

ORGANIZADORA:  
Flávia M. Dalla Nora

# Compostos Bioativos

## e suas aplicações



# Compostos Bioativos e suas Aplicações

---

Flávia Michelon Dalla Nora  
(Organizadora)

Canoas  
2021



## **Compostos Bioativos e suas Aplicações**

© 2021 Mérida Publishers

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4>

### **Organizadora**

Flávia Michelin Dalla Nora

### **Adaptação da capa e desenho gráfico**

Luis Miguel Guzmán

### **Foto da capa**

shutterstock.com



Canoas - RS - Brasil

[contact@meridapublishers.com](mailto:contact@meridapublishers.com)

[www.meridapublishers.com](http://www.meridapublishers.com)

Todos os direitos autorais pertencem a Mérida Publishers. A reprodução total ou parcial dos trabalhos publicados, é permitida desde que sejam atribuídos créditos aos autores.

#### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

C737 Compostos bioativos e suas aplicações [livro eletrônico] /  
Organizadora Flávia Michelin Dalla Nora. – Canoas, RS: Mérida  
Publishers, 2021.

Formato: PDF  
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
Modo de acesso: World Wide Web  
Inclui bibliografia  
ISBN 978-65-994457-7-4

1. Antioxidantes. 2. Bioquímica. 3. Bioativos. I. Nora, Flávia  
Michelin Dalla.

CDD 613.286

**Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422**

## Prefácio

Avanços consideráveis em relação ao estudo de Compostos Bioativos e suas possíveis aplicações vêm se destacando nos últimos anos. O interesse por estudos nesta área justifica-se pelo elevado potencial frente aos aspectos nutricionais e fisiológicos que estes compostos desempenham nos seres vivos. Neste contexto, o uso destes compostos na alimentação é mundialmente reconhecido como sendo benéfico à saúde, reduzindo o risco de várias doenças em virtude principalmente das reconhecidas atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas. Sendo assim, estudos que buscam novas aplicações de Compostos Bioativos em alimentos cresce a cada ano.

Neste sentido, esta obra tem intenção de trazer informações atualizados sobre estudos acerca de Compostos Bioativos e suas aplicações em relação a saúde e alimentação. Nesta obra estão presentes trabalhos científicos e também trabalhos de revisão, os quais abordam temas atuais e de grande relevância na área. Trata-se de um livro online que busca trazer uma visão interdisciplinar, contemplando diversas áreas, tais como a de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Engenharia de Alimentos, Nutrição, Química de Alimentos, Química, Farmácia, Gastronomia, dentre outras.

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Flávia Michelin Dalla Nora  
Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS, Brasil.

## Índice

### **CAPÍTULO 1 ..... 8**

#### **Extração de pigmentos bioativos do caule de beterraba vermelha e estudo de sua estabilidade**

Cassandra de Deus, Simara Somacal, Thaiane Marques da Silva, Eduardo Jacob Lopes, Leila Queiroz Zepka, Cristiano Menezes

### **CAPÍTULO 2 ..... 19**

#### **Efeitos inibitórios das antocianinas sobre a absorção de amido e triglicerídeos: uma revisão**

Tamires Barlati Vieira da Silva, Tatiane Francielli Vieira, Adelar Bracht, Rosane Marina Peralta

### **CAPÍTULO 3 ..... 50**

#### **Potencial ação do phloretin no controle glicêmico do diabetes: uma revisão**

Thalita Faleiros Demito Santos, Gustavo Henrique Souza, Jurandir Fernando Comar, Livia Bracht, Rosane Marina Peralta, Adelar Bracht, Anacharis Babeto de Sá-Nakanishi

### **CAPÍTULO 4 ..... 71**

#### **$\beta$ -glucanas e seus benefícios para a saúde intestinal**

Hâmara Milaneze de Souza, Cecilia Valente Rodrigues Truite, Tiele Carina de Oliveira Delani, Graciete Matioli

### **CAPÍTULO 5 ..... 94**

#### **Framboesa: principais compostos bioativos e propriedades nutracêuticas**

Cintia dos Santos Moser, Felipe Tecchio Borsoi, Aniela Pinto Kempka, Margarete Dulce Bagatini

### **CAPÍTULO 6 ..... 132**

#### **Sulfato de condroitina: obtenção a partir de resíduos das agroindústrias e seus benefícios para a saúde humana**

Cecilia Valente Rodrigues Truite, Hâmara Milaneze de Souza, Tiele Carina de Oliveira Delani, Graciete Matioli

**CAPÍTULO 7 ..... 157**

**Compostos Bioativos e Saúde da Mulher: Revisão de Literatura**

Caryna Eurich Mazur, Anderson Matheus Oliveira Haas Verdi, Elis Regina Ramos, Regiane Ogliari, Stephane Janaina de Moura Escobar

**CAPÍTULO 8 ..... 190**

**Óleo de Coco: características e aplicações fisiológicas**

Keli Daiane Camargo Rocha, Marcela Santos Ferreira, Carlos Eduardo Rocha Garcia

**CAPÍTULO 9 ..... 208**

**Benefícios dos compostos bioativos encontrados em resíduos agroindustriais utilizados na alimentação animal**

Bruna Nichelle Lucas, Andressa Inês Schu, Flávia Michelin Dalla Nora

**CAPÍTULO 10 ..... 226**

**Bioativos de plantas do cerrado na alimentação de peixes ornamentais**

Claucia Aparecida Honorato, Larissa Selini Dorce, Henrique Momo Ziemniczak, Frederico Antonio Basmage Vasconcelos, Silvia Prestes dos Santos

**CAPÍTULO 11 ..... 237**

**Potencialidades do Jatobá (*Hymenaea courbaril* L.) e de seus biorresíduos**

Isabela Silva de Oliveira, Tamires Barlati Vieira da Silva, Weriky Fernando dos Santos Queiroz, Beatriz Vieira Lima, Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara, Ariana Ferrari, Rosane Marina Peralta, Rúbia Carvalho Gomes Corrêa

**CAPÍTULO 12 ..... 252**

**Adição de compostos bioativos em embalagens alimentícias ativas e inteligentes: tendências, avanços e desafios**

Marieli Rosseto, Cesar Vinicius Tonicilli Riguetto, Aline Dettmer, Raquel Aparecida Loss, Ionara Regina Pizzutti, Neila Silvia Pereira Dos Santos Richards

**CAPÍTULO 13 ..... 281**

**A utilização de compostos bioativos em Embalagens Ativas como uma estratégia sustentável**

Francine Novack Victoria

**CAPÍTULO 14..... 299**

**Aplicações biotecnológicas e terapêuticas de *Euphorbia* spp.: uma revisão sobre as descobertas dos últimos cinco anos**

Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara, Beatriz Vieira Lima, Weriky Fernando dos Santos Queiroz, Graciene de Souza Bido, José Eduardo Gonçalves, Rosane Marina Peralta, Rúbia Carvalho Gomes Corrêa

**CAPÍTULO 15..... 321**

**Compostos Bioativos em Frutas Brasileiras: uma revisão**

Annecler Rech de Marins, Alessandra Marjorie de Oliveira, Rafaela Lanças Gomes, Andresa Carla Feihmann, Raquel Guttierres Gomes

**CAPÍTULO 16..... 361**

**Aplicações Biológicas do Ácido Gama-Linolênico**

Marcela Santos Ferreira, Keli Daiane Camargo Rocha, Carlos Eduardo Rocha Garcia

---

## Extração de pigmentos bioativos do caule de beterraba vermelha e estudo de sua estabilidade

Cassandra de Deus, Simara Somacal, Thaiane Marques da Silva, Eduardo Jacob Lopes, Leila Queiroz Zepka, Cristiano Menezes

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c1>

### Resumo

A beterraba é um vegetal comumente consumido e que apresenta em sua estrutura fisiológica partes aéreas (fora do solo) que não são utilizadas na alimentação humana, no entanto denotam de uma vasta quantidade de compostos bioativos de interesse. Nesse sentido, esse estudo teve como premissa investigar a extração de compostos pigmentados do caule da beterraba vermelha, a fim de avaliar sua estabilidade em diferentes condições de armazenamento. Para esse fim, utilizou-se de uma extração com água aquecida a 60°C para elevar a eficiência do processo de extração. Dentre as temperaturas de armazenamento testadas (25°C, 8°C e -18°C), o congelamento (-18°C) foi a condição que melhor protegeu os pigmentos avermelhados, seguido da refrigeração, que auxiliou no atraso da degradação. Já a temperatura de 25°C foi a que mais se observou a perda da coloração do extrato, onde ao iniciar os testes apresentaram pigmentação avermelhada e após seis dias de análises ocorreu degradação da cor passado a um marrom/amarelado. Considerando os resultados obtidos nesse estudo, concluiu-se que a extração de betalaínas do caule de beterraba foi eficiente, pois, apesar da utilização de técnicas naturais e o reaproveitamento de resíduos de alimentos, os resultados obtidos alcançaram superioridade ao esperado, consideração a matéria prima utilizada e a metodologia aplicada. Com isso, expande-se as possibilidades de utilizar matérias não convencionais para extrair pigmentos avermelhados, além de impactar diretamente na redução de poluentes no ecossistema.

**Palavras-chave:** Betalaínas, bioativos, degradação, subprodutos, reaproveitamento.

## 1. Introdução

A beterraba é um tubérculo mundialmente conhecido e consumido, com grandes benefícios à saúde comprovados (CHHIKARA *et al.*, 2019; Bahrami *et al.*, 2021). Possui uma composição rica em nutrientes e minerais, além de uma gama de compostos bioativos que corroboram com a melhora da saúde do consumidor (CARRILLO *et al.*, 2019). A beterraba fisiologicamente é composta por raiz que é a parte comercializada e comestível, além de caule e folhas que acabam sendo um rejeito comercial, pois em sua maioria são destinados à alimentação animal ou utilizado como fertilizante orgânico (CHHIKARA *et al.*, 2019; ZIN, MÁRKI e BÁNVÖLGYI, 2020). No entanto, o caule da beterraba é uma parte do vegetal em que há uma gama de compostos bioativos de extrema importância para promoção da saúde, além do grande potencial tecnológico aplicável (GALANAKIS, 2012). O caule desse vegetal é rico em betalaínas, pigmento responsável pela coloração vermelho-violeta da beterraba, sendo também apresentada com a coloração amarelo/alaranjado em outras plantas do reino vegetal (GUERRERO-RUBIO *et al.*, 2020; DELGADO, JIMÉNEZ & LÓPEZ, 2000). Esse composto restrito a poucas espécies é sintetizado pelo ácido betalâmico derivado de aminoácidos como a tirosina, assim promovem uma solubilidade singular às betalaínas (MIGUEL, 2018; TOSSI *et al.*, 2021). Como consequência dessas características fundamentais, os compostos pigmentados do caule da beterraba são de fácil extração com água, utilizando técnicas simples e que são benevolentes ao ecossistema, além de facilitar a aplicação em alimentos.

Assim, o emprego da água para a extração de compostos solúveis é eficiente, porém quando se faz uma elevação da temperatura desse meio aquoso para a obtenção de betalaínas, observa-se uma maior eficiência no processo (NIRMAL, MEREDDY e MAQSOOD, 2021). Portanto, esse estudo tem como objetivo principal, promover a extração de betalaínas do caule de beterraba utilizando tecnologias limpas e seguras, a fim de facilitar a aplicação em processos alimentícios.

## 2. Materiais e métodos

### 2.1. Preparo do extrato

O extrato do caule de beterraba vermelha foi obtido seguindo a metodologia de Omae *et al.* (2017), onde foi feita a separação manualmente dos caules seguida de higienização com NaClO 2% (hipoclorito de sódio), posteriormente liofilizado por 24h, triturado em moinho de facas, em seguida o pó obtido foi congelado (-18°C) até o momento das análises. O extrato foi preparado na proporção 1:40 (m/v) com água destilada a uma temperatura de 60°C com uma agitação contínua por 20 segundos, na sequência, o extrato foi centrifugado sob refrigeração na condição de 4320 x g, 10°C por 15 minutos, por fim, o sobrenadante foi coletado e filtrado sob vácuo em papel filtro qualitativo (80 g m<sup>-1</sup>), e o processo de extração repetiu-se por mais 3 vezes para máxima extração dos pigmentos do pó. Cada fração do extrato foi quantificada, a fim de determinar a necessidade desse processo.

### 2.2. Avaliação da degradação do extrato

Foram separadas alíquotas do extrato (primeira fração) e armazenadas em três diferentes temperaturas simulando um acondicionamento em ambiente (25°C), refrigeração (8°C) e congelamento (-18°C), ambas ao abrigo da luz. A quantificação total de betalaínas do extrato do caule de beterraba foi realizada seguindo o item 2.3 por 7 dias consecutivos.

### 2.3. Quantificação de Betalaínas totais

As betalaínas foram analisadas durante as extrações, por meio de leituras em espectrômetro em comprimentos de onda em 537 nm e 600 nm, assim as absorbâncias obtidas foram aplicadas em uma equação para calcular quantitativamente o teor de betalaínas totais presentes no extrato. Para analisar as betalaínas foi seguida a metodologia sugerida por (Herbach, Stintzing e Carle, 2004), onde a amostra foi diluída com solvente extrator (água) e quantificada em espectrofotômetro UV/VIS (Agilent 8453 UV-visible spectrophotometer), sendo calculada a partir da equação 1.

$$\text{Betalaínas totais (mg/L)} = \frac{A \times DF \times MW \times 1000}{E \times L} \quad \text{Equação 1}$$

Onde  $A$  é a absorção máxima a 536 nm, corrigida por absorção a 600 nm,  $DF$  é o fator de diluição,  $MW$  representa a massa molar de betanina ( $550 \text{ g mol}^{-1}$ ),  $E$  é a absorção molar ( $60.000 \text{ L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) e  $L$  é o comprimento do caminho óptico (cm).

## 2.4. Análise estatística

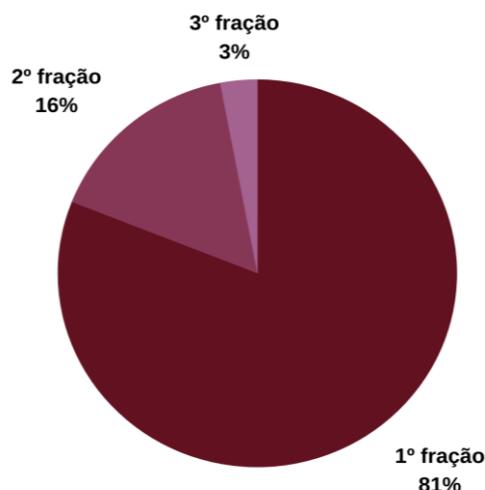
Os testes foram realizados em triplicatas e os resultados foram avaliados por análise de variância (ANOVA), e as médias foram comparadas por teste de Tukey, considerando o nível de significância a 5% ( $p < 0,05$ ).

## 3. Resultados e discussão

### 3.1. Extração de betalaínas

As frações extraídas do caule de beterraba vermelhas com água a  $60^\circ\text{C}$  é expressa na figura 1. A etapa da extração que mais revela a diluição das betalaínas ao meio aquoso é a primeira, com 81% dos compostos pigmentados extraídos, seguida da segunda fração com 16% e na terceira fração com 3%. Esse resultado revela que, extrair mais de uma vez nesse caso não se faz necessário, pois levando em consideração o tempo de extração requeridas, a primeira fração já disponibiliza mais de 80% dos pigmentos de interesse.

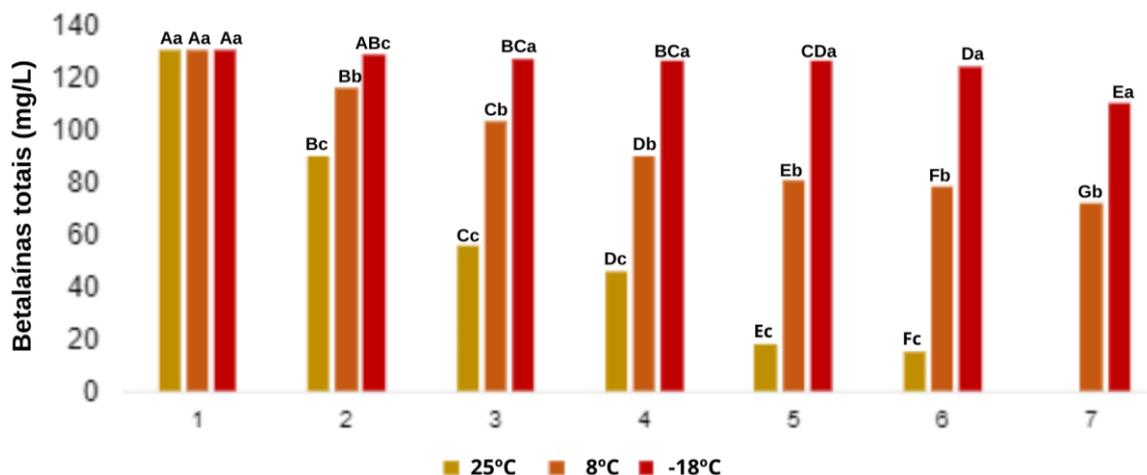
Para um fim de aplicação em alimentos, a redução de tempo e de processos é interessante, pois possibilita ampliar as oportunidades de inserir novos ingredientes com baixo valor comercial em linha de produção industrial, assim há uma redução do desperdício de alimentos e ampliação da gama de produtos que promovam maior qualidade de vida a população. Os pigmentos extraídos do caule de beterraba podem ser inseridos em produtos como biscoitos, geleias, doces, vinho, batatas fritas, pós, bebida, sorvete e iogurte (Lisiecka, Wójtowicz, 2021; Wang *et al.*, 2020; Dhiman *et al.*, 2021; CHHIKARA *et al.*, 2019; Araújo *et al.*, 2021) a fim de enriquecer com saudabilidade esses produtos através das betalaínas e os compostos bioativos presentes, e por consequência contribuir com a cor (avermelhada) atrativa ao produto.



**Figura 1.** Frações da extração exaustiva do caule de beterraba vermelha.

### 3.2. Avaliação do extrato do caule de beterraba vermelha

O extrato do caule de beterraba foi avaliado e os resultados foram expressos na figura 2 e 3. Dentre as condições avaliadas a que melhor preservou e manteve a cor do pigmento foi a amostra congelada (-18°C). A operação de congelamento é caracterizada por paralisar as reações químicas que possam ocorrer na amostra, além de impedir a ação nociva do oxigênio sobre o extrato. No mesmo sentido, temperaturas mais baixas como a de refrigeração (8°) contribuem para desacelerar a degradação do pigmento natural do caule de beterraba como foi observado nessa condição, assim proporcionou uma menor intensidade na perda da coloração avermelhada (Araújo *et al.*, 2021; Güneşer, 2016). Em contrapartida a temperatura de 25°C foi a que mais acelerou a degradação do extrato, onde foi notável a degradação total no 7º dia de análises.

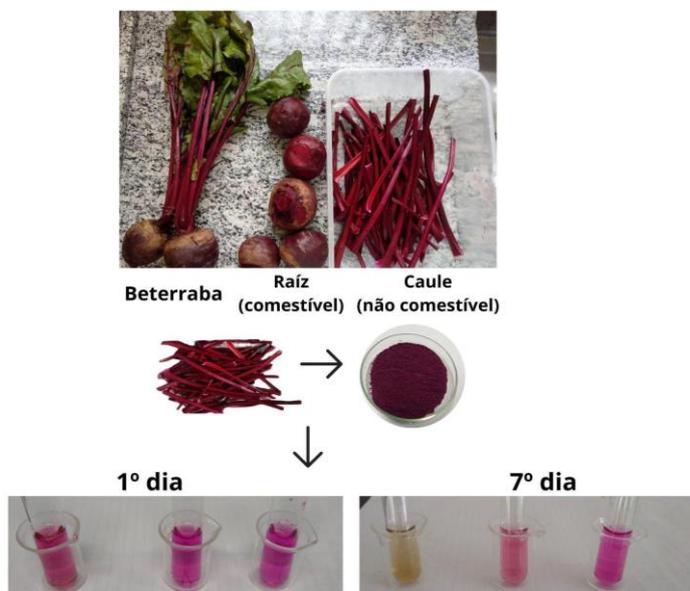


Médias seguidas pelas mesmas letras maiúsculas na coluna e minúsculas na linha não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey a 5% significado. Médias obtidas em triplicatas.

**Figura 2.** Degradação de pigmento do caule de beterraba vermelha ao longo de 7 dias.

Essa veloz degradação nos últimos dias do extrato acondicionado em 25°C foi possível ser visualizada na figura 3, onde se compara o pigmento no início e fim dos testes. Nota-se que ao iniciar, os extratos estavam com uma cor avermelhada intensa e ao término das análises a intensidade de cor foi diminuindo em 8°C ou degradando próximo da totalmente no caso da temperatura de 25°C, transformando a cor avermelhada em uma tonalidade de marrom/amarelado. A degradação observada neste estudo já foi evidenciada por Yang *et al* (2021), onde realizou uma tentativa de reduzir a degradação de pigmentos avermelhados misturando betalaínas e antocianinas, em contrapartida, obteve uma acelerada degradação das betalaínas característica de primeira ordem. Resultado semelhante, também obteve Kaimainen *et al* (2015) ao estudar a estabilidade das betalaínas, onde evidencia uma relação entre o aumento da temperatura de estocagem com a rápida degradação do pigmento. Esse processo de degradação que ocorre nas betalaína já foi elucidado inicialmente por Schwartz & Von Elbe (1983) e revalidado por Herbach, Stintzing e Carle (2004), onde descrevem as reações de isomerização seguida de descarboxilação no C15 e C17 respectivamente.

Essas reações químicas causam mudanças no comprimento de onda das betalaínas, deslocando o hipsocrômico de absorção (538 nm para 505 nm) alterando assim a coloração vermelha para laranja-avermelhada. Posteriormente, descreve-se reações de desidrogenação em betanina e isobetanina causando degradações mais acentuadas na coloração (laranja-avermelhada para amarelo) e por fim, ocorre o rompimento das estruturas químicas das moléculas (processo de clivagem) em ambos pigmentos resultando uma coloração amarelo brilhante ou a perda total da coloração (Herbach, Stintzing e Carle, 2006).



**Figura 3.** Beterraba vermelha, repartição e degradação da cor.

Tendo em vista que as temperaturas elevadas já são comprovadas como favoráveis para aceleração das reações químicas (Garcia-Barrera *et al.*, 1998; Roy *et al.*, 2004), estratégias para travar a degradação além do congelamento, devem ser exploradas, tendo previamente já diagnosticadas influência direta do pH, atividade de água e oxigênio. Assim, almeja-se promover uma barreira a iminente degradação desse pigmento, pois observa-se que a gama de produtos alimentícios armazenados em temperatura de 25°C é superior às demais (8°C, -18°C), dispendo de um baixo custo de estocagem e logística, além de resultar em um produto economicamente viável.

#### 4. Conclusão

A matéria-prima utilizada se mostrou rica em pigmentos solúveis em água com grande potencial para extração, utilizando tecnologias limpas e sem agredir o meio ambiente. A pesquisa revelou que o extrato do caule de beterraba é uma alternativa viável, contudo, mais estudos são necessários visando preservar com maior eficiência os compostos pigmentados em temperaturas de 25°C e 8°C, pois vislumbra-se a aplicação desse extrato colorido na indústria de alimentos como uma forma de agregar saúde, facilitar a entrada de novos ingredientes ao mercado, além de um maior aproveitamento de resíduos agroindustriais, assim, diminuimos os impactos ao meio ambiente e aumentamos o aproveitamento de alimentos. A aplicação em alimentos do extrato do caule de beterraba vermelha deve ser estudada, a fim de avaliar a estabilidade e a bioacessibilidade desse pigmento no produto testado. A utilização de tecnologia alternativas para a proteção desses pigmentos é de extrema importância, portanto, sugere-se o estudo da microencapsulação desses compostos, assim levaremos ao mercado promissora alternativas para mantê-los viáveis, evitando a degradação e facilitando a aplicação em matrizes alimentícias.

#### 5. Referências

- ARAÚJO, F. Fernandes *et al.* Underutilized plants of the Cactaceae family: Nutritional aspects and technological applications. **Food Chemistry**, v. 362, p. 130196, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130196>.
- BAHRAMI, L. Sadat *et al.* The effect of beetroot inorganic nitrate supplementation on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-regression of randomized controlled trialsNitric Oxide. **Biology and Chemistry**. v. 115, p. 8-22, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2021.06.002>.
- CARRILLO, C. *et al.* Organic versus conventional beetroot. Bioactive compounds and antioxidant properties. **LWT**, v. 116, p. 108552, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108552>.
- CHHIKARA, N. *et al.* Bioactive compounds of beetroot and utilization in food processing industry: A critical review. **Food Chemistry**, v. 272, p. 192-200, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.08.022>.

DELGADO, F. Vargas; Jiménez, A. R; López, O, Paredes. Natural pigments: Carotenoids, anthocyanins, and betalains - Characteristics, biosynthesis, processing, and stability. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 40, p. 173-289, 2000. <https://doi.org/10.1080/10408690091189257>.

DHIMAN, Atul. *et al.* Status of beetroot processing and processed products: Thermal and emerging technologies intervention. **Trends in Food Science and Technology**, v. 114, p. 443-458, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.05.042>.

GALANAKIS, C. M. Recovery of high added-value components from food wastes: Conventional, emerging technologies and commercialized applications. **Trends in Food Science and Technology**, v. 26, p. 68-87, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2012.03.003>.

GARCIA-BARRERA, F. A; Reynoso, C. R; Mejia, E. G. Estabilidad de las betalainas extraídas del garambullo (*Myrtillocactus geometrizans*). **Food Science and Technology International**, v. 4, p. 115-120, 1998. <https://doi.org/10.1177/108201329800400206>.

GUERRERO-RUBIO, M. A. *et al.* Light Emission in Betalains: From Fluorescent Flowers to Biotechnological Applications. **Trends in Plant Science**, v. 25, p. 159-175, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2019.11.001>.

GÜNEŞER, Onur. Pigment and color stability of beetroot betalains in cow milk during thermal treatment. **Food Chemistry**, v. 196, p. 220–227, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.033>.

HERBACH, M. Kirsten; Stintzing, C. Florian; Carle, Reinhold. Thermal degradation of betacyanins in juices from purple pitaya [*Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose] monitored by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric analyses. **European Food Research and Technology**, v. 219, p. 377-385, 2004. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00217-004-0948-8>.

HERBACH, K. M.; Stintzing, F. C.; Carle, R. Betalain stability and degradation - Structural and chromatic aspects. **Journal of Food Science**, v. 71, p. 41-50, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2006.00022.x>.

KAIMAINEN, M. *et al.* Consumer acceptance and stability of spray dried betanin in model juices. **Food Chemistry**, v. 187, p. 398–406, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.04.064>.

LISIECKA, Katarzyna; WÓJTOWICZ, Agnieszka. Effect of fresh beetroot application and processing conditions on some quality features of new type of potato-based snacks. **LWT**, v. 141, p. 110919, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.110919>.

MIGUEL, Maria Graça. Betalains in some species of the amaranthaceae family: A review. **Antioxidants**, v7, p. 53, 2018. <https://doi.org/10.3390/antiox7040053>.

NIRMAL, N. Prakash; MEREDDY, Ram.; MAQSOOD, Sajid. Recent developments in emerging technologies for beetroot pigment extraction and its food applications. **Food Chemistry**, v. 356, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129611>.

OMAE, J. Mayuri *et al.* Beetroot extract encapsulated in inulin: Storage stability and incorporation in sorbet. **Chemical Engineering Transactions**, v. 57, p. 1843–1848, 2017. <https://doi.org/10.3303/CET1757308>.

ROY, Kakali, *et al.* The use of a natural colorant based on betalain in the manufacture of sweet products in India. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 39, p.1087-1091, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2004.00879.x>.

SCHWARTZ, J & Von Elbe, J. Identification of betanin degradation products. **Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung**, v. 176, n. 6, p. 448–453, 1983. <https://doi.org/10.1007/BF01042560>.

TOSSI, E. Vanessa *et al.* Casting light on the pathway to betalain biosynthesis: A review. **Environmental and Experimental Botany**, v. 186, p. 104-464, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2021.104464>.

WANG, Tao. *et al.* Stability of bioactive compounds and in vitro gastrointestinal digestion of red beetroot jam: Effect of processing and storage. **Food Bioscience**, v. 38, p. 100788, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100788>.

ZIN, M. Moh.; Márki, E.; Bánvölgyi, S. Evaluation of reverse osmosis membranes in concentration of beetroot peel extract. **Periodica Polytechnica**

**Chemical Engineering**, v. 64, n. 3, p. 340–348, 2020.  
<https://doi.org/10.3311/PPch.15040>.

## 6. Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o suporte da Universidade Federal de Santa Maria e apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## Autores

Cassandra de Deus, Simara Somacal, Thaianne Marques da Silva, Eduardo Jacob-Lopes, Leila Queiroz Zepka, Cristiano Menezes\*

Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria Endereço: Av. Roraima, 1000, CEP 97105-900, Santa Maria/RS, Brasil.

\* Autor para correspondência: [cristiano.ufsm@gmail.com](mailto:cristiano.ufsm@gmail.com)

---

## Efeitos inibitórios das antocianinas sobre a absorção de amido e triglicerídeos: uma revisão

Tamires Barlati Vieira da Silva, Tatiane Francielli Vieira, Adelar Bracht, Rosane Marina Peralta

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c2>

### Resumo

As antocianinas são compostos fenólicos, pertencentes à família dos flavonoides, normalmente encontrados em flores, frutos e tubérculos de coloração vermelha, roxa e azul. Tem sido proposto que o consumo regular das antocianinas reduz o risco de desenvolvimento de várias doenças, como aterosclerose, dislipidemias e diabetes, com consequentes benefícios potenciais para a saúde. O retardo da digestão de materiais amiláceos e dissacarídeos pela inibição das amilases (salivar e pancreática) e alfa-glucosidases intestinais pode ser considerada como uma abordagem terapêutica adequada para controlar a hiperglicemia pós-prandial em pré-diabetes. Da mesma forma, pode-se considerar o retardo da absorção dos ácidos graxos provenientes dos triglicerídeos da dieta em virtude da inibição da lipase pancreática ou de outra etapa do processo de absorção, que é bastante complexo, como uma abordagem terapêutica para controlar dislipidemias. Esta revisão tem como objetivo compilar e discutir recentes evidências da inibição de amilases e lipases pelas diferentes antocianinas, bem como comparar métodos *in vitro* e *in vivo* utilizados na avaliação destes fenômenos.

**Palavras-chave:** amido, amilases, antocianinas, enzimas digestivas, lipases, triglicerídeos.

### 1. Introdução

A obesidade e o diabetes são problemas de saúde pública mundial, com custos sociais incalculáveis (GAMBOA-GÓMEZ *et al.*, 2015). Muitos medicamentos têm sido utilizados para controlar tanto a obesidade quanto o diabetes ao longo dos anos. Uma das abordagens farmacológicas para o

controle da obesidade e do diabetes é a utilização de inibidores das enzimas digestivas, amilases e  $\alpha$ -glucosidase intestinal e lipase pancreática (BIALECKA-FLORJANCZYK *et al.*, 2018; RÍOS; FRANCINI; SCHINELLA, 2015).

As  $\alpha$ -1,4-glucan-4-glucanoidrolases (EC 3.2.1.1.) são enzimas pertencentes à família 13 das glicosídeo-hidrolases (GH), encontradas na saliva e no suco pancreático e conhecidas pelo nome comum de  $\alpha$ -amilases (DASTJERDI; NAMJOYAN; AZEMI, 2015; PROENÇA *et al.*, 2019). Nos seres humanos, as  $\alpha$ -amilases são produzidas principalmente no pâncreas e nas glândulas salivares. As  $\alpha$ -amilases salivar e pancreática humana, junto com as glucosidases intestinais, promovem a digestão dos materiais amiláceos, hidrolisando as ligações  $\alpha$ -1,4-glicosídicas de polímeros como amido, amilose, amilopectina, glicogênio e vários maltooligossacarídeos (SANTOS; FREITAS; FERNANDES, 2018; SUN; WARREN; GIDLEY, 2019). O retardo da absorção de glicose pela inibição da  $\alpha$ -amilase e da  $\alpha$ -glucosidase no trato digestivo tem sido sugerido como uma abordagem terapêutica para o diabetes tipo 2 e como uma estratégia de combate ao sobrepeso e à obesidade.

A lipase humana (EC 3.1.1.3) pertence a um grupo de enzimas que inclui lipases pancreáticas, endoteliais, hepáticas e outras lipases lipoproteicas que possuem semelhança estrutural. As lipases pancreáticas são enzimas exócrinas do suco pancreático, essenciais para a digestão de gorduras alimentares no lúmen intestinal, desempenhando um papel fundamental na decomposição dos triglicerídeos dietéticos em ácidos graxos livres circulantes e monoacilgliceróis (RAJAN; PALANISWAMY; MOHANKUMAR, 2020; SEYEDAN *et al.*, 2015). Por ser responsável pela hidrólise dos triglicerídeos, a lipase pancreática contribui para que a gordura proveniente da dieta seja absorvida pelas células intestinais. Sua inibição pode auxiliar no controle da absorção de triglicerídeos no intestino, sendo então eficaz no combate ao sobrepeso e à obesidade (FABRONI *et al.*, 2016; RAJAN; PALANISWAMY; MOHANKUMAR, 2020).

Inibidores das enzimas envolvidas na digestão do amido como a acarbose, miglitol e voglibose são amplamente utilizados como drogas orais para controlar a glicemia, pois diminuem a hiperglicemia pós-prandial o que também atenua a secreção de insulina. Embora apresentem um bom perfil de

segurança, efeitos adversos gastrointestinais podem limitar a adesão a longo prazo à terapia (NEUSER *et al.*, 2005).

No caso das lipases pancreáticas o inibidor clássico é o orlistat (tetraidrolipstatina). O composto, um derivado sintético da lipstatina, produzido naturalmente por *Streptomyces toxytricini*, é um inibidor potente, específico e irreversível tanto das lipases pancreáticas como gástricas (HADVÁRY; LENGSELD; WOLFER, 1988). Sua atividade é exercida através da formação de uma ligação covalente com o sítio ativo das lipases gástricas e pancreáticas no lúmen do trato gastrointestinal. Essa ação evita que essas enzimas hidrolisem a gordura alimentar (na forma de triglicerídeos) em ácidos graxos livres absorvíveis e monogliceróis, sendo os triglicerídeos não digeridos eliminados pela via fecal (HADVÁRY *et al.*, 1991). Contudo, assim como para os inibidores das glucosidases, o uso contínuo e prolongado do orlistat causa efeitos colaterais acentuados, como desconforto gastrointestinal, flatulência, cólicas abdominais e diarreia (AWOSIKA; ALUKO, 2019; GUTIÉRREZ-GRIJALVA *et al.*, 2019).

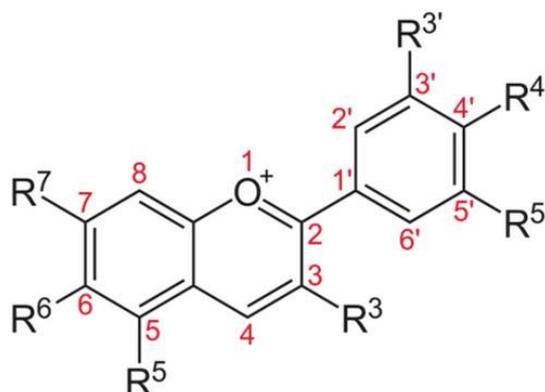
Compostos naturais presentes na alimentação têm sido explorados como potenciais ferramentas seguras no tratamento da obesidade e do diabetes. Alimentos ricos em compostos fenólicos da dieta têm atraído muito interesse devido às suas propriedades biológicas benéficas, que podem desempenhar um papel importante na manutenção da saúde humana. Diversos estudos têm demonstrado que extratos vegetais ricos em ácidos fenólicos, flavonoides e antocianinas exercem efeitos inibitórios sobre as lipases e amilases e poderiam, em tese, ser utilizados para reduzir a absorção de lipídeos e carboidratos complexos (CHIOU *et al.*, 2018). As antocianinas são excelentes opções para serem utilizadas como adjuvantes no controle da obesidade e do diabetes tipo 2, uma vez que, além das potenciais atividades inibidoras de lipases e amilases, apresentam consideráveis capacidades antioxidantes e anti-inflamatórias (FALLAH; SARMAST; JAFARI, 2020; LUNA-VITAL *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).

O presente capítulo tem como objetivo fornecer uma contribuição atualizada, ampla e crítica sobre a ação inibitória das antocianinas sobre a absorção do amido e dos triglicerídeos, como resultado, principalmente, de sua capacidade em inibir as enzimas digestivas amilases e lipases. Estudos *in vitro*

e *in vivo* foram considerados. Para a seleção dos artigos científicos, foram utilizadas as bases de dados Science Direct, Pubmed e Web of Science considerando preferencialmente os artigos publicados nos últimos 5 anos (2016-2020). Os termos de busca foram “inibidores de amilase” (*amylase inhibitors*) em associação com antocianinas (*anthocyanins*) e “inibidores de lipase” (*lipase inhibitors*) em associação com antocianinas (*anthocyanins*).

## 2. Antocianinas

As antocianinas são compostos fenólicos pertencentes à família dos flavonóides, normalmente encontradas em flores, frutos e tubérculos de coloração vermelha, roxa e azul. Estes compostos têm sido utilizados nas indústrias de alimentos, normalmente como corantes, e na medicina popular, devido aos seus efeitos benéficos. Sua estabilidade varia com sua estrutura e é dependente do pH, da luz e da temperatura (KHOO *et al.*, 2017; LÓPEZ *et al.*, 2019). Sua estrutura molecular geral está mostrada na Figura 1.



**Figura 1.** Estrutura básica das antocianinas. Fonte: KHOO *et al.* ( 2017).

Estes compostos aparecem frequentemente conjugados a açúcares (glicosídeos) que por sua vez podem estar acilados (antocianinas aciladas) (KHOO *et al.*, 2017). Quando encontrados em sua forma genuína (aglicona), são conhecidos como antocianidinas, sendo agrupadas em 3-hidroxi-antocianidinas, 3-desoxi-antocianidinas e antocianidinas O-metiladas (CELLI, TAN, SELIG, 2019; KHOO *et al.*, 2017).

Existem mais de 500 tipos de antocianinas na natureza, mas somente 23 agliconas (antocianidinas) são conhecidas, das quais apenas 6 são onipresentes, sendo essas: cianidina, delphinidina, petunidina, peonidina, pelargonidina e malvidina. Elas diferem entre si principalmente pelo número de grupos hidroxila, conforme ilustra a Tabela 1, que relaciona os diferentes grupos R e R' de cada antocianidina. As antocianinas diferem pela natureza e número de açúcares em sua estrutura (ligados aos grupos OH), pelos carboxilatos alifáticos ou aromáticos ligados aos açúcares e pelas posições dessas ligações (ALI; ALMAGRIBI; AL-RASHIDI, 2016; SUI; ZHANG; ZHOU, 2016).

**Tabela 1.** As seis principais antocianidinas encontradas em plantas com os grupos passíveis de substituição para formar as antocianinas (ver detalhes no texto).

Antocianidinas	Padrão de substituição						
	R3	R5	R6	R7	R3'	R4'	R5'
Cianidina	OH	OH	H	OH	OH	OH	H
Delfinidina	OH	OH	H	OH	OH	OH	OH
Peonidina	OH	OH	H	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	H
Pelargonidina	OH	OH	H	OH	H	OH	H
Petunidina	OH	OH	H	OH	OH	OH	OCH <sub>3</sub>
Malvidina	OH	OH	H	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>

Fonte: KHOO *et al.* (2017).

## 2.1. Fontes de antocianinas

As antocianinas perfazem grande parte dos pigmentos solúveis em água que conferem cores vermelha, azul e roxa às plantas, flores, frutas, vegetais e resíduos provenientes de frutas e vegetais, como casca e bagaço (GUO; XIA, 2018; LIU *et al.*, 2018; RODRIGUEZ-AMAYA, 2019). Elas estão presentes principalmente em chás; frutas como maçãs, uvas, ameixas, morangos, mirtilos e amoras; legumes como repolho roxo, cebola roxa e berinjela; e bebidas como vinho tinto e suco de uva (GUVEN; ARICI; SIMSEK, 2019; KENT *et al.*, 2017).

A variedade na composição em antocianinas dos alimentos está relacionada com cultivar/variedade, maturação, práticas de cultivo, localização das plantações, diferenças climáticas, processamento e armazenamento. Entre outros fatores, que também podem afetar a cor e a estabilidade das antocianinas, estas moléculas podem ser afetadas por temperatura, pH, luz, oxigênio, enzimas, íons metálicos, outros flavonóides e fenólicos, ácido ascórbico, açúcares e sulfitos (RODRIGUEZ-AMAYA, 2019). Na Figura 2 podemos observar alguns exemplos de alimentos que possuem alto teor de antocianinas.



**Figura 2.** Alimentos ricos em antocianinas. Fonte: Autoria própria.

Além das partes comestíveis das plantas, a recuperação de compostos bioativos, incluindo as antocianinas, a partir de resíduos e subprodutos industriais (partes não comestíveis) vem atraindo cada vez mais interesse de diversas indústrias, no âmbito de uma ótica de aproveitamento total e recuperação de compostos de alto valor agregado, com eficiência e sustentabilidade (BARBA *et al.*, 2016; YAMASHITA *et al.*, 2017). Após a extração desses compostos dos resíduos, eles podem ser aplicados como enriquecimento em produtos alimentícios, aprimorando suas propriedades

sensoriais, melhorando seu valor nutricional e os benefícios à saúde (MALIK; ERGINKAYA, ERTEN, 2019).

## **2.2. Antocianinas como inibidores de enzimas digestivas**

### **2.2.1. Antocianinas como inibidoras de amilases**

Diversos estudos experimentais descrevem o efeito antidiabético das antocianinas, apontando-as como compostos promissores, e dentre tais estudos, a maioria parte do princípio de que as antocianinas agem inibindo as enzimas digestivas de carboidratos, como a  $\alpha$ -amilase e a  $\alpha$ -glucosidase (GOWD; JIA; CHEN, 2017).

Esta atribuição não deixa de ter alguma incerteza, no entanto, já que normalmente extratos de frutas e flores são investigados. Estes extratos contêm vários compostos fenólicos, o que dificulta a atribuição da atividade inibidora a apenas um determinado composto (GOWD; JIA; CHEN, 2017).

Na Tabela 2 são descritos resumidamente estudos que evidenciam a associação das antocianinas com a inibição de enzimas, tais como  $\alpha$ -amilases e  $\alpha$ -glucosidases.

**Tabela 2.** Estudos que associam a inibição de amilases a extratos ricos em antocianinas.

Extratos e/ou substâncias puras	Principais resultados	Referência
Extratos de groselhas pretas (BC) e verdes (GC).	Foram identificados teores de antocianinas específicas em maiores quantidades nas BC quando comparados às GC. Embora os dois tipos de extrato tenham apresentado efeitos inibitórios significativos sobre a $\alpha$ -amilase salivar humana, somente o das BC inibiram a $\alpha$ -glicosidase de levedura e com maior intensidade do que a droga comercial acarbose.	(BARIK <i>et al.</i> , 2020)
Pelargonidina-3-O-rutinosídeo (Pg3R)	O Pg3R foi isolado de morangos, revelou-se um potente inibidor da $\alpha$ -glicosidase que demonstrou possuir potencial em melhorar a hiperglicemia pós-prandial. A análise de docking molecular permitiu obter uma visão aprofundada da relação estrutura-atividade no que se refere à inibição da $\alpha$ -glicosidase pelas antocianinas naturais em geral.	(XU <i>et al.</i> , 2019)
Cianidina-3-glicosídeo, cianidina-3-rutinosídeo e peonidina-3-glicosídeo	As antocianinas estudadas mostraram inibição competitiva da $\alpha$ -amilase pancreática suína <i>in vitro</i> , com diferentes potências, mas a maior delas foi observada para a cianidina-3-glicosídeo. Em todos os casos a inibição ocorreu em concentrações na faixa milimolar. Por meio do estudo <i>in silico</i> (docking molecular) verificou-se que as quatro antocianinas ocupavam o sítio ativo da $\alpha$ -amilase pancreática suína formando ligações de hidrogênio.	(SUI; ZHANG; ZHOU, 2016)
Extratos de mirtilo ( <i>Vaccinium uliginosum</i> L.), mirtilo ( <i>Vaccinium myrtillus</i> L.), amora ( <i>Morus alba</i> L.) e oxicoco ( <i>cranberry</i> , <i>Vaccinium</i>	Todos os extratos apresentaram inibição da $\alpha$ -glicosidase, sendo a maior atividade observada para o de amora, seguida pelo do mirtilo ( <i>Vaccinium myrtillus</i> L.), mirtilo ( <i>Vaccinium uliginosum</i> L.) e oxicoco, respectivamente. No ensaio enzimático da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B), o maior efeito inibitório foi observado para o extrato de mirtilo ( <i>Vaccinium uliginosum</i> L.), seguido pelo de mirtilo ( <i>Vaccinium myrtillus</i> L.), amora e oxicoco,	(XIAO <i>et al.</i> , 2017)

oxycoccos L.)	respectivamente. O docking molecular revelou que as agliconas de cianidina apresentaram dois locais de ligação na PTP1B, apresentando assim a maior atividade de inibição desta enzima.	
Extrato de casca de feijão preto	O extrato de antocianinas da casca do feijão preto foi capaz de inibir mais efetivamente a $\alpha$ -glicosidase, seguido por $\alpha$ -amilase e dipeptidil peptidase-IV, respectivamente, além de diminuir as espécies reativas de oxigênio e, diminuir a captação de glicose, apresentando importante potencial biológico que pode contribuir para modular marcadores de diabetes.	(MOJICA <i>et al.</i> , 2017)
Extratos de mirtilo, groselha preta e madressilva azul	<p>As antocianidinas extraídas do mirtilo, da groselha preta e da madressilva azul mostraram-se inibidoras do tipo misto da <math>\alpha</math>-glucosidase. Por apresentarem mais grupos hidroxila no anel B, as antocianidinas obtidas a partir de groselha preta e madressilva azul apresentaram maior potencial inibidor.</p> <p>Por meio do ensaio de extinção de fluorescência, verificou-se que a inibição da <math>\alpha</math>-glicosidase pela antocianidina consiste em um processo estático. O docking molecular revelou que todas as antocianidinas podem ligar ao sítio ativo da <math>\alpha</math>-glicosidase e impedem o acesso ao p-nitrofenil-alfa -D-glucopiranosídeo (substrato).</p>	(ZHANG <i>et al.</i> , 2019)
Cianidina 3-glicosídeo, delphinidina 3-glicosídeo, malvidina 3-glicosídeo, peonidina 3-glicosídeo e petunidina 3-glicosídeo e as correspondentes agliconas	Foi feito um estudo comparativo da atividade inibidora dos compostos relacionados ao lado mais a acarbose sobre a $\alpha$ -glicosidase de levedura. O $IC_{50}$ da acarbose foi igual a $4,03 \times 10^{-4}$ M. Vários dos compostos relacionados, principalmente as agliconas, apresentaram $IC_{50}$ inferiores a $10^{-4}$ M, mais potentes que a acarbose, portanto. Os glicosídeos tenderam a apresentar valores de $IC_{50}$ maiores, mais próximos ao da acarbose. O inibidor mais potente foi a aglicona delphinidina ( $IC_{50}$ de $1,25 \times 10^{-5}$ M); o menos potente foi o peonidina 3-glicosídeo ( $IC_{50}$ de $4,54 \times 10^{-4}$ M)	(ZHANG <i>et al.</i> , 2019)

Extratos de variedades de cereja azeda húngara e correspondentes cianidinas purificadas (cianidina-3-glicosídeo, cianidina-3-rutinosídeo, malvidina-3-glicosídeo e malvidina-3,5-diglicosídeo)	Estudos cinéticos revelaram que os extratos de cereja azeda e as antocianinas selecionadas inibiram competitivamente a hidrólise catalisada pela alfa-amilase salivar humana. As variedades de cereja azeda húngara, especialmente “Cigánymeggy” e “VN1”, podem ser consideradas como fontes potenciais de antocianinas para aplicações em escala industrial.	(HOMOKI <i>et al.</i> , 2016)
Extratos de cultivares de batata roxa e vermelha	Os extratos de tubérculos de polpa roxa apresentaram maiores conteúdos totais de antocianinas quando comparado aos obtidos em batata vermelha e mostraram inibir mais eficazmente a $\alpha$ -amilase, a $\alpha$ -glicosidase e a aldose redutase. Os estudos cinéticos mostraram que as antocianinas são inibidores não competitivos da $\alpha$ -amilase e da $\alpha$ -glicosidase.	(KALITA <i>et al.</i> , 2018)
Extrato de cenoura preta ( <i>Daucus carota</i> subespécie <i>sativus</i> var. <i>atrorubens</i> Alef.)	O estudo revelou que o extrato de cenoura preta purificado inibe as enzimas $\alpha$ -amilase, $\alpha$ -glicosidase e DPP-IV de modo mais efetivo do que a acarbose e a vildagliptina. O estudo <i>in silico</i> , usado para identificar a antocianina individual que contribuiu amplamente para a inibição, mostrou que o cianidina 3-xilosil galactosídeo interagiu fortemente com a enzima, sendo esta considerada a molécula mais promissora a ser investigada por suas propriedades antidiabéticas.	(KARKUTE <i>et al.</i> , 2018)

**Tabela 3.** Estudos que associam a inibição da lipase a extratos ricos em antocianinas ou antocianinas purificadas.

<b>Extratos e/ou substâncias puras</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Referência</b>
Extratos de laranja sanguínea, romã, amora preta, amora, sumagre, casca de laranja sanguínea, brotos jovens de limão, repolho roxo, couve-flor violeta, feijão preto, arroz preto e casca de arroz preto.	A atividade inibitória sobre a lipase pancreática <i>in vitro</i> dos extratos liofilizados foi avaliada e uma forte relação foi observada entre o conteúdo total de antocianinas e a inibição da lipase pancreática. As maiores inibições foram observadas para os extratos de laranja sanguínea e suco de romã, que apresentaram o maior conteúdo de antocianinas totais. Foi levantada a hipótese de que o alto potencial em inibir a lipase pancreática dos extratos contendo antocianinas está relacionado a uma ação sinérgica das antocianinas individuais.	(FABRONI <i>et al.</i> , 2016)
Cianidina e cianidina-3-glicosídeo derivados de <i>Vigna unguiculata</i>	O estudo identificou e avaliou os inibidores da lipase pancreática da leguminosa <i>Vigna unguiculata</i> revelando que a glicosilação das antocianidinas reduz significativamente a inibição da lipase. A inibição foi do tipo não-competitiva.	(VIJAYARAJ; NAKAGAWA; YAMAKI, 2019)
Extratos de arroz negro ( <i>Oryza sativa</i> L.)	O estudo avaliou sistematicamente a inibição da absorção do colesterol. Foi verificado que os extratos aquosos de arroz negro (BRE), os extratos etanólicos e uma fração obtida do fracionamento com uma resina macroporosa causaram a redução da absorção do colesterol pela inibição da lipase pancreática, diminuindo a solubilidade do colesterol micelar e suprimindo a captação do colesterol nas células Caco-2. A inibição foi positivamente associada ao conteúdo de antocianinas (cianidina-3-glicosídeo (Cy-3-G) e peonidina-3-glicosídeo (Pn-3-G)) dos extratos, que apresentaram modo inibitório competitivo. Assim, considerou-se o arroz preto como fonte natural ideal para reduzir a absorção do colesterol, podendo suas antocianinas serem aplicadas na prevenção e no tratamento da hipercolesterolemia.	(YAO, S. <i>et al.</i> , 2013)
Cianidina-3-	Os mecanismos hipolipemiantes da C3R por meio da inibição da digestão e	(THILAVECH;

rutinosídeo (C3R)	<p>absorção lipídica <i>in vitro</i> foram investigados por ensaios fluorométricos enzimáticos e colorimétricos enzimáticos, e demonstrou-se que o comportamento da C3R foi de inibidor competitivo de tipo misto da lipase pancreática, inibindo também a esterase do colesterol pancreático em cerca de 5-18%, a formação de micelas de colesterol e a ligação do ácido biliar. Houve também redução da micelização do colesterol.</p> <p>Sugeriu-se, portanto, o C3R como um composto com propriedades anti-hiperlipidêmicas promissoras.</p>	ADISAKWATTANA, 2019)
Fitoquímicos da arônia	<p>O objeto deste estudo foi uma possível ação preventiva dos fitoquímicos da arônia sobre o acúmulo de gordura visceral. O estudo avaliou a hiperlipidemia pós-prandial após a carga de óleo de milho em ratos, a atividade da lipase pancreática <i>in vitro</i> e a resposta glicêmica plasmática após a carga de sacarose. Os fitoquímicos inibiram significativamente os aumentos nos níveis de triglicerídeos no plasma nos testes de tolerância ao óleo de milho administrado oralmente. Também inibiram significativamente os aumentos nos níveis de glicose no sangue nos testes de tolerância à sacarose, sugerindo que tais fitoquímicos, ricos em antocianinas, suprimem o acúmulo de gordura visceral e a hiperglicemia, inibindo a atividade da lipase pancreática e/ou a absorção intestinal de lipídios.</p>	(TAKAHASHI <i>et al.</i> , 2015)
Extratos de <i>Cornus mas</i> (Cm) e <i>Cornus alba</i> (Ca)	<p>Foram investigadas e comparadas as atividades inibitórias <i>in vitro</i> sobre a lipase pancreática (PL) e sobre a <math>\alpha</math>-amilase dos extratos aquoso e etanólico de frutas frescas liofilizadas e frutas secas adquiridas comercialmente de <i>C. mas</i>, bem como de frutas frescas de <i>C. alba</i>. Por meio da identificação de constituintes guiada por bioensaio, o estudo revelou que os flavonóides e derivados do ácido fenólico da Ca provavelmente inibem a atividade da PL em maior extensão do que os componentes da Cm. Considerando a atividade do Cm, foi estabelecido que as antocianinas, podem ser responsáveis pela inibição das enzimas pancreáticas. No entanto, a composição complexa dos extratos pareceu ser mais eficaz devido ao potencial de atividade sinérgica ou aditiva de seus constituintes. Os resultados mostraram também que os extratos de frutas secas disponíveis no mercado foram menos ativos do que os de frutas frescas colhidas e liofilizadas, provavelmente devido à menor quantidade de antocianinas, indicando que o consumo de frutas frescas traz</p>	(SWIERCZEWSKA <i>et al.</i> , 2018)

	benefícios à saúde. Todos os extratos testados foram inibidores da atividade da PL mais fortes do que os inibidores da atividade da $\alpha$ -amilase.	
Chá <i>Sunrouge</i> (SR), SR segunda safra (SR2), SR terceira safra (SR3) e <i>Yabukita</i> (YK)	<p>No estudo <i>in vitro</i>, SRs ricos em antocianinas produziram forte inibição da lipase, em comparação ao YK. No entanto, embora SR2 contivesse altos níveis de antocianinas, não mostrou o maior efeito inibitório contra a lipase. As catequinas do tipo galato, como galato de epigallocatequina, podem representar um dos componentes inibidores da lipase do SR.</p> <p>O estudo <i>in vivo</i> mostrou que o purê de SR2 pode inibir a atividade da lipase e suprimir a absorção de gordura do intestino delgado, já que o aumento na concentração plasmática de triacilglicerol após a administração oral de óleo a camundongos foi significativamente suprimido. Nos grupos YK e controle a concentração plasmática de TG não diferiu significativamente.</p>	(SHIRAI, 2017)
Extrato da casca de jaboticaba ( <i>Myrciaria jaboticaba</i> ) e cianidina-3-O-glicosídeo	<p>A cianidina-3-O-glicosídeo é um importante constituinte do extrato da casca da jaboticaba. No estudo os efeitos do extrato sobre a absorção de triglicerídeos e amido em camundongos foram comparados com os da cianidina-3-O-glicosídeo. O extrato inibiu a absorção de triglicerídeos e amido <i>in vivo</i>, mas foi aproximadamente 100 vezes mais potente no primeiro caso do que neste último, com 50% de inibição com uma dose de 3,5 mg/kg. Já a cianidina-3-O-glicosídeo não inibiu a absorção de amido com doses de até 20 mg/kg, mas produziu 72% de inibição da absorção de triglicerídeos na dose de 2 mg/kg. Tanto o extrato como a cianidina-3-O-glicosídeo inibiram a lipase pancreática, mas o efeito <i>in vivo</i> não pode ser explicado somente em termos desta ação. Muito provavelmente há também uma inibição direta de pelo menos uma das etapas que levam à absorção dos ácidos graxos livres, já que ambos, extrato e cianidina-3-O-glicosídeo, inibiram a co-absorção de ácido oleico livre e glicerol. A conclusão é que o extrato de casca de jaboticaba como também a cianidina-3-O-glicosídeo apresentam perspectivas amplamente favoráveis ao seu uso como adjuvantes medicamentosos.</p>	(CASTILHO <i>et al.</i> , 2021)

### **2.2.2. Antocianinas como inibidoras de lipases**

Diversos estudos já empregaram compostos purificados e extratos naturais para avaliar o efeito inibitório das antocianinas sobre a lipase (SEYEDAN et al., 2015; VIJAYARAJ; NAKAGAWA; YAMAKI, 2019). Na Tabela 3, estudos que evidenciam o poder inibitório das antocianinas sobre as lipases são descritos. Não há muitos estudos *in vivo*, o que seria altamente desejável. Neste aspecto cabe destacar o estudo de Yao *et al.* (2013) sobre os efeitos dos extratos de arroz negro sobre a absorção de colesterol, o de Takahashi *et al.* (2015) sobre a inibição do acúmulo de gordura visceral pelos fitoquímicos da arônia e o recente estudo de Castilho *et al.* (2021) acerca dos efeitos do extrato da casca de jabuticaba sobre a absorção de triglicerídeos. Este último estudo merece também destaque pelo fato de ter sido feita uma comparação dos efeitos *in vivo* do extrato da casca com os efeitos de um dos seus constituintes cianidínicos, mais precisamente, a cianidina-3-O-glicosídeo.

### **2.2.3. Métodos clássicos para avaliação da atividade inibidora das antocianinas sobre amilases e lipases**

A caracterização de inibidores é fundamental para qualquer pesquisa que busque a descoberta de novos medicamentos ou adjuvantes em tratamentos que visem a melhoria da qualidade de vida de indivíduos afetados pela obesidade ou diabetes tipo 2. Devido ao grande número de parâmetros que precisam ser avaliados, é importante determinar quais são os mais importantes e manter estes sob foco constante (CESCO *et al.*, 2017). Uma abordagem multidisciplinar é necessária quando se utilizam plantas como fonte farmacológica, pois um bom resultado dependerá diretamente de uma série de ensaios *in vitro* e *in vivo* cuidadosamente selecionados. A escolha dos métodos deve ser ajustada prezando sempre uma boa reprodutibilidade (ATANASOV *et al.*, 2015).

#### **2.2.3.1. Métodos *in vitro***

Os métodos de avaliação da inibição enzimática *in vitro* são relativamente simples. Na maioria das vezes, em ensaios enzimáticos, são utilizados substratos de preferência naturais ou análogos sintéticos em concentração fisiológica e o pH do experimento é alterado de acordo com o

adequado para cada tipo de enzima. Eventualmente podem ser utilizados substratos sintéticos, sobretudo quando isto facilita as medidas. A inibição é avaliada com base na determinação da velocidade da reação inicial catalisada pela enzima na ausência e presença de um possível inibidor. A inibição das enzimas pode ser quantificada *in vitro* por uma variedade de ensaios de atividade que frequentemente consistem em medidas espectrofotométricas. Métodos espectrofotométricos no caso das amilases são, por exemplo, a formação do complexo iodo-amido, os vários métodos de açúcares redutores e o método do p-nitrofenil- $\alpha$ -D-maltosídeo. Alternativamente, pode-se usar no ensaio das amilases derivados fluorogênicos como o p-nitrophenyl-maltopentaosídeo. A hidrólise deste composto resulta num aumento da fluorescência que é proporcional à atividade hidrolítica da enzima.

Para as lipases frequentemente são utilizados substratos lipídicos insolúveis em água como o butirato de p-nitrofenil (PNPB) e o 2,3-dimercapto-1-propanol tributirato (BALB) (RAHIM, TAKAHASHI, YAMAKI, 2015; BARRETT, FARHADI, SMITH, 2018; SUN, WARREN, GIDLEY, 2019; KANBARKAR, MISHRA, KHANAL, 2020). Outros substratos cromogênicos alternativos para as lipases são os ésteres de p-nitrofenol com ácidos orgânicos. Sua determinação também pode ser feita na presença de polissorbato e um sal de cálcio, fornecendo o precipitado de cálcio e um ácido graxo que dispersa a luz (POHANKA, 2019).

O grau de inibição é geralmente caracterizado pelo valor de "IC<sub>50</sub>" do sistema experimental, que representa a concentração de inibidor necessária para reduzir a atividade de uma enzima específica em 50%. No entanto, este valor é função da concentração do substrato. No caso das inibições competitiva e mista, aumentos na concentração do substrato levam a aumentos no valor de IC<sub>50</sub>. O contrário ocorre com a inibição incompetitiva, um tipo de inibição que é bastante raro, no entanto. Assim, uma boa prática é a de sempre especificar a concentração do substrato quando o valor de IC<sub>50</sub> for determinado (BARRETT; FARHADI; SMITH, 2018; SUN; WARREN; GIDLEY, 2019).

Após a identificação da inibição da enzima por algum inibidor isolado ou extrato, torna-se necessário avaliar que tipo de inibição foi causada. Tanto as amilases quanto as lipases são enzimas que obedecem à cinética de Michaelis-Menten,

$$v = \frac{V_{\max}[S]}{K_M + [S]} \quad (1)$$

onde  $v$  é a velocidade de reação,  $[S]$  a concentração do substrato,  $K_M$  a constante de Michaelis-Menten e  $V_{\max}$  a velocidade máxima (função da concentração da enzima). Deve-se mencionar, no entanto, que as lipases podem apresentar o fenômeno da inibição por substrato (CASTILHO et al., 2021).

Medir a curva de saturação do substrato na presença de diferentes concentrações do inibidor possibilitará avaliar se o inibidor causa uma inibição competitiva, não-competitiva, mista ou mesmo incompetitiva (ARSALAN; YOUNUS, 2018; SUN; WARREN; GIDLEY, 2019). Estas situações, inibição competitiva, mista e incompetitiva caracterizam-se, respectivamente, pelas equações a seguir, que resultam de uma modificação da equação de Michaelis-Menten:

$$v_i = \frac{V_{\max}[S]}{K_M \left(1 + \frac{[I]}{K_{I1}}\right) + [S]} \quad (2)$$

$$v_i = \frac{V_{\max}[S]}{K_M \left(1 + \frac{[I]}{K_{I1}}\right) + [S] \left(1 + \frac{[I]}{K_{I2}}\right)} \quad (3)$$

$$v_i = \frac{V_{\max}[S]}{K_M + [S] \left(1 + \frac{[I]}{K_{I2}}\right)} \quad (4)$$

Os símbolos  $K_{I1}$  e  $K_{I2}$  designam as constantes de dissociação dos complexos EI e ESI, respectivamente. Para a inibição não-competitiva pura vale a equação (3) com  $K_{I1} = K_{I2}$ . A determinação da velocidade máxima ( $V_{\max}$ ), da constante de Michaelis-Menten ( $K_M$ ) e das constantes de inibição usando o gráfico de Lineweaver-Burk, assim como outros métodos gráficos, tem várias limitações. Principalmente quando concentrações de substrato bem menores

do que o  $K_M$  são utilizadas, a determinação das inclinações das retas no plote duplamente recíproco (inverso da velocidade de reação contra o inverso da concentração do substrato, i.e.,  $1/v$  versus  $1/[S]$ ) torna-se incerta o que, por sua vez, torna difícil a distinção entre inibição competitiva, incompetitiva e mista (CORNISH-BOWDEN, 1974; SUN *et al.*, 2019).

Deste modo, outros métodos podem ser utilizados para auxiliar na análise do tipo de inibição, tais como o gráfico de Dixon, que consiste em plotar o inverso da velocidade de reação ( $1/v$ ) contra a concentração do inibidor ( $[I]$ ). A representação de  $1/v$  versus  $[I]$  deverá resultar numa reta caso não haja a formação de complexos enzima-inibidor múltiplos. Se a curva for parabólica ou hiperbólica o mecanismo de inibição certamente será bastante complexo e uma análise numérica mais elaborada se fará necessária. A melhor solução para estes problemas será utilizar programas específicos para ajustes não-lineares de mínimos quadrados (CASTILHO *et al.*, 2021). Programas deste tipo permitem distinguir entre vários mecanismos possíveis através de indicadores de precisão estatística.

### **2.2.3.2. Métodos *in vivo***

Os compostos isolados ou extratos que resultaram promissores nas análises *in vitro* necessitam ser testados *in vivo*, ou seja, é necessário verificar se os efeitos inibitórios são fisiologicamente relevantes. Vale ressaltar que os testes *in vivo* devem sempre ser conduzidos dentro de princípios éticos relacionados ao uso de animais (ATANASOV *et al.*, 2015).

Um método experimental que pode mostrar esses resultados é realizado através da quantificação da glicemia após a alimentação do animal com amido, no caso das análises que visam a inibição das amilases. Para as análises que avaliam a inibição da lipase, realiza-se a quantificação de triglicérides presentes no sangue após a administração por gavagem de azeite de oliva na ausência ou presença de diferentes concentrações dos potenciais inibidores (KATO-SCHWARTZ *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2015).

#### **2.2.4. Métodos para avaliação das interações moleculares dos inibidores com as enzimas**

Os ensaios *in vitro* e *in vivo* são muito importantes para avaliar a capacidade inibitória de antocianinas puras ou extratos ricos em antocianinas, mas apresentam algumas limitações, associadas às respostas e às perguntas de como ocorrem as ligações e interações do inibidor com a enzima e suas possíveis interações. Abaixo, são descritas algumas das técnicas utilizadas para avaliar tais interações moleculares.

##### **2.2.4.1. Espectroscopia de fluorescência**

A espectroscopia de fluorescência é uma técnica altamente sensível para visualizar propriedades estruturais terciárias de proteínas que resultam do processo de dobramento/desdobramento de proteínas. Esta técnica tem sido utilizada para verificar se ocorre interação entre os compostos fenólicos e as proteínas em nível molecular e para explicar o modo como estas interações acontecem. Os resíduos aromáticos das proteínas, triptofano (Trp), tirosina (Tyr) e fenilalanina (Phe) são os responsáveis pela fluorescência das proteínas. A intensidade da fluorescência está diretamente relacionada à quantidade de proteína em solução (SUN; WARREN; GIDLEY, 2019; WU *et al.*, 2019). Mudanças nas condições do solvente em que uma proteína se encontra e a interação com ligantes, por outro lado, alteram as características espectrais de sua fluorescência. Isto se traduz tanto em mudanças no comprimento de onda das emissões bem como em alterações na intensidade destas mesmas emissões.

##### **2.2.4.2. Calorimetria de varredura diferencial (DSC)**

A DSC pode ser usada para caracterizar propriedades térmicas e monitorar transições de fases. Na prática, ela mede a mudança do calor associada à desnaturação térmica das moléculas quando aquecida a uma velocidade constante. Como resultado, a desnaturação térmica e a variação da entalpia podem ser obtidas após a proteína ser totalmente desnaturada na DSC (GUO *et al.*, 2018; SUN *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2018).

O processo de desnaturação da proteína é geralmente dividido em dois estágios. O primeiro é reversível, havendo perda parcial da atividade da

proteína, decorrente da ruptura das interações não-covalentes intermoleculares, pelo processo de desdobramento das proteínas. Já o segundo estágio, é irreversível, levando à desnaturação da molécula inicialmente desdobrada e a interação da enzima com o inibidor durante a análise de DSC (SUN; GIDLEY; WARREN, 2017).

O efeito da temperatura na inativação pode ser entendido por meio do termograma, que apresenta normalmente um pico endotérmico que representa a temperatura de fusão, e esta, por sua vez, indica que a enzima foi de fato inativada, sendo considerada um indicador de termoestabilidade. Via de regra, quanto maior o valor da temperatura de fusão, mais estável é a proteína (HAN *et al.*, 2020).

#### **2.2.4.3. Dicroísmo circular (DC)**

A espectroscopia de DC é uma técnica bem estabelecida para estudar a estrutura tridimensional das macromoléculas, uma vez que a formação de complexos compostos fenólicos-proteína afeta estruturalmente as proteínas, alterando a estrutura secundária de um ou dos dois ligantes após a interação, modificando seu espectro (GUO *et al.*, 2018; YAO *et al.*, 2018).

A técnica consiste em monitorar alterações moleculares através da absorção de luz em diferentes comprimentos de onda (ZENG *et al.*, 2016). Cada estrutura na proteína tem comprimentos de onda específicos para sua detecção, por exemplo, a  $\alpha$ -hélice tem, tipicamente, uma banda positiva em 193 nm e bandas negativas em 222 e 208 nm, já as folhas pregueadas  $\beta$  tem bandas negativas em 218 nm e bandas positivas em 195 nm.

Portanto, o uso do dicroísmo circular (DC) em conjunto com outras técnicas como, espectroscopia de fluorescência e o DSC é de grande valia, pois podem corroborar para análise de resultados, uma vez que ambos os métodos possuem a mesma finalidade de avaliação das alterações estruturais da proteína (espiral aleatória ou desordenada), pós ligação com polifenóis. A composição da estrutura secundária das proteínas também pode ser determinada usando espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) (CZUBINSKI; DWIECKI, 2017).

#### 2.2.4.4. Calorimetria de titulação isotérmica (ITC)

Por meio da termodinâmica também é possível analisar as interações entre proteínas e outras moléculas. A ITC é a única técnica com capacidade de medir a afinidade de ligação e os componentes de entalpia, entropia da energia de Gibbs. Ambos são medidos com base na determinação do calor liberado ou absorvido durante a interação. Tais dados fornecem informações sobre todos os mecanismos de interação nos meios biológicos que afetam as propriedades da superfície do sistema (VELAZQUEZ-CAMPOY, LEAVITT, FREIRE, 2015; LIU *et al.*, 2018; PROZELLER, MORSBACH, LANDFESTER, 2019).

Normalmente, os dados são obtidos por meio de um gráfico de calor contra o número de injeção num dado tempo ( $\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}$ ) e exibem uma série de picos para cada injeção. Esses dados devem ser normalizados pico a pico a fim de obter um gráfico da variação de entalpia por mol ( $\Delta H$ ,  $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) em relação à razão molar polifenol/enzima (KARONEN *et al.*, 2015; SUN, GIDLEY, WARREN, 2017).

Entende-se que a técnica em questão é mais uma alternativa para avaliar as interações enzima-inibidor, neste caso, se tem uma alternativa de análise rápida das constantes de Michaelis e  $\text{IC}_{50}$  para os pares enzima-substrato ou enzima-inibidor, que pode ser utilizada em combinação com as demais técnicas citadas anteriormente com o intuito de corroborar os resultados.

#### 2.2.4.5. Docking molecular

Os métodos computacionais são tecnologias que auxiliam na seleção de extratos naturais com atividade biológica. Através do docking molecular é possível realizar simulações em nível molecular, ou seja, encenar a ligação entre os ligantes de proteínas e as estruturas moleculares (ATANASOV *et al.*, 2015; KAZMI *et al.*, 2019; SUN, WANG, MIAO, 2020). Com os dados obtidos é possível selecionar os compostos naturais com potencial inibitório. Isto porque a modelagem computacional permite prever a estrutura conformacional do complexo inibidor-enzima, calcular a priori a energia de ligação do inibidor, e prever as possíveis interações envolvidas, inclusive com identificação dos resíduos de aminoácidos (ZHANG, ARYEE, SIMPSON, 2020). Esse tipo de abordagem *in silico* tem sido amplamente utilizado na indústria farmacêutica

para selecionar fármacos que tenham afinidade para com o sítio ativo. Além disso, essa tecnologia também é utilizada para caracterizar o modo de interação ligante-proteína, podendo prever os resíduos de aminoácidos envolvidos nas ligações com os polifenóis (SUN, WANG, MIAO, 2020).

### **3. Limitações dos estudos**

As antocianinas possivelmente desempenham um papel significativo como inibidores de enzimas. Muitas destas inibições, se adequadamente controladas, poderão eventualmente beneficiar a saúde humana. Apesar do potencial das antocianinas como auxiliares nos tratamentos da obesidade e do diabetes, o uso de extratos apresenta certas limitações devido às incertezas geradas pelo grande número de seus constituintes moleculares. Fazem-se, portanto, necessários estudos que utilizem antocianinas purificadas. Estas nem sempre estão disponíveis e quando estão são muitas vezes bastante caras, dificuldades que se espera que sejam superadas em breve como fruto do futuro desenvolvimento tecnológico.

### **4. Conclusão e perspectivas**

O consumo de alimentos ricos em antocianinas, como mirtilo, amoras, framboesas, morangos, uvas vermelhas, entre outros, bem como o uso de extratos com altos teores de antocianinas, podem ser recomendados como coadjuvantes dos tratamentos convencionais.

A atividade inibitória das antocianinas sobre as enzimas amilase, glicosidase e lipase é determinada principalmente por sua estrutura molecular. Considera-se em geral que a determinação dos valores de IC<sub>50</sub> (concentração que produz 50% de inibição) e a caracterização da cinética de inibição são abordagens preliminares indispensáveis. Estas abordagens preliminares devem ser seguidas de experimentos *in vivo* para certificar se o efeito de fato tem ou não relevância fisiológica. Como aprimoramento posterior do conhecimento acerca dos mecanismos da inibição a nível molecular podem ser feitas análises tais como, espectroscopia de fluorescência e calorimetria de titulação isotérmica. Simulações computacionais (docking molecular) podem ser úteis em qualquer fase das investigações para corroborar os dados cinéticos e sugerir possíveis abordagens experimentais para elucidar,

sobretudo, a participação de determinados grupos nas interações inibidor-proteína.

Em perspectiva pode-se dizer que estudos *in vivo* e sobretudo estudos clínicos são altamente necessários para confirmar e dar relevância aos inúmeros dados já obtidos nas condições *in vitro*. Também são necessários esforços que permitam uma atribuição mais segura dos efeitos observados a espécies moleculares bem definidas, já que de um modo geral os experimentos têm sido conduzidos com extratos que contêm grande diversidade de compostos.

## 5. Agradecimentos

Os autores agradecem ao apoio financeiro da Universidade Estadual de Maringá, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## 6. Referências

ALI, Hussein M; ALMAGRIBI, Wafaa; AL-RASHIDI, Mona N. Antiradical and reductant activities of anthocyanidins and anthocyanins , structure – activity relationship and synthesis. **Food Chemistry**, v. 194, p. 1275–1282, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.003>.

ARSALAN, Abdullah; YOUNUS, Hina. Enzymes and nanoparticles: Modulation of enzymatic activity via nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, n. 87, p. 394–399, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.07.030>.

ATANASOV, Atanas G. *et al.* Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 8, p. 1582–1614, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.08.001>.

AWOSIKA, Temitola O.; ALUKO, Rotimi E. Inhibition of the *in vitro* activities of  $\alpha$ -amylase,  $\alpha$ -glucosidase and pancreatic lipase by yellow field pea (*Pisum sativum* L.) protein hydrolysates. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 54, n. 6, p. 2021–2034, 2019. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14087>.

BARBA, Francisco J. *et al.* Green alternative methods for the extraction of antioxidant bioactive compounds from winery wastes and by-products: A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 49, p. 96–109, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.01.006>.

BARIK, Sisir Kumar *et al.* The anthocyanins in black currants regulate postprandial hyperglycaemia primarily by inhibiting  $\alpha$ -glucosidase while other phenolics modulate salivary  $\alpha$ -amylase, glucose uptake and sugar transporters. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 78, p. 108325, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108325>.

BARRETT, Ann H.; FARHADI, Nicole F.; SMITH, Tracey J. Slowing starch digestion and inhibiting digestive enzyme activity using plant flavanols / tannins - A review of efficacy and mechanisms. **LWT - Food Science and Technology**, v. 87, p. 394–399, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.09.002>.

BIALECKA-FLORJANCZYK, Ewa *et al.* Synthetic and Natural Lipase Inhibitors. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 8, p. 672–683, 2018. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160630123356>.

CASTILHO, Pamela Alves *et al.* Effects of a Myrciaria jaboticaba peel extract on starch and triglyceride absorption and the role of cyanidin-3-O-glucoside. **Food & Function**, v. 12, n. 6, p. 2644–2659, 2021. <https://doi.org/10.1039/D0FO02927K>.

CELLI, Giovana B.; TAN, Chen; SELIG, Michael J. Anthocyanidins and Anthocyanins. **Encyclopedia of Food Chemistry**, p. 218-223, 2019. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21780-0>.

CESCO, Stephane de *et al.* European Journal of Medicinal Chemistry Covalent inhibitors design and discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 138, p. 96–114, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.019>.

CHIOU, Shioh-Ying *et al.* In vitro inhibition of lipase,  $\alpha$ -amylase,  $\alpha$ -glucosidase, and angiotensin-converting enzyme by defatted rice bran extracts of red-pericarp rice mutant. **Cereal Chemistry**, v. 95, n. 1, p. 167–176, 2018. <https://doi.org/10.1002/cche.10025>.

CORNISH-BOWDEN, Athel. Statistical Considerations in the Estimation of

Enzyme Kinetic Parameters by the Direct Linear Plot and Other Methods. **Biochemical Journal**, v. 3, p. 721–730, 1974.

CZUBINSKI, Jaroslaw; DWIECKI, Krzysztof. A review of methods used for investigation of protein – phenolic compound interactions. **Food Science and Technology**, v. 52, p. 573–585, 2017. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13339>.

DASTJERDI, Zohre Mirzaalian; NAMJOYAN, Foroogh; AZEMI, Ebrahim. Alpha Amylase Inhibition Activity of Some Plants Extract of Teucrium Species. **European Journal of Biological Sciences**, v. 7, n. 1, p. 26–31, 2015. <https://doi.org/10.5829/idosi.ejbs.2015.7.01.91127>.

FABRONI, Simona *et al.* Screening of the anthocyanin profile and in vitro pancreatic lipase inhibition by anthocyanin-containing extracts of fruits, vegetables, legumes and cereals. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 96, n. 14, p. 4713–4723, 2016. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7708>.

FALLAH, Aziz A.; SARMAST, Elham; JAFARI, Tina. Effect of dietary anthocyanins on biomarkers of glycemic control and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Food Research International**, v. 137, p. 109379, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109379>.

GAMBOA-GÓMEZ, Claudia I. *et al.* Review article: plants with potential use on obesity and its complications. **EXCLI Journal**, v. 14, p. 809–831, 2015. <https://doi.org/10.17179/excli2015-186>.

GOWD, Vemana; JIA, Zhenquan; CHEN, Wei. Anthocyanins as promising molecules and dietary bioactive components against diabetes – A review of recent advances. **Trends in Food Science & Technology**, v. 68, p. 1–13, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.07.015>.

GUO, Honghui; XIA, Min. Chapter 12 - Anthocyanins and Diabetes Regulation. *In*: WATSON, Ronald Ross; PREEDY, Victor R.; ZIBADI, Sherma. **Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease**. Academic Press, 2018, p. 135-145. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00012-X>.

GUO, Qingwen *et al.* Studies on the binding characteristics of three

polysaccharides with different molecular weight and flavonoids from corn silk (*Maydis stigma*). **Carbohydrate Polymers**, v. 198, p. 581–588, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.120>.

GUTIÉRREZ-GRIJALVA, Erick P. *et al.* Cellular antioxidant activity and in vitro inhibition of  $\alpha$ -glucosidase,  $\alpha$ -amylase and pancreatic lipase of oregano polyphenols under simulated gastrointestinal digestion. **Food Research International**, v. 116, p. 676–686, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.08.096>.

GUVEN, Hulya; ARICI, Aylin; SIMSEK, Oguzhan. Flavonoids in our foods: a short review flavonoids in our foods: a short review. **Journal of Basic and Clinical Health Sciences**, v. 3, p. 96–106, 2019. <https://doi.org/10.30621/jbachs.2019.555>.

HADVÁRY, P. *et al.* The lipase inhibitor tetrahydrolipstatin binds covalently to the putative active site serine of pancreatic lipase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 266, n. 4, p. 2021–2027, 1991. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)52203-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)52203-1).

HADVÁRY, P.; LENGSELD, H.; WOLFER, H. Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin. **Biochemical Journal**, v. 256, n. 2, p. 357–361, 1988. <https://doi.org/10.1042/bj2560357>.

HAN, Qianyun *et al.* International Journal of Biological Macromolecules Characterization of membrane-bound polyphenol oxidase from Granny Smith apple (*Malus × domestica* Borkh.). **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 158, p. 977–984, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.225>.

HOMOKI, Judit R. *et al.* Anthocyanin composition, antioxidant efficiency, and  $\alpha$ -amylase inhibitor activity of different Hungarian sour cherry varieties (*Prunus cerasus* L.). **Food Chemistry**, v. 194, p. 222–229, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.07.130>.

KALITA, Diganta *et al.* Inhibition of  $\alpha$ -glucosidase,  $\alpha$ -amylase, and aldose reductase by potato polyphenolic compounds. **PLOS one**, v. 13, n. 1, p. 1–21, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191025>.

KANBARKAR, Nikita; MISHRA, Sanjay; KHANAL, Pukar. Beneficial effect of phospholipase A2 group IIA inhibitors from *Acacia suma* in obesity: an in silico and in vitro study. **Advances in Traditional Medicine**, v. 20, p. 599-608, 2020. <https://doi.org/10.1007/s13596-020-00456-4>.

KARKUTE, Suhas G. *et al.* Anti-diabetic Phenolic Compounds of Black Carrot (*Daucus carota* Subspecies *sativus* var. *atrorubens* Alef.) Inhibit Enzymes of Glucose Metabolism: An in silico and in vitro Validation. **Medicinal chemistry**, v. 14, p. 641–649, 2018. <https://doi.org/10.2174/1573406414666180301092819>

KARONEN, Maarit *et al.* Binding of an Oligomeric Ellagitannin Series to Bovine Serum Albumin (BSA): Analysis by Isothermal Titration Calorimetry (ITC). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 49, p. 10647–10654, 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04843>.

KATO-SCHWARTZ, Camila Gabriel *et al.* Potential anti-diabetic properties of Merlot grape pomace extract: An in vitro, in silico and in vivo study of  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibition. **Food Research International**, v. 137, p. 109462, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109462>.

KAZMI, Sayada Reemsha *et al.* In silico approaches and tools for the prediction of drug metabolism and fate: A review. **Computers in Biology and Medicine**, v. 106, p. 54–64, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2019.01.008>.

KENT, K. *et al.* Food-based anthocyanin intake and cognitive outcomes in human intervention trials: a systematic review. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 30, n. 3, p. 260–274, 2017. <https://doi.org/10.1111/jhn.12431>.

KHOO, Hock Eng *et al.* Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. **Food & Nutrition Research**, v. 61, n. 1, 2017. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1361779>.

LIU, Meng *et al.* Optimization of green extraction of anthocyanins from purple passion fruit peels by response surface methodology. **Food Processing and Preservation**, p. 1–8, 2018. <https://doi.org/10.1111/jfpp.13756>.

LÓPEZ, Cecilia J. *et al.* Stability of a cyanidin-3-O-glucoside extract obtained from *Arbutus unedo* L. and incorporation into wafers for colouring purposes.

**Food Chemistry**, v. 275, p. 426–438, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.09.099>.

LUNA-VITAL, Diego *et al.* Maize extract rich in ferulic acid and anthocyanins prevents high-fat-induced obesity in mice by modulating SIRT1, AMPK and IL-6 associated metabolic and inflammatory pathways. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 79, p. 108343, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108343>.

MALIK, Abdul; ERGINKAYA, Zerrin; ERTEN, Hüseyin. **Health and Safety Aspects of Food Processing Technologies**. Cham: Springer International Publishing, 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-24903-8>.

MOJICA, Luis *et al.* Black bean anthocyanin-rich extracts as food colorants: Physicochemical stability and antidiabetes potential. **Food Chemistry**, v. 229, p. 628–639, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.02.124>.

NEUSER, Dieter *et al.* Safety and Tolerability of Acarbose in the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. **Clinical Drug Investigation**, v. 25, n. 9, p. 579–587, 2005. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525090-00003>.

OLIVEIRA, Roselene *et al.* Inhibition of Pancreatic Lipase and Triacylglycerol Intestinal Absorption by a Pinhão Coat (*Araucaria angustifolia*) Extract Rich in Condensed Tannin. **Nutrients**, v. 7, n. 7, p. 5601–5614, 2015. <https://doi.org/10.3390/nu7075242>.

POHANKA, Miroslav. Biosensors and bioassays based on lipases, principles and applications, a review. **Molecules**, v. 24, n. 3, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24030616>.

PROENÇA, Carina *et al.* Evaluation of a flavonoids library for inhibition of pancreatic  $\alpha$ -amylase towards a structure – activity relationship structure – activity relationship. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 1, p. 577–588, 2019. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1558221>.

PROZELLER, Domenik; MORSBACH, Svenja; LANDFESTER, Katharina. Isothermal titration calorimetry as a nanoparticle – protein interactions. **Royal Society of Chemistry**, v. 11, p. 19265–19273, 2019. <https://doi.org/10.1039/c9nr05790k>.

RAHIM, Abu Torab M. A.; TAKAHASHI, Yoko; YAMAKI, Kohji. Mode of pancreatic lipase inhibition activity in vitro by some flavonoids and non-flavonoid polyphenols. **Food Research International**, v. 75, p. 289–294, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.05.017>.

RAJAN, Logesh; PALANISWAMY, Dhanabal; MOHANKUMAR, Suresh Kumar. Targeting obesity with plant-derived pancreatic lipase inhibitors: A comprehensive review. **Pharmacological Research**, v. 155, p. 104681, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104681>.

RÍOS, José; FRANCINI, Flavio; SCHINELLA, Guillermo. Natural Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. **Planta Medica**, v. 81, n. 12/13, p. 975–994, 2015. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546131>.

RODRIGUEZ-AMAYA, Delia B. Update on natural food pigments - A mini-review on carotenoids, anthocyanins, and betalains. **Food Research International**, v. 124, 2018, p. 200–205, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.05.028>.

SANTOS, Clementina M. M.; FREITAS, Marisa; FERNANDES, Eduarda. A comprehensive review on xanthone derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, 2018, p. 1460–1479, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.073>.

SEYEDAN, Atefehalsadat *et al.* Medicinal plants and their inhibitory activities against pancreatic lipase: a review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p. 1-13, 2015.

SHIRAI, Nobuya. The Inhibitory Effects of Anthocyanin-Rich Sunrouge Tea on Pancreatic Lipase Activity. **Journal of oleo science**, v. 1348, n. 12, p. 1343–1348, 2017.

SUI, Xiaonan; ZHANG, Yan; ZHOU, Weibiao. In vitro and in silico studies of the inhibition activity of anthocyanins against porcine pancreatic  $\alpha$ -amylase. **Journal of Functional Foods**, v. 21, p. 50–57, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.11.042>.

SUN, Lijun *et al.* Mechanism of binding interactions between young apple polyphenols and porcine pancreatic  $\alpha$ -amylase. **Food Chemistry**, v. 283, n.

January, p. 468–474, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.087>.

SUN, Lijun; GIDLEY, Michael J.; WARREN, Frederick J. The mechanism of interactions between tea polyphenols and porcine pancreatic alpha-amylase: Analysis by inhibition kinetics, fluorescence quenching, differential scanning calorimetry and isothermal titration calorimetry. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 61, n. 10, p. 1–13, 2017. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700324>.

SUN, Lijun; WANG, Yueyi; MIAO, Ming. Inhibition of  $\alpha$ -amylase by polyphenolic compounds: Substrate digestion, binding interactions and nutritional intervention. **Trends in Food Science and Technology**, v. 104, p. 190–207, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.08.003>.

SUN, Lijun; WARREN, Fredrick J; GIDLEY, Michael J. Natural products for glycaemic control: Polyphenols as inhibitors of alpha-amylase. **Trends in Food Science & Technology**, v. 91, p. 262–273, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.07.009>.

SWIERCZEWSKA, Anita *et al.* In vitro  $\alpha$ -amylase and pancreatic lipase inhibitory activity of *Cornus mas* L. and *Cornus alba* L. fruit extracts. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 7, p. 1–10, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.06.005>.

TAKAHASHI, Azusa *et al.* Anthocyanin-rich Phytochemicals from Aronia Fruits Inhibit Visceral Fat Accumulation and Hyperglycemia in High-fat Diet-induced Dietary Obese Rats. **Journal of oleo science**, v. 1250, n. 12, p. 1243–1250, 2015.

THILAVECH, Thavaree; ADISAKWATTANA, Sirichai. Cyanidin-3-rutinoside acts as a natural inhibitor of intestinal lipid digestion and absorption. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, p. 1–10, 2019.

VELAZQUEZ-CAMPOY, Adrian; LEAVITT, Stephanie A.; FREIRE, Ernesto. Characterization of Protein-Protein Interactions by Isothermal Titration Calorimetry. In: MEYERKORD, C.; FU, H. (eds). **Protein-Protein Interactions**. Methods in Molecular Biology. Humana Press, 2015. p. 183–204. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2425-7\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2425-7_11).

VIJAYARAJ, Panneerselvam; NAKAGAWA, Hiroyuki; YAMAKI, Kohji. Cyanidin

and cyanidin-3-glucoside derived from *Vigna unguiculata* act as noncompetitive inhibitors of pancreatic lipase. **Journal of food biochemistry**, v. 43, n. 3, p. 1–10, 2019. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12774>.

WANG, Shuyu *et al.* A power compensated differential scanning calorimeter for protein stability characterization. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 256, p. 946–952, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.10.034>.

WU, Tiantian *et al.* What is new in lysozyme research and its application in food industry - A review. **Food Chemistry**, v. 274, 2018, p. 698–709, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.09.017>.

XIAO, Ting *et al.* Identification of Anthocyanins from Four Kinds of Berries and Their Inhibition Activity to  $\alpha$  - Glycosidase and Protein Tyrosine Phosphatase 1B by HPLC – FT-ICR MS/MS. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, p. 6211–6221, 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02550>.

XU, Yang *et al.* Pelargonidin-3-O-rutinoside as a novel  $\alpha$ -glucosidase inhibitor for improving postprandial hyperglycemia. **Royal Society of Chemistry**, v. 55, p. 39, 2019. <https://doi.org/10.1039/c8cc07985d>.

YAMASHITA, Camila *et al.* Microencapsulation of an anthocyanin-rich blackberry (*Rubus* spp.) by-product extract by freeze-drying. **LWT - Food Science and Technology**, v. 84, p. 256–262, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.05.063>.

YAO, Han *et al.* Circular dichroism in functional quality evaluation of medicines. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 147, p. 50–64, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.08.031>.

YAO, Shu-long *et al.* Black rice and anthocyanins induce inhibition of cholesterol absorption in vitro. **Food & Function**, v. 4, n. 11, p. 1602, 2013. <https://doi.org/10.1039/c3fo60196j>.

ZENG, Li *et al.* Inhibitory Mechanism of Apigenin on  $\alpha$  - Glucosidase and Synergy Analysis of Flavonoids. **Agricultural and food chemistry**, v. 64, p. 6939–6949, 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02314>.

ZHANG, Hanyue *et al.* Anthocyanin supplementation improves anti-oxidative and anti-inflammatory capacity in a dose – response manner in subjects with

dyslipidemia. **Redox Biology**, v. 32, p. 101474, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101474>.

ZHANG, Jiangtao *et al.* Chemical compositions and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory effects of anthocyanidins from blueberry, blackcurrant and blue honeysuckle fruits. **Food Chemistry**, v. 299, p. 125102, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125102>.

ZHANG, Jiaojiao *et al.* Inhibitory effects of anthocyanins on  $\alpha$ -glucosidase activity. **Journal of Berry Research**, v. 9, n. 1, p. 109-123, 2019. <https://doi.org/10.3233/JBR-180335>.

ZHANG, Yi; ARYEE, Alberta N. A.; SIMPSON, Benjamin K. Current role of in silico approaches for food enzymes. **Current Opinion in Food Science**, v. 31, p. 63–70, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.11.003>.

## **Autores**

Tamires Barlati Vieira da Silva<sup>1,\*</sup>, Tatiane Francielli Vieira<sup>1</sup>, Adelar Bracht<sup>2</sup>, Rosane Marina Peralta<sup>2</sup>

1. Programa de Pós-graduação em Ciências de Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Brasil.
2. Departamento de Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Brasil.

\*Autor para correspondência: [tamiresbarlati93@gmail.com](mailto:tamiresbarlati93@gmail.com)

---

## Potencial ação do phloretin no controle glicêmico do diabetes: uma revisão

Thalita Faleiros Demito Santos, Gustavo Henrique Souza, Jurandir Fernando Comar, Livia Bracht, Rosane Marina Peralta, Adelar Bracht, Anacharis Babeto de Sá-Nakanishi

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c3>

### Resumo

Diabetes é um distúrbio metabólico de etiologia múltipla, que vem acometendo uma parcela maior da população mundial a cada ano. Uma das grandes preocupações da doença são complicações decorrente da falta de controle da glicemia, como neuropatia, angiopatia entre outras. O phloretin (PL) é um flavonoide pertencente à família das dihidrochalconas, encontrado naturalmente em plantas da família Rosaceae. Este fenólico apresenta ação antiinflamatória, anticancerígena e hepatoprotetora. Atualmente, vários estudos têm revelado que o PL é uma molécula em potencial para o tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2. Nesse sentido, esta revisão tem por objetivo apresentar os possíveis mecanismos de ação do PL no controle glicêmico do diabetes. Estudos em modelos animais revelam que, o tratamento com PL reduz a glicemia e melhora o teste de tolerância a glicose em ratos diabéticos. Estes efeitos justificam-se pelo fato do flavonoide aumentar a expressão de Akt, PI3K, IRS-1, e GLUT4 nas células, modificar a atividade de enzimas chaves do metabolismo de carboidrato no fígado, e inibir a absorção de glicose via cotransportadores SGLT-1 e SGLT-2 pelas células epiteliais intestinais e renais, respectivamente. Além disso, o PL aumenta a concentração de insulina plasmática e modifica alguns marcadores de estado oxidativo tecidual. Com base no exposto, o PL é uma molécula promissora que poderá ser utilizado como alternativa terapêutica, ao menos como coadjuvante, para o controle glicêmico do paciente diabético.

**Palavras-chave:** complicações do diabetes, flavonoide, hiperglicemia, resistência à insulina, transportador de glicose.

## 1. Introdução

Diabetes mellitus (DM) é uma síndrome metabólica de origem múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou prejuízo da ação da mesma. A insulina é produzida pelo pâncreas e é responsável pela manutenção do metabolismo de carboidratos. Ausência e ou resistência da ação desse hormônio interfere na metabolização da glicose e, conseqüentemente, gera um quadro de hiperglicemia persistente, o qual caracteriza o diabetes.

A obesidade é um fator de risco para uma série de doenças, como hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 (T2D). Neste sentido, a resistência à insulina (RI) correlaciona-se com o grau de obesidade, especialmente a obesidade abdominal, e é um forte fator preditivo para o desenvolvimento desta doença. A RI não apenas compromete a utilização de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis, mas também estimula a sinalização pró-inflamatória em vários tipos celulares (DANDONA *et al.*, 2005). Desse modo, a manutenção dos níveis fisiológicos de insulina é fundamental para o metabolismo celular, pois a insulina, além de exercer o controle da homeostase glicêmica, a mesma controla o metabolismo celular de maneira integrada a outros hormônios como também apresenta atividades anti-inflamatórias.

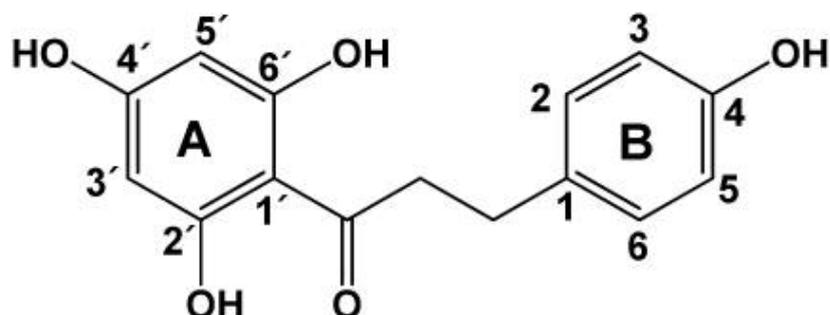
Atualmente, muitos estudos revelam que, uma dieta rica em compostos polifenólicos apresenta um papel terapêutico na redução dos casos de câncer, doenças cardiovasculares, inflamações, diabetes e doenças degenerativas. Isto ocorre, principalmente, porque esses compostos estão envolvidos na neutralização de espécies reativas de oxigênio (ROS) e radicais livres, possuindo efeitos antioxidantes, como também anticarcinogênicos e hepatoprotetores.

A terapêutica não farmacológica, que inclui exercício físico associado à uma dieta saudável, contribui para o controle da glicemia. No entanto, para a maioria dos pacientes há a necessidade de associar uma terapia medicamentosa (agentes antidiabéticos orais e/ou insulino terapia). Apesar das terapias farmacológicas atuais serem eficazes no controle glicêmico, estas apresentam diversas limitações (risco de hipoglicemia, aumento de peso, efeitos gastrointestinais adversos e/ou retenção de fluídos) que muitas vezes levam o paciente a descontinuidade do tratamento. Por esse motivo, são necessários novos agentes terapêuticos com melhores perfis risco-benefício,

que possibilitem maior adesão pelo paciente além de um melhor controle da glicemia plasmática.

O phloretin (2', 4', 6'-trihidroxi-3-(4-hidroxifenil)-propiofenil) (PL) é um composto fenólico natural que está presente principalmente em maçã, pera e morango (REZK *et al.*, 2002). Este vem sendo amplamente estudado, e tem apresentado contribuições positivas no tratamento da obesidade, além de possuir atividades antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, antialérgica, anticarcinogênica, antitrombótica, hepatoprotetora e interferência na expressão gênica associada à apoptose (LEE *et al.*, 2003).

O PL apresenta dois anéis fenólicos aromático (anel A e B), grupos hidroxila e um grupo carbonila conforme ilustrado na “Figura1”. Além das ações farmacológicas, o PL apresenta baixa toxicidade e alta biodisponibilidade para as células e tecidos. Muitos estudos já observaram que após a ingestão oral de PL, na forma de aglicona ou como os substituintes de glicosídeos, o mesmo é rapidamente absorvido no intestino e detectado no plasma.



**Figura 1.** Estrutura química do phloretin. Fonte: [https://pt.wikipedia.org/wiki/Radical\\_\(qu%C3%ADmica\)](https://pt.wikipedia.org/wiki/Radical_(qu%C3%ADmica)). Acesso em 16/07/2021.

Recentemente, vários estudos têm demonstrado que o PL tem auxiliado no controle glicêmico do diabetes (RAPHAELLI, 2019). Esta ação é de extrema importância no diabetes, pois a hiperglicemia descontrolada e persistente aumenta o risco de distúrbios micro e macrovasculares, neuropatias, glomerulopatias, retinopatias entre outras complicações.

De acordo com vários trabalhos já publicados, o PL atua como um inibidor da absorção de glicose intestinal e reabsorção renal, melhora o transporte de glicose por tecidos insulino-sensíveis, atenua a resistência à insulina, estimula vias de sinalização da insulina além de inibir o estresse oxidativo. Todas estas ações contribuem para atenuação da hiperglicemia persistente. Neste sentido, o presente trabalho de revisão teve por finalidade fazer um estudo sistemático dos mecanismos de ação do PL sobre o controle glicêmico do diabetes.

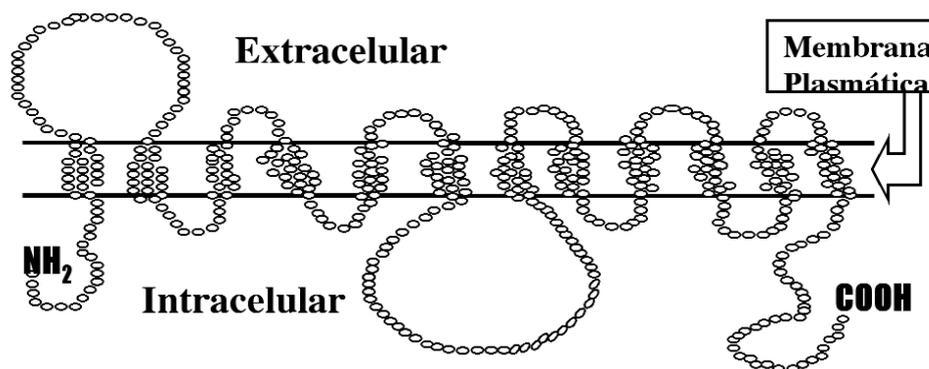
## **2. Metodologia**

Este é um estudo de revisão de literatura descritiva, desenvolvido a partir das produções científicas indexada nas seguintes bases eletrônicas de dados: MEDLINE, SCIELO e Teses de Instituições de pesquisas, que abrangem o tema proposto buscando sempre com as palavras diabetes, phloretin e controle glicêmico.

## **3. Revisão Bibliográfica**

### **3.1. Efeitos do phloretin sobre transportadores de glicose e via de sinalização a insulina**

O transporte de glicose transmembrana ocorre por meio de duas classes de proteínas transportadoras denominadas de: transportadores de glicose (Glut), e cotransportadores de glicose- $\text{Na}^+$  (SGLT). Os Gluts são uma família de 14 isoformas de proteínas transmembrana, expressas de forma tecido e célula-específicos. Estes são proteínas facilitadoras do transporte de glicose, ou seja, o transporte de glicose através da membrana é dirigido pelo gradiente de concentração glicose (LIU, 2013). A “Figura 2” apresenta a estrutura molecular básica dessas proteínas de 50-60 kDa, com 12 segmentos transmembrana que formam um canal hidrofílico para a difusão do monossacarídeo. Cada Glut, denominadas Gluts 1 a 14 em ordem cronológica de caracterização, apresenta propriedades cinéticas e reguladoras distintas que refletem seus papéis definidos no metabolismo celular. De acordo com Teixeira (2010), a distribuição de glicose pelos tecidos corporais depende da expressão e regulação de cada isoforma de Gluts nas membranas teciduais.



**Figura 2.** Estrutura bidimensional das proteínas transportadoras de glicose por difusão facilitada (Gluts). Fonte: Machado, Schaan e Seraphim, 2006.

O Glut-1, por exemplo, apresenta uma vasta expressão tecidual. Já o Glut- 2 é expresso predominantemente nas células hepáticas,  $\beta$ -pancreáticas como também na face apical das células intestinais. O Glut-1 por exemplo, apresenta um baixo Kt, quando comparado ao Glut-2, o que o torna responsável por garantir o transporte basal de glicose aos tecidos quando a mesma se encontra em baixos níveis no sangue (MACHADO; SCHAAN; SERAPHIM, 2006). Estudos conduzidos em animais revelam que o PL inibe com Glut-1 e 2 presentes nas células intestinais, consequentemente a molécula contribui para redução da absorção de glicose exógena e assim auxilia no controle da glicemia plasmática (SAMPATH *et al.*, 2017; PATEL; FONSECA, 2010; SANG *et al.*, 2016).

De acordo com Gonzalez-Menendez *et al.* (2014) o PL (10 a 150 $\mu$ M) bloqueou o transporte de glicose pelo Glut-1 em células tumorais, como também inibiu a expressão deste transportador. A redução da velocidade de transporte de glicose contribui para reduzir o metabolismo como também a metástase destas células. Essa interferência com a atividade dos Gluts tem sido também descrita com outros flavonóides (GONZALES-MENENDEZ *et al.*, 2014). Flavanonas e flavonas são análogos estruturais do PL conforme mostrado na “Figura 3”. Como o PL, estas moléculas inibem os Gluts como também transportador de glicose dependente de  $\text{Na}^+$ , presente na face serosa das células epiteliais intestinais. O grau de inibição, varia com a extensão e posição da hidroxila no núcleo do flavonóide. Flavonas por exemplo, apresentam

maior grau de inibição do que flavanonas. As formas tri e tetrahidroxiladas do núcleo do flavonóide demonstram maior potencial inibitório do que moléculas semelhantes penta e hexahidroxiladas (KIMMICH; RANGLES, 1978).

Diferentemente dos outros Gluts, o Glut-4 tem sua atividade controlada pela insulina, e é expresso principalmente no tecido adiposo e muscular. Modificações na expressão deste gene, correlacionam-se de maneira direta com aumento ou redução da sensibilidade insulínica (SABINO-SILVA *et al.*, 2010). Normalmente, nas células em repouso, o Glut-4 localiza-se principalmente no compartimento intracelular, representando em adipócitos até 95% do conteúdo celular total. O estímulo insulínico, como também o exercício físico determina a mobilização de Glut-4, presentes em vesículas de membrana, para a superfície celular. Esse processo aumenta agudamente a velocidade de captação de glicose, contribuindo assim, para o controle da homeostase glicêmica em nível tecidual e plasmático. Esse mecanismo torna a absorção de glicose pelo músculo e tecido adiposo dependente da transmissão do sinal insulínico (REA; JAMES, 1997).

Estudos em camundongos, knockout para Glut-4 no tecido adiposo, foi observado uma diminuição de 40% nos níveis de transporte basal de glicose e de 72% no transporte de glicose dependente de insulina. A principal rota de sinalização para a translocação do transportador Glut-4 para a membrana consiste basicamente na ligação da insulina ao seu receptor (IR), e ativação da cascata de sinalização intracelular deste hormônio. Esta por sua vez envolve a fosforilação do IRS-1 (proteína substrato do receptor de insulina) que vai servir de ancoragem para a subunidade regulatória p85, fosfatidilinositol-3 quinase (PI3-K). Uma vez ancorada, a PI3-K irá liberar a sua subunidade catalítica (p110) que catalisará a fosforilação do fosfatidilinositol-4,5-bifosfato em fosfatidilinositol-1,4,5-trifosfato, a qual por sua vez ativa a proteína quinase B (Akt) que estimula a mobilização dos Gluts-4 para superfície da membrana (GRAHAM; KAHN, 2007). O bloqueio de fosforilação de IRS-1 pode reduzir a atividade da P13K e Akt. A inibição de P13K/Akt suprime a translocação e atividade de Glut-4 e finalmente diminui a atividade de transporte de glicose estimulada por insulina, fator este que contribui para a hiperglicemia persistente (LIU; DENG; FAN, 2019).

Um dos mecanismos de ação do PL em ratos diabéticos se dá pela interferência na via de sinalização da insulina, mais precisamente na regulação da expressão de Akt, P13-K, IRS-1 e Glut-4 no músculo esquelético. O Glut-4 como já descrito anteriormente é um transportador de glicose regulado por insulina e qualquer alteração na via de sinalização da insulina compromete a expressão e ou atividade do Glut-4, podendo ocasionar RI. Devido ao seu papel crucial, o Glut-4 tem sido alvo terapêutico do diabetes. Shen *et al.* (2017), descreveram que o tratamento oral com PL em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ), por 4 semanas (100mg/Kg) reduziu a glicemia pós-prandial, a lesão das ilhotas pancreáticas como também melhorou o teste de tolerância a glicose. Análises de Western blot revelaram que o PL induziu a expressão dos genes Akt, PI3K, IRS-1, e Glut4 no músculo esquelético de ratos diabéticos tipo 2 (T2D) e em miócitos (SHEN *et al.*, 2017). O PL também aumenta a fosforilação do receptor de insulina e do substrato do receptor de insulina, como também, ativa a via PI3-K/Akt e então aumenta a expressão e translocação de Glut 4 nos músculos e tecido adiposo. Estas ações culminam na melhora da sensibilidade a insulina, maior absorção de glicose pelos tecidos periféricos, estímulo da captação do monossacarídeo, ativação da glicogênese hepática e redução da glicogenólise. Ou seja, o PL revoga as desordens metabólicas induzidas pela deficiência de insulina (SHEN *et al.*, 2017; NITHIYA; UDAYAKUMAR, 2016; BEHZAD *et al.*, 2017).

Outro estudo conduzido em animais diabéticos, o tratamento com a associação PL mais metformina melhorou a glicemia de jejum, a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina (SHEN *et al.*, 2020). A metformina é uma droga padrão, de primeira escolha muito utilizada em monoterapia de pacientes recém-diagnosticados. O mecanismo de ação da metformina não envolve estímulo da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas, mas a inibição da produção de glicose hepática e aumento na sensibilidade à insulina pelos tecidos periféricos como músculos e tecidos adiposos (WRÓBEL *et al.*, 2017). Neste sentido, a associação estimulou a absorção de glicose pelos tecidos dependentes de insulina e o PL aumentou a translocação e expressão de Glut-4 na membrana plasmática. De acordo com os autores, a associação PL e metformina melhora prognóstico do tratamento do T2D em relação a

monoterapia, pois a mesma amplifica os efeitos gluco-reguladores fisiológicos (SHEN *et al.*, 2020).

Outra classe de transportadores de glicose compreende o cotransportador glicose/Na<sup>+</sup>, que catalisa um transporte ativo de glicose principalmente através das células do epitélio intestinal como também das células glomerulares. Há basicamente duas isoformas deste transportador: SGLT-1 expresso nas células intestinais, onde é responsável pelo transporte ativo de unidades monossacarídicas provenientes da digestão de carboidratos da dieta; e a isoforma SGLT-2 expressa basicamente nas células do epitélio renal, onde controla a reabsorção de glicose durante o processo de filtração glomerular. É bom deixar claro que, diferentemente dos Gluts, este tipo de transporte concentra glicose em um dos lados da membrana a partir da energia do gradiente eletroquímico de Na<sup>+</sup>. Neste sentido, os inibidores do cotransportador sódio-glicose (SGLT) apresentam-se como uma alternativa terapêutica baseada num mecanismo de ação que pode ultrapassar algumas limitações da terapêutica dependente da ação da insulina, e contribuir para um melhor controle glicêmico do diabetes.

Normalmente em pacientes diabéticos, a capacidade de reabsorção de glicose é aumentada através da superexpressão do transportador SGLT-2 renal, mecanismo este que contribui significativamente para manutenção da hiperglicemia persistente. O PL tem apresentado efeito inibidor direto sobre a isoforma de SGLT-2. Inibidores de SGLT-2 nos rins, reduzem a reabsorção de glicose renal e aumenta a eliminação de glicose na urina (ZHAO; KEATING, 2007). De fato, o PL é um inibidor específico e competitivo de cotransportadores de sódio/glicose (isoformas SGLT1 e SGLT2). A administração de PL, via subcutânea, demonstrou melhor controle da glicemia em modelos de roedores com diabetes tipo 1 e tipo 2. Avaliou-se que o PL inibiu a reabsorção da glicose renal e promoveu maior excreção de glicose na urina destes animais (SKOPEC; GREEN; KARASOV, 2010; NAJAFIAN *et al.*, 2011; ZHAO *et al.*, 2020).

Além do efeito direto do PL sobre o cotransportador de Na/glicose, acredita-se que o flavonóide também exerça efeitos secundários mediados por uma inibição metabólica induzida pelo PL que diminui o ATP celular com consequente limitação do sistema de extrusão de Na<sup>+</sup>, e subsequente trans-

inibição do transportador dependente de  $\text{Na}^+$ . No geral este estudo apresentou resultados semelhantes para os flavonóides que apresentam similaridade estrutural com o PL (KIMMICH; RANDLES,1978).

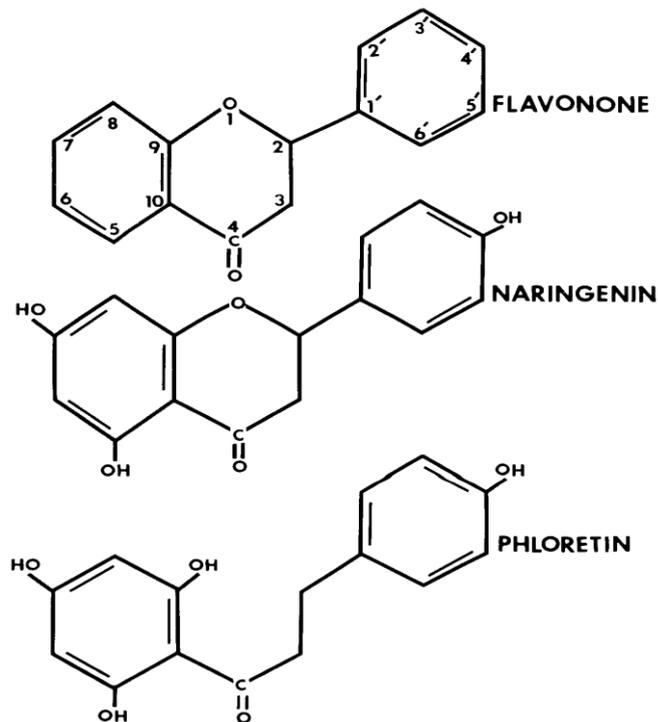
### 3.2. Efeitos do phloretin sobre a atividades de enzimas digestivas

Amilase pancreática como também as dissacaridases intestinais são enzimas envolvidas na digestão de carboidratos da dieta. Há classes de medicamentos que atuam inibindo estas enzimas e assim contribuem para o controle da glicemia plasmática. Desse modo, algumas publicações relatam a ação do PL sobre estas enzimas.

Um estudo conduzido por Minami *et al.* (1993) avaliou-se a atividade da dissacaridase jejunal e o número de transportadores de glicose dependentes de  $\text{Na}^+$  em ratos mantidos em dieta com baixo e alto teor de amido como também o efeito de várias doses de PL (0,1% -0,9%) sobre estas. A atividade das dissacaridases jejunal aumentaram de maneira dependente da dose de PL. A estimulação da atividade da dissacaridase jejunal ocorreu apenas quando PL foi adicionado a dietas contendo amido, não quando foi adicionada a uma dieta sem carboidratos. No estudo em questão, o PL aumentou a atividade da dissacaridase e a expressão do transportador de glicose dependente de  $\text{Na}^+$ . Eles concluíram que, o gatilho para essas mudanças pode ter sido devido a um aumento no conteúdo de glicose luminal (MINAMI *et al.*,1993).

De maneira oposta, Han *et al.* (2017) descreveu que o PL inibi a atividade da  $\alpha$ -glicosidase. Consequentemente, o PL contribuiu para o controle glicêmico por restringir a absorção intestinal de unidades monossacarídicas. Esta inibição do PL na atividade da  $\alpha$ -glicosidase foi testada *in vitro* nas concentrações de 0 à  $200\text{gmL}^{-1}$ . A droga acarbose, inibidor clássico da  $\alpha$ -glicosidase, mostrou uma inibição menor do que o próprio PL (HAN *et al.*, 2017). Este falvonóide tem quatro grupos hidroxila distribuídos no C-2, C-4, C-6 no anel A e 1 hidroxila C-4 no anel B, que desempenham um importante papel sobre esta inibição. Estudos computacionais tem sido realizado a fim de descrever as interações ótimas entre PL e o sitio ativo da enzima. Este fenólico liga-se diretamente a  $\alpha$ -glicosidase, sendo facilmente inserido no sítio de ativo de  $\alpha$ -glicosidase por cinco ligações de hidrogênio. Estas ligações são

consideradas a principal força de atração entre o PL e  $\alpha$ -glicosidase (PARK *et al.*, 2008).



**Figura 3.** Relação estrutural entre phloretin e seus análogos. Fonte: Kimmich e Randles, 1978.

### 3.3. Efeitos do phloretin sobre marcadores do estresse oxidativo e inflamatório

É bastante clara a relação entre diabetes e obesidade. De fato, geralmente diabetes tipo 2 (T2D) acomete pessoas obesas. O acúmulo de gordura, principalmente a nível abdominal, estimula um quadro inflamatório como também de RI. Nesse contexto, moléculas que auxiliam no controle da obesidade, são moléculas em potencial que contribuem para o controle glicêmico. A obesidade possui origem multifatorial e está associada a um aumento no tecido adiposo, especialmente o tecido adiposo branco (WAT). Na obesidade induzida por dieta, a expansão do tecido adiposo é acompanhada por hipertrofia adiposa, infiltração de macrófagos, geração de ROS e liberação de citocinas pró-inflamação. As ROS que são geradas como um subproduto do metabolismo das células desempenham um importante papel sobre às complicações que envolvem esta doença.

No estudo de Alsanea, Gao e Liu (2017) avaliou-se o efeito da administração intraperitoneal do PL em modelos de obesidade induzida por dieta rica em gordura em ratos. A administração foi realizada duas vezes na semana em ratos saudáveis e obesos. Foi monitorado os efeitos do PL em relação ao peso corporal, teor de gordura no fígado, glicose, lipídeos plasmáticos e resistência à insulina. Observou-se que o PL bloqueou significativamente o ganho de peso induzido por dieta rica em gordura, mas não induziu perda de peso em animais obesos. Este falvonóide melhorou também a homeostase da glicose, a sensibilidade à insulina e o acúmulo de lipídeos hepáticos (ALSANEA; GAO; LIU, 2017). Estes efeitos foram justificados pela redução da expressão de marcadores de macrófagos (F4/80 e Cd68) e também de genes pró-inflamatórios (Mcp-1, Ccr2, PPAR- $\gamma$ -2 e Mgat-1). Ou seja, o PL foi capaz de inibir a infiltração de macrófagos e aumentar a expressão do gene da adiponectina no tecido adiposo, e ativar vias antioxidantes endógenas envolvendo Nrf2, SOD e glutathione. Além disso, o tratamento preveniu a resistência à insulina, a hiperinsulinemia, e diminuiu a quantidade de gordura hepática como também plasmática. Esta última se deu principalmente pela supressão de alguns genes da envolvidos com a lipogênese, além é claro, da supressão da diferenciação dos adipócitos e diminuição da infiltração de macrófagos no tecido adiposo (ALSANEA; GAO; LIU, 2017).

Os experimentos *in vitro* realizados em camundongos por Ying *et al.*, 2018 mostraram que o PL pode reduzir o estresse oxidativo, hipertrofia e fibrose em cardiomiócitos, que são as principais alterações patológicas da cardiomiopatia diabética (DCM). O estresse oxidativo está associado ao aumento da fibrose cardíaca e morte celular, levando ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca grave. Este estudo também avaliou os efeitos protetores do PL *in vivo* em paciente diabético e verificou que o composto fenólico inibiu significativamente a hiperglicemia. O PL diminuiu os níveis de LDH, AST, e creatina quinase (MB), atenuando o progresso de fibrose e estresse oxidativo via ECH associado à proteína Kelch1 (Keap1)/fator nuclear E2 (Nrf2) em camundongos diabéticos. Observa-se neste estudo também que o PL pode obstruir a interação entre Nrf2 e Keap1 por meio de ligação direta Keap 1 e promoveu a expressão de Nrf2. Com esses resultados há evidências que o PL

pode suprimir a alta oxidação de cardiomiócitos induzida por glicose e lesão por fibrose. A via de sinalização Keap1/ Nrf2 desempenha um papel importante na regulação do estresse oxidativo, regula a inflamação e fibrose, e a modulação da Keap1/ Nrf2 pode fornecer uma nova estratégia terapêutica para DCM em humanos futuramente (YING *et al.*, 2019).

### **3.5. Efeito do phloretin no metabolismo de carboidrato hepático**

O fígado é um órgão central envolvido no controle da glicemia plasmática. Ele atua como tampão de glicose, armazenando a mesma, como glicogênio, quando os níveis glicêmicos estão elevados, mas de maneira oposta, o fígado libera glicose para corrente sanguínea quando a glicemia plasmática é reduzida. Neste último caso, o fígado é capaz de disponibilizar glicose a partir dos estoques de glicogênio, como também, é capaz de produzir glicose líquida a partir de substratos não carboidratos (gliconeogênese). Devido a deficiência dos níveis séricos ou da ação da insulina, o fígado de animais diabéticos encontra-se com o fluxo da gliconeogênese elevado, pois as enzimas reguladoras desta via, glicose-6-fosfatase, frutose,1,6-bifosfatase e piruvato carboxilase estão estimuladas. Simultaneamente esta condição reduz a atividade da hexoquinase, assim como também o fluxo da via glicolítica, o qual contribui para a deficiência no armazenamento de glicose, como glicogênio. Estas ações em associação permitem um aumento da liberação de glicose hepática e manutenção de um quadro de hiperglicemia persistente (LEHNINGER; NELSON; COX, 2014).

Deposição de glicogênio em tecidos periféricos e fígado de mamíferos ocorre após a refeição para manter a concentração fisiológica de glicose no sangue. O DM, mais precisamente a falta da ação da insulina, prejudica a capacidade normal do fígado em absorver glicose e sintetizar glicogênio. No estudo de Nithiya e Udayakumar (2016) a administração oral de PL aumentou significativamente o nível de glicogênio hepático que indica uma melhor atividade da insulina em ratos diabéticos.

O PL foi avaliado quanto ao efeito anti-hiperglicêmico em ratos diabéticos machos da linhagem Wistar induzidos com administração intraperitoneal de (60 mg/kg de peso corporal) estreptozotocina (STZ). O potencial antidiabético deste flavonóide foi avaliado através da análise das

mudanças no peso corporal, conteúdo de glicose plasmático, hemoglobina glicosilada, insulina, glicogênio hepático e atividade das enzimas envolvidas com o metabolismo de carboidratos (CHO) como hexoquinase, glicose-6-fosfato desidrogenase, glicose-6-fosfatase e frutose-1,6 bisfosfatase. PL (25 e 50 mg/kg de peso corporal) e glibenclamida foram administrados por via oral por 45 dias diariamente usando tubo intragástrico. Durante o período experimental o peso corporal diminuiu significativamente em ratos diabéticos em comparação a ratos saudáveis. Os níveis de glicose no sangue, hemoglobina total, hemoglobina glicada, insulina e glicogênio hepático foram extensivamente revertidos pela administração de PL na dose de 50 mg/kg de peso e glibenclamida em ratos diabéticos. A administração de PL aumentou significativamente as atividades da hexoquinase e glicose-6-fosfato desidrogenase. O PL quando associado à droga glibenclamida reduziu significativamente as atividades da glicose-6-fosfatase e frutose-1,6-bisfosfatase no fígado de ratos diabéticos (NITHIYA; UDAYAKUMAR, 2016). Ou seja, o PL modula a atividade de enzimas envolvidas com o metabolismo de carboidratos muito provavelmente por aumentar a secreção da insulina em animais diabéticos. Muito embora, os autores não descartam a possível ação direta do PL sobre a modulação destas enzimas, além é claro da interferência do PL sobre a via de sinalização da insulina. Com isso, é possível concluir que, o PL pode ser utilizado no tratamento do diabetes devido a seu efeito antihiperlipidêmico, já que o mesmo além dos mecanismos de ação descritos acima, apresenta a capacidade de modificar enzimas-chaves do metabolismo de carboidratos (NITHIYA; UDAYAKUMAR, 2016).

Estudos conduzidos em camundongos obesos, tem revelado que o PL contribui para melhora da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD). O tratamento com PL por injeção intraperitoneal por 12 semanas, reduziu significativamente o acúmulo excessivo de lipídios e diminuiu a ligação do elemento regulador de esterol bloqueando a expressão de ácido graxo sintase. O PL aumentou Sirt1 e fosforilação da proteína quinase ativada AMP e assim suprimiu a expressão da acetil-CoA carboxilase, reduzindo a síntese de ácidos graxos em hepatócitos. Além disso, o PL induziu aumento da lipólise e  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos, e regulou os níveis de leptina sérica, adiponectina, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade e níveis de ácidos

graxos livres em camundongos obesos. Como conclusão este estudo sugere que o PL melhora a esteatose hepática controlando a lipogênese, via Sirt-1/AMPK no fígado (LIOU *et al.*, 2020).

### 3.6. Outros efeitos do phloretin

O PL também modula o nível de  $Ca^{+2}$ , a secreção de IL-2 de linfócitos, como também a glicação avançada. Este flavonóide tem efeitos anti-inflamatórios, interferindo com a atividade das células imunológicas e inibindo a expressão e secreção de diversas moléculas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , quimiocinas e moléculas de adesão. O tratamento com PL diminui a expressão de outras proteínas pró-inflamatórias, como ciclooxigenase-2 (COX-2), e as isoformas induzíveis de óxido nítrico sintase (iNOS). Desta forma, este tratamento diminui a síntese de óxido nítrico e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). O mecanismo de ação está relacionado à supressão do fator de transcrição NF-kB ativo, um regulador do processo inflamatório em células de mamíferos através de um mecanismo que envolve quinase1/2 regulada por sinal extracelular (ERK1/2), proteína quinase ativada por mitogênio p38 (p38 MAPK) e c-Jun N-terminal quinase (JNK). Muitos estudos evidenciaram uma atenuação significativa na resposta da inflamação induzida por IL-1, LPS, ou TNF- $\alpha$  em tratamento com PL, estando relacionado com os efeitos anti-inflamatórios do mesmo (TOMÁS-BARBERÁN; GONZÁLEZ-SARRÍAS; GARCÍA-VILLALBA, 2020).

Além de auxiliar no controle do metabolismo de carboidratos o PL também interferiu com metabolismo de lipídios no sangue de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ). Foi evidenciado redução do colesterol, via ação direta na HMG-CoA redutase pelo PL e aumento na hidrólise de triacilgliceróis por meio da inibição da fosfodiesterase e diminuição da quebra de cAMP pelo mesmo. Também foi observado um aumento na ingestão de água, diminuição da ingestão de ração em ratos normais e diabéticos após administração do PL. Estes resultados sugerem o potencial uso do PL como um agente eficaz para o tratamento e até mesmo na prevenção de obesidade, conseqüentemente no tratamento do diabetes e doenças relacionadas (NAJAFIAN *et al.*, 2011). Também foi observado uma redução dos níveis de glicose no sangue e melhora na dislipidemia induzida pelo diabetes. Entretanto,

os níveis de FFA, TG, TC, LDL e HDL apresentaram maior redução no grupo tratado com a associação PL mais metformina do que com a monoterapia (SHEN *et al.*, 2020).

O “Quadro 1” apresenta um resumo comparativo das atividades do PL no diabetes descritas pelos trabalhos utilizados nesta revisão.

**Quadro 1.** Organização do mecanismo de ação do phloretin no controle glicêmico do diabetes.

<b>Autores</b>	<b>Administração do PL</b>	<b>Onde utilizou</b>	<b>Mecanismo de ação do PL</b>
Alsanea, Gao e Liu, 2017	Via intraperitoneal (ip) de PL (10mg/kg e/ou solução de DMSO (20µl)	Camundongos C57BL	Ativação de vias antioxidantes endógenas envolvendo Nrf2, SOD e glutathiona
Behzad <i>et al.</i> , 2017	Via oral em diferentes concentrações	Humanos	Reduziu a expressão de proteínas pró inflamatórias e inibição de GLUT-2
Klötting, Bluher, Klötting, 2006	Via subcutânea	Ratos Wistar Karlburg	Diminuição da expressão do gene da adiponectina dos adipócitos e do gene PPAR- $\gamma$ e aumento da expressão do gene Foxo1
Han <i>et al.</i> , 2017	Amostras de $\alpha$ -glicosidase titulada com PL	Espectrofotômetro para medição	Inibição da atividade da enzima $\alpha$ -glicosidase
Minami <i>et al.</i> , 1993	Dieta com baixo teor de amido e concentrações diferentes de PL	Ratos machos Sprague Dawley	Inibição da absorção de glicose e aumento das dissacaridases
Najafian <i>et al.</i> , 2011	PL via oral por gavagem nas doses de 5, 10, 20 e 40 mg/kg de peso corporal em animais diabéticos induzidos por STZ	Ratos Wistar adultos macho	Redução do colesterol via ação direta na HMG-CoA redutase, hidrólise de lipídeos por inibição da fosfodiesterase, diminuição da quebra de cAMP e atuou na inibição na secreção de TGC
Shen <i>et al.</i> , 2017	PL via oral diariamente de 100mg/kg	Ratos Sprague Dawley machos diabéticos induzidos por STZ	Indução dos genes Akt, P13k, IRS-1 e Glut 4
Shen <i>et al.</i> , 2020	PL (100mg/kg) + metformina	Ratos machos Sprague Dawley	Aumento na expressão de fatores envolvidos na

	(250mg/kg)		sinalização da insulina
Nithiya, Udayakumar, 2016	PL via oral em doses diferentes (25 mg e 50mg/kg de peso)	Ratos machos da linhagem Wistar	Redução da atividade da glicose 6-fosfatase e frutose1,6-bifosfatase
Ying <i>et al.</i> , 2018	Injeções ip de STZ 100mg/kg para induzir diabetes e após 8 dias injeções ip de PL 10mg/kg	Camundongos machos C57BL (células H9c2)	Aumento na atividade da enzima SOD e redução de estresse oxidativo, hipertrofia e fibrose em células H9c2

#### 4. Conclusão

Com base no exposto, conclui-se que o phloretin é uma potente molécula envolvida no controle glicêmico. Este flavonoide apresenta efeitos pleiotrópicos, desde inibidores do transporte de glicose, controladores da expressão de fatores envolvidos na sinalização da insulina, interferência com enzimas do metabolismo de carboidratos hepático, como também ação antioxidante. Um resumo desses efeitos pode ser observado na tabela acima. Desse modo, considerando os efeitos descritos, associado à sua baixa toxicidade e alta biodisponibilidade, o PL pode ser considerado uma molécula promissora na prevenção ou mesmo no tratamento estratégico do diabetes.

#### 5. Referências

ALSANEA, S.; GAO, M.; LIU, D. Phloretin Prevents High-Fat Diet- Induced Obesity and Improves Metabolic Homeostasis. **An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists - AAPS Journal**, v. 19, n. 3, p. 797-805, may 2017. Doi: 10.1208/s12248-017-0053-0.

BEHZAD, S.; SUREDA, A.; BARRECA, D.; NABAVI, S. F.; RASTRELLI, L.; NABAVI, S. M. Health effects of phloretin: from chemistry to medicine. **Phytochem Reviews**, v. 16, p. 527-533, jun. 2017. Doi: 10.1007/s11101-017-9500-x.

DANDONA, P.; ALJADA, A.; CHAUDHURI, A.; MOHANTY, P.; GARG, R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. **Circulation**, v. 111, n. 11, p. 1448-1454, mar. 2005. Doi: 10.1161/ 01.CIR.0000158483.13093.9D.

GONZALEZ-MENENDEZ, P.; HEVIA, D.; RODRIGUEZ-GARCIA, A.; MAYO, J. C.; SANZ, R. M. Regulation of GLUT transporters by flavonoids in androgen-sensitive and -insensitive prostate cancer cells. **Endocrinology**, v. 155, n. 9, p. 3238-3250, set. 2014. Doi: 10.1210/en.2014-1260.

GRAHAM, T. E.; KAHN, B. B. Tissue-specific alterations of glucose transport and molecular mechanisms of intertissue communication in obesity and type 2 diabetes. **Hormone and Metabolic Research**, Stuttgart, v. 39, n. 10, p. 717-721, oct. 2007. Doi: 10.1055/s-2007-985879.

HAN, L.; FANG, C.; ZHU, R.; PENG, Q.; LI, D.; WANG, M. Inhibitory effect of phloretin on-glucosidase: Kinetics, interaction mechanism and molecular docking. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 95, p. 520–527, 2017. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.11.089.

KIMMICH, G. A.; RANGLES, J. Phloretin-like action of bioflavonoids on sugar accumulation capability of isolated intestinal cells. **Membrane Biochemistry**, v. 1, n. 3-4, p. 221-237, 1978. Doi: 10.3109/09687687809063849.

KLÖTING, N.; BLUHER, M.; KLÖTING, I. The polygenetically inherited metabolic syndrome of WOKW rats is associated with insulin resistance and altered gene expression in adipose tissue. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, v. 22, n. 2, p. 146-154, 2006. Doi: 10.1002 / dmrr.582.

LEE, K. W.; KIM, Y. J.; KIM, D. O.; LEE, H. J.; LEE, C. Y. Major phenolics in apple and their contribution to the total antioxidant capacity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 22, p. 6516-6520, oct. 2003. Doi.org/10.1021/jf034475w.

LEHNINGER, T. M.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 6 ed. Ed. Artmed. 2014. 1328 p.

LIU, R. H. Dietary bioactive compounds and their health implications. **Journal of Food Science**, v. 78, n. S1, p. A18-A25, 2013. Doi: 10.1111 / 1750-3841.12101.

LIU, Y.; DENG, J.; FAN, D. Ginsenoside Rk3 ameliorates high-fat-diet/streptozocin induced type 2 diabetes mellitus in mice via the AMPK/Akt

signalin pathway. **Food & Function**, v. 10, n. 5, p. 2538-2551, 2019. Doi: 10.1039/c9fo00095j.

LIU, C. J.; WU, S. J.; SHEN, S. C.; CHEN, L. C.; CHEN, Y. L.; HUANG, W. C. Phloretin ameliorates hepatic steatosis through regulation of lipogenesis and Sirt1/AMPK signaling in obese mice. **Cell & Bioscience**, v. 10, n. 114, sep. 2020. Doi: 10.1186/s13578-020-00477-1.

MACHADO, U. F.; SCHAAN, B. D.; SERAPHIM, P. M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 177-189, abr. 2006. Doi: 10.1590/S0004-27302006000200004.

MINAMI, H.; KIM, J. R.; TADA, K.; TAKAHASHI, F.; MIYAMOTO, K.; NAKABOU, Y.; SAKAI, K.; HAGIHARA, H. Inhibition of glucose absorption by phlorizin affects intestinal functions in rats. **Gastroenterology**, v. 105, n. 3, p. 692-697, sep. 1993. Doi: 10.1016/0016-5085(93)90884-f.

NAJAFIAN, M.; JAHROMI, M. Z.; NOWROZNEJHAD, M. J.; KHAJEAIAN, P.; KARGAR, M. M.; SADEGHI, M.; ARASTEH, A. Phloridzin reduces blood glucose levels and improves lipids metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. **Molecular Biology Reports**, v. 39, n. 5, p. 5299-5306, 2011. Doi: 10.1007/s11033-011-1328-7.

NITHIYA, T.; UDAYAKUMAR, R. Antihyperglycemic effect of an important phytochemical-phloretin on streptozotocin induced diabetes: an experimental study. **Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 2, p. 1-10, 2016. Doi: 10.9734/JAMPS/2016/24114.

PATEL, A. K.; FONSECA, V. Turning glucosuria into a therapy: efficacy and safety with SGLT2 inhibitors. **Current Diabetes Reports**, v. 10, n. 2, p. 101-107, apr. 2010. Doi: 10.1007/s11892-010-0095-5.

PARK, H.; HWANG, K. Y.; OH, K. H.; KIM, Y. H.; LEE, J. Y.; KIM, K. Discovery of novel  $\alpha$ -glucosidase inhibitors based on the virtual screening with the homology-modeled protein structure. **Bioorgan & Medical Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 284-292, 2008. Doi: 10.1016/j.bmc.2007.09.036.

RAPHAELLI, C. O. **Bioatividade de extratos fenólicos de maçã (*Malus domestica* Borkh cv. Gala)**. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos). Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Departamento de Ciência e Tecnologia Agroindustrial, Faculdade de Agronomia Eliseu Maciel, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, 2019. 155f.

REA, S.; JAMES, D. E. Moving GLUT4: The biogenesis and trafficking of GLUT4 storage vesicles. **Diabetes**, v. 46, n. 11, p. 1667-1677, nov. 1997. Doi: 10.2337 / diab.46.11.1667.

REZK, B. M.; HAENEN, G. R.; VAN DER VIJGH, W. J.; BAST, A. The antioxidant activity of phloretin: the disclosure of a new antioxidant pharmacophore in flavonoids. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 295, p. 9-13, 2002. Doi: 10.1016 / s0006-291x (02) 00618-6.

SABINO-SILVA, R.; MORI, R. C.; DAVID-SILVA, A.; OKAMOTO, M. M.; FREITAS, H. S.; MACHADO, U. F. The Na<sup>+</sup>/glucose cotransporters: from genes to therapy. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 43, n. 11, p. 1019-1026, nov. 2010. Doi: 10.1590/S0100-879X2010007500115.

SANG, S.; ZHU, Y.; WANG, P.; ZHAO, Y.; SAMPATH, C.; AHMEDNA, M. Bioactive components from ginger, tea and apple prevent protein glycation by trapping methylglyoxal with potential in alleviation of diabetic complications. **Qatar Foundation Annual Research Conference Proceedings**, v. 2016, n. 1, mar. 2016. Doi: <https://doi.org/10.5339/qfarc.2016.HBPP1906>.

SAMPATH, C.; RASHID, M. R.; SANG, S.; AHMEDNA, M. Specific bioactive compounds in ginger and apple alleviate hyperglycemia in mice with high fat diet-induced obesity via Nrf2 mediated pathway. **Food Chemistry**, v. 226, p. 79–88, jul. 2017. Doi: 10.1016/j.foodchem.2017.01.056.

SKOPEC, M. M.; GREEN, A. K.; KARASOV, W. H. Flavonoids have differential effects on glucose absorption in rats (*Rattus norvegicus*) and American robins (*Turdus migratorius*). **Journal of chemical ecology**, v. 36, n. 2, p. 236-43, 2010. Doi: 10.1007/s10886-010-9747-9.

SHEN, X.; ZHOU, N.; MI, L.; HU, Z.; WANG, L.; LIU, X.; ZHANG, S. Phloretin exerts hypoglycemic effect in streptozotocin- induced diabetic rats and improves insulin resistance in vitro. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 313-324, feb. 2017. Doi: 10.2147/DDDT.S127010.

SHEN, X.; WANG, L.; ZHOU, N.; GAI, S.; LIU, S.; ZHANG, S. Beneficial effects of combination therapy of phloretin and metformin in streptozotocininduced diabetic rats and improved insulin sensitivity in vitro. **Food Funct.** v. 11, n. 1, p. 392-403, jan. 2020. Doi: 10.1039/c9fo01326a.

TEIXEIRA, S. S. **Mecanismos envolvidos na ação não genômica do hormônio tireoideano sobre a expressão e translocação da isoforma 4 do transportador de glicose (GLUT4): estudo no tecido muscular esquelético e adiposo.** 2010. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-13122010-103411/>.

TOMÁS-BARBERÁN, F. A.; GONZÁLEZ-SARRÍAS, A.; GARCÍA-VILLALBA, R. **Dietary polyphenols: metabolism and health effects.** Hoboken. 1 ed. NJ: Wiley-Blackwell. Technology & Engineering. dec. 2020. 560 p. ISBN: 978-1-119-56372-3.

WRÓBEL, M. P.; MAREK, B.; KAJDANIUK, D.; ROKICKA, D.; SZYMBORSKA-KAJANEK, A.; STROJEK, K. Metformin - a new old drug. **Endokrynologia Polska**, v. 68, n. 4, p. 482-496, 2017. Doi: 10.5603/EP.2017.0050.

YING, Y.; JIN, J.; YE, L.; SUN, P.; WANG, H.; WANG, X. Phloretin Prevents Diabetic Cardiomyopathy by Dissociating Keap1/Nrf2 Complex and Inhibiting Oxidative Stress. **Frontiers Endocrinology**, v. 9, n. 774, p. 1-11, dec. 2018. Doi: 10.3389/fendo.2018.00774.

ZHAO, F. Q.; KEATING, A. F. Expression and regulation of glucose transporters in the bovine mammary gland. **Journal of Dairy Science**, v. 90, n. 1, p. E76-86, jun. 2007. Doi: 10.3168/jds.2006-470.

ZHAO, Y. Y.; FAN, Y.; WANG, M.; WANG, J.; CHENG, J. X.; ZOU, J. B.; ZHANG, X. F.; SHI, Y. J.; GUO, D. Y. Studies on pharmacokinetic properties and absorption mechanism of phloretin: In vivo and in vitro. **Biomed Pharmacother**, v. 132, 110809, dec. 2020. Doi: 10.1016/j.biopha.2020.110809.

## **Autores**

Thalita Faleiros Demito Santos<sup>1,\*</sup>, Gustavo Henrique Souza<sup>2</sup>, Jurandir Fernando Comar<sup>3</sup>, Livia Bracht<sup>3</sup>, Rosane Marina Peralta<sup>3</sup>, Adelar Bracht<sup>3</sup>, Anacharis Babeto de Sá-Nakanishi<sup>4</sup>

1. Programa de Pós-graduação em Ciências de Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Brasil.
2. Pós-Graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, PR, Brasil.
3. Departamento de Bioquímica Bloco I-89, sala 01, Universidade Estadual De Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, PR, Brasil.
4. Laboratório de Metabolismo Hepático, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, PR, Brasil.

\*Autor para correspondência: [thalita.idealcurso@hotmail.com](mailto:thalita.idealcurso@hotmail.com)

---

## **$\beta$ -glucanas e seus benefícios para a saúde intestinal**

Hâmara Milaneze de Souza, Cecilia Valente Rodrigues Truite, Tiele Carina de Oliveira Delani, Graciette Matioli

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c4>

### **Resumo**

As glucanas são polímeros de açúcar que se diferem pelo tipo de ligação glicosídica, comprimento de suas cadeias e grau de ramificação, quando presente. Estrutura e composição influenciam suas funções bioativas. As  $\beta$ -glucanas são amplamente distribuídas na natureza e fazem parte dos constituintes estruturais da parede celular de fungos, algas e cereais. Quando microrganismos produzem e secretam esses polissacarídeos para o meio extracelular dão origem aos exopolissacarídeos. Além de melhorar aspectos sensoriais nas indústrias alimentícias, as  $\beta$ -glucanas possuem uma vasta aplicabilidade para a saúde humana e animal quando consideradas suas propriedades bioativas. Integrando o grupo das fibras alimentares, seus benefícios fisiológicos à saúde são atribuídos, entre outros, ao efeito prebiótico e ação imunomoduladora. O uso de prebióticos proporciona a manutenção da saúde intestinal por meio do desenvolvimento imunológico em níveis local e sistêmico, assim como, a conservação de sua microbiota comensal, que exerce papel fundamental no crescimento e na saúde dos indivíduos. Também é importante na prevenção da colite e constipação, assim como, inibição do câncer, redução do colesterol sérico, diminuição de doenças cardiovasculares, prevenção da obesidade. Desta forma, a presente revisão tem como objetivo caracterizar as  $\beta$ -glucanas e discorrer sobre seu potencial de atuação na saúde intestinal como polímero bioativo de ação prebiótica e imunomoduladora.

**Palavras-chave:** imunomodulador, microbiota intestinal, polissacarídeos, prebiótico, substância bioativa

## 1. Introdução

O trato gastrointestinal (GI) é um tubo longo e complexo com funções sofisticadas e coordenadas, que levam a digestão de alimentos em produtos passivos de absorção, assim como, a eliminação de resíduos metabólicos e defesa do corpo contra agressões do meio externo (BOURLIOUX, *et al.* 2003; CHENG, *et al.*, 2010). É o maior órgão linfóide do corpo, contendo cerca de 60% das imunoglobulinas totais produzidas e com um número significativamente maior de linfócitos ( $>10^6$  linfócitos/g de tecido) quando comparado ao sistema imune circulante (SALMINEN, *et al.*, 1998).

Uma vez que o trato GI se abre para o exterior, permite que uma grande variedade microbiana entre em contato e habite seu lúmen. Este conjunto de microrganismos chamados coletivamente de microbiota, é formado principalmente por bactérias, mas também estão presentes fungos, vírus e protozoários (TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, *et al.*, 2011).

Esta relação entre hospedeiro e microbiota intestinal tornou-se, um tema de extrema importância para a fisiologia e saúde do indivíduo, assim como, a relação de disbiose frente ao desenvolvimento de doenças (RINNINELLA, *et al.*, 2019). Desta forma, fica evidente a importância do trato GI como um ambiente crucial na interação antigênica, uma vez que está em constante contato com microrganismos comensais, patogênicos e inúmeras moléculas derivadas de alimentos ingeridos (GONÇALVES, *et al.*, 2016). A microbiota intestinal pode exercer funções específicas e benéficas para seu hospedeiro, como aproveitamento de carboidratos complexos, produção de metabólitos primários ou atuar na modulação de metabólitos secundários. Como exemplo produção de ácidos graxos voláteis, vitaminas, metabólitos neuroativos e aminoácidos, assim como, regulação do sistema imunológico (FAN; PEDERSEN, 2021). Alterações que promovam a interrupção desta homeostase conduzem a um quadro de disbiose que, frequentemente, é associada ao desenvolvimento de doenças, como as síndromes metabólicas, obesidade, diabetes, doença inflamatória intestinal e doenças cardiovasculares (IBAY, *et al.*, 2019).

Uma forma de manter e restabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal é por meio do uso de prebióticos, que são substratos seletivos. Estes podem influenciar favoravelmente a microbiota comensal, assim como, o sistema imunológico e, conseqüentemente, promover efeitos benéficos na

saúde humana e animal (GIBSON, *et al.*, 2017). Os prebióticos se destacam entre os alimentos funcionais com uma ampla aplicabilidade industrial, que conquistando cada vez mais a aceitação dos consumidores, devido suas características benéficas (GLOBE NEWSWIRE, 2021). É reconhecido pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) pelos seus efeitos benéficos a saúde por meio de ações multidimensionais (PINHEIRO, *et al.*, 2008). Entre as novas fontes prebióticas estudadas as  $\beta$ -glucanas têm se destacado (LAM; CHEUNG, 2013).

As  $\beta$ -glucanas fazem parte dos constituintes estruturais da parede celular de leveduras, fungos e alguns cereais (CAMILLI; TABOURET; QUINTIN, 2018; SILVA, *et al.*, 2006). Estes polissacarídeos também podem ser secretados para o meio extracelular, sendo então denominadas exopolissacarídeos (EPS) (GIESE, *et al.*, 2008). Integrando o grupo das fibras alimentares, seus benefícios fisiológicos à saúde são atribuídos, entre outros, ao efeito prebiótico e ação imunomoduladora. Proporcionando a manutenção da saúde intestinal por meio da conservação de sua microbiota, assim como, no desenvolvimento imunológico em níveis local e sistêmico (LAM; CHEUNG, 2013). Considerando, que a dieta enriquecida com  $\beta$ -glucanas exerce efeito direto na manutenção da saúde intestinal, esta revisão visa destacar os principais aspectos e características das  $\beta$ -glucanas e apontar seu potencial bioativo, discutindo seus benefícios prebióticos frente a microbiota e o sistema imunológico da mucosa intestinal.

## **2. Microbiota intestinal**

O trato GI pode variar em sua composição conforme a espécie animal, nos seres humanos inclui a boca, o esôfago, estômago, intestino delgado (duodeno, jejuno, íleo) e intestino grosso (ceco, cólon, reto e ânus), bem como, órgãos glandulares acessórios, que compreende as glândulas salivares, o fígado, a vesícula biliar e o pâncreas. As funções primárias do trato GI são digestão, absorção, excreção, motilidade e defesa (CHENG, *et al.*, 2010; SILVERTHORN, 2017). A constante interação do trato GI com o meio externo exige que este tenha um sistema imunológico complexo, capaz de identificar e tolerar antígenos dietéticos e a presença da microbiota comensal benéfica. Ao

mesmo tempo deve ser apto a reconhecer e combater antígenos e microrganismos prejudiciais (MANLEY; LEE; ZHANG, 2020).

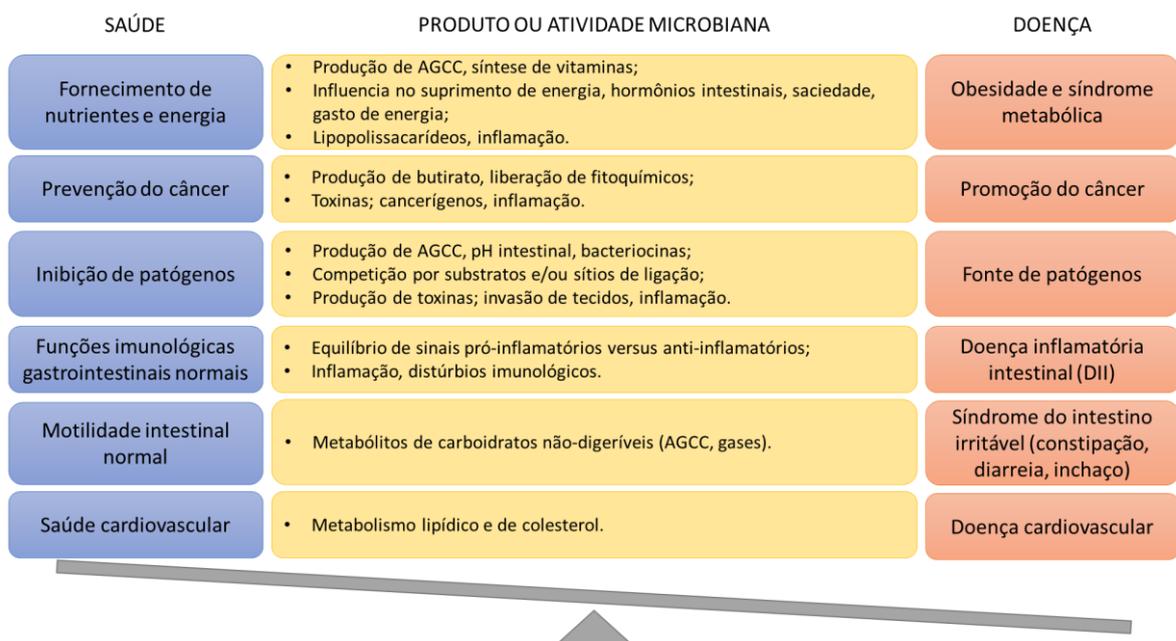
Existe um importante ecossistema microbiano no trato GI humano, ocorrendo uma relação simbiótica entre os microrganismos e o hospedeiro (SNELSON, *et al.*, 2021). Estima-se que a microbiota humana contenha trilhões de células bacterianas, dez vezes mais do que o número de células que constituem o corpo, sendo encontrados no trato GI mais de 100 trilhões com aproximadamente 1000 espécies distintas (TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, *et al.*, 2011; NIE; LUO; LIN, 2018). Os filos Firmicutes e Bacteroidetes representam aproximadamente 90% deste consorcio bacteriano, seguido do Actinobacteria (SNELSON, *et al.*, 2021).

Em um estudo realizado por Qin *et al.* (2010), sobre sequenciamento metagenômico da microbiota intestinal, foi apontado que os humanos compartilham de uma microbiota comum que foi denominada como “central”, correspondendo aproximadamente a um terço das espécies bacterianas intestinais. Os outros dois terços estão relacionados a uma individualização da microbiota, podendo variar entre os indivíduos. Essa individualidade é influenciada por uma série de fatores, incluindo fatores intrínsecos, como a motilidade intestinal, pH, proteínas antibacterianas e o muco intestinal, assim como, fatores extrínsecos, como medicamentos, atividade física e dieta (QIN *et al.*, 2010).

A dieta é um dos principais aspectos que influenciam a microbiota intestinal, uma vez que esses microrganismos obtêm sua energia dos alimentos, particularmente dos polissacarídeos complexos não digeríveis (FAN; PEDERSEN, 2021). Os prebióticos são um exemplo de carboidratos que serão utilizados pela microbiota, que durante o processo de fermentação podem gerar os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente butirato, acetato e propionato. O butirato é uma fonte de energia primária para os colonócitos e mantém a homeostase intestinal por meio de ações anti-inflamatórias (SNELSON, *et al.*, 2021). Outras funções centrais de uma microbiota intestinal saudável incluem a codificação e degradação de glicosaminoglicanos, a síntese de lipopolissacarídeos específicos (LPS) e a biossíntese de alguns aminoácidos essenciais e vitaminas, assim como, a

modulação do sistema imunológico (IBAY, *et al.*, 2019; FAN; PEDERSEN, 2021).

Com relação a imunidade do hospedeiro, a microbiota intestinal desempenha um papel importante, tanto no desenvolvimento do sistema imunológico como na sua manutenção. A presença de microrganismos comensais pode ajudar a proteger o hospedeiro de infecções patogênicas por meio de vários mecanismos, entre eles, competição direta entre espécies, mantendo a barreira epitelial saldável e modulando as respostas imunes adaptativas (MANLEY; LEE; ZHANG, 2020). Quando esta microbiota se encontra equilibrada pode promover benefícios a saúde, entretanto, seu desequilíbrio pode resultar efeitos adversos, por meio de seus resultados metabólicos ou potencial para patogenicidade de alguns agentes (Figura 1).



**Figura 1.** Influência da microbiota intestinal na saúde. A coluna central indica as principais funções da microbiota intestinal comensal. O equilíbrio da comunidade e sua produção determina a contribuição para a saúde ou doença (Modificado de FLINT, *et al.*, 2012). (AGCC = ácido graxo de cadeia curta).

A doença inflamatória intestinal é um problema de saúde global, e consiste em uma doença crônica do trato GI, que inclui duas formas principais: doença de Crohn e colite ulcerativa (SCHIRMER, *et al.*, 2019). A inflamação da

mucosa intestinal é caracterizada por episódios de dor abdominal, diarreia, fezes com sangue, perda de peso e o influxo de neutrófilos e macrófagos que produzem citocinas, enzimas proteolíticas e radicais livres, que resultam em inflamação e ulceração. Embora a etiologia permaneça amplamente desconhecida, pesquisas recentes indicaram que a suscetibilidade genética do indivíduo, ambiente, microbiota intestinal e respostas imunes estão envolvidos e integrados na patogênese da DII (GUAN, 2019).

Desta forma, entende-se que alguns agentes da microbiota intestinal são capazes de exacerbar a inflamação, como a *Escherichia coli*. Entretanto, os gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium* podem atuar na proteção da mucosa intestinal frente a respostas inflamatórias inadequadas que prejudicariam o hospedeiro. Algumas cepas como a *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* e *Faecalibacterium prausnitzii*, agem inibindo a expressão das principais citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, neutralizando os efeitos da *E. coli* (MANICHANH, *et al.*, 2012).

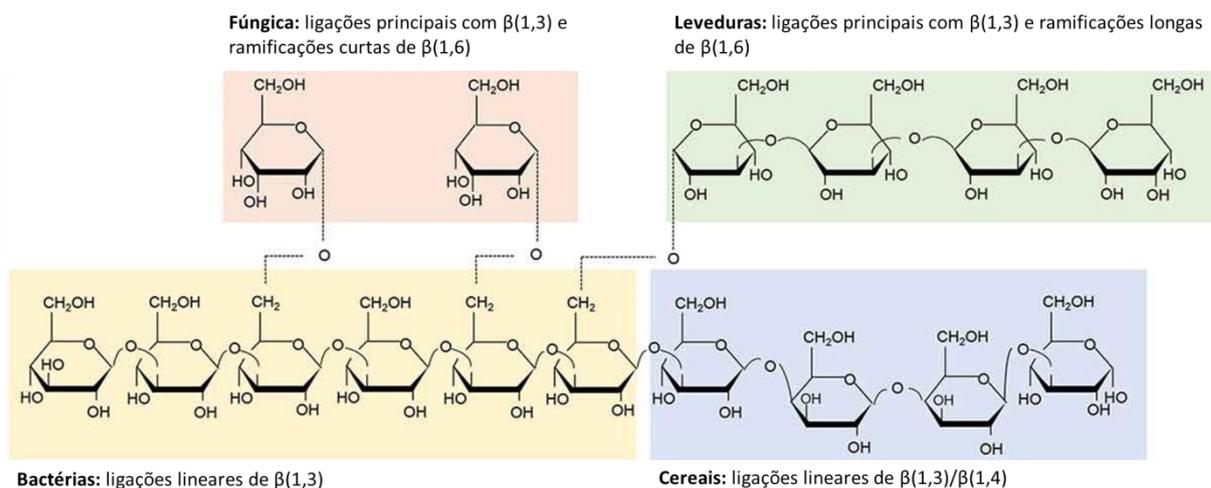
Outro papel importante, exercido pela microbiota intestinal, é a prevenção de câncer de cólon e reto por meio da produção de ácido graxo de cadeia curta (AGCC), em especial o butirato, e na transformação de fenólicos dietéticos. Por outro lado, compostos promotores do câncer também podem ser sintetizados pela atividade microbiana, e o equilíbrio das ações procarcinogênicas e anticarcinogênicas é altamente dependente da dieta e da ingestão de xenobióticos (FLINT, *et al.*, 2012).

### 3. $\beta$ -glucanas

As glucanas são polímeros de glicose, de ocorrência natural, que podem ser constituídas de centenas ou milhares de unidades monossacarídicas, diferindo-se pelas ligações glicosídicas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) que as unem, pelo comprimento das cadeias polissacarídicas e pelo grau de ramificação, quando presente. As  $\beta$ -glucanas são amplamente encontradas, fazendo parte dos constituintes estruturais da parede celular de leveduras, fungos filamentosos e comestíveis (cogumelos) e alguns cereais (SILVA, *et al.*, 2006; CAMILLI; TABOURET; QUINTIN, 2018). Estas também podem ser sintetizadas por microrganismos e secretadas para o meio extracelular, sendo, então, denominadas exopolissacarídeos (EPS) (GIESE, *et al.*, 2008). Na Figura 2 estão

representados exemplos de fórmulas estruturais de  $\beta$ -glucanas de origens distintas.

A fonte de obtenção das  $\beta$ -glucanas influencia diretamente suas características morfológicas, como ligações glicosídicas, grau de ramificação, peso molecular e solubilidade (KAUR, *et al.*, 2020). As  $\beta$ -glucanas presentes em plantas e cereais encontram-se principalmente nas paredes celulares do endoplasma dos grãos, e compartilham uma estrutura comum formada por uma cadeia de glicosídica com ligações  $\beta$ -(1,3) e  $\beta$ -(1,4). As  $\beta$ -glucanas presente em leveduras e fungos são compostas, principalmente, de ligações  $\beta$ -(1,3) e (1,6) (DU, *et al.*, 2019; KAUR, *et al.*, 2020). Já, as  $\beta$ -glucanas bacterianas são compostas por moléculas de glicopirranose unidas por ligações  $\beta$ -(1,3), não ramificadas (LAROCHE; MICHAUD, 2007). Os EPS possuem composição semelhante a produtos vegetais ou microbianos, entretanto, apresentam uma maior variedade de combinações estruturais devido à grande diversidade de microrganismos que são produtores destes polissacarídeos (MOSCOVICI, 2015).



**Figura 2.**  $\beta$ -glucanas e suas estruturas químicas. Exemplos e configurações de  $\beta$ -glucanas derivadas de bactérias, fungos, leveduras e cereais (Modificado de, DE GRAAFF *et al.*, 2018).

Entre os EPS, é possível citar a succinoglucana, um heteropolissacarídeo ácido sintetizado por bactérias e compostos por unidades repetidas de octosacarídeos com ligações tipo  $\beta$ . O fragmento de

polissacarídeo consiste em monómeros de glicose ligados a  $\beta(1,3)$ ,  $\beta(1,4)$  e  $\beta(1,6)$ , juntamente com uma pequena proporção de galactose ligada a  $\beta(1,3)$ , em uma proporção molar de 1:7 (ZEVENHUIZEN, 1997; SIMSEK, *et al.*, 2009). Ruiz *et al.* (2015), obtiveram resultados promissores ao imobilizarem as células de *Agrobacterium radiobacter* em esponja vegetal e utilizando como substratos indutores o melado de cana-de-açúcar e a lactose a 7,5%, obtendo uma produção de 14 g/L e 12 g/L de succinoglucana, respectivamente. A botrisferana, produzida pelo fungo *Botryosphaeria rhodina* (GIESE, *et al.*, 2005), é outro EPS microbiano composto de ligações  $\beta(1,3)$  e  $\beta(1,6)$  com aproximadamente 22% de ramificações, as quais são constituídas por resíduos de glicose e gentiobiose.

Entretanto, mesmo quando obtida da mesma origem, as  $\beta$ -glucanas podem diferir significativamente, isso pode ocorrer devido as condições de extração que geralmente afetam a qualidade, quantidade, peso molecular, viscosidades e outras propriedades físico-químicas, tornando fundamental a escolha de uma técnica de extração apropriada (KAUR, *et al.*, 2020). Como exemplo, acurdiana é um EPS linear neutro e composto de unidades de glicose repetidas unidas por ligações  $\beta(1,3)$ . Esta glucana é insolúvel em água, o que dificulta sua homogeneização ou dispersão em produtos alimentícios (MANGOLIM *et al.*, 2017). No entanto, sua estrutura conformacional pode ser alterada frente a técnica de recuperação utilizada, como observada por Mangolim *et al.* (2017) ao estudarem a formação de gel de curdlan produzido por *Agrobacterium* sp. IFO 13140 em comparação com a curdlana comercial. Ambas as fontes estudadas se dispersaram facilmente em água quando mantidos na forma de pré-gelificação, aumentando significativamente a facilidade de aplicação da curdlana em matrizes alimentares, quando comparada com a forma seca da curdlana comercial.

### 3.1. Aplicação das $\beta$ -glucanas

As glucanas podem ser utilizadas em diversos setores comerciais, como na indústria alimentícia, farmacêuticas, químicas e na medicina veterinária (ZHU; DU; XU, 2016). No processamento de alimentos proporcionam, principalmente, melhoria nas características funcionais, como reologia e textura, resultando em um excelente espessante e estabilizador de emulsões,

melhorando as características sensoriais dos produtos. As  $\beta$ -glucanas também desempenha um papel importante na substituição de óleos e gorduras em produtos *light* ou para redução do conteúdo calórico (MANGOLIM *et al.*, 2017). Lee e Inglett (2006) substituíram com sucesso diferentes quantidades de gordura (10%, 20% e 30%) em biscoitos com  $\beta$ -glucana de farelo de aveia (20%) cozido. Em produtos cárneos e lácteos a substituição da gordura por  $\beta$ -glucana também tem se mostrado eficaz e pode ajudar a controlar a ingestão de calorias e os consequentes riscos à saúde causados pelo consumo excessivo de gordura (VERMA, *et al.*, 2020).

Mesmo com todo seu potencial industrial, algumas  $\beta$ -glucanas podem apresentar baixa solubilidade em água e elevada viscosidade, dificultando o desenvolvimento de testes biológicos. Para melhorar estes aspectos, um dos métodos mais utilizados na despolimerização das  $\beta$ -glucanas é a hidrólise ácida que consiste em uma via de obtenção de oligossacarídeos, contudo, proporciona a produção de maior quantidade de mono-, di- e trissacarídeos, além de produtos colaterais como furfurais (BAUERMEISTER, *et al.*, 2010).

Já é reconhecido que oligômeros de maior massa molecular ( $GP \geq 4$ ) possuem mais chances de apresentarem propriedade biológicas (SUTHERLAND, 1998). Kaur, *et al.* (2020), em um trabalho de revisão descreveu como várias técnicas de modificação afetam a estrutura, propriedades e aplicações de  $\beta$ -glucanas na indústria de alimentos. Alterações da estrutura e conformação possibilita melhorar suas propriedades biofuncionais, no entanto, cuidados devem ser considerados, uma vez que, essas estratégias podem alterar as propriedades funcionais tanto positivamente quanto negativamente.

As técnicas enzimáticas desempenham um papel relevante na modificação das características funcionais dos polissacarídeos, objetivando principalmente a redução da massa molecular, aumentando a solubilidade em água, e proporcionar maior bioatividade das  $\beta$ -glucanas. Esta metodologia emprega o uso de enzimas específicas com o propósito de promover a despolimerização, a desramificação ou desesterificação (KAUR, *et al.*, 2020). Os oligossacarídeos obtidos por hidrólise enzimática têm originado novas pesquisas para viabilizar sua obtenção e elucidar suas propriedades biológicas e funcionais (REMAUD-SIMEON, *et al.* 2000). Bae *et al.* (2009) produziu

hidrolisados de  $\beta$ -glucano de aveia com diferentes pesos moleculares usando hidrólise enzimática com a ajuda de enzimas celulase e examinou suas propriedades físico-químicas, bem como de redução de peso e colesterol *in vivo*. O tratamento com celulase causou redução no peso molecular do  $\beta$ -glucano de aveia de 1450 para 370 kDa. Em um estudo com ratos, eles suplementaram três hidrolisados (1450, 730 e 370 kDa) às dietas com elevado teor de gordura e relataram que os animais que receberam dietas com  $\beta$ -glucanas apresentaram redução significativa do peso corporal.

#### 4. Bioatividade das $\beta$ -glucanas

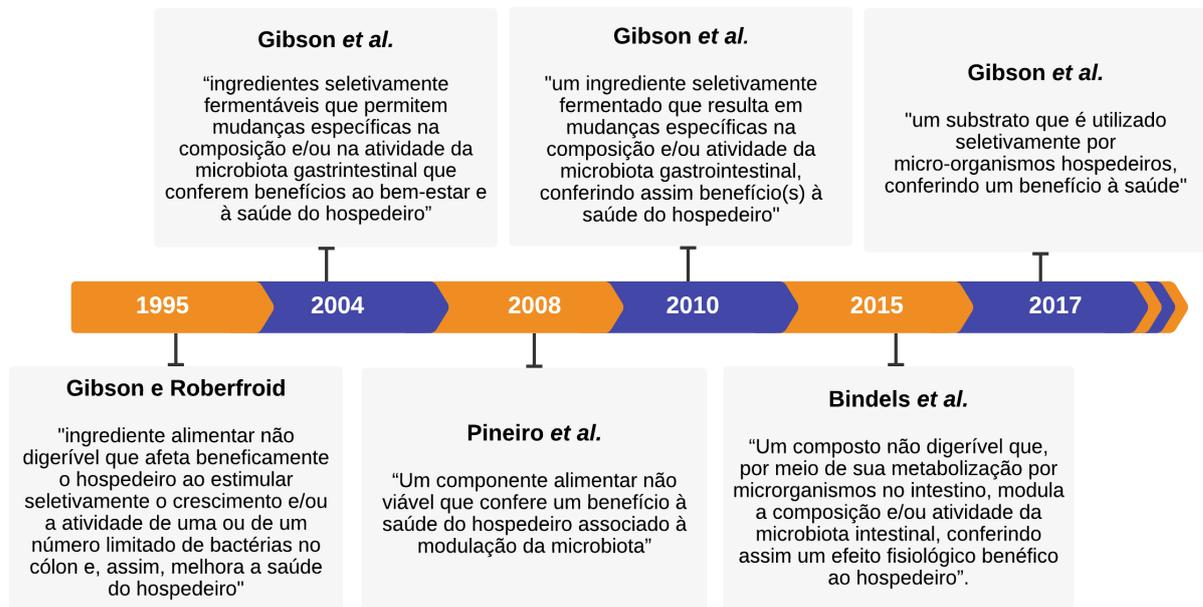
Existem diversos estudos que relatam as propriedades bioativas das  $\beta$ -glucanas. Nos tópicos a seguir serão discutidas características das  $\beta$ -glucanas como prebióticos e imunomoduladores.

##### 4.1. Ação prebiótica das $\beta$ -glucanas

O mercado global de prebióticos está crescendo rapidamente. Em relatório realizado pela empresa *Quince Market Insights*, o mercado de prebióticos foi avaliado em US\$ 8,95 bilhões no ano de 2020 e projetado para alcançar uma taxa de crescimento anual composta de 7% até 2030 (GLOBE NEWSWIRE, 2021). Esta constante expansão é explicada pelo aumento na diversidade de produtos alimentícios aos quais os prebióticos foram adicionados (PINEIRO, *et al.*, 2008). Assim como, pela crescente busca dos consumidores pelos seus aspectos bioativos (GLOBE NEWSWIRE, 2021).

Originalmente, o termo prebiótico foi definido como “ingrediente alimentar não digerível que afeta benéficamente o hospedeiro ao estimular seletivamente o crescimento e/ou a atividade de uma ou de um número limitado de bactérias no cólon e, assim, melhora a saúde do hospedeiro” (GIBSON; ROBERFROID, 1995). Diversas atualizações foram propostas frente a constante compreensão da importância da microbiota na saúde do hospedeiro. Em 2016, um painel de especialistas em microbiologia, nutrição e pesquisa clínica foi convocado pela Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (do inglês *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics - ISAPP*) para revisar a definição e o escopo dos prebióticos. Sugerindo uma abordagem mais abrangente o consenso atualizou

a definição de prebiótico com “um substrato que é utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício à saúde”. Esta nova definição amplia o conceito de prebióticos para possivelmente incluir substâncias além de carboidratos não digeríveis, aplicações em locais do corpo que não sejam o trato gastrointestinal e categorias além de alimentos. Mas, mantendo a necessidade de mecanismos seletivos mediados pela microbiota (GIBSON, *et al.*, 2017). A Figura 3 demonstra algumas das alterações no conceito de prebiótico durante os anos.

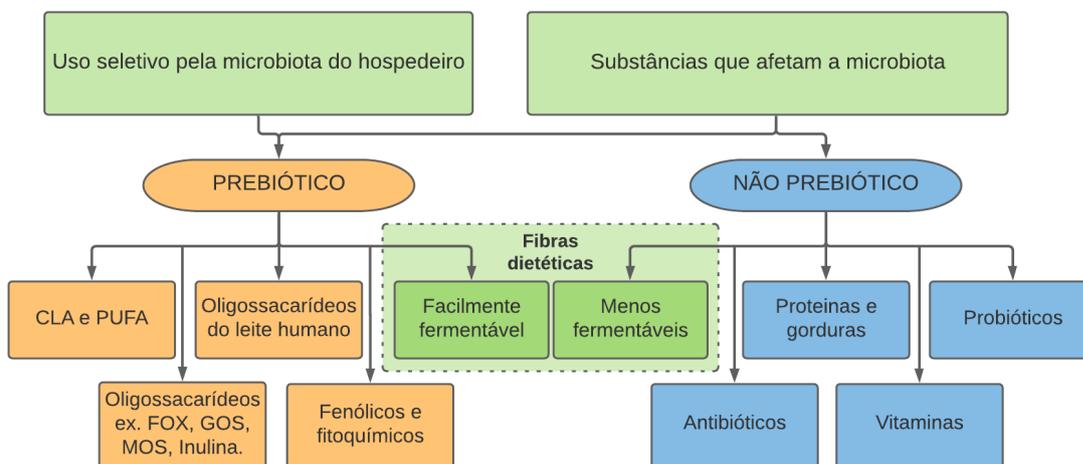


**Figura 3.** Evolução do conceito de prebiótico.

Para um substrato ser considerado prebiótico é essencial que este estimule seletivamente a microbiota do hospedeiro alvo. Se uma substância possui a capacidade de influenciar a composição microbiana por meio de outros mecanismos que não a utilização seletiva, este não atende aos critérios prebióticos. Antibióticos, vitaminas, proteínas, gorduras e probióticos são alguns exemplos dessas substâncias não prebióticas (GIBSON, *et al.*, 2017). Portanto, inúmeras substâncias que podem afetar a microbiota intestinal e estas podem ser diferenciadas em prebióticos e não prebióticos, como demonstrado na Figura 4.

Diversos carboidratos fermentáveis são reconhecidos com ação prebiótica, sendo que os mais documentados como tendo benefícios à saúde

são os oligossacarídeos não digeríveis, frutanos (FOS) e galactanos (GOS) (GIBSON, *et al.*, 2017). Já as  $\beta$ -glucanas têm demonstrado um grande potencial como nova fonte prebiótica (JAYACHANDRAN, *et al.*, 2018; LAM, *et al.*, 2020). Os cereais enquadrados como fibras dietéticas são uma fonte de  $\beta$ -glucanas com potencial prebiótico que apresentam uma série de propriedades funcionais, como maior solubilidade, viscosidade e tendência a serem completamente fermentados pela microbiota intestinal. Desta forma, possibilitam efeitos positivos na saúde humana, como prevenção do câncer, atividade anti-inflamatória, proteção da pele, antioxidante, modulação imunológica e redução da glicemia e do colesterol sérico (SHOUKAT; SORRENTINO, 2021)



**Figura 4.** Distinção entre substâncias consideradas prebiótico das não prebiótica. O esquema representa tanto os prebióticos já aceitos, mas principalmente auxilia no enquadramento de novos substratos propostos como ação prebiótica. CLA, ácido linoléico conjugado; PUFA, ácido graxo poliinsaturado; FOS, fruto-oligossacarídeos; GOS, galacto-oligossacarídeos; MOS, mananoligossacarídeos (Modificado de GIBSON, *et al.*, 2017).

Diversos estudos relatam os efeitos das glucanas de cereais, em especial aveia e cevada, na modulação da microbiota intestinal, atuando seletivamente no crescimento de *Lactobacilli* e *Bifidobacteria* (LAROCHE; MICHAUD, 2007; SHOUKAT; SORRENTINO, 2021). Em um estudo *in vivo* realizado por Mitsou e colaboradores (2010) contou com a participação de 52

voluntários saudáveis com idades entre 39-70 anos, que foram aleatoriamente designados para consumir diariamente um bolo contendo 0,75 g de  $\beta$ -glucano de cevada ou um placebo por 30 dias. Foi observado o aumento significativo na contagem de *Bifidobacteria* spp., em especial em indivíduos mais velhos ( $\geq 50$  anos de idade). Os autores concluíram que a ingestão diária de um bolo contendo  $\beta$ -glucana de cevada é bem tolerada e demonstrou propriedades bifidogênicas significativas em voluntários saudáveis mais velhos que consumiram suas dietas habituais.

Cogumelos comestíveis como *Pleurotus* sp., *Lentinus edodes*, *Tremella fuciformis* e *Agaricus bisporus* têm demonstrado atividade prebiótica (LAM; CHEUNG, 2013). Seu componente ativo foi correlacionado as  $\beta$ -glucanas de cadeia longa, incluído homo e hetero-glucanos com  $\beta$  (1,3),  $\beta$  (1,4) e  $\beta$  (1,6) ligações glucosídicas (MANZI; PIZZOFERRATO, 2000). Synytsya *et al.* (2009) estudaram o efeito prebiótico das  $\beta$ -glucanas obtidos de duas espécies de *Pleurotus* (*P. ostreatus* e *P. eryngii*) frente a diferentes cepas probióticas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e relataram que a  $\beta$ -glucanas extraído de ambas as espécies de *Pleurotus* exibiram efeito prebiótico em relação as cepas de *Lactobacillus*. As cepas de *Bifidobacterium* apresentaram melhor seletividade frente ao extrato de *P. eryngii*.

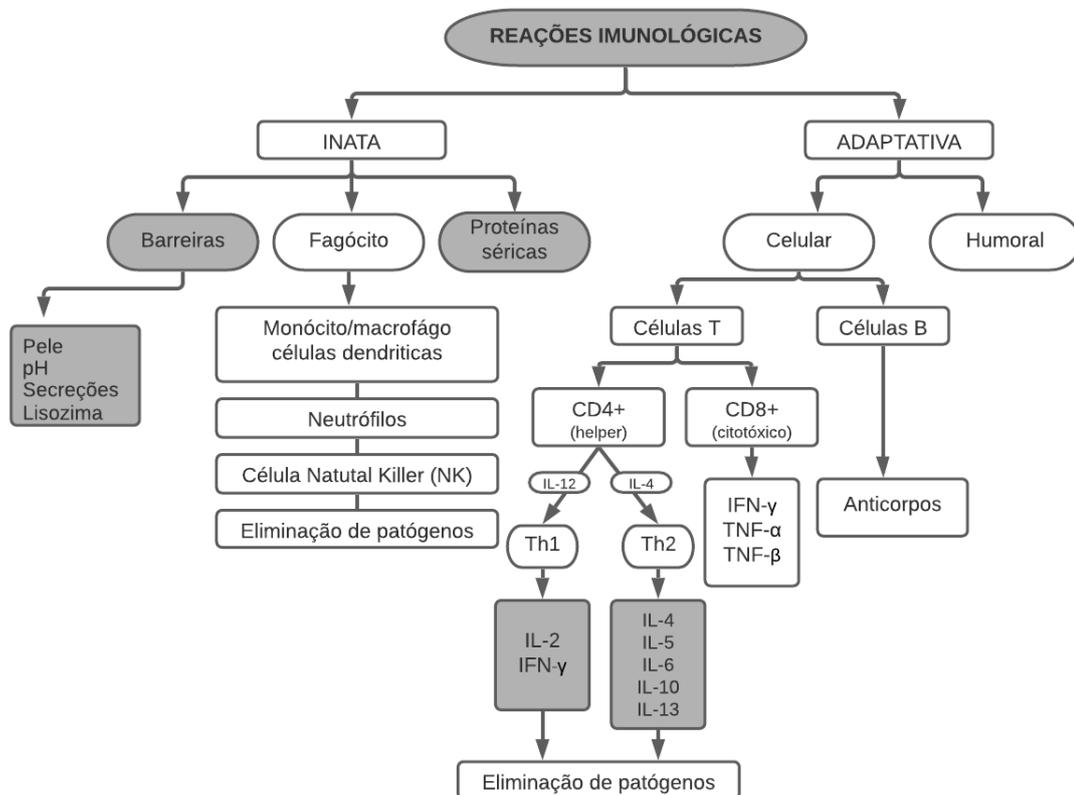
Alguns efeitos farmacológicos também são observados de  $\beta$ -glucanas extraídas de cogumelos, incluindo atividades antimicrobianas, antivirais, antitumorais, antialérgicas, imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antiaterogênicas, hipoglicêmicas e hepatoprotetora (LINDEQUIST; NIEDERMEYER; JULICH, 2005). O potencial anticancerígeno é atribuído, principalmente, as  $\beta$ -glucanas de cogumelo, apresentando maior potencial quando comparada as de cereais. No câncer de cólon o efeito profilático está correlacionado a produção de butirato, que promove a regeneração das células epiteliais do intestino (ZHANG, *et al.*, 2010).

#### **4.2. Atividade imunomoduladora das $\beta$ -glucanas**

As  $\beta$ -glucanas não se limitam a exercer interação com a microbiota como prebiótico, mas podem atuar diretamente com as células do hospedeiro e influenciar a função imune por meio de mecanismos alternativos (LOMAX; CALDER, 2008; PENG, *et al.* 2020). Uma substância é considerada

imunomoduladora quando é capaz de interagir com o sistema imunológico, resultando em uma regulação positiva ou negativa de partes específicas da resposta imunológica. Estas moléculas podem ser de cunho natural, sintéticas ou recombinantes (VETVICKA, *et al.*, 2019).

A ativação do sistema imunológico por meio das  $\beta$ -glucanas é bastante complexa e depende de muitos fatores que ainda não foram totalmente revelados. Estas exercem efeitos em vários pontos do sistema imunológico, incluído sistema inato e adquirido (HAN, *et al.*, 2020). Os componentes individuais que são afetados pela  $\beta$ -glucanas estão resumidos na Figura 5. As células do sistema imune inato, como macrófagos, monócitos, células dendríticas e células *natural killer*, possuem receptores em sua membrana celular que podem reconhecer as glucanas. Os principais receptores são a Dectina-1 e receptor complemento CR3 (CD11b/CD18). As  $\beta$ -glucanas também possuem ação sobre receptores adicionais como Toll 2, manose e necrófagos (VETVICKA, *et al.*, 2019).



**Figura 5.** Efeito das glucanas em diferentes pontos do sistema imunológico. As reações conhecidas por serem influenciadas pelas glucanas estão representadas na cor branca. Reações em que as glucanas não possuem

efeitos confirmados estão representadas na cor cinza (Modificado de VETVICKA, *et al.*, 2019).

Após a interação das  $\beta$ -glucanas com o sistema imune adaptativo, vários processos ocorrem, incluindo a ativação direta do receptor e/ou ativação da via celular. Conseqüentemente, inicia a resposta do sistema imune adaptativo como os linfócitos B e T, secretando diversas citocinas, como interleucinas e fator de necrose tumoral (LEE; KIM, 2014). As células B ativadas por glucanas secretam algumas linfocinas pró-inflamatórias como a IL-8 (VETVICKA, *et al.*, 2019). A resposta intensificada a infecções secundárias, promovida pela resposta imune inata, pode ser efetuada, tanto contra microrganismos homólogos quanto heterólogos (HAN, *et al.*, 2020). Foi demonstrado que a pré-administração de  $\beta$ -glucanas proporciona memória imunológica inata, protegendo camundongos contra a reinfecção por *Escherichia coli* potencialmente letais (QUINTIN, 2018).

A dose diária sugerida de  $\beta$ -glucanas, para humanos encontra-se na faixa de 100 a 500 mg para estimulação do sistema imunológico, enquanto para uma redução nos níveis de colesterol sérico, a dose diária recomendada é de 3 g (VETVICKA, *et al.*, 2019). A fermentação de  $\beta$ -glucanas no cólon pela microbiota intestinal resulta na formação de AGCC, que possuem diversos efeitos benéficos ao hospedeiro, como ação imunomoduladora, mediação da apoptose de células cancerosas no cólon e prevenção da obesidade (NAKASHIMA, *et al.* 2018). O butirato, um AGCC, possui efeito anti-inflamatório por afetar a migração e adesão de células do sistema imunológico e a expressão de citocinas, bem como por inibir processos celulares como proliferação e apoptose. No tratamento do câncer o mecanismo de ação das  $\beta$ -glucanas estão relacionados ao efeito citotóxicos e/ou imunomoduladores (CHAN; CHAN; SZE, 2009).

## 5. Conclusão

As  $\beta$ -glucanas são polissacarídeos de ocorrência natural que ocupam uma posição de destaque entre as substâncias bioativas. Além do benefício no tratamento e prevenção de várias doenças, são comprovados

imunomoduladores naturais que podem influir direta e indiretamente nas diferentes respostas imunológicas, dependendo de sua estrutura molecular, sua origem, e forma de obtenção. Sua ação bioativa é ampla e inclui a capacidade de modulação da microbiota intestinal como um potencial prebiótico. Na modulação da resposta imunológica, exerce efeitos benéficos em quadros como de infecções, artrite, diabetes, baixa imunidade e câncer. Apresentando fontes relativamente baratas para sua obtenção estes biopolímeros não exibem efeitos colaterais negativos consideráveis. No entanto, é comum encontrar resultados controversos sobre suas propriedades, e isso geralmente está relacionado as características das  $\beta$ -glucanas utilizadas durante os estudos, tornando essencial a realização de mais pesquisas sobre os mecanismos de ação das diferentes fontes e estruturas de  $\beta$ -glucanas no organismo humano e animal. Essas investigações poderão proporcionar inovação no setor de alimentos e fármacos, com novas possibilidades de aplicações nutricionais e salutares das  $\beta$ -glucanas.

## 6. Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e da Fundação Araucária.

## 7. Referências

BAE, In Young *et al.* Effect of partially hydrolyzed oat  $\beta$ -glucan on the weight gain and lipid profile of mice. **Food Hydrocolloids**, v. 23, n. 7, p. 2016-2021, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2009.03.016>.

BAUERMEISTER, Anelize *et al.*  $\beta$ -1, 3-Glucanases Fúngicas: produção e aplicações biotecnológicas. **Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas**, v. 31, n. 2, p. 75-86, 2010. <https://doi.org/10.5433/1679-0375.2010v31n2p75>.

BINDELS, Laure B. *et al.* Towards a more comprehensive concept for prebiotics. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 12, n. 5, p. 303-310, 2015. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.47>.

BOURLIOUX, Pierre *et al.* The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium “The Intelligent

Intestine,” held in Paris, June 14, 2002. **The American journal of clinical nutrition**, v. 78, n. 4, p. 675-683, 2003. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.4.675>.

CAMILLI, Giorgio; TABOURET, Guillaume; QUINTIN, Jessica. The complexity of fungal β-glucan in health and disease: effects on the mononuclear phagocyte system. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 673, 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00673>.

CHAN, Godfrey Chi-Fung; CHAN, Wing Keung; SZE, Daniel Man-Yuen. The effects of β-glucan on human immune and cancer cells. **Journal of hematology & oncology**, v. 2, n. 1, p. 1-11, 2009. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-2-25>.

CHENG, Leo K. *et al.* Gastrointestinal system. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 2, n. 1, p. 65-79, 2010. <https://doi.org/10.1002/wsbm.19>.

DE GRAAFF, Priscilla *et al.* Consumption of β-glucans to spice up T cell treatment of tumors: A review. **Expert opinion on biological therapy**, v. 18, n. 10, p. 1023-1040, 2018. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1523392>.

DU, Bin *et al.* A concise review on the molecular structure and function relationship of β-glucan. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 16, p. 4032, 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20164032>.

FAN, Yong; PEDERSEN, Oluf. Gut microbiota in human metabolic health and disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 55-71, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>.

FLINT, Harry J. *et al.* The role of the gut microbiota in nutrition and health. **Nature reviews gastroenterology & hepatology**, v. 9, n. 10, p. 577-589, 2012. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.156>.

GIBSON, Glenn R. *et al.* Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. **Nutrition research reviews**, v. 17, n. 2, p. 259-275, 2004. <https://doi.org/10.1079/NRR200479>.

GIBSON, Glenn R. *et al.* Dietary prebiotics: current status and new definition. **Food Sci Technol Bull Funct Foods**, v. 7, n. 1, p. 1-19, 2010. <https://doi.org/10.1616/1476-2137.15880>.

GIBSON, Glenn R. *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 14, n. 8, p. 491-502, 2017. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.

GIBSON, Glenn R.; ROBERFROID, Marcel B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal of nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401-1412, 1995. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>.

GIESE, Ellen C. *et al.* Botryosphaeran, a new substrate for the production of  $\beta$ -1, 3-glucanases by *Botryosphaeria rhodina* and *Trichoderma harzianum* Rifai. **Process biochemistry**, v. 40, n. 12, p. 3783-3788, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2005.04.004>.

GIESE, Ellen C. *et al.* Triple helix conformation of botryosphaeran, a (1 $\rightarrow$ 3; 1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glucan produced by *Botryosphaeria rhodina* MAMB-05. **Carbohydrate Polymers**, v. 74, n. 4, p. 953-956, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.04.038>.

GLOBE NEWSWIRE. <<https://www.globenewswire.com/news-release/2021/05/24/2234520/0/en/Global-Prebiotics-Market-is-Anticipated-to-Grow-at-a-CAGR-of-7-from-2021-to-2030.html>> (acessado em 17 de junho 2021).

GONÇALVES, Juliana Lauar *et al.* Bases do sistema imunológico associado à mucosa intestinal. *In*: ORIÁ, Reinaldo Barreto; BRITO, Gerly Anne de Castro. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo: Blucher, 2016. p. 369-388. <https://doi.org/10.5151/9788580391893>.

GUAN, Qingdong. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Journal of Immunology Research**, v. 2019, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7247238>.

HAN, Biao *et al.* Structure-functional activity relationship of  $\beta$ -glucans from the perspective of immunomodulation: a mini-review. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 658, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00658>.

IBAY, Iara Cassandra V. *et al.* Diet-microbiome interactions and the regulation of the epigenome. *In: Nutritional Epigenomics*. Academic Press, 2019. p. 401-407. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816843-1.00024-2>.

JAYACHANDRAN, Muthukumaran *et al.* A critical review on the impacts of  $\beta$ -glucans on gut microbiota and human health. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 61, p. 101-110, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.06.010>.

KAUR, Ramandeep *et al.* Structural features, modification, and functionalities of beta-glucan. **Fibers**, v. 8, n. 1, p. 1, 2020. <https://doi.org/10.3390/fib8010001>.

LAM, Ka-Lung *et al.* Use of random forest analysis to quantify the importance of the structural characteristics of beta-glucans for prebiotic development. **Food Hydrocolloids**, v. 108, p. 106001, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106001>.

LAM, Ka-Lung; CHEUNG, Peter Chi-Keung. Non-digestible long chain beta-glucans as novel prebiotics. **Bioactive carbohydrates and dietary fibre**, v. 2, n. 1, p. 45-64, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2013.09.001>.

LEE, Dong Hee; KIM, Ha Won. Innate immunity induced by fungal  $\beta$ -glucans via dectin-1 signaling pathway. **International Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 16, n. 1, 2014. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushr.v16.i1.10>.

LINDEQUIST, Ulrike; NIEDERMEYER, Timo HJ; JÜLICH, Wolf-Dieter. The pharmacological potential of mushrooms. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2, n. 3, p. 285-299, 2005. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh107>.

LOMAX, Amy R.; CALDER, Philip C. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. **British Journal of nutrition**, v. 101, n. 5, p. 633-658, 2008. <https://doi.org/10.1017/S0007114508055608>.

MANGOLIM, Camila S. *et al.* Use of FT-IR, FT-Raman and thermal analysis to evaluate the gel formation of curdlan produced by *Agrobacterium* sp. IFO 13140 and determination of its rheological properties with food applicability. **Food chemistry**, v. 232, p. 369-378, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.04.031>.

MANICHANH, Chaysavanh *et al.* The gut microbiota in IBD. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 9, n. 10, p. 599-608, 2012. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.152>.

MANLEY, Grace CA; LEE, Yuan-Kun; ZHANG, Yongliang. Gut microbiota and immunology of the gastrointestinal tract. In: **Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility**. Academic Press, 2020. p. 63-78. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813037-7.00004-2>.

MANZI, Pamela; PIZZOFERRATO, Laura. Beta-glucans in edible mushrooms. **Food chemistry**, v. 68, n. 3, p. 315-318, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(99\)00197-1](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(99)00197-1).

MITSOU, Evdokia K. *et al.* Prebiotic potential of barley derived  $\beta$ -glucan at low intake levels: A randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical study. **Food Research International**, v. 43, n. 4, p. 1086-1092, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.01.020>.

MOSCOVICI, Misu. Present and future medical applications of microbial exopolysaccharides. **Frontiers in microbiology**, v. 6, p. 1012, 2015. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01012>.

NIE, Ying; LUO, Feijun; LIN, Qinlu. Dietary nutrition and gut microflora: A promising target for treating diseases. **Trends in Food Science & Technology**, v. 75, p. 72-80, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.03.002>.

PENG, Mengfei *et al.* Effectiveness of probiotics, prebiotics, and prebiotic-like components in common functional foods. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 19, n. 4, p. 1908-1933, 2020. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12565>.

PINEIRO, Maya *et al.* FAO Technical meeting on prebiotics. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 42, p. S156-S159, 2008. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31817f184e>.

PINEIRO, Maya *et al.* FAO Technical meeting on prebiotics. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 42, p. S156-S159, 2008. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31817f184e>.

QIN, Junjie *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **nature**, v. 464, n. 7285, p. 59-65, 2010. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.

QUINTIN, Jessica. Fungal mediated innate immune memory, what have we learned? *In: Seminars in cell & developmental biology*. Academic Press, 2019. p. 71-77. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.05.023>.

REMAUD-SIMEON, Magali *et al.* Glucansucrases: molecular engineering and oligosaccharide synthesis. **Journal of molecular catalysis B: Enzymatic**, v. 10, n. 1-3, p. 117-128, 2000. [https://doi.org/10.1016/S1381-1177\(00\)00119-3](https://doi.org/10.1016/S1381-1177(00)00119-3).

RINNINELLA, Emanuele *et al.* What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 14, 2019. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.

RUIZ, Suelen Pereira *et al.* Biosynthesis of succinoglycan by *Agrobacterium radiobacter* NBRC 12665 immobilized on loofa sponge and cultivated in sugar cane molasses. Structural and rheological characterization of biopolymer. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 122, p. 15-28, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2015.08.016>.

SALMINEN, S. *et al.* Functional food science and gastrointestinal physiology and function. **British journal of nutrition**, v. 80, n. S1, p. S147-S171, 1998. <https://doi.org/10.1079/BJN19980108>.

SCHIRMER, Melanie *et al.* Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 8, p. 497-511, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0213-6>.

SHOUKAT, Mahtab; SORRENTINO, Angela. Cereal β-glucan: a promising prebiotic polysaccharide and its impact on the gut health. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 56, n. 5, p. 2088-2097, 2021. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14971>.

SILVA, Maria de Lourdes Corradi da *et al.* Caracterização química de glucanas fúngicas e suas aplicações biotecnológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 85-92, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000100017>.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SIMSEK, Senay *et al.* Chemical and rheological properties of bacterial succinoglycan with distinct structural characteristics. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, n. 2, p. 320-324, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.10.033>.

SNELSON, Matthew *et al.* Gut microbiome, prebiotics, intestinal permeability and diabetes complications. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, p. 101507, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101507>.

SUTHERLAND, Ian W. Novel and established applications of microbial polysaccharides. **Trends in biotechnology**, v. 16, n. 1, p. 41-46, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(97\)01139-6](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(97)01139-6).

SYNYTSYA, Andriy *et al.* Glucans from fruit bodies of cultivated mushrooms *Pleurotus ostreatus* and *Pleurotus eryngii*: Structure and potential prebiotic activity. **Carbohydrate polymers**, v. 76, n. 4, p. 548-556, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.11.021>.

TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, Helena *et al.* The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. **Cellular & molecular immunology**, v. 8, n. 2, p. 110-120, 2011. <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.67>.

VERMA, Deepak Kumar *et al.* Chemistry and microbial sources of curdlan with potential application and safety regulations as prebiotic in food and health. **Food Research International**, v. 133, p. 109136, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109136>.

VETVICKA, Vaclav *et al.* Beta glucan: supplement or drug? From laboratory to clinical trials. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1251, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24071251>.

ZEVENHUIZEN, L. P. T. M. Succinoglycan and galactoglucan. **carbohydrate Polymers**, v. 33, n. 2-3, p. 139-144, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0144-8617\(97\)00054-4](https://doi.org/10.1016/S0144-8617(97)00054-4).

ZHANG, Yu, *et al.* Butyrate induces cell apoptosis through activation of JNK MAP kinase pathway in human colon cancer RKO cells. **Chemico-biological interactions**, v. 185, n. 3, p. 174-181, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.03.035>.

ZHU, Fengmei; DU, Bin; XU, Baojun. A critical review on production and industrial applications of beta-glucans. **Food Hydrocolloids**, v. 52, p. 275-288, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.07.003>.

## **Autores**

Hâmara Milaneze de Souza<sup>1,\*</sup>, Cecilia Valente Rodrigues Truite<sup>1</sup>, Tiele Carina de Oliveira Delani<sup>1</sup>, Graciette Matioli<sup>2</sup>

1. Programa de Pós-graduação em Ciências de Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Brasil.
2. Departamento de Farmácia, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo 5790, Maringá-PR, Brasil.

\*Autor para correspondência: [hmilaneze@hotmail.com](mailto:hmilaneze@hotmail.com)

---

## Framboesa: principais compostos bioativos e propriedades nutracêuticas

Cintia dos Santos Moser, Felipe Tecchio Borsoi, Aniela Pinto Kempka, Margarete Dulce Bagatini

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c5>

### Resumo

O objetivo desta revisão foi realizar um levantamento dos compostos bioativos e das propriedades nutracêuticas atribuídas a framboesa. As bases Lilacs, Bireme, Biblioteca Virtual em Saúde e da Editora Elsevier foram utilizadas para a busca de artigos publicados entre os anos de 2013 e 2019, em português e inglês que trabalhassem exclusivamente com o fruto de framboesa. As palavras-chave utilizadas foram: Framboesa, Capacidade Antioxidante, Saúde, Compostos Bioativos. As principais classes de compostos bioativos encontrados em framboesas, a partir dos artigos selecionados, foram os compostos fenólicos, carotenoides, e os tocoferóis. As framboesas possuem uma ampla variedade de compostos fenólicos, sendo esta classe a mais explorada nos estudos encontrados. Dentre os compostos fenólicos pode-se citar os ácidos fenólicos, flavonoides (flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanols, isoflavonas e antocianinas), estilbenos (cis e trans resveratrol), taninos (hidrolisáveis e condensados), lignanas e neolignanas. Os frutos de framboeseira apresentaram propriedades nutracêuticas frente a diferentes carcinomas, a doenças crônicas não transmissíveis, a doença inflamatória intestinal e doenças relacionadas, contra danos causados por UVB, apresentou efeitos perimenopáusicos e efeito neuroprotetor, prevenindo doenças degenerativas como Alzheimer. As propriedades nutracêuticas apresentadas pela framboesa estão relacionadas principalmente a atividade antioxidante, e esta apresentou maior correlação com o teor de compostos fenólicos totais, podendo ser um dos fatores pelos quais a maioria dos estudos foca nessa classe de compostos. No entanto, estudos futuros precisam focar nas demais classes de compostos bioativos, e assim possibilitar a identificação de um possível sinergismo dos compostos frente aos efeitos biológicos

**Palavras-chave:** *Berry*, Compostos Fenólicos, Atividade Antioxidante, Atividade Anti-inflamatória.

## 1. Introdução

Os frutos silvestres são fontes ricas de compostos bioativos (CB), como ácidos fenólicos, flavonóides e antocianinas, que apresentam um efeito positivo na saúde humana frente ao combate de doenças crônicas não transmissíveis, ou seja, doenças relacionadas ao estilo de vida. A dieta rica em suplementos naturais usados como medicação auxiliar é frequentemente um objeto de pesquisa e novos produtos de origem natural são desenvolvidos (BASAK; DUTTA; CHOWDHURY, 2018; SZYMANOWSKA; BARANIAK; BOGUCKA-KOCKA, 2018).

Dentre estes frutos, podemos destacar as framboesas, pequenas frutas pertencentes ao grupo conhecidos como *berries*, comercialmente cultivadas em todo o mundo e consumidas *in natura* ou em formas processadas como sucos, sorvetes, polpa, entre outros. A importância do fruto de framboesa pode ser atribuída principalmente a capacidade antioxidante dos compostos encontrados e suas bioatividades (CHEN *et al.*, 2016; MAKSIMOVIC *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2014).

A quantidade particular de cada composto e seu poder antioxidante pode variar dependendo da cultivar utilizada, estágios de maturação, as condições de cultivo, condições edafoclimáticas, fatores agronômicos, pós-colheita e operações de processamento e armazenamento. Além disso, os estudos quantitativos e qualitativos de compostos bioativos em plantas dependem principalmente da seleção adequada do método de extração, uma vez que, a utilização de diferentes solventes e pré-tratamentos afetam e recuperam diferentes tipos de compostos (FU *et al.*, 2015; PAVLOVIC *et al.*, 2013; SZYMANOWSKA; BARANIAK; BOGUCKA-KOCKA, 2018; XIAO *et al.*, 2017).

Diante do exposto, o objetivo da revisão foi realizar um levantamento dos compostos bioativos e das propriedades nutraceuticas atribuídas ao fruto da framboesa. Foi realizado um levantamento nas bases de dados Lilacs, Bireme, Biblioteca Virtual em Saúde e da Editora Elsevier, de artigos científicos publicados entre os anos de 2013 a 2019. A busca foi limitada a artigos científicos publicados em português e inglês que trabalhassem exclusivamente com o fruto de framboesa. As palavras-chave utilizadas foram: Framboesa, Capacidade Antioxidante, Saúde, Compostos Bioativos.

No total foram encontrados 1947 trabalhos publicados, dos quais foram selecionados para leitura por dois avaliadores, a partir do título e resumo, 77 artigos que foram lidos integralmente e ainda foram excluídos mais 12, restando 60 artigos que foram utilizados para a revisão. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão, teses e dissertações, livros, relatos de caso, bem como trabalhos realizados com folhas, sementes ou algum produto ou subproduto de framboesa.

Os artigos foram lidos uma segunda vez para utilização das informações de forma adequada e separando os pontos mais importantes de cada artigo. Então, foram compiladas as informações entre os artigos e divididos em duas seções: principais compostos bioativos encontrados na framboesa e determinação destes, e as propriedades nutracêuticas atribuídas a framboesa.

## **2. Principais classes de compostos encontrados na framboesa**

As principais classes de CB encontrados nas mais diversas cultivares de framboesa, a partir dos artigos selecionados, foram os compostos fenólicos (CF), carotenóides, e os tocoferóis (figura 1). Dentre estes, destacam-se os compostos fenólicos, que representam a maior classe dos CB, sendo que elagitaninos contribuem em cerca de 57% e antocianinas em cerca de 42% de todos compostos fenólicos em framboesas (KSHATRIYA *et al.*, 2019).

### **2.1. Compostos Fenólicos**

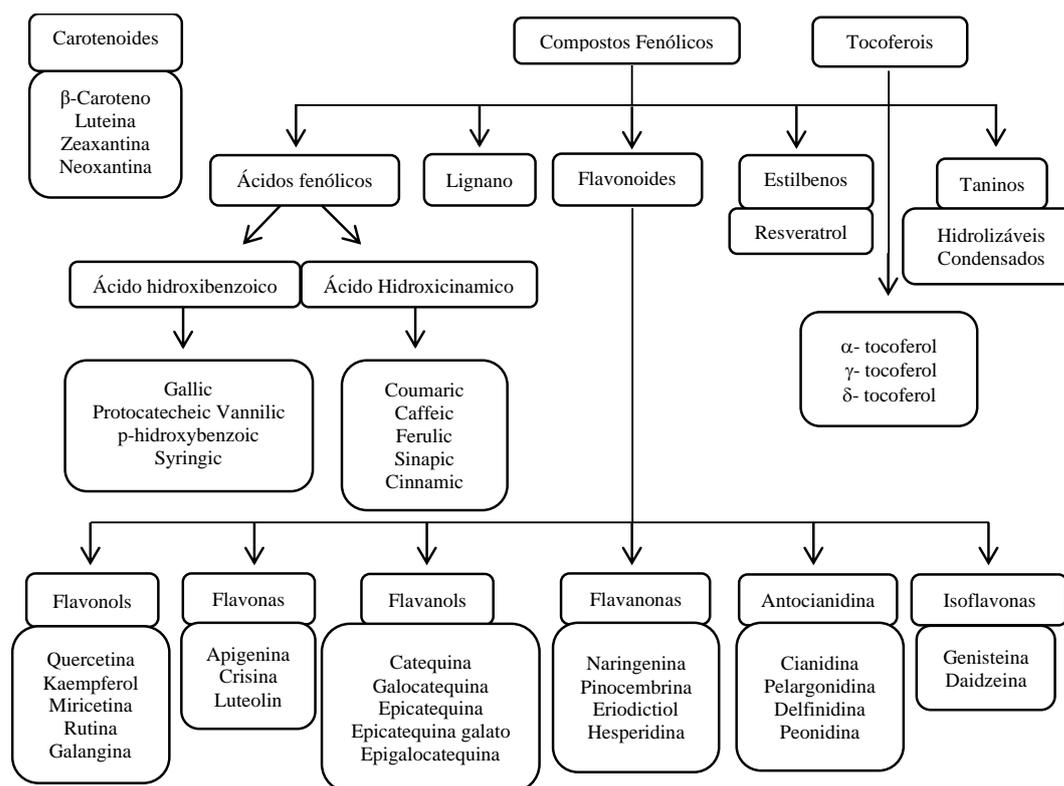
As framboesas possuem uma ampla variedade de CF, dentre eles pode-se citar os ácidos fenólicos, flavonoides (flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanols, isoflavonas e antocianinas), estilbenos (cis e trans resveratrol), taninos (hidrolisáveis e condensados), lignanas e neolignanas. Na tabela 1 estão descritas as cultivares estudadas e os compostos fenólicos já identificados ao longo dos anos.

Entre os ácidos fenólicos encontrados na framboesa, pode-se destacar o ácido gálico, o ácido protocatecuico, ácido vanílico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido p-cumárico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido sinápico, ácido siríngico e ácido cinâmico. A partir da tabela 1, observou-se que dentre os ácidos hidroxibenzóicos, o ácido gálico e o ácido protocatecuico estão presentes em quase todas as framboesas vermelhas (RRB) e pretas (BRB). No entanto, o

ácido vanílico e o ácido p-hidroxibenzóico apenas em cultivares amarelas (YRB) e em algumas RRB. Destaque para as cultivares “Tulameen” e “Heritage”, ambas RRB, que possuem quatro dos cinco ácidos hidroxibenzóicos que já foram identificados em framboesa. Além disso, Xiao *et al.* (2017) isolou pela primeira vez em BRB os ácidos hidroxibenzóicos conjugados: ácido 4-(beta-D-glucosiloxi) benzoico e o ácido protocatecuico de metila. Para os ácidos hidroxicinâmicos o grande destaque são os ácidos cafeico, ferúlico, cinâmico e sináptico, presentes nas framboesas vermelhas, pretas e amarelas. Além disso, o ácido p-coumarico foi identificado apenas em cultivares de RRB e YRB. As cultivares “Tulameen” e “Autumm Bliss” possuem os quatro ácidos hidroxicinâmicos já identificados na framboesa. Os flavonoides representam a maior classe dos CF, na framboesa as subclasses encontradas flavonas (apigenina, crisina, luteolina), flavonóis (quercetina, kaempferol, miricetina, rutina e galangina), flavanonas (naringenina, pinocembrina, eriodictiol e hesperidina), flavanols (catequina, epicatequina, epigalocatequina, epicatequina galato, epigalocatequina galato), isoflavonas (genisteina e daidzeina) e as antocianinas (cianidina, pelargonidina, peonidina e delphinidina).

As antocianinas identificadas nas cultivares de framboesas foram: cianidina, pelargonidina, peonidina e delphinidina com seus respectivos açúcares (tabela 1). Em todas as cultivares da BRB foram identificados a presença de cianidina-(xilossil)-rutinosídeo. Adicionalmente, encontrou-se esse mesmo composto em três cultivares RRB (“Prelude”, “Nova” e “Glen Magna”) nos artigos de Chen *et al.* (2013) e Ludwig *et al.* (2015). Destaques para o composto cianidina-xilosídeo, que foi identificada apenas na BRB, cultivar “Hull”, no artigo de Chen *et al.* (2013) e para cianidina-galactosídeo, identificada pela primeira vez no trabalho de Veberic *et al.* (2015) em RRB. A presença da pelagordinina foi menor, quando comparadas a cianidinas, porém bem frequente, tanto em RRB como BRB. As pelagordininas identificadas foram com os açúcares conjugados glicosídeo, rutinosídeo, (xilossil)-rutinosídeo, (glicosídeo)-rutinosídeo, sofrósídeo, presentes em RRB. No entanto apenas identificaram-se pelargonidinas glicosídeo e rutinosídeo em BRB. A cultivar “Heritage” possui nove compostos conjugados entre cianidina e pelargonidina, sendo esta a cultivar com maior número de compostos identificados. No artigo

de Fu *et al.* (2015) foi o único que identificou na RRB, *Rubus hirsutus* Thunb, presença de antocianinas delphinidina-xilosídeo e delphinidina-arabinosídeo. Além disso, a peonidina foi identificada apenas no trabalho de Dantas *et al.* (2019), utilizando polpa congelada como matéria prima. Isso implica muito nos padrões utilizados em cada análise, para verificação dos compostos presentes nas framboesas.



**Figura 1.** Compostos bioativos identificados em cultivares de framboesa vermelha, preta e amarela dos artigos analisados. Fonte: Elaborado pelo autor.

Quercetina é o flavonol mais presente nas framboesas, sendo que foram identificados onze açúcares conjugados a este composto (tabela 1). Destaque para cultivar “Tulameen” em que se identificou todos compostos conjugados da quercetina. As YBR possuem oito conjugados diferentes de quercetina igualmente a “Autumn Bliss”, “Sugana” e “Heritage”, todas RRB. A ocorrência nas cultivares BRB de quercetina é bem inferior às outras, porém se encontra dois conjugados de quercetinas diferentes nessas cultivares, com destaque a quercetina-3-O-xilosídeo e quercetina-rutinosídeo. O composto kaempferol e rutina está presente de forma uniforme e independente da coloração da

framboesa. No artigo de Pavlovic *et al.* (2013), identificaram a presença do composto galangina em duas cultivares de RRB a (“Yellow Meeker” e “Willmate”), sendo este o único relato de identificação do composto. Nos trabalhos de Knobloch *et al.* (2015), Park *et al.* (2015) e Xiao *et al.* (2017), identificaram a presença da Miricetina e suas formas conjugadas (miricetina-glicosídeo e miricetina-hexosídeo) em três das quatro framboesas pretas analisadas, indicando que a miricetina é específico da BRB. A cultivar vermelha “Tullameen” possui dezessete diferentes compostos conjugados entre quercetina, kaempferol e rutina, sendo a cultivar com o maior número de CF identificados.

Na subclasse das flavonas os compostos identificados foram crisina, apigenina e luteolina (tabela 1), encontrados nos extratos de framboesa em apenas quatro cultivares (“Meeker”, “Yellow Meeker” “Tullameen” e “Willmate”), todas RRB. Além disso, “Willmate” foi o único em que se identificaram os três compostos. Esses compostos foram relatados pela primeira vez por Pavlovic *et al.* (2013).

Nos flavonols a presença da catequina e epicatequina se deu em todas as framboesas (tabela 1) independentemente da cor do fruto, com exceção da cultivar “Meeker”, “Yellow Meeker” e a espécie *Rubus Coreanus* Miquel. A cultivar “Glen Ample” foi o único que possuiu apenas um flavonol identificado, epicatequina. Os demais compostos encontrados (epicatequinagalato, epigalocatequina e galocatequina) foram observados em algumas cultivares da RRB.

Na subclasse dos flavanols, pinocembrina, naringenina, eridictol e hesperidina foram os compostos identificados em framboesas (tabela 1), sendo que pinocembrina foi relatado pela primeira vez (PAVLOVIC *et al.*, 2013). Naringenina pode ser identificado em algumas RRB, ou também todas YRB (CARVALHO *et al.*, 2013; PAVLOVIC *et al.*, 2013). Além disso, no artigo de Park *et al.* (2015), analisando BRB (*Rubus Coreanus* Miquel) identificou o composto eridictol. Os mesmos autores ainda encontraram genisteina e daidzeina, pertencentes a isoflavonas, sendo o primeiro relato destes compostos. O resveratrol, também foi detectado em duas cultivares “Polka” e “Autumn Bliss” no trabalho do Maksimovic *et al.* (2013) e Dantas *et al.* (2019) sendo estes os únicos relatos desse composto em framboesa.

Na classe dos taninos hidrolisáveis já foram identificados o ácido elágico, que está presente em todas as cultivares de framboesa com diferentes açúcares conjugados, com exceção da cultivar “Autumn Bliss”. Outro ponto a ser observado é a presença de Lambertianina C, Sanguina H-2, H-6 e H-10 e seus isômeros em RRB e BRB. Kula *et al.* (2016) identificaram o composto lambertianina D nas cultivares “Benefis” e “Laszka”, sendo este o único encontrado nos artigos analisados.

Em relação aos taninos condensados (procianidinas) verificou-se a presença de procianidinas B1, B2, B3 e B4 em RRB e YRB. Noratto; Chew; Atienza (2017) e Dantas *et al.* (2019) encontraram a procianidina A2, que é produzida pela oxidação radical da procianidina B2. Adicionalmente, no artigo de Kula *et al.* (2016) a presença de procianidinas B1 e B2 em BRB, sendo este o primeiro relato do nosso conhecimento até o momento. Nas cultivares “Benefis”, “Laszka” e “Polana” identificaram-se dezesseis diferentes compostos de taninos (KULA *et al.*, 2016; SÓJKA *et al.*, 2016). Chen *et al.* (2019) estudaram os elagitaninos (ETs) da framboesa *Rubus Chingii* Hu em seu estágio imaturo e identificaram vinte e cinco compostos (tabela 1), incluindo um novo ETs, chingitanino, lambertianina C sem o isômero da porção elágica, o isômero roshenina C e rhoipteleana.

Zhou e colaboradores vem identificando e testando a bioatividade de lignanas, neolignanas e fenil propanoides presentes em framboesas vermelhas (*Rubus idaeus* L.), sendo estes os únicos relatos encontrados sobre esta classe. Dentre estes, foram identificados, (7S, 8S) -4,7,9,9'-tetrahidroxi-3,3'-dimetoxi-8-O-4'-neolignano (1a), 7R,8R-4,7,9,9-tetrahidroxi-8-O-4-neolignano (1b) e 7R,8R-4,7,9,9-tetrahidroxi-3-metoxi-8-O-4-neolignano (2a) (ZHOU, L. *et al.*, 2017). Posteriormente, Zhou *et al.* (2018a) isolaram, em framboesa vermelha, três pares de neolignanas enantioméricas do tipo di-hidrobenzofurano: (-)-rasidasina I (1a) / (+)-rasidasina I (1b) \_ (-)-dihidrodehidroconiferil álcool (3a) / (+)-dihidrodehidroconiferil álcool (3b), incluindo dois novos compostos: 1b e (-)-rasidasina II (2a). No estudo de Zhou *et al.* (2018b) foram isolados quatro pares de fenilpropanóides enantioméricos (S)-3-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)propan-1-ona (1a) / (R)-3-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)propan-1-ona (1b) \_ (1S,2R)-1,2-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,3-propanodiol (4a) / (1R,2S)-1,2-

bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,3-propanodiol (4b), incluindo três novos compostos (1a) e (7S,8R)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)-1-metoxi-propan-3-ol (2a) / (7R,8S)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)-1-metoxi-propan-3-ol (2b). E o estudo de Zhou *et al.* (2019) produziu oito pares de lignanas enantioméricas, incluindo uma furo lactona não descrita denominada (-) - idaeusinol A e seis derivados furofuranos não descritos denominados (+/-) - idaeusinol B-D.

**Tabela 1.** Compostos Fenólicos identificados nas cultivares de framboesa vermelha, amarela e preta.

Cultivar - Cor	Compostos	Referencias
Meeker -Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , p-hydroxybenzoic <sup>1</sup> , protocatechuic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , p-coumaric acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid deoxyhexoside <sup>3</sup> , quercetin-3-O-hexoside <sup>4</sup> , quercetin-3-O-glucuronide <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , apigenin <sup>5</sup> , chrysin <sup>5</sup> , pinocembrin <sup>6</sup> , naringenin <sup>6</sup>	Pavlovic <i>et al.</i> (2013), Šaponjac <i>et al.</i> (2014)
Yellow Meeker - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , p-hydroxybenzoic <sup>1</sup> , protocatechuic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , p-coumaric acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid deoxyhexoside <sup>3</sup> , quercetin-3-O-hexoside <sup>4</sup> , quercetin-3-O-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-O-rhamnoside <sup>4</sup> , kaempferol-3-coumaroylhexoside kaempferol-hexoside <sup>4</sup> , galangin <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , chrysin <sup>5</sup> , naringenin <sup>6</sup>	Pavlovic <i>et al.</i> (2013), Šaponjac <i>et al.</i> (2014),
Tulameen - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , protocatechuic acid <sup>1</sup> , p-hydroxybenzoic <sup>1</sup> , vanillic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , p-coumaric acid <sup>2</sup> , ferulic acid <sup>2</sup> , cinnamic acid <sup>2</sup> , sinapic acid <sup>2</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid deoxyhexoside <sup>3</sup> , procyanidin B2 + B4 <sup>3</sup> , procyanidin B3 <sup>3</sup> , procyanidin B1 <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin-3-hexoside <sup>4</sup> , quercetin-3-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-xylopyranoside <sup>4</sup> , quercetin-3-rhamnoside <sup>4</sup> , quercetin-3-galactoside <sup>4</sup> , quercetin-3,4-diglucoside <sup>4</sup> , quercetin 3-acetyl-glucoside <sup>4</sup> , quercetin-3-Glc-Ara <sup>4</sup> , quercetin-3-Glc <sup>4</sup> , quercetin-4-Glc <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol-3-glucuronide <sup>4</sup> , kaempferol-3-rutinoside <sup>4</sup> , kaempferol-hexoside <sup>4</sup> , dihydrokaempferol <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , chrysin <sup>5</sup> , apigenin <sup>5</sup> , naringenin <sup>6</sup> , pinocembrin <sup>6</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , catechin <sup>7</sup> , epicatechin gallate <sup>7</sup> , galocatechin <sup>7</sup> ,	Carvalho <i>et al.</i> (2013), Pavlovic <i>et al.</i> (2013)
Willmatte - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , protocatechuic acid <sup>1</sup> , p-hydroxybenzoyl hexoside <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , p-coumaric acid <sup>2</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid deoxyhexoside <sup>3</sup> , sanguin H-2 <sup>3</sup> , sanguin H6 <sup>3</sup> , sanguin H-6 isomer <sup>3</sup> , sanguin H-10 isomer <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , proanthocyanidin derivative <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin-3-hexoside <sup>4</sup> , quercetin-3-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-xylopyranoside <sup>4</sup> , quercetin-3-rhamnoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol-hexoside <sup>4</sup> , , kaempferol 3-glucuronide <sup>4</sup> , galangin <sup>4</sup> , chrysin <sup>5</sup> , apigenin <sup>5</sup> , luteolin <sup>5</sup> , naringenin <sup>6</sup> , pinocembrin <sup>6</sup> , catechin <sup>7</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , epigallocatechin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubiose <sup>8</sup>	Pavlovic <i>et al.</i> (2013), Kula <i>et al.</i> (2016) Šaponjac <i>et al.</i> , (2014)

Autumn Bliss - Vermelha	p-hydroxybenzoic acid <sup>1</sup> , vanillic acid <sup>1</sup> , p-coumaric <sup>2</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ferulic acid <sup>2</sup> , cinnamic acid <sup>2</sup> , sinapic acid <sup>2</sup> , procyanidin B2 + B4 <sup>3</sup> , procyanidin B3 <sup>3</sup> , procyanidin B1 <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin-3-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-gal <sup>4</sup> , quercetin-3,4-diglucoside <sup>4</sup> , quercetin-3-Glc acetyl <sup>4</sup> , quercetin-3-glc-ara <sup>4</sup> , quercetin-3-glc <sup>4</sup> , quercetin-4-glc <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol-3-glc <sup>4</sup> , kaempferol-3-glucuronide <sup>4</sup> , kaempferol-3-rutinoside <sup>4</sup> , kaempferol-hexoside <sup>4</sup> , dihydrokaempferol <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , naringenin <sup>6</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , epicatechin gallate <sup>7</sup> , galocatechin <sup>7</sup>	Carvalho <i>et al.</i> (2013), Maksimovic <i>et al.</i> (2013)
Polka - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , protocatechuic acid <sup>1</sup> , p-coumaric acid <sup>2</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid pentose conjugate <sup>3</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentoside <sup>3</sup> , methyl ellagic acid pentose conjugate <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentose conjugate <sup>3</sup> , sanguin H-2, sanguin H6 <sup>3</sup> , sanguin H-6 isomer <sup>3</sup> , sanguin H-10 isomer <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , lambertianin C without ellagic moiety <sup>3</sup> , lambertianin C isomer <sup>3</sup> , quercetin quercetin 3-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-glucoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , epicatechin gallate catechin <sup>7</sup> , epigallocatechin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3,5-diglucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubiose <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucosyl-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup>	Maksimovic <i>et al.</i> (2013), Kula <i>et al.</i> (2016), Sójka <i>et al.</i> (2016)
Sugana - Vermelha	p-hydroxybenzoic acid <sup>1</sup> , vanillic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ferulic acid <sup>2</sup> , cinnamic acid <sup>2</sup> , sinapic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , procyanidin B2 + B4 <sup>3</sup> , procyanidin B3 <sup>3</sup> , procyanidin B1 <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin-3-galactoside <sup>4</sup> , quercetin-3-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3,4-diglucoside <sup>4</sup> , quercetin-3-glicoside <sup>4</sup> , quercetin-3-glc-sra <sup>4</sup> , quercetin-3-glc acetyl <sup>4</sup> , quercetin-4-glc <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol-3-glucuronide <sup>4</sup> , kaempferol-3-glc <sup>4</sup> , kaempferol-3-rutinoside <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , naringenin <sup>6</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , epicatechin gallate <sup>7</sup> , galocatechin <sup>7</sup> , catechin <sup>7</sup>	Carvalho <i>et al.</i> (2013)
Heritage - Vermelha	p-hydroxybenzoic acid <sup>1</sup> , vanillic acid <sup>1</sup> , gallic acid <sup>1</sup> , protocatechuic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ferulic acid <sup>2</sup> , cinnamic acid <sup>2</sup> , sinapic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , procyanidin B2 + B4 <sup>3</sup> , procyanidin B3 <sup>3</sup> , procyanidin B1 <sup>3</sup> , sanguin H-2 <sup>3</sup> , sanguin H6 <sup>3</sup> , sanguin H-6 isomer <sup>3</sup> , sanguin H-10 isomer <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin-3-galactoside <sup>4</sup> , quercetin-3-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3,4-diglucoside <sup>4</sup> , quercetin-3-glicoside <sup>4</sup> , quercetin-3-glc-sra <sup>4</sup> , quercetin-3-glc acetyl <sup>4</sup> , quercetin-4-glc <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol-3-glucuronide <sup>4</sup> , kaempferol-3-glc <sup>4</sup> , kaempferol-3-rutinoside <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , naringenin <sup>6</sup> , epigallocatechin <sup>7</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , catechin <sup>7</sup> , epicatechin gallate <sup>7</sup> , galocatechin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubiose <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-xyloside-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside-rutinoside <sup>8</sup>	Carvalho <i>et al.</i> (2013), Kula <i>et al.</i> (2016)
Glen Magna - Vermelha	p-hydroxybenzoic <sup>1</sup> , ferulic acid <sup>2</sup> , ellagic acid-O-pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid-O-hexoside <sup>3</sup> , sanguin H-6 <sup>3</sup> , sanguin H-10 <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-O-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3,5-O-diglucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-O-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-O-(2''-O-glucosyl) rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-O-(2''-O-xylosyl) rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-O-sophoroside <sup>8</sup> ,	Ludwig <i>et al.</i> (2015)

	pelargonidin-3-O-glucoside <sup>8</sup>	
Beskid - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , Protocatechuic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentoside <sup>3</sup> , sanguin H-2 <sup>3</sup> , sanguin H6 <sup>3</sup> , sanguin H-6 isomer <sup>3</sup> , sanguin H-10 isomer <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , procyanidin B2 <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-glucoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , catechin <sup>7</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , epigallocatechin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubiose <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-(glucoside)-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup>	Kula <i>et al.</i> (2016)
Benefis - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , Protocatechuic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid pentose conjugate <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , acetylpentose conjugate <sup>3</sup> , methyl ellagic acid pentose conjugate <sup>3</sup> , sanguin H-2 <sup>3</sup> , sanguin H6 <sup>3</sup> , sanguin H-6 isomer <sup>3</sup> , sanguin H-10 isomer <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , lambertianin C without ellagic moiety <sup>3</sup> , lambertianin D <sup>3</sup> , lambertianin C isomer <sup>3</sup> procyanidin B2 <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-glucoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , catechin <sup>7</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , epigallocatechin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubiose <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3,5-diglucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-(glucoside)-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup>	Kula <i>et al.</i> , 2016; Sójka <i>et al.</i> , 2016)
Glen Ample - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , Protocatechuic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentoside <sup>3</sup> , sanguin H-2 <sup>3</sup> , sanguin H6 <sup>3</sup> , sanguin H-6 isomer <sup>3</sup> , sanguin H-10 isomer <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , procyanidin B2 <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-glucoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubiose <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3,5-di-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-(glucoside)-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup>	Kula <i>et al.</i> (2016)
Laszka - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , Protocatechuic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid pentose conjugate <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , acetylpentose conjugate <sup>3</sup> , methyl ellagic acid pentose conjugate <sup>3</sup> , sanguin H-2 <sup>3</sup> , sanguin H6 <sup>3</sup> , sanguin H-6 isomer <sup>3</sup> , sanguin H-10 isomer <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , lambertianin C without ellagic moiety <sup>3</sup> , lambertianin D <sup>3</sup> , lambertianin C isomer <sup>3</sup> procyanidin B2 <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-glucoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , catechin <sup>7</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , epigallocatechin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubiose <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3,5-diglucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-(glucoside)-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin -3-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup>	Kula <i>et al.</i> , 2016; Sójka <i>et al.</i> , 2016)
Pokusa - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , Protocatechuic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentoside <sup>3</sup> , sanguin H-2 <sup>3</sup> , sanguin H6 <sup>3</sup> , sanguin H-6 isomer <sup>3</sup> , sanguin H-10 isomer <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , procyanidin B2 <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-glucoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , epicatechin <sup>7</sup> ,	Kula <i>et al.</i> (2016)

	epigallocatechin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubiose <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3,5-di-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-(glucoside)-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-rutinoside <sup>8</sup>	
Polana - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , Protocatechuic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid pentose conjugate <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , acetylpentose conjugate <sup>3</sup> , methyl ellagic acid pentose conjugate <sup>3</sup> , sanguin H-2 <sup>3</sup> , sanguin H6 <sup>3</sup> , sanguin H-6 isomer <sup>3</sup> , sanguin H-10 isomer <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , lambertianin C without ellagic moiety <sup>3</sup> , lambertianin D <sup>3</sup> , lambertianin C isomer <sup>3</sup> procyanidin B2 <sup>3</sup> quercetin <sup>4</sup> , quercetin 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-glucoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , catechin <sup>7</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , epigallocatechin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubiose <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin 3,5-O-diglucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-(glucoside)-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup>	Kula <i>et al.</i> (2016); Sójka <i>et al.</i> (2016); Szymanowska; Baraniak; Bogucka-Kocka, (2018)
Polesie - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , Protocatechuic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentoside <sup>3</sup> , sanguin H-2 <sup>3</sup> , sanguin H6 <sup>3</sup> , sanguin H-6 isomer <sup>3</sup> , sanguin H-10 isomer <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , procyanidin B2 <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-glucoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , epigallocatechin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubiose <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-(glucoside)-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup> , pelargonidin -3-rutinoside <sup>8</sup>	Kula <i>et al.</i> (2016)
Wakefiled - Vermelha	gallic acid <sup>1</sup> , vanillic acid <sup>1</sup> , ferulic acid <sup>2</sup> , p-coumaric acid <sup>2</sup> , synaptic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> procyanidin B2 <sup>3</sup> , procyanidin A2 <sup>3</sup> , quercetin-3-glucoside <sup>4</sup> , quercetin-3,4-diglucoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , catechin <sup>7</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glycoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubioside <sup>8</sup> , pelargonidin glucoside <sup>8</sup>	(NORATTO, G. D.; CHEW, B. P.; ATIENZA, 2017)
Sugana Giallo; Alpen Gold; Anne; Gold Queen; Fall Gold - Amarela	p-hydroxybenzoic acid <sup>1</sup> , vanillic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ferulic acid <sup>2</sup> , cinnamic acid <sup>2</sup> , sinapic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , procyanidin B2 + B4 <sup>3</sup> , procyanidin B3 <sup>3</sup> , procyanidin B1 <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin-3-gal <sup>4</sup> , quercetin-3-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-glc-Ara <sup>4</sup> , quercetin-3-glc <sup>4</sup> , quercetin-3-glc acetyl <sup>4</sup> , naringenin <sup>6</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , catequin <sup>7</sup> , epicatechin gallate <sup>7</sup> , galocatechin <sup>7</sup>	Carvalho <i>et al.</i> (2013)
Litacz - Preta	gallic acid <sup>1</sup> , protocatechuic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , ellagic acid acetyl pentoside <sup>3</sup> , sanguin H-2 <sup>3</sup> , sanguin H6 <sup>3</sup> , sanguin H-6 isomer <sup>3</sup> , sanguin H-10 isomer <sup>3</sup> , procyanidin B1 <sup>3</sup> , procyanidin B2 <sup>3</sup> , proanthocyanidin derivative <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-glucoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , kaempferol 3-O-glucuronide <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , catequin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-sambubiose <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3,5-di-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-(xyloside)-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-rutinoside <sup>8</sup>	Kula <i>et al.</i> (2016)

Framboesa Preta – cultivar não informada	protocatechuic acid <sup>1</sup> , protocatechuic acid methylester <sup>1</sup> , 4- (beta-D-glucosyloxy) benzoic acid <sup>1</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , methyl ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , elagitaninos <sup>3</sup> , lambertianin <sup>3</sup> , sanguin H6 <sup>3</sup> , myricetin hexoside <sup>4</sup> , quercetin xylorutinoside <sup>4</sup> , quercetin hexuronide <sup>4</sup> , quercetin-3-O-xyloside <sup>4</sup> , quercetin-rutinoside <sup>4</sup> , quercetin-glucuronide <sup>4</sup> , quercetin-glucoside <sup>4</sup> , kaempferol-3-O-rutinoside <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , catequin <sup>7</sup> , cyanidin glucoside <sup>8</sup> , cyanidin sambubioside <sup>8</sup> , cyanidin rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin xylosyl-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin rutinoside <sup>8</sup>	Xiao <i>et al.</i> (2017); Overall <i>et al.</i> (2017); Shi <i>et al.</i> (2016)
Framboesa - Vermelha – cultivar não informada	ellagic acid <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , sanguin H-6 <sup>3</sup> , sanguin H-10 <sup>3</sup> , ellagitaninnin derivates <sup>3</sup> , procyanidins <sup>3</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , catequin <sup>7</sup> , cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucosyl-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup>	Fotschki <i>et al.</i> (2015, 2017, 2018)
Himpo-Top - Vermelha	ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , ellagic acid 4-acetylpentoside <sup>3</sup> , sanguin H-6 <sup>3</sup> , sanguin H-10 <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin glucosyl-rutinoside <sup>4</sup> , quercetin-3-glucuronide <sup>4</sup> , cyanidin-3-O-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyaniding-3-(glucoside)-rutinoside <sup>8</sup>	Garcia <i>et al.</i> , (2017)
Jewel - Preta	ellagic acid <sup>3</sup> , methyl ellagic acid pentoside <sup>3</sup> , methyl ellagic acid malonyl pentoside <sup>3</sup> , elagitannins <sup>3</sup> , sanguin – H6 <sup>3</sup> , quercetin glucuronide <sup>4</sup> , quercetin glycosides <sup>4</sup> , quercetin rutinoside <sup>4</sup> , myricetin glycosides <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , cyanidin-3-O-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-O-sambubioside <sup>8</sup> , cyanidin-3-O-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-O-xylosyl-rutinoside <sup>8</sup>	Knobloch <i>et al.</i> , (2015)
<i>Rubus hirsutus</i> Thunb – Vermelha - cultivar não informada	kaempferol-hexoside <sup>4</sup> , delphinidin-xyloside <sup>8</sup> , delphinidin-arabinoside <sup>8</sup> , pelargonidin 3-glucoside <sup>8</sup>	Chen <i>et al.</i> , (2016a); Chen <i>et al.</i> , (2016b) Fu <i>et al.</i> , (2015);
<i>Rubus Coreanus</i> Miquel – Preta - cultivar não informada	kaempferol <sup>4</sup> , quercetin <sup>4</sup> , myricetin <sup>4</sup> , eridictol <sup>6</sup> , cyanidin-3-sambubioside <sup>8</sup> , cyanidin 3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin 3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin 3-xylosyl-rutinoside <sup>8</sup> , genistin <sup>9</sup> , gaidzein <sup>9</sup>	Park <i>et al.</i> , (2015) Im <i>et al.</i> , (2013)
Prelude - Vermelha	cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucosyl-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-xylosyl-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-rutinoside <sup>8</sup>	Chen <i>et al.</i> , (2013)
Nova - Vermelha	cyanidin-3-sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-glucosyl-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-xylosyl-rutinoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup>	Chen <i>et al.</i> , (2013)
<i>Rubus idaeus</i> L. – Vermelha - cultivar não informada	syringic acid <sup>1</sup> , caftaric acid <sup>1</sup> , chlorogenic acid <sup>1</sup> , p-coumaric acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>1</sup> , gallic acid <sup>1</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , sanguin H-6 <sup>3</sup> , procyanidin B1 <sup>3</sup> , procyanidin B2 <sup>3</sup> , procyanidin A2 <sup>3</sup> , ellagic acid <sup>3</sup> , quercetin <sup>4</sup> , quercetin 3-glucoside <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , , methylquercetin-pentose conjugate <sup>4</sup> , rutin <sup>4</sup> , kaempferol glucoside <sup>4</sup> , naringenin <sup>6</sup> , hesperidin <sup>6</sup> , catequin <sup>7</sup> , epicatechin <sup>7</sup> , epicatechin gallate <sup>7</sup> , epigallocatechin gallate <sup>7</sup> , cyanidin galactoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-O-arabinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rhamnoside <sup>8</sup> , cyaniding-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin 3.5-diglucoside <sup>8</sup> , cyanidin sophoroside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup> , pelargonidin sophoroside <sup>8</sup> , malvidin-	Veberic <i>et al.</i> , (2015); Wang <i>et al.</i> , 2019; Wu <i>et al.</i> (2018); Szymanowska; Baraniak; Bogucka-Kocka (2018); Ma <i>et al.</i> (2018); gao <i>et al.</i> (2018); Dantas <i>et al.</i> (2019)

	3-glucoside <sup>8</sup> , peonidin-3-glucoside <sup>8</sup> , peonidin-3-O-galactoside <sup>8</sup> , peonidin-3-O-arabinoside <sup>8</sup> , delphinidin 3-glucoside <sup>8</sup> , trans-resveratrol <sup>10</sup> , cis-resveratrol <sup>10</sup>	
Framboesa Selvagem Vermelha – cultivar não informada	cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , pelargonidin-3-glucoside <sup>8</sup>	Chen <i>et al.</i> , (2013)
Hull - Preta	cyanidin-3-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-dioxaloylglucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-malonylglucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-rutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-xyloside <sup>8</sup>	Chen <i>et al.</i> , (2013)
<i>Rubus occidentalis</i> – Preta -Cultivar não informada	gallic acid <sup>1</sup> , caffeic acid <sup>2</sup> , p-coumaric acid <sup>2</sup> , ferulic acid <sup>2</sup> , rutin <sup>4</sup> , myricetin <sup>4</sup> , kaempferol <sup>4</sup> , luteolin <sup>5</sup> , cyanidin-3-O-sambuoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-O-glucoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-O-xylosylrutinoside <sup>8</sup> , cyanidin-3-O-rutinoside <sup>8</sup>	Shin <i>et al.</i> , 2018; Ma <i>et al</i> (2018)
<i>Rubus Chingii</i> Hu – Fruta Verde - cultivar não informada	rubusuaviin E <sup>3</sup> , rubusuaviin F <sup>3</sup> , sanguin H-11 <sup>3</sup> , lambertianin C <sup>3</sup> , rubusuaviin C <sup>3</sup> , rubusuaviin D <sup>3</sup> , lambertianin D <sup>3</sup> , lambertianin B <sup>3</sup> , lambertianin A <sup>3</sup> , sanguin H-6 <sup>3</sup> , rubusuaviin B <sup>3</sup> , 1-desgalloyl sanguin H-6 <sup>3</sup> , bramblin A <sup>3</sup> , bramblin B <sup>3</sup> , bramblin C <sup>3</sup> , bramblin D <sup>3</sup> , sanguin H-10 <sup>3</sup> , sanguin H-5 <sup>3</sup> , rubusuaviin A <sup>3</sup> , strictinin <sup>3</sup> , sanguin H-2 <sup>3</sup> , pedunculagin <sup>3</sup> , sanguin H-4,1-( $\alpha$ )-O-galloyl-pedunculagin <sup>3</sup> , 2,3-O-exahydroxydiphenoyl-4,6-Osanguisorboyl-( $\alpha/\beta$ )-glucose <sup>3</sup> , casuarictin <sup>3</sup>	Chen <i>et al.</i> (;2019)

<sup>1</sup>Ácido Hidroxibenzoico; <sup>2</sup> Ácido Hidroxicinamico; <sup>3</sup>Tanino; <sup>4</sup>Flavonol; <sup>5</sup>Flavona; <sup>6</sup>Flavanona;

<sup>7</sup>Flavanol; <sup>8</sup>Antocianina; Isoflavonas<sup>9</sup>; Estibeln<sup>10</sup>.

Foi possível observar que muitos estudos são feitos quanto a identificação de CF em RRB, no entanto ainda são poucos em BRB e YRB. As cultivares da RRB “Tullaman” e “Heritage” são amplamente comercializadas e devido a isso, maiores esforços são feitos para identificação de compostos, sendo essas as duas cultivares com a maior variabilidade de CF identificadas nas framboesas. Além disso, é possível observar que alguns compostos são específicos de algumas variedades ou até mesmo espécies, como exemplo, a miricetina, que foi identificada apenas em BRB, ou até mesmo que se modificam de acordo com o estágio de maturação. Por outro lado, outros compostos são comumente encontrados em todas cultivares de framboesa, independentemente da cor do fruto, como exemplo a presença da catequina, epicatequina e ácido elágico.

## 2.2. Carotenóides e Tocoferóis

Os carotenóides encontrados nas framboesas foram o beta-caroteno, luteína, zeaxantina e neoxantina. Já na classe dos tocoferóis, foram

identificados três compostos, sendo eles o  $\alpha$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol e o  $\delta$ -tocoferol. Carvalho; Fraser; Martens (2013), utilizando as cultivares “Tulameen” e “Sugana” (RRB) e “Alpen Gold”, “Anne” e “Sugana Giallo” (YRB), em diferentes estádios de maturação, encontraram o beta-caroteno, luteína, zeaxantina e neoxantina da classe pertencente aos carotenos e na classe dos tocoferóis encontraram alfa, gama e delta tocoferol.

Assim, podemos observar que a classe de CB mais explorada é a dos CF nos estudos encontrados com framboesa. São poucos e recentes os estudos com outras classes de compostos, como por exemplo os trabalhos de Zhou e colaboradores e de Carvalho; Fraser; Martens (2013), onde há o primeiro relato da esterificação de carotenoides, lignanas e neolignanas. Havendo assim, a necessidade de que estudos realizados a partir de agora englobam também outras classes de CB, para que se possa fazer uma relação do sinergismo destes quanto aos seus efeitos biológicos.

### **2.3. Determinação dos compostos bioativos em framboesa**

As framboesas pretas possuem os maiores teores de compostos fenólicos totais, flavonoides e antocianinas seguidas das vermelhas e amarelas. O quadro 2 apresenta a determinação dos compostos fenólicos totais (CFT), flavonoides totais (FT) e antocianinas totais (AT) das cultivares de framboesa. Para todas as determinações acima mencionadas foram utilizados principalmente métodos convencionais, ou seja, com a utilização de solventes como metanol, etanol e acetona, sendo o metanol o solvente mais utilizado. Técnicas não convencionais, como ultrassom e enzimas, também foram utilizadas. No trabalho de Pavlovic *et al.* (2013), os autores compararam a extração entre acetona e metanol em quatro cultivares de RRB (“Meeker”, “Yellow Meeker”, “Tulameen” e “Willamete”) para CFT e FT e verificaram maior valor de CFT utilizando extratos com acetona. No entanto, os extratos metanólicos foram melhores para AT. Adicionalmente, o artigo de Xiao *et al.* (2017) verificou que diferentes concentrações de etanol para extraem diferentes quantidades de CFT, FT, AT em BRB. Esses dados indicam que apesar da predominância de extração com metanol, a acetona e etanol podem ser bons agentes extratores. Além disso, o tipo e a concentração de solvente têm influência na eficiência da extração e dos compostos a serem extraídos.

Álvarez *et al.* (2016) e colaboradores, comparando método de extração verificaram maiores teores de CFT em extração enzimática em comparação com o metanol. Gagneten *et al.* (2019), utilizou a extração por ultrassom com água no tempo e obteve valores superiores em relação ao controle, indicando que o ultrassom é um procedimento satisfatório para obtenção de CFT. A comparação da determinação dos compostos é uma missão difícil devido à utilização de vários solventes, com concentrações diferentes e procedimentos modificados e/ou variados para extração e análise da amostra (PAVLOVIC *et al.*, 2013).

A dificuldade de comparação entre os trabalhos realizados está em todo o processo, uma vez que quantidades diferentes de compostos estão presentes em cada cultivar. Além do mais, a quantidade particular de cada composto pode variar de acordo com a espécie, cultivar, condições de cultivo, condições climáticas, fatores agronômicos, pós colheita e operações de processamento do fruto (FOTSCHKI *et al.*, 2017). Fu *et al.* (2015) utilizando *Rubus hirtus* Thunb avaliaram os CFT, FT e AT em frutos pequenos, médios e grandes, e como resultado obtiveram que os frutos menores corresponderam a maiores quantidades de CFT e FT. Por outro lado, verificou-se que em frutos maiores obteve-se maiores níveis de AT. Outro destaque é o trabalho de Fotschki *et al.* (2017) onde avaliaram o nível de moagem da framboesa e concluíram que maiores teores das antocianinas são obtidas em uma granulação fina sem semente, devido a maiores exposições dos tecidos ao agente extrator. Gutierrez-Albanchez *et al.* (2019), avaliaram os FT e AT de framboesas no inverno e na primavera e encontraram valores duas vezes mais alto para fenólicos e antocianinas de framboesas cultivadas na primavera. Shin *et al.*, (2018) estudaram pela primeira vez frutos pré-maturados da BRB (*Rubus occidentalis*) e observaram que à medida que ocorre a maturação de frutos os teores de CFT e FT diminuem enquanto o teor das antocianinas aumenta.

Assim, os desafios na determinação de CB vão desde a escolha da amostra (cultivar, estágio de maturação), tipo de processamento utilizado na amostra, método de extração de compostos entre outros fatores. No desenvolvimento deste estudo de revisão, foi observada variação até no tipo de cálculo utilizado para expressar as quantidades de bioativos quando o mesmo método foi utilizado em diferentes estudos. Salienta-se então, que a

comparação entre os resultados encontrados nos diferentes estudos precisa ser cautelosa, devido aos vários fatores supracitados. Percebemos a necessidade de uma padronização, criação de um “padrão ouro” para a análise de CB em alimentos. Tais observações também se estendem as análises da atividade antioxidante.

**Quadro 2.** Determinação de compostos fenólicos totais (CFT), flavonoides totais (FT) e antocianinas totais (AT) das cultivares de framboesa a partir de diferentes solventes de extração.

Cultivar	Extrator	CFT (mg/100g)	FT (mg/100g)	AT (mg/100g)	Referencias
Meeker	Acetona	334 PF		20 PF	Pavlovic <i>et al.</i> , (2013)
	Metanol	244 PF		28 PF	
	Metanol	26.3 PF	2520 PS	428 PS	(Četojević-Simin <i>et al.</i> , 2015)
Yellow Meeker	Acetona	367 PF		1.74 PF	Pavlovic <i>et al.</i> , (2013)
	Metanol	317 PF		5.39 PF	
Tulameen	Acetona	245 PF		40 PF	Pavlovic <i>et al.</i> , (2013)
	Metanol	243 PF		56 PF	
	Ultrassom e Metanol	GC IN: 26 PS GC OUT: 35 PS	GC IN: 52 PS GC OUT: 88 PS	GC IN: 102 PS GC OUT: 87 PS	Giampieri <i>et al.</i> (2018)
Willamete	Acetona	298 PF		34 PF	Pavlovic <i>et al.</i> , (2013)
	Metanol	273 PF		75 PF	
	Metanol	4370 PS	2200 PS	232 PS	Cetojevic – Simin <i>et al.</i> , (2015)
	Metanol			544.7 PS	Kula <i>et al.</i> , (2016)
Autumn Bliss	Metanol	372 PF		1195 PF	Maksimovic <i>et al.</i> , (2013)
	Ultrassom	174 PS		34 PS	Gagneten <i>et al.</i> (2019)
Polka	Metanol	314 PF		1056 PF	Maksimovic <i>et al.</i> , (2013)
	Metanol			715.5 PS	Kula <i>et al.</i> , (2016)
	Metanol			75 PS	Sójka <i>et al.</i> , (2016)
Framboesa Selvagem*	Metanol	7.6 PF			Chen <i>et al.</i> , (2013)
	Metanol	444 PF			Alvares <i>et al.</i> , (2016)
	Enzimático	482 PF	4.05 PF	0.3 PF	
Prelude	Metanol	2.4 PF	1.9 PF	0.15 PF	Chen <i>et al.</i> , (2013)
Nova	Metanol	2.15 PF	1.8 PF	0.4 PF	Chen <i>et al.</i> ,

					(2013)
<i>Rubus idaeus</i> <sup>+</sup>	Metanol e Acetona	357.83 PF	9.61 PF	14.69 PF	Souza <i>et al.</i> , (2014)
	Metanol	Polpa: 270 PF Suco: 192 PF	Polpa: 186 PF Suco: 127 PF	Polpa: 58.7 PF Suco: 42.9 PF	Szymanowska; Baraniak; Bogucka-Kocka (2018)
	Etanol	2330 PS			Gao <i>et al.</i> (2018)
<i>Rubus hirsutus</i> Thunb <sup>+</sup>	Metanol	Fruta grande: 108.23 PF Fruta média: 199.27 PF Fruta pequena: 269.98 PF		Fruta grande: 16.71 PF Fruta média: 13.28 PF Fruta pequena: 12.43 PF	Fu <i>et al.</i> , (2015)
	Etanol		Fruta grande: 68.23 PF Fruta média: 133.67 PF Fruta pequena: 192.11 PF		Fu <i>et al.</i> , (2015)
	Água	188.43 PF			Chen <i>et al.</i> , (2016b)
Heritage	Metanol		0.032 PS	787.6 PS	Kula <i>et al.</i> , (2016)
Hull	Metanol	0.002 PF	2.2 PF	0.45 PF	Chen <i>et al.</i> , (2013)
<i>Rubus coreanus</i> Miquel <sup>+</sup>	Metanol	5300 PS	280 PS	4100 PS	Park <i>et al.</i> , (2015)
Framboesa Preta <sup>+</sup>	Etanol 10%	11079 PS	997 PS	64 PS	Xiao <i>et al.</i> , (2017)
	Etanol 30%	77998 PS	8354 PS	3424 PS	
Etanol 50%	84522 PS	15428 PS	633 PS		
Etanol 70%	71371 PS	17312 PS	125 PS		
Etanol 90%	50955 PS	6996 PS	133 PS		
	Metanol			2475 PS	Overall <i>et al.</i> , (2017)
Benefis	Metanol			437.2 PS	Kula <i>et al.</i> , (2016)
Beskid	Metanol			430.5 PS	Kula <i>et al.</i> , (2016)
Glen Ample	Metanol			385.3 PS	Kula <i>et al.</i> , (2016)
Laszka	Metanol			321 PS	Kula <i>et al.</i> , (2016)
	Metanol			244.35 PS	Sójka <i>et al.</i> , (2016)
Pokusa	Metanol			492 PS	Kula <i>et al.</i> , (2016)
Polana	Metanol			570 PS	Kula <i>et al.</i> , (2016)

		270 PF	186.8 PF	58.7 PF	Szymanowska <i>et al.</i> , 2018
Polesie	Metanol			399.45 PS	Sójka <i>et al.</i> , (2016)
	Metanol			775.8 PS	Kula <i>et al.</i> , (2016)
Litacz	Metanol			3651.8 PS	Kula <i>et al.</i> , (2016)
<i>Rubus lineatus</i>	Metanol	64.46 PF	44.07 PF		Basak, Dutta, Chowdhury (2018)
<i>Rubus treutleri</i>		54,61 PF	40.08 PF		
Glen Ericht	Ultrassom e Metanol	GC IN: 31 PS GC OUT: 50 PS	GC IN: 53 PS GC OUT: 91 PS	GC IN: 59 PS GC OUT: 87 PS	Giampieri <i>et al.</i> (2018)
Linhagem 00123A7		GC IN: 17 PS GC OUT: 31 PS	GC IN: 29 PS GC OUT: 58 PS	GC IN: 33 PS GC OUT: 60 PS	
Linhagem 0304F6		GC IN: 16 PS GC OUT: 32 PS	GC IN: 25 PS GC OUT: 52 PS	GC IN: 15 PS GC OUT: 37 PS	
Linhagem 2J19 Yellow		GC IN: 16 PS GC OUT: 26 PS	GC IN: 30 PS GC OUT: 48 PS	GC IN: 0 PS GC OUT: 0 PS	
<i>Rubus occidentalis</i>	Água	DAC 15: 17075 PS 28: 11141 PS 41: 4515 PS	DAC 15: 121 PS 28: 68 PS 41: 52 PS	DAC 15: 13 PS 28: 5 PS 41: 1070 PS	Shin <i>et al.</i> , 2018
Framboesa*	Etanol	Suco: 15740 PS	Suco: 984 PS		Fotschki <i>et al</i> (2018)

PF: peso fresco; PS: peso seco; \*Cultivar não informada; \*DAC: Dias após consumo da fruta; GC: condição gastrointestinal; IN: circulação sanguínea; OUT: eliminado pelas fezes ou metabolizado pela microbiota no cólon.

### 3. Propriedades nutracêuticas

#### 3.1. Atividade antioxidante

As propriedades nutracêuticas apresentadas pelos frutos de framboesa estão relacionadas principalmente a atividade antioxidante (AA), devido à presença de alguns compostos como ácidos fenólicos, antocianinas, flavonóis e carotenóides. Entre os compostos presentes na framboesa a AA tem maior correlação com o teor de CFT (CHEN *et al.*, 2013; FU *et al.*, 2015; MAKSIMOVIC *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2014). Também foi encontrada uma correlação da AA e teores de AT de polpa de framboesa congelada, indicando que existe uma relação entre a intensidade de cor da polpa e a AA das antocianinas (DANTAS *et al.*, 2019).

As framboesas vermelhas juntamente com as amoras são boas fontes de antioxidantes, enquanto outras pequenas frutas como morango, cereja e

mirtilo possuem AA intermediária (SOUZA *et al.*, 2014). A AA também varia quanto ao tamanho do fruto de framboesa e o estágio de maturação em que estes se encontram. Sendo que, os frutos em grandes tamanhos e maduros podem ser mais desejáveis no mercado e os frutos em tamanhos pequenos e ainda verdes para a aplicação nutracêutica por fornecerem a maior quantidade de CFT e uma melhor AA (FU *et al.*, 2015; SHIN *et al.*, 2018). Basak; Dutta; Chowdhury (2018) demonstraram as atividades farmacognósticas dos extratos de framboesa (*Rubus lineatus* e *Rubus treutleri*) contra os principais mediadores do estresse oxidativo (EO). Os extratos de framboesa auxiliaram na recuperação do EO, inibiram a peroxidação lipídica (LPO) e a morte celular, sendo absolutamente seguros para o consumo humano e benéficos para o sistema imunológico. O estudo de Park *et al.* (2015), com a suplementação de BRB liofilizada em fumantes saudáveis do sexo masculino, demonstrou o aumento da atividade das enzimas antioxidantes plasmáticas glutatona peroxidase (GPx) e catalase (CAT) e diminuição da LPO.

Estudos *in vitro* que avaliem não apenas a AA dos frutos, mas a biodisponibilidade e bioacessibilidade dos CB presentes na framboesa são muito importantes para entendermos o mecanismo destes, assim como os ensaios *in vivo*. Os estudos *in vitro* realizados por Chen *et al.* (2016a) e (2016b), mostraram uma melhora na bioatividade de extrato de framboesa selvagem que passaram por uma simulação da digestão gastrointestinal em comparação com extratos brutos frente a danos oxidativos induzidos por acrilamida ou por carbamato de etila em células de adenocarcinoma de cólon humano (Caco-2). A digestão auxiliou na eliminação de espécies reativas de oxigênio (ROS) intracelular, prevenindo a depleção de GPx, bem como atenuando o colapso de membrana mitocondrial. Entretanto, Giampieri *et al.* (2018) avaliaram a bioacessibilidade de diferentes *berries* incluindo quatro variedades de framboesas vermelhas (“Glen Ericht”, “Tulameen”, “00123A7”, “0304F6”,) e uma variedade amarela (“2J19”) e após a digestão *in vitro* observaram uma redução no conteúdo de CFT, FT e AT e a AA total nas amostras “IN”, que é a parte que potencialmente atinge a circulação sanguínea do intestino, comparadas aos extratos “OUT”, que é a fração menos biodisponível, eliminada pelas fezes ou metabolizada pela microbiota do cólon. Adicionalmente, Dantas *et al.* (2019) verificaram em polpas congeladas de

frutas tropicais que após a digestão *in vitro* ocorreu uma redução da bioacessibilidade de CFT, bem como uma redução da AA. Com isso, as framboesas possuem uma grande AA, porém ainda não está claro o comportamento, a biodisponibilidade e bioacessibilidade dos compostos e sua ação antioxidante e mais estudos precisam ser feitos para elucidar esse mecanismo.

### 3.2. Câncer

No intuito de avaliar a eficácia da administração tópica de BRB (*Rubus occidentalis*, “Jewel” variety) liofilizadas para inibir a progressão de lesões orais pré-malignas e modulação de biomarcadores de desenvolvimento de câncer em mucosa de alto risco, Warner *et al.* (2014) realizaram um estudo com hamster, onde, BRB tópico tiveram o potencial de inibir a tumorigênese e suprimir a progressão carcinogênica oral. A aplicação tópica de BRB também se correlacionou com um aumento na expressão de RB1 (gene retinoblastoma supressor de tumor canônico) no desenvolvimento de lesões orais. Quanto ao uso tópico de BRB, Joehlin-Price *et al.* (2014) salientam a aceitação potencialmente elevada dos pacientes em utilizar produtos naturais, até mesmo em locais íntimos como a vulva, onde, demonstraram um aumento na expressão da caspase-14 sugerindo um possível papel na prevenção e tratamento da patologia escamosa da vulva.

No estudo de Knobloch *et al.* (2015), foi avaliado a prevenção do câncer oral através da administração de cápsulas de BRB (*Rubus occidentalis*, cultivar Jewel) liofilizadas. Pacientes com câncer receberam em torno de 4,3 g/dia de framboesa liofilizada durante 13 dias, em média. Nesses pacientes, biomarcadores moleculares antiapoptóticos (genes AURKA, BCL2, BIRC5, CASP3, EGFR) e proinflamatórios (NFKB1, PTGS1 e PTGS2) foram expressos em células escamosas de carcinoma oral e a sua expressão gênica foi significativamente reduzida após administração de cápsulas de framboesa. Em média, cada biomarcador molecular demonstrou uma resposta (inibição da transcrição) que favorecia a prevenção do câncer em 79% dos pacientes com células escamosas de carcinoma oral tratados com cápsulas de framboesa.

E, o estudo de Shi *et al.* (2016) avaliou a eficiência de BRB liofilizada em comparação com a administração de dois fármacos, celecoxib, um inibidor

seletivo de ciclooxigenase-2 (COX-2), e S,S'-1,4-fenileno-bis (1,2-etanodiol) bis-isotioureia (PBIT), um inibidor induzível de óxido nítrico sintase (iNOS), na inibição do carcinoma de células escamosas esofágicas induzidas por carcinogênico em ratos. A multiplicação do tumor e a classificação histológica das lesões precancerosas esofágicas foram reduzidas em animais alimentados com BRB em comparação com aqueles alimentado com celecoxib + PBIT. A framboesa, por apresentar uma variedade diversificada de fitoquímicos bioativos, prevê suprimir a carcinogênese através de mecanismos de ação múltiplos e potencialmente interativos (SHI *et al.*, 2016).

A quimioprevenção do câncer colorretal por antocianinas de BRB foi estudado por Chen *et al.* (2018), o câncer foi induzido por azoximetano (OMA) / sulfato de sódio dextrano (DSS) em camundongos. As antocianinas BRB modularam a composição da microbiota intestinal comensal, diminuíram as citocinas inflamatórias e também causaram a desmetilação do gene supressor de tumor (SFRP2), resultando em aumento da expressão deste.

Quanto ao sistema imune, o estudo realizado por Mace *et al.* (2014), demonstra que as BRB são uma fonte de componentes bioativos e metabólitos que têm potencial para a modulação da sobrevivência e diferenciação de linfócitos e células mielóides. Um extrato (200 µg/ml) contendo fenólicos, tais como antocianinas, quercetina, glicosídeos e elagitaninos, durante a ativação inibiu significativamente a proliferação dos linfócitos T CD4 e CD8. Os compostos bioativos presentes no extrato de framboesa também inibiram a geração de célula supressora derivada de mielóide induzida por citocinas *in vitro* quando adicionados a culturas de longo prazo em comparação com as células cultivadas com o controle do veículo DMSO (MACE *et al.*, 2014).

Četojević-Simin *et al.* (2015) estudou o efeito do bagaço de framboesa vermelha (*R. idaeus* L.) (resíduo industrial de suco) das cultivares Meekeer e Willamette em diferentes células tumorais e não tumorais. O efeito da inibição do crescimento celular mais pronunciado foi obtido na linha celular de adenocarcinoma de mama. O extrato de bagaço de Meekeer aumentou potentemente a razão de apoptose/necrose em adenocarcinoma mamário e colo do útero, enquanto a mesma atividade do bagaço de Willamette foi observada apenas em relação às células de carcinoma do colo do útero.

Baek *et al.* (2013) investigou em ratos, o efeito da suplementação dietética com BRB (*Rubus coreanus* Miquel) em fornecer o potencial antioxidante para prevenir ou tratar tumores de próstata. E, pela primeira vez, os resultados deste estudo demonstram que esta framboesa reduz o crescimento tumoral da próstata por inibição da proliferação celular e indução do apoptose através de eliminação de radicais livres no tumor. A BRB diminuiu o estresse oxidativo pelo aumento das expressões de enzimas antioxidantes bem como suas atividades. E, os melhores resultados foram alcançados quando administradas framboesas no estágio de maturação verde em comparação com o maduro. Nos estudos de Baek *et al.* (2013) e Četojević-Simin *et al.* (2015), estes sugerem que para cada carcinoma pode haver uma cultivar ou espécie de framboesa com maior potencial de aplicação e mesmo dentro de cada cultivar pode haver um estágio de maturação mais adequado para alcançar determinado efeito.

A BRB é mais explorada em comparação às cultivares de framboesa vermelha e amarela, e a maioria dos estudos utilizam o fruto no estágio maduro. Apesar de os estudos sugerirem que pode haver uma cultivar ou espécie de framboesa com maior potencial de aplicação e mesmo dentro de cada cultivar pode haver um estágio de maturação mais adequado para alcançar efeito frente aos diferentes carcinomas. Havendo assim, a necessidade de se explorar mais as cultivares vermelhas e amarelas e os diferentes estágios de maturação de frutos.

### **3.3. Atividade anti-inflamatória**

Em estudos com colite induzida por dextran sulfato sodium (DSS), ambas as cultivares de framboesa vermelha e BRB coreana apresentaram atividade anti-inflamatória (BIBI *et al.*, 2018; SHIN *et al.*, 2014). O estudo de Shin *et al.* (2014) mostrou que a fração rica em triterpenoide de BRB (*Rubus coreanus* Miquel) atenua a gravidade da colite inibindo as expressões de citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) e suprimindo as infiltrações de células inflamatórias, como macrófagos, em camundongos colíticos. Além disso, a fração rica em triterpenoides de framboesa atenuou as ativações mediadas por lipopolissacarídeos de NF- $\kappa$ B e p38MAPK e as expressões subsequentes de mediadores pró-inflamatórios em macrófagos RAW 264.7. O

estudo de JO *et al.* (2015), também com células RAW 264.7, a partir do perfil metabólico e de análise ortogonal dos mínimos quadrados entre as subfrações de BRB (*Rubus coreanus* Miquel) determinaram que a cianidina-3-glicosídeo e a cianidina-3-rutinosídeo são componentes chave responsáveis pela atividade anti-inflamatória.

Bibi *et al.* (2018) também observaram a redução da expressão de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, ciclooxygenase-2 e TNF- $\alpha$ ), além da diminuição do recrutamento neutrófilos e do estresse oxidativo em ratos com colite tratados com framboesa vermelha. Neste mesmo estudo também foi observado uma redução na mucosa colônica e danos epiteliais no cólon.

Medda *et al.* (2015) pré-trataram diferentes células do sistema gastrointestinal com BRB e utilizaram citocininas (TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) para ativar inflamação ou estimularam o crescimento de novos vasos sanguíneos nesses tecidos com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) para verificar efeitos anti-inflamatórios e anti-angiogênicos do extrato de BRB. A BRB apresentou forte capacidade anti-angiogênica, demonstrando seu efeito inibitório para abolir significativamente a proliferação endotelial mediada pelo VEGF, a migração e a formação de tubos. Além disso, foi observado um efeito diferencial anti-inflamatório de BRB entre as células endoteliais do esôfago humano e do intestino sugerindo que BRB poderia ser mais adequado para a proteção da inflamação e da tumorigênese do esôfago do que a do intestino (MEDDA *et al.*, 2015). Assim, a suplementação com framboesa tem papéis preventivos em doença inflamatória intestinal e doenças relacionadas, podendo ser uma boa opção tanto na prevenção quanto na dietoterapia dessas.

Xue; Du; Zhu, (2019) testaram o efeito do extrato de framboesa vermelha na supressão do inflamassoma induzido por infecção de *E. coli* O157:H7 em células Caco-2, linha celular epitelial do cólon humano. O tratamento com extrato de framboesa ativou a resposta anti-oxidativa mediada pelo fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2 e suprimiu a resposta inflamatória mediada por leucinas e proteínas P3, o que explicou parcialmente o mecanismo anti-inflamatório do extrato de framboesa em células hospedeiras infectadas por patógenos.

As investigações quanto a atividade anti-inflamatória da framboesa não se resume ao trato gastrointestinal, alguns estudos demonstram também o seu

potencial neuroprotetor. Zhou e colaboradores vem identificando compostos químicos presentes em framboesa vermelha (*Rubus idaeus* L.) e testando seus efeitos em células SH-SY5Y de neuroblastoma humano, e também induzidas por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Concluíram que a framboesa vermelha contém agentes neuroprotetores que podem inibir seletivamente a indução de apoptose e o acúmulo de ROS, aumentando a atividade da CAT e assim, ser utilizados para a prevenção e tratamento do Alzheimer (ZHOU *et al.*, 2017, 2019; ZHOU *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2018b).

Im *et al.* (2013) demonstrou o efeito protetor em células neuronais de compostos fenólicos extraídos de BRB (*R. coreanus* Miquel) separados em frações antocianinas e não antocianinas. Sua capacidade antioxidante e efeitos protetores nas células neuronais de PC-12 foram medidas através de vários ensaios químicos e biológicos, sendo que a fração antocianina apresentou os melhores efeitos. Neste estudo os glicósidos de cianidina foram os principais componentes bioativos de frutos maduros frescos de BRB e o efeito protetor foi associado à sua considerável capacidade antioxidante. No entanto, o efeito das diferentes frações fenólicas de extrato de framboesa depende da espécie e cultivares de framboesa estudados. Sendo que, diferente do estudo supracitado, os extratos brutos de framboesa vermelha da cultivar Polana (*Rubus idaeus* L.) apresentaram maiores atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e citotóxicas em comparação à fração antocianina purificada ou não-antocianina, tanto para polpa de framboesa quanto para suco (SZYMANOWSKA; BARANIAK; BOGUCKA-KOCKA, 2018).

Ma *et al.* (2018) usando ensaios biofísicos e *in vitro* demonstraram potenciais efeitos neuroprotetores microgliais de vários *berries*, em especial para a fração enriquecida com antocianinas. Tanto no ensaio de formação de produtos finais de glicação avançada induzidos por frutose quanto induzidos por metilglioxal a BRB se destacou por apresentar os efeitos anti-glicação mais potentes.

Além das diferenças encontradas quanto ao efeito biológico de diferentes frações fenólicas dos extratos e das espécies e cultivares de framboesa estudados, também foi encontrado um estudo que abordou atividade anti-inflamatória dos frutos de framboesa em diferentes estágios de maturação. Segundo Seo *et al.* (2019) os extratos de frutos imaturos de BRB

coreana foram mais eficazes em inibir a resposta inflamatória induzidas pela sinalização de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) em células RAW264.7 estimuladas por lipopolissacarídeos (LPS) em comparação aos extratos de frutos maduros. E, o conteúdo de ácido elágico da BRB coreana, que é conhecido por ter atividade anti-inflamatória, foi maior nos frutos imaturos do que nos frutos maduros.

Garcia *et al.* (2017), foram os primeiros a avaliar o potencial neuroprotetor e as propriedades anti-inflamatórias da framboesa vermelha (*Rubus idaeus*) após simulação de digestão *in vitro* para obter os componentes resultantes das condições gastrointestinais que seriam bioacessíveis ao organismo. Tanto o extrato original de framboesa como a fração gastrointestinal bioacessível (GIB) protegeram as células neuronais e da microglia contra o estresse oxidativo e contra a inflamação, quando em baixas concentrações. A capacidade neuroprotetora foi independente dos mecanismos de eliminação de ROS intracelulares, pois ROS foi significativamente reduzida pelo extrato original, mas esse efeito não foi observado com a fração GIB, sugerindo a perda da capacidade de eliminação dos radicais livres por polifenóis após a digestão. O estudo mostrou pela primeira vez que os metabólitos de framboesa presentes na fração GIB inibem significativamente a ativação pró-inflamatória microglial por LPS, através da inibição da expressão de Iba1, liberação de TNF-A e produção de óxido nítrico (NO).

A framboesa apresenta atividade anti-inflamatória frente a doença inflamatória intestinal e doenças relacionadas, através da inibição da expressão de citocininas e da infiltração de células inflamatórias. E também efeito neuroprotetor prevenindo doenças degenerativas como Alzheimer. Encontra-se na literatura estudos com diferentes cultivares, estágios de maturação e frações de compostos. Porém, somente estudos *in vitro* e com animais, mas, nenhum estudo clínico com suplementação de framboesa foi encontrado.

### **3.4. Doenças crônicas não transmissíveis (DCNT)**

Garcia-Mazcorro *et al.* (2018) avaliaram o efeito da suplementação de framboesa vermelha “Wakefield” na microbiota intestinal de camundongos obesos. Esta suplementação causou alterações significativas na microbiota fecal, no entanto, são necessários mais estudos quanto a relevância dessas

alterações para o tratamento da obesidade. A intervenção dietética precoce com framboesas vermelhas (*Rubus idaeus* L.) inteiras em ratos obesos diabéticos foi capaz de proteger contra o estresse oxidativo associado ao diabetes tipo 2. Esta proteção foi associada à indução da atividade da enzima antioxidante GPX no sangue e no fígado que neutralizam ROS (NORATTO; CHEW; ATIENZA, 2017).

WU *et al.* (2018) investigaram os efeitos da antocianina de framboesa (AR) (*Rubus idaeus* L.) na obesidade induzida por dieta rica em gordura e o mecanismo molecular subjacente em Camundongos. Onde, o consumo de 200 mg/kg AR reduziu o ganho de peso corporal em 63,7%. A AR elevou as atividades de superóxido dismutase (SOD) e GPx e os níveis fecais de ácido butírico, reduziu notavelmente o perfil lipídico sérico e hepático e reduziu significativamente os níveis de expressão dos genes TNF $\alpha$ , IL-6 e NF- $\kappa$ B. Além disso, a AR promoveu a recuperação dos metabólitos envolvidos no metabolismo dos glicerofosfolípidios, na via de sinalização da insulina e no metabolismo da glutatona. Portanto, a AR melhora a obesidade induzida pela dieta, aliviando o estresse oxidativo e modulando o metabolismo hepático de lipídios e glicose.

Overall *et al.* (2017) testou a suplementação dietética com diferentes frutos que apresentavam perfis diferentes de cianidina em ratos. As cianidinas diglicosiladas de BRB não tiveram efeito sobre o peso corporal, ingestão alimentar, composição corporal e fatores de risco metabólico (glicemia em jejum e sensibilidade à insulina), tais resultados podem ser em decorrência da natureza complexa de glicosilação de antocianinas de BRB impedindo sua ação metabólica.

No entanto, os achados de Xiao *et al.* (2017) ao testar o efeito antidiabético de BRB (*Rubus occidentalis*) *in vitro*, mostraram que antocianinas e ácidos fenólicos podem ter o potencial de atrasar o rápido envelhecimento do corpo, prevenir a hiperglicemia e reduzir o açúcar no sangue pós-prandial. Os flavonóides são melhores inibidores de  $\alpha$ -glucosidase e antocianinas foram principais inibidores para a proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B). Segundo Gutierrez-Albanchez *et al.* (2019) é bom incluir na dieta frutas que melhoram a atividade das enzimas relacionadas à síndrome metabólica, e extratos de framboesa são eficazes na inibição das enzimas  $\alpha$ -glucosidase e  $\alpha$ -amilase.

E segundo Zhang *et al.* (2019) do extrato metanólico de framboesa chinesa (*R. chingii*) foram isolados três triterpenos inibidores do tipo ursano inibidor de PTP1B: ácido ursólico (1), ácido 2-oxopomólico (2) e 2 $\alpha$ , 19 $\alpha$ -dihidroxi-3-oxo-urs-12-en-28 ácido óico (3). As análises cinéticas revelaram que 1 era um inibidor não competitivo de PTP1B e 2 e 3 eram inibidores de PTP1B de tipo misto. As framboesas chinesas também são fontes ricas em elagitaninos, entre eles o novo composto chingiitannina A, identificado nos frutos verdes. Chingiitannina A foi capaz de inibir a  $\alpha$ -glucosidase e  $\alpha$ -amilase de maneira reversível e não competitiva, se ligando ao local alostérico das enzimas para inibir suas atividades. E, nos miotubos L6, a Chingiitannina A pode melhorar efetivamente a captação de glicose (CHEN *et al.*, 2019).

Quanto ao perfil lipídico, os estudos realizados por Fotschki *et al.* (2015 e 2017) têm demonstrado que a suplementação com framboesa exerce um papel favorável no perfil lipídico de ratos a partir do controle microbiano cecal. A suplementação com framboesa, independente dos níveis dietéticos de polifenóis, reduziu a atividade da glucuronidase elevando a produção do ácido butírico no ceco, e também levou a redução de triglicerídeos no plasma de ratos. Fotschki *et al.*, (2017) também demonstraram que o tipo de processamento da framboesa tem influência em tais parâmetros, sendo que a presença de sementes e o nível de moagem mais fino do bagaço de framboesa tiveram efeitos benéficos significativos no controle da atividade microbiana cecal, perfil de ácidos biliares e também na síntese hepática dos ácidos biliares.

Fotschki; Laparra; Sójka, (2018) realizaram um estudo *in vitro* para examinar o efeito do extrato polifenólico de framboesa nos mecanismos moleculares imuno-metabólicos ativados por sinais relacionados à obesidade nos hepatócitos (HB-8965). O extrato polifenólico de framboesa pode modular as respostas intracelulares, isto é, absorção e tráfego de vesículas. A análise cinética da expressão dos receptores de aril hidrocarbonetos (AhRs), que desempenham um papel fundamental na regulação da obesidade induzida pela dieta, revelaram que o tratamento com dieta hiperlipídica e o extrato polifenólico de framboesa ativaram a expressão de AhRs com diferentes padrões. Onde, o extrato polifenólico de framboesa pode modular a gravidade da sinalização metabólica dos AhRs induzida pela dieta hiperlipídica.

Song *et al.* (2018) sugerem que o extrato de BRB pode potencializar o efeito hipolipidêmico das estatinas, medicamentos utilizados no controle de hipercolesterolemia. O extrato de BRB modulou a expressão do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL-R) suprimindo a expressão hepática da proproteína convertase subtilisina/cexina tipo 9 (PCSK9). A combinação de sinvastatina e extrato de framboesa causou a indução sinérgica da expressão de LDL-R e captação de LDL-C, enquanto a sinvastatina sozinha aumentou a expressão de PCSK9 nas células HepG2 (SONG *et al.*, 2018).

Jeong *et al.* (2016) realizou um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego investigando os efeitos a curto prazo da suplementação de BRB na pressão sanguínea – 24h, pressão sanguínea central, velocidade da onda de pulso (PWV), gorduras abdominal, visceral e citocinas inflamatórias em pacientes pré-hipertensos. Os resultados mostraram que a BRB usada como suplemento dietético durante 8 semanas pode ser benéfica na redução da pressão arterial sistólica em pacientes pré-hipertensos, e não teve efeito nos demais parâmetros avaliados neste curto prazo.

A maioria dos estudos encontrados na literatura investigaram o efeito do tratamento *in vitro*, ou da suplementação com framboesa e de seus componentes bioativos em animais, no controle de doenças crônicas não transmissíveis. Ou seja, estes estudos ainda se encontram na fase pré-clínica, onde foram encontrados resultados bastante positivos, havendo a necessidade de mais estudos com pacientes.

### **3.5. Outros estudos**

Encerrando os estudos encontrados quanto às propriedades nutraceuticas de framboesas, ainda temos um estudo que avaliou os efeitos perimenopáusicos da suplementação com flavonoides totais de framboesa (TFR) realizado por Fu; Wei; Miao, (2018) e dois estudos quanto ao efeito protetor da framboesa vermelha frente a danos causados por UVB realizados por Gao *et al.* (2018) e Wang *et al.* (2019). A suplementação com TRF em camundongos teve efeito na atividade autonômica, na memória e no nível hormonal de camundongos perimenopáusicos. Mas, o mecanismo de tratamento perimenopáusicos desempenhado por TRF ainda não está claro, havendo necessidade de pesquisas adicionais mais completas para

desenvolver um tratamento seguro, confiável e significativo de drogas perimenopáusicas (FU; WEI; MIAO, 2018).

O estudo de Gao *et al.* (2018) foi com fibroblastos dérmicos humanos normais submetidos a radiação UVB e o estudo de WANG *et al.* (2019) foi com queratinócitos epidérmicos humanos e um modelo de camundongo nu. O extrato de framboesa vermelha (*Rubus idaeus* L.) restringiu a secreção de metaloproteínas da matriz (MMPs) induzida por UVB (MMP-1 e MMP-3), a liberação de fatores inflamatórios (IL-6 e IL-1 $\beta$ ) e promoveu a síntese de procolágeno tipo I. O mecanismo de ação do extrato de framboesa foi associado à inibição de proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK), fator- $\kappa\beta$  nuclear (NF- $\kappa$ B), além da proteína ativadora 1 e à ativação da via do fator de crescimento transformador- $\beta$  / Smad (TGF- $\beta$  / Smad). O extrato melhorou a expressão de antioxidantes citoprotetores como HO-1, NQ-O1, facilitando a acumulação nuclear de Nrf2, que é referida como o principal regulador da resposta antioxidante, modulando várias enzimas antioxidantes (GAO *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2019).

#### 4. Conclusão

Nesta revisão são relatados os principais compostos bioativos encontrados nas framboesas, sendo a classe de compostos fenólicos a mais estudada. Além disso, novos compostos têm sido identificados em diversas cultivares de framboesa. Ainda se observou que alguns compostos são específicos para determinada espécie, bem como, outros, são comumente encontrados em todas as espécies. Em termos de identificação de compostos fenólicos, as framboesas vermelhas são as mais estudadas, com destaque a cultivares “Tulameen” e “Heritage” que se apresentam com a maior variabilidade de compostos. As propriedades nutracêuticas apresentadas pelos frutos de framboesa estão relacionadas principalmente a atividade antioxidante, e esta apresentou maior correlação com o teor de compostos fenólicos totais, podendo ser um dos fatores pelos quais a maioria dos estudos foca nessa classe de compostos. No entanto, estudos futuros precisam abordar e identificar outras classes de compostos bioativos, e criar “padrão ouro” de metodologias para a análise de compostos e atividade antioxidante em alimentos. E assim, possibilitar a comparação entre diferentes cultivares e

estudos, bem como um possível sinergismo dos compostos frente aos efeitos biológicos. Os frutos de framboesa apresentaram propriedades nutraceuticas frente a diferentes carcinomas, a doenças crônicas não transmissíveis, a doença inflamatória intestinal e doenças relacionadas, contra danos causados por UVB, apresentou efeitos perimenopáusicos e também efeito neuroprotetor prevenindo doenças degenerativas como Alzheimer. A maioria dos estudos encontrados na literatura investigaram o efeito do tratamento *in vitro*, ou da suplementação com framboesa e de seus componentes bioativos em animais. Ou seja, estes estudos ainda se encontram na fase pré-clínica, onde foram encontrados resultados bastante positivos, havendo a necessidade de segmento destes estudos até a fase clínica.

## 5. Agradecimentos

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - 001).

## 6. Referências

ÁLVAREZ, R. *et al.* Evaluation of polyphenol content and antioxidant capacity of fruits and vegetables using a modified enzymatic extraction. **Food Technology and Biotechnology**, 2016. v. 54, n. 4, p. 462–467. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5253986/pdf/FTB-54-462.pdf>>.

BAEK, E. Y. *et al.* Effect of *Rubus coreanus* Miquel on prostate tumour growth. **Journal of Functional Foods**, 2013. v. 5, n. 3, p. 1478–1486. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2013.06.005>>.

BASAK, M.; DUTTA, S.; CHOWDHURY, M. Wild raspberry: Antioxidant fruits from Eastern Himalaya. **Journal of Food Biochemistry**, 2018. v. 42, n. 5, p. 1–16.

BIBI, S. *et al.* Dietary red raspberries attenuate dextran sulfate sodium-induced acute colitis. **Journal of Nutritional Biochemistry**, 2018. v. 51, p. 40–46. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.08.017>>.

CARVALHO, E. *et al.* A targeted metabolomics approach to understand differences in flavonoid biosynthesis in red and yellow raspberries. **Plant**

**Physiology and Biochemistry**, 2013. v. 72, p. 79–86. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.plaphy.2013.04.001>>.

\_\_\_\_\_; FRASER, P. D.; MARTENS, S. Carotenoids and tocopherols in yellow and red raspberries. **Food Chemistry**, 2013. v. 139, n. 1–4, p. 744–752. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.12.047>>.

ČETOJEVIĆ-SIMIN, D. D. *et al.* Bioactivity of Meeker and Willamette raspberry (*Rubus idaeus* L.) pomace extracts. **Food Chemistry**, 2015. v. 166, p. 407–413. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2013.05.008>>.

CHEN, L. *et al.* Phytochemical properties and antioxidant capacities of various colored berries. **J Sci Food Agric**, 2013. v. 94, p. 180–188. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jsfa.6216>>.

CHEN, L. *et al.* Chemoprevention of colorectal cancer by black raspberry anthocyanins involved the modulation of gut microbiota and SFRP2 demethylation. **Carcinogenesis**, 2018. v. 39, n. 3, p. 471–481. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/carcin/bgy009>>.

CHEN, W.; SU, H.; *et al.* Protective effect of wild raspberry ( *Rubus hirsutus* Thunb . ) extract against acrylamide-induced oxidative damage is potentiated after simulated gastrointestinal digestion. **Food Chemistry**, 2016. v. 196, p. 943–952. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.024>>.

\_\_\_\_\_; XU, Y.; *et al.* Wild raspberry subjected to simulated gastrointestinal digestion improves the protective capacity against ethyl carbamate-induced oxidative damage in caco-2 cells. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2016. v. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/3297363>>.

CHEN, Y. *et al.* Identification of Ellagitannins in the Unripe Fruit of *Rubus Chingii* Hu and Evaluation of its Potential Antidiabetic Activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2019. v. 67, n. 25, p. 7025–7039. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02293>>.

DANTAS, A. M. *et al.* Bioaccessibility of phenolic compounds in native and exotic frozen pulps explored in Brazil using a digestion model coupled with a simulated intestinal barrier. **Food Chemistry**, 2019. v. 274, n. August 2018, p. 202–214. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.08.099>>.

DRAGIŠIĆ MAKSIMOVIC, J. J. *et al.* Profiling antioxidant activity of two primocane fruiting red raspberry cultivars (Autumn bliss and Polka). **Journal of Food Composition and Analysis**, 2013. v. 31, n. 2, p. 173–179. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2013.05.008>>.

FOTSCHKI, B. *et al.* Ellagitannins and flavan-3-ols from raspberry pomace modulate caecal fermentation processes and plasma lipid parameters in rats. **Molecules**, 2015. v. 20, n. 12, p. 22848–22862. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/molecules201219878>>.

\_\_\_\_\_ *et al.* Raspberry pomace alters cecal microbial activity and reduces secondary bile acids in rats fed a high-fat diet. **Journal of Nutritional Biochemistry**, 2017. v. 46, p. 13–20. Disponível em: <[http://eprints.whiterose.ac.uk/115192/1/MackieRaspberry pomace alters cecal microbial.pdf](http://eprints.whiterose.ac.uk/115192/1/MackieRaspberry%20pomace%20alters%20cecal%20microbial.pdf)>.

\_\_\_\_\_; LAPARRA, J. M.; SÓJKA, M. Raspberry polyphenolic extract regulates obesogenic signals in hepatocytes. **Molecules**, 2018. v. 23, n. 9, p. 1–14. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6225237/pdf/molecules-23-02103.pdf>>.

FU, Y. *et al.* LWT - Food Science and Technology Chemical composition and antioxidant activity of Chinese wild raspberry ( *Rubus hirsutus* Thunb .) \*. **Food Science and Technology**, 2015. v. 60, p. 1262–1268. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2014.09.002>>.

FU, Z.; WEI, Z.; MIAO, M. Effects of total flavonoids of raspberry on perimenopausal model in mice. **Saudi Journal of Biological Sciences**, 2018. v. 25, n. 3, p. 487–492. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.08.009>>.

GAGNETEN, M. *et al.* Spray-dried powders from berries extracts obtained upon several processing steps to improve the bioactive components content. **Powder Technology**, 2019. v. 342, p. 1008–1015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.09.048>>.

GAO, W. *et al.* *Rubus idaeus* L. (red raspberry) blocks UVB-induced MMP production and promotes type I procollagen synthesis via inhibition of

MAPK/AP-1, NF- $\kappa$ B and stimulation of TGF- $\beta$ /Smad, Nrf2 in normal human dermal fibroblasts. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, 2018. v. 185, n. February, p. 241–253. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.06.007>>.

GARCIA-MAZCORRO, J. F. *et al.* Dietary supplementation with raspberry extracts modifies the fecal microbiota in obese diabetic db/db mice s. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, 2018. v. 28, n. 8, p. 1247–1259. Disponível em: <<https://doi.org/10.4014/jmb.1803.03020>>.

GARCIA, G. *et al.* Bioaccessible ( poly ) phenol metabolites from raspberry protect neural cells from oxidative stress and attenuate microglia activation. **Food Chemistry**, 2017. v. 215, p. 274–283. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.07.128>>.

GIAMPIERI, F. *et al.* Phytochemical composition and cytotoxic effects on liver hepatocellular carcinoma cells of different berries following a simulated in vitro gastrointestinal digestion. **Molecules**, 2018. v. 23, n. 8. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6222530/>>.

GUTIERREZ-ALBANCHEZ, E. *et al.* Biotic elicitation as a tool to improve strawberry and raspberry extract potential on metabolic syndrome-related enzymes in vitro. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 2019. v. 99, n. 6, p. 2939–2946. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jsfa.9507>>.

IM, S. *et al.* Anthocyanins in the ripe fruits of *Rubus coreanus* Miquel and their protective effect on neuronal PC-12 cells. **Food Chemistry**, 2013. v. 139, n. 1–4, p. 604–610. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.12.057>>.

JEONG, H. S. *et al.* Effects of *Rubus occidentalis* extract on blood pressure in patients with prehypertension: Randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. **Nutrition**, 2016. v. 32, n. 4, p. 461–467. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.10.014>>.

JO, Y. H. *et al.* Metabolomic Analysis Reveals Cyanidins in Black Raspberry as Candidates for Suppression of Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Murine Macrophages. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2015. v. 63, n. 22, p. 5449–5458. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00560%0A>>.

JOEHLIN-PRICE, A. S. *et al.* Comprehensive evaluation of caspase-14 in vulvar neoplasia: An opportunity for treatment with black raspberry extract. **Gynecologic Oncology**, 2014. v. 135, n. 3, p. 503–509. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.012>>.

KNOBLOCH, T. J. *et al.* Suppression of proinflammatory and prosurvival biomarkers in oral cancer patients consuming a black raspberry phytochemical-rich troche. **Cancer Prevention Research**, 2015. v. 9, n. 2, p. 159–171. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4764140/pdf/nihms747610.pdf>>.

KSHATRIYA, D. *et al.* Phenolic-enriched raspberry fruit extract (*Rubus idaeus*) resulted in lower weight gain, increased ambulatory activity, and elevated hepatic lipoprotein lipase and heme oxygenase-1 expression in male mice fed a high-fat diet. **Nutrition Research**, 2019. v. 68, p. 19–33. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.05.005>>.

KULA, M. *et al.* Phenolic composition of fruits from different cultivars of red and black raspberries grown in Poland. **Journal of Food Composition and Analysis**, 2016. v. 52, p. 74–82. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfca.2016.08.003>>.

LUDWIG, I. A. *et al.* New insights into the bioavailability of red raspberry anthocyanins and ellagitannins. **Free Radical Biology and Medicine**, 2015. v. 89, p. 758–769. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.10.400>>.

MA, H. *et al.* Evaluation of polyphenol anthocyanin-enriched extracts of blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry for free radical scavenging, reactive carbonyl species trapping, anti-glycation, anti- $\beta$ -amyloid aggregation, and mic. **International Journal of Molecular Sciences**, 2018. v. 19, n. 2. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855683/pdf/ijms-19-00461.pdf>>.

MACE, T. A. *et al.* Bioactive compounds or metabolites from black raspberries

modulate T lymphocyte proliferation, myeloid cell differentiation and Jak/STAT signaling. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, 2014. v. 63, n. 9, p. 889–900. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4142082/pdf/nihms601765.pdf>>.

MAKSIMOVIC, J. J. D. *et al.* Profiling antioxidant activity of two primocane fruiting red raspberry cultivars ( Autumn bliss and Polka ). **Journal of Food Composition and Analysis**, 2013. v. 31, p. 173–179. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889157513000719>>.

MEDDA, R. *et al.* Anti inflammatory and anti angiogenic effect of black raspberry extract on human esophageal and intestinal microvascular endothelial cells. **Microvascular Research**, 2015. v. 97, p. 167–180. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2014.10.008>>.

NORATTO, G. D.; CHEW, B. P.; ATIENZA, L. M. Red raspberry (*Rubus idaeus* L.) intake decreases oxidative stress in obese diabetic (db/db) mice. **Food Chemistry**, 2017. v. 227, p. 305–314. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.01.097>>.

OVERALL, J. *et al.* Metabolic effects of berries with structurally diverse anthocyanins. **International Journal of Molecular Sciences**, 2017. v. 18, n. 2. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms18020422>>.

PARK, E. *et al.* Effects of Korean black raspberry supplementation on oxidative stress and plasma antioxidant capacity in healthy male smokers. **Journal of Functional Foods**, 2015. v. 16, p. 393–402. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.04.047>>.

PAVLOVIC, A. V. *et al.* Chemical Composition of Two Different Extracts of Berries Harvested in Serbia. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, 2013. v. 61, n. 17, p. 4188–4194. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jf400607f>>.

ŠAPONJAC, V. T. *et al.* Anthocyanin profiles and biological properties of caneberry (*Rubus* spp.) press residues. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 2014. v. 94, n. 12, p. 2393–2400. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jsfa.6564>>.

SEO, K. H. *et al.* Differences in anti-inflammatory effect of immature and mature of *Rubus coreanus* fruits on LPS-induced RAW 264.7 macrophages via NF- $\kappa$ B signal pathways. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, 2019. v. 19, n. 1, p. 1–9. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12906-019-2496-6>>.

SHI, N. *et al.* Efficacy comparison of lyophilised black raspberries and combination of celecoxib and PBIT in prevention of carcinogen-induced oesophageal cancer in rats. **Journal of Functional Foods**, 2016. v. 27, p. 84–94. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2016.08.044>>.

SHIN, D. *et al.* Bioactive and pharmacokinetic characteristics of pre-matured black raspberry, *Rubus occidentalis*. **Italian Journal of Food Science**, 2018. v. 30, n. 3, p. 428–439. Disponível em: <<https://doi.org/10.14674/IJFS-987>>.

SHIN, J. S. *et al.* Anti-inflammatory effect of a standardized triterpenoid-rich fraction isolated from *Rubus coreanus* on dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice and LPS-induced macrophages. **Journal of Ethnopharmacology**, 2014. v. 158, n. PART A, p. 291–300. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.10.044>>.

SÓJKA, M. *et al.* Transfer and Mass Balance of Ellagitannins, Anthocyanins, Flavan-3-ols, and Flavonols during the Processing of Red Raspberries (*Rubus idaeus* L.) to Juice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2016. v. 64, n. 27, p. 5549–5563. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01590>>.

SONG, K. H. *et al.* Black Raspberry Extract Enhances LDL Uptake in HepG2 Cells by Suppressing PCSK9 Expression to Upregulate LDLR Expression. **Journal of Medicinal Food**, 2018. v. 21, n. 6, p. 560–567. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2017.4069>>.

SOUZA, V. R. DE *et al.* Determination of the bioactive compounds, antioxidant activity and chemical composition of Brazilian blackberry, red raspberry, strawberry, blueberry and sweet cherry fruits. **Food Chemistry**, 2014. v. 156, p. 362–368. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.125>>.

SZYMANOWSKA, U.; BARANIAK, B.; BOGUCKA-KOCKA, A. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Postulated Cytotoxic Activity of Phenolic and Anthocyanin-Rich Fractions from Polana Raspberry (*Rubus idaeus* L.) Fruit and Juice-In

Vitro Study. **Molecules (Basel, Switzerland)**, 2018. v. 23, n. 7, p. 1–17. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6099503/pdf/molecules-23-01812.pdf>>.

VEBERIC, R. *et al.* Anthocyanin composition of different wild and cultivated berry species. **LWT - Food Science and Technology**, 2015. v. 60, n. 1, p. 509–517. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2014.08.033>>.

WANG, P. W. *et al.* Red raspberry extract protects the skin against UVB-induced damage with antioxidative and anti-inflammatory properties. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2019. v. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2019/9529676>>.

WARNER, B. M. *et al.* Chemoprevention of oral cancer by topical application of black raspberries on high at-risk mucosa. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, 2014. v. 118, n. 6, p. 674–683. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2014.09.005>>.

WU, T. *et al.* Raspberry anthocyanin consumption prevents diet-induced obesity by alleviating oxidative stress and modulating hepatic lipid metabolism. **Food and Function**, 2018. v. 9, n. 4, p. 2112–2120. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/fo/c7fo02061a#!divAbstract>>.

XIAO, T. *et al.* Polyphenolic profile as well as anti-oxidant and anti-diabetes effects of extracts from freeze-dried black raspberries. **Journal of Functional Foods**, 2017. v. 31, p. 179–187. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2017.01.038>>.

XUE, Y.; DU, M.; ZHU, M. J. Raspberry extract prevents NLRP3 inflammasome activation in gut epithelial cells induced by pathogenic *Escherichia coli*. **Journal of Functional Foods**, 2019. v. 56, n. December 2018, p. 224–231. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.03.005>>.

ZHANG, X. Y. *et al.* Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activities of ursane-type triterpenes from Chinese raspberry, fruits of *Rubus chingii*. **Chinese Journal of Natural Medicines**, 2019. v. 17, n. 1, p. 15–21. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364\(19\)30004-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364(19)30004-4)>.

ZHOU, L. *et al.* Enantiomeric 8-O-4' type neolignans from red raspberry as potential inhibitors of  $\beta$ -amyloid aggregation. **Journal of Functional Foods**, 2017. v. 37, p. 322–329. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2017.08.007>>.

\_\_\_\_\_; YAO, G. D.; LU, L. W.; *et al.* Neolignans from Red Raspberry (*Rubus idaeus* L.) Exhibit Enantioselective Neuroprotective Effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Oxidative Injury in SH-SY5Y Cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2018a. v. 66, n. 43, p. 11390–11397. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b03725>>.

\_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; SONG, X. Y.; *et al.* Neuroprotective Effects of 1,2-Diarylpropane Type Phenylpropanoid Enantiomers from Red Raspberry against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Oxidative Stress in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2018b. v. 66, n. 1, p. 331–338. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04430>>.

\_\_\_\_\_ *et al.* Isolation of enantiomeric furofuranones and furofurans from *Rubus idaeus* L. with neuroprotective activities. **Phytochemistry**, 2019. v. 164, n. March, p. 122–129. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.05.008>>.

## **Autores**

Cintia dos Santos Moser<sup>1</sup>, Felipe Tecchio Borsoi<sup>2</sup>, Anielia Pinto Kempka<sup>3</sup>,  
Margarete Dulce Bagatini<sup>1,\*</sup>

1. Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS, Rod. SC 484 km 02, Fronteira Sul, CEP 89815-899, Chapecó, SC, Brasil.
2. Faculdade de Engenharia de Alimentos, Departamento de Ciências de Alimentos e Nutrição, Universidade de Campinas, UNICAMP, R. Monteiro Lobato, 80, Cidade Universitária, Campinas, SP, CEP 13083-852, Brasil.
3. Universidade do Estado de Santa Catarina, BR 282, KM 573, Linha Santa Terezinha, CEP 89870-000, Pinhalzinho, SC, Brasil

\* Autor para correspondência: [margaretebagatini@yahoo.com.br](mailto:margaretebagatini@yahoo.com.br)

---

## Sulfato de condroitina: obtenção a partir de resíduos das agroindústrias e seus benefícios para a saúde humana

Cecilia Valente Rodrigues Truite, Hâmara Milaneze de Souza, Tiele Carina de Oliveira Delani, Graciette Matioli.

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c6>

### Resumo

As agroindústrias produzem grandes quantidades de resíduos que, se não geridos corretamente, podem suscitar uma série de impactos, tanto ambientais como de saúde pública. O beneficiamento e processamento desses resíduos mostram-se como uma grande oportunidade de desenvolvimento de subprodutos, transformando-os em outros produtos comercializáveis. Segundo a Associação Brasileira de Reciclagem Animal (ABRA), em 2019 o Brasil processou mais de 11 milhões de toneladas de resíduos bovinos, suínos e subprodutos de aves, sendo aproveitados, principalmente, aparas de tecidos animais, cartilagens, sebo e ossos. O sulfato de condroitina (SC), polímero natural, solúvel em água, de alto valor agregado, constituído de cadeias repetidas de mucopolissacarídeos, e encontrado nas cartilagens de aves e maioria dos mamíferos, pode ser utilizado na indústria de medicamentos, alimentos, cosméticos, entre outros. Na forma medicamentosa, o SC apresenta ação anticâncer, antioxidante e anti-inflamatória, atuando na reparação e regeneração óssea. Ainda dentro da medicina, apresenta atividade promissora no campo da oftalmologia. No ramo da estética, pode ser utilizado na engenharia de tecidos da pele, com efeitos positivos no rejuvenescimento facial, além de seu uso em nanotecnologia, atuando na distribuição controlada de fármacos. Considerando os benefícios do SC para saúde humana, essa revisão irá explanar a respeito desse ativo largamente utilizado nas indústrias e com diversos benefícios para o homem. Também delineará a importância do aproveitamento dos resíduos de abate de animais na redução do impacto negativo sobre o meio ambiente e na sua transformação em outros produtos comercializáveis, podendo gerar produtos altamente rentáveis para a indústria.

**Palavras-chave:** Cartilagem, Osteoartrite, Reciclagem, Resíduos agroindustriais, Sulfato de condroitina.

## 1. Introdução

O processamento de alimentos resulta em uma fração de resíduos que, devido as suas características orgânicas, merecem toda a atenção das autoridades de vigilância sanitária e ambiental. O problema da destinação dos resíduos de origem animal, tais como restos de carnes, aparas de tecido animal, cartilagens, sebo e ossos, se não destinados corretamente, podem gerar uma série de impactos, tanto ambientais como de saúde pública, sendo necessária uma gestão adequada dos mesmos. Dessa forma, quanto melhor o aproveitamento desses resíduos, transformando-os em outros produtos comercializáveis, menor será o impacto sobre o meio ambiente e maior será a valorização do sacrifício animal (BARROS; LICCO, 2007). Dentre os diversos processos de aproveitamento, a reciclagem de produtos cárneos torna-se uma metodologia relevante para a indústria quando gera subprodutos de alto valor agregado, como o sulfato de condroitina (SC).

O sulfato de condroitina é um heteropolímero aniônico linear de ácido D-glicurônico e N-acetil-D-galactosamina. É encontrado nas cartilagens da maioria dos mamíferos, sendo que as posições mais comuns do radical sulfato (que determina qual o isômero formado) são o carbono 4 e 6 da N-acetil-D-galactosamina, resultando assim a condroitina-4-sulfato ou a condroitina-6-sulfato, respectivamente (LAMARI; KARAMANOS, 2006).

Na forma medicamentosa, apresenta ação antioxidante e anti-inflamatória, atuando na reparação óssea durante o processo de ossificação, sendo largamente utilizada no tratamento da osteoartrite. Apresenta grande potencial na melhora da regeneração óssea. Ainda dentro da medicina, apresenta-se como opções promissora no campo da oftalmologia e estética, além de seu uso em nanotecnologia, atuando na distribuição controlada de fármacos.

Esta revisão irá abordar o tema relacionado ao aproveitamento dos resíduos gerados pela agroindústria e seu impacto sobre o meio ambiente, além da transformação destes em produtos que apresentam valor agregado significativo, como é o caso do sulfato de condroitina, que pode ser obtido por meio de resíduos do abate de animais e que apresenta diversos benefícios para a saúde.

## 2. Gerenciamento de resíduos agroindustriais

O descarte inadequado de resíduos sólidos tem gerado preocupações à sociedade e aos órgãos competentes. O gerenciamento ineficiente desses resíduos apresenta alto grau de agravamento dos problemas ambientais em vários municípios brasileiros. O desenvolvimento tecnológico e incentivo ao setor agroindustrial tem gerado e lançado no ambiente toneladas de resíduos advindos tanto das práticas agrícolas, como da pecuária e da agroindústria, aumentando exponencialmente nos últimos anos (ANTENOR; SZIGETHY, 2020).

Atualmente, as indústrias estão preocupadas em alcançar e apresentar o correto gerenciamento dos resíduos de acordo com a política adotada pelas empresas, controlando os impactos sobre o meio ambiente que as atividades, produtos e serviços podem causar. Devem atuar dentro do contexto da legislação vigente, que a cada dia torna-se mais exigente, do desenvolvimento de políticas econômicas, das medidas de proteção ao meio ambiente e da crescente preocupação relacionada aos assuntos ambientais e ao desenvolvimento sustentável (ABNT, 2004).

Em 2019, segundo a Associação Brasileira de Reciclagem Animal (Abra), o Brasil processou mais de 11 milhões de toneladas de resíduos bovinos, suínos e subprodutos de aves, movimentando cerca de R\$ 8,3 bilhões, contribuindo para a redução do impacto ambiental causado pela destinação inadequada de resíduos *in natura*, evitando, a proliferação de doenças, bactérias e vírus (GERALDES, 2020).

Se não geridos corretamente, os resíduos de abatedouros podem causar graves problemas ambientais. A maioria destes resíduos são altamente putrificáveis, podendo acarretar contaminações e odores se não processadas rapidamente. Observado pelo lado econômico e ambiental, a maioria dos resíduos gerados no abate animal pode ser transformado em produtos comerciais, incluindo os comestíveis (destinados à alimentação humana), semiprocessados (utilizados como matéria-prima de outro produto alimentício) ou destinados a outras aplicações, tais como farinhas para ração animal, produtos farmacêuticos, cosméticos, entre outros (PACHECO, 2008; PARDI *et al.*, 2006).

Segundo Pardi *et al.* (2006), as fontes e os resíduos das indústrias de carne podem ser agrupados, conforme a Tabela 1.

**Tabela 1.** Fontes e resíduos decorridos do abate de bovinos, suínos e aves.

<b>FONTES</b>	<b>RESÍDUOS DESPEJADOS</b>
<b>Curral</b>	Esterco
<b>Sala de abate</b>	Sangue, resíduos de carne, cartilagens e gordura
<b>Depilação, depenagem</b>	Pelos, penas e materiais terrosos
<b>Tripária, bucharia</b>	Conteúdo de estômagos, intestinos, gordura
<b>Preparo de carcaças</b>	Resíduos de carne, gordura, cartilagens e sangue
<b>Fusão de gordura</b>	Líquidos ricos em gordura
<b>Subprodutos</b>	Gorduras e resíduos não comestíveis

Fonte adaptada (PARDI, *et al.*, 2006).

Para as agroindústrias alcançarem um sistema de tratamento de resíduos eficaz, a adequada destinação destes é essencial para que os objetivos sejam totalmente alcançados. Como as agroindústrias processam diferentes produtos de origem animal e vegetal, estas geram uma grande variedade de resíduos, que podem ser destinados a diferentes processos de aproveitamento. Segundo FRANCO (2002), as principais formas de destinação dos resíduos de origem animal incluem aterros, enterramento, compostagem, queima, incineração e reciclagem (REI *et al.*, 2009; EDVAN; CARNEIRO, 2011; FRANCO, 2002).

Na agricultura, a metodologia da reciclagem tem se destacado como uma das melhores opções de utilização dos resíduos, tanto pela maior facilidade em estar de acordo com as normas sanitárias e ambientais, como pela viabilidade econômica, desde que os resíduos atendam padrões mínimos de qualidade (PIERRE; ARAUJO, 2017).

A opção menos indicada para a destinação dos resíduos são os aterros, pois a lenta decomposição orgânica não atinge a temperatura ideal para eliminação das bactérias e esporos resistentes ao calor, favorecendo a proliferação de roedores e insetos, odores desagradáveis, gases inflamáveis (metano) e a possibilidade de contaminação de aquíferos pelo chorume. O

aterramento, apesar de ser uma utilizada a séculos para a disposição final de animais, gera preocupações sobre possíveis contaminações de águas subterrâneas e outros fatores ambientais, sendo uma prática banida em alguns estados brasileiros (FRANCO, 2002).

A compostagem é um processo de reciclagem e aproveitamento dos resíduos gerados, estabilizando a matéria orgânica em formas mais simples, com redução de sólidos, massa e volume, além de gerar fertilizantes orgânicos. Este processo ocorre basicamente em três fases, a mesófila, a termófila e de maturação, que determinam os intervalos de temperatura no processo de compostagem, as quais são caracterizadas por diferentes grupos de micro-organismos (COSTA, 2005; BRAGA *et al.*, 2002).

A queima de carcaças e outros tecidos não são compatíveis com o meio ambiente devido a liberação de dioxinas, odores desagradáveis e outros poluentes atmosféricos (BELLAYER, 2003).

Para a estabilização e eliminação de materiais perigosos, como as carcaças de animais mortos, principalmente em países onde ocorre a encefalopatia espongiforme bovina, conhecida como a doença da vaca louca, a incineração mostra-se como um processo ideal para eliminação destes, convertendo matéria orgânica em inorgânica e eliminando quaisquer tipos de organismo patogênico (FRANCO, 2002).

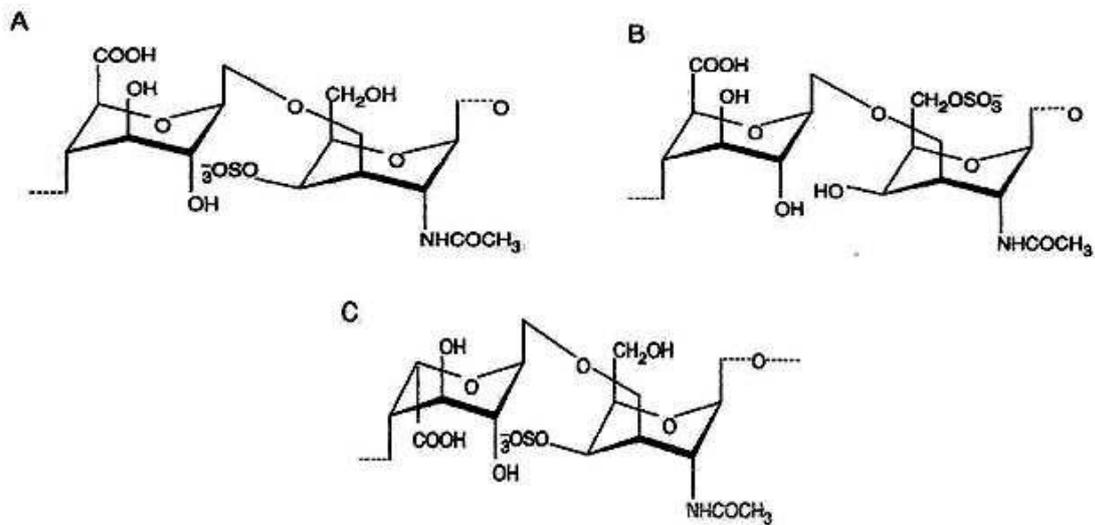
A reciclagem apresenta-se como melhor via de destinação, tanto ambiental e de saúde pública como econômica, acentuando a qualidade ambiental e os ciclos biológicos e, portanto, é a forma mais viável de disposição final dos resíduos. Este processo consiste na transformação de restos animais em sebos, óleos, farinhas, adubos, matérias-primas para indústria de medicamentos e cosméticos, entre outros. Segundo BELLAYER (2003), reciclar resíduos de origem animal contribui com o conceito Zero (que conduz à emissão zero), ou seja, que os resíduos de uma indústria constituem matéria-prima de outra seguinte na cadeia produtiva, implicando em aumento dos conhecimentos sobre os possíveis usos dos resíduos e suas respectivas formas de aproveitamento e tratamento (BELLAYER, 2003; PREZOTTO, 2002).

### 3. Sulfato de condroitina

O SC é um polímero natural solúvel em água altamente purificado de cadeias repetidas de moléculas denominadas mucopolissacarídeos, sendo um dos principais componentes da matriz extracelular de muitos tecidos conjuntivos, incluindo cartilagem, osso, pele, ligamentos e tendões. É uma glicosaminoglicana monossulfatada de cadeia longa, sendo que seu comprimento médio pode variar de um tecido para outro ou mesmo dentro do mesmo tecido. Em geral, a massa molecular das cadeias de SC pode diminuir com o avançar da idade, estresse ou danos na cartilagem articular (RICHY *et al.*, 2003; TOFFOLETTO *et al.*, 2005; LOPES *et al.*, 2009; MOREIRA, 2006).

O SC é um heteropolímero aniônico linear de ácido D-glicurônico e N-acetil-D-galactosamina. O primeiro a descrever o SC foi Levene em 1925, propondo que seus constituintes eram o ácido D-glicurônico, D-galactosamina, ácido acético e sulfúrico. Porém, a estrutura correta foi elucidada posteriormente, sendo constituída por unidades repetidas de  $\beta$ 1-4 ácido-D-glicurônico e  $\beta$ 1-3 N-acetil-D-galactosamina. Além disso, demonstrou-se que nos mamíferos as posições mais comuns do radical sulfato (que determina qual o isômero formado) são o carbono 4 e/ou 6 da N-acetil-D-galactosamina, resultando assim a condroitina-4-sulfato ou a condroitina-6-sulfato, respectivamente (LAMARI; KARAMANOS, 2006; ROSEMAN, 2001; SANTOS, 2009).

A condroitina-4-sulfato é conhecida como SC A e a condroitina-6-sulfato de SC C (Fig. 2). O SC B é o sulfato de dermatana, apresentando algumas diferenças estruturais. Dentre essas diferenças tem-se a 5-epimerização do ácido D-glicurônico a ácido L-idurônico e a O-sulfatação no C4 e C6 da N-acetil-D-galactosamina e no C2 do ácido L-idurônico. Além disso, uma forma desse composto pode ser não-sulfatada, sendo que estes isômeros apresentam distribuição diferenciada entre os tecidos, dependendo da idade e do estado de saúde do organismo (SANTOS, 2009; CASU *et al.*, 1998; BANKS, 1998).



**Figura 2.** Estrutura química do Sulfato de Condroitina (PAVÃO; VILELA-SILVA; MOURÃO, 2006).

As cadeias de SC possuem carga negativa, devido à presença de enxofre. São moléculas hidrofílicas, que capturam moléculas de água, dando a cartilagem característica de uma esponja. Assim, quando a articulação está relaxada, a cartilagem tem a capacidade de absorver o líquido sinovial presente na cápsula articular. Quando comprimida, este é espalhado pela articulação promovendo a lubrificação, nutrição e eliminação de substâncias. Assim, é um importante constituinte da matriz extracelular da cartilagem, conferindo desejáveis propriedades mecânicas para a mesma (LOPES *et al.*, 2009; GARNJANAGOONCHORN; WONGEKALAK; ENKGAGUL, 2007; FERNANDES, 2009).

Atualmente, diversas metodologias existem para extrair e isolar o SC a partir de tecidos animais. Geralmente é realizada a digestão enzimática dos tecidos para extração das proteoglicanas e posterior purificação do SC, variando principalmente fatores como temperatura, pH, concentração das enzimas e tempo necessário para cada reação de acordo com o tipo e origem do tecido. Dentre os subprodutos gerados nas agroindústrias de abate animal e que podem ser utilizados na produção do SC, é possível citar a cartilagem de peixes, esterno de aves, a cartilagem da escápula e traqueia bovina e suína, entre outros (SANTOS, 2009).

O SC apresenta benefícios em diversas doenças, tanto isolado como combinado com outras substâncias ativas. Evidências, que serão citadas a

seguir, mostram esses benefícios na reparação óssea, no tratamento da osteoartrite, em cirurgias de cataratas na oftalmologia, além de sua ação antioxidante, anti-inflamatória, anticâncer. No ramo da estética, pode ser utilizado na engenharia de tecidos da pele, com efeitos positivos no rejuvenescimento facial, além de seu uso em nanotecnologia, atuando na distribuição controlada de fármacos.

### 3.1. Osteoartrite

A osteoartrite é a mais frequente causa de doença crônica musculoesquelética afetando principalmente quadris, joelhos, mãos e pés, sendo caracterizada pela perda de cartilagem, remodelação óssea e inflamação da membrana sinovial. É considerada a maior causadora de limitação das atividades diárias na população idosa. Na osteoartrite, a degradação da cartilagem e a proliferação sinovial resultam em dor e rigidez das articulações. O SC proporciona benefícios como redução da deterioração da cartilagem, melhorando dores e inflamação local (REZENDE; CAMPOS; PAILO, 2013; SANTOS; BERSANI; MORAES, 2013).

O SC aumenta a produção do ácido hialurônico presente no líquido sinovial, mantendo a viscosidade deste, estimulando o metabolismo dos condrócitos, aumentando síntese de colágeno e proteoglicanos. Além disso, é caracterizado pelo início lento de ação, porém com uma eficácia global na redução de sintomas de osteoartrite semelhantes aos anti-inflamatórios e com menores efeitos adversos. Inibe a deterioração da cartilagem e ajuda a manter o equilíbrio entre os processos de catabolismo e anabolismo da cartilagem, melhorando a função motora da articulação, reduzindo dores e inflamações. Seu uso tem sido associado ao aumento da densidade mineral óssea, além de ser responsável por reduzir o risco de ocorrência de fraturas (DAVID-RAOUDI *et al.*, 2009; JEROSCH, 2011; CALAMIA *et al.*, 2010).

A Tabela 2 apresenta alguns estudos clínicos mostrando os efeitos positivos do SC no manejo da osteoartrite.

**Tabela 2.** Estudos mostrando a eficácia do SC na osteoartrite.

Estudo	Investigação	População e duração	Resultados
<b>Reginster et al., (2017)</b>	SC 800mg/dia x celecoxibe 200mg/dia x placebo.	604 pacientes com osteoartrite nos joelhos. Investigação por 6 meses.	O tratamento com SC e celecoxibe reduz a escala VAS e LI, aumenta o MCII, com melhora evidente dos sintomas da doença.
<b>Pelletier et al., (2016)</b>	SC 1200mg/dia x celecoxibe 200mg/dia.	138 pacientes com osteoartrite nos joelhos. Investigação por 24 meses.	SC proporcionou menor perda de volume da cartilagem <i>versus</i> celecoxibe. SC e celecoxibe reduz incidência do inchaço e efusão articular e melhora a dor, função articular e qualidade de vida.
<b>Kahan et al., (2009)</b>	CS 800mg/dia x placebo.	22 pacientes com osteoartrite. Investigação por 104 semanas.	CS melhora os sintomas da dor, de acordo com a escala VAS e subescala de dor do índice WOMAC <i>versus</i> placebo.

SC = sulfato de condroitina; VAS = escala análoga visual; LI = índice Lequesne; MCII = melhora mínima clinicamente importante; WOMAC = McMaster Universities Osteoarthritis Index.

De acordo com Reginster *et al.*, (2017), a utilização do SC apresenta resultados semelhantes a anti-inflamatórios como o celecoxibe no manejo da osteoartrite, reduzindo a dor e melhorando a função articular ao longo de seis

meses de tratamento, podendo ser considerado uma terapia de primeira linha na melhora da doença.

O impacto positivo do sulfato de condroitina no tratamento da osteoartrite foi confirmado por estudos de revisão, demonstrando resultados favoráveis quando comparados ao placebo. A sua associação com o sulfato de glucosamina demonstra efeito sinérgico, na qual um melhora a eficácia do outro. A própria natureza dos dois atua como componentes estruturais da cartilagem, suportando fortemente a hipótese de prevenção ou início tardio da doença. Além de auxiliar na redução da dor, pesquisas demonstraram que, por si só ou em combinação, ambos retardaram a progressão da degeneração das articulações, estimulando a produção de nova cartilagem, aumentando o espaço da articulação (ou reduzindo o estreitamento do espaço articular), com atividade anti-inflamatória e melhorando a mobilidade, desempenhando papel importante no retardo do desenvolvimento da osteoartrite (JASVINDER *et al.*, 2015; HUSKISSON, 2008).

### **3.2. Regeneração óssea**

Na regeneração óssea, os glicosaminoglicanos sulfatados, como é o caso do SC, se ligam diretamente aos receptores na superfície dos osteoblastos ou matriz óssea, como a integrina e nas células pré-osteoclásticas e inibe a diferenciação em osteoclastos, regulando a diferenciação óssea. O SC tem potencial no tratamento de defeitos ósseos, principalmente quando está combinado com compósitos a base de fosfato de cálcio. Em relação ao mecanismo de ação, observa-se principalmente o efeito inibitório do SC na diferenciação de osteoclastos (TATSUYA *et al.*, 2008; FENBOA *et al.*, 2020).

Para melhorar a regeneração óssea, é interessante a adição de fatores osteogênicos ou osteoindutores. O SC está envolvido na formação e mineralização óssea, auxiliando na ligação de osteoblastos e osteoclastos à matriz óssea, além de interagir com células ósseas via integrinas ou receptores específicos da superfície celular, influenciando o crescimento, a migração e a diferenciação celular. Além disso, sua incorporação aos biomateriais utilizados para defeitos ósseos contribuiu para melhorar a remodelação óssea e aumentar a formação de osso novo (FENBOA *et al.*, 2020).

Estudo demonstrou que o uso do SC em associação a fatores de crescimento como a BMP-4 (proteína morfogenética óssea-4), além de aumentar a formação óssea, promoveu o aumento da mineralização das células. Também, observou-se maior grau de formação óssea quando foi utilizado implante de titânio com SC tanto sozinho como associado ao BMP-4 (TATSUYA *et al.*, 2008)

A sulfatação das glicosaminoglicanas, como o SC, apresentou capacidade em controlar a homeostase das células ósseas e, ao mesmo tempo, promoveu a osteogênese, com um perfil favorável na remodelação óssea (SALBACH-HIRSCH *et al.*, 2014).

### 3.3. Oftalmologia

Wang *et al.* (2017), estudaram o efeito de reticulação do sulfato de condroitina em modelo de ceratocone em córnea de coelhos. Os resultados demonstraram que a utilização do SC pode tratar ou prevenir qualquer ectasia da córnea, melhorando a mecânica normal e restaurando a densidade e o alinhamento do colágeno nas córneas, sem causar apoptose extensa de ceratócitos e suprarregulação do gene pró-inflamatório.

A ceratoconjuntivite seca é caracterizada por secura crônica e bilateral da córnea e da conjuntiva, devido principalmente a um filme lacrimal inadequado. Dentre os principais sintomas, pode-se incluir coceira, queimação, irritação e fotofobia. O SC, devido a sua alta viscosidade e capacidade de se manter por mais tempo na superfície ocular, auxilia na redução dos sintomas relacionados a ceratoconjuntivite seca, sendo utilizado desde a década de 80 como lubrificante ocular no tratamento sintomático da insuficiência lacrimal (GEHLEN, 2005).

Outra utilização do SC é no tratamento para úlceras de córnea, apresentando efeito de restauração devido ao estímulo da síntese de proteoglicanos, além de reduzir o processo inflamatório e inibir a plasmina, uma enzima fibrinolítica encontrada nas córneas lesadas (BRANDÃO *et al.*, 2003; RANZANI *et al.*, 2004). Ranzani *et al.* (2004), realizaram um estudo no tratamento de úlcera de córnea induzida em coelhos, mostrando que a utilização de um colírio contendo 20% de SC e 0,3% de ciprofloxacino apresentou sinais clínicos semelhantes ao tratamento apenas com colírio de

ciprofloxacino 0,3%, porém com melhora significativa da organização do tecido estromal, caracterizando sua ação sobre o tecido composto por colágeno.

A vitrectomia é um procedimento cirúrgico em que o humor vítreo é acessado, podendo ser substituído por um gás ou líquido. Apesar de ser usado em diversos problemas oftálmicos, as indicações mais frequentes são o descolamento da retina e a hemorragia vítrea. Em 2020, Siegel *et al.* (2020), demonstraram que o uso intraoperatório de um colírio contendo 4% de sulfato de condroitina e 3% de hialuronato de sódio em cirurgia de vitrectomia está associado a menos inchaço da córnea, sendo particularmente importantes em casos onde são difíceis de minimizar os fatores que levam ao aumento edema da córnea, como pressões intraoculares mais altas e tempos operatórios mais longos.

Outra utilização do SC em oftalmologia é a preservação de córneas para transplantes. Antes do procedimento, as córneas explantadas devem ser armazenadas, sendo que o uso de conservantes com SC e dextrana são amplamente utilizados, mantendo a barreira endotelial funcional e a viabilidade do endotélio em até 21 dias (KIM *et al.*, 1994; MEANS *et al.*, 1995).

### 3.4. Estética

O envelhecimento é um processo natural, e a pele um marcador ideal da idade cronológica, sendo sua aparência determinada principalmente pela sua textura, coloração, elasticidade, produção de sebo, entre outros. Por ser um órgão exposto, a pele está sujeita aos danos ambientais, especialmente os causados pelas radiações ultravioletas, radicais livres, componentes tóxicos e alérgicos, danos mecânicos e por fatores endógenos, como predisposição genética, estado imune e hormonal e estresse (TOBIN, 2017).

O SC, clinicamente apresenta potencial na regeneração da pele, sugerindo que este melhora o envelhecimento epitelial. Estudo mostrou que o tratamento com SC aumentou a proliferação de queratinócitos e fibroblastos, além de estimular a migração e síntese de componentes da matriz extracelular. Uma análise utilizando um modelo de ferida de pele e um de pele envelhecida revelou que o SC induziu a expressão do procolágeno do tipo I, promovendo a cicatrização e regeneração de feridas de pele (CAMPO *et al.*, 2006; MIN *et al.*, 2020).

Em indivíduos com fotoenvelhecimento facial, os níveis séricos de elastase 2, de neutrófilos, elastina e proteínas carboniladas estão aumentados, enquanto os níveis de ácido hialurônico e fibronectina estão reduzidos, sendo estes resultados associados a menor hidratação, tonicidade e elasticidade da pele, além de aumento do pH e sebo. A utilização oral de um suplemento a base de sulfato de condroitina, sulfato de glucosamina, colágeno, ácido hialurônico, pycnogenol e coenzima Q10 proporcionou melhora significativa na pontuação de fotoenvelhecimento, hidratação da pele, sebo e tonicidade mesmo após duas semanas após o término do período de 4 semanas de estudo (DI CERBO *et al.*, 2015).

### 3.5. Anti-inflamatório

O SC apresenta ótima atividade anti-inflamatória, embora seja menos eficaz que certos anti-inflamatórios como a indometacina e o ibuprofeno, de acordo com as doses utilizadas. Uma das principais vantagens de utilizar o SC ao invés de anti-inflamatórios convencionais é que este não apresenta efeitos nocivos ao estômago, plaquetas e rins, e sua utilização pode ser mantida durante anos sem apresentar efeitos colaterais relevantes. Ressalta-se ainda que o SC apresenta maior ação em processos inflamatórios, enquanto sua atividade no aspecto vascular é menor. Estudos mostram que a atividade anti-inflamatória do SC pode ser confirmada pela alteração de parâmetros bioquímicos no líquido sinovial em pacientes com osteoartrite (RONCA *et al.*, 1998).

O SC apresenta capacidade em reduzir os processos inflamatórios, atuando na translocação nuclear do NF- $\kappa$ B (Fator nuclear kappa B), que está intimamente associado aos biomarcadores sanguíneos da inflamação, principalmente a interleucina (IL)-1, IL-6 e proteína C reativa (VOLPI, 2011).

Essas citocinas pró-inflamatórias regulam as respostas inflamatórias e imunes e desempenham um papel importante na artrite, sendo que em modelos da doença são encontradas de forma consistente a expressão da IL-1 $\beta$  e IL-6, além de outras citocinas pró-inflamatórias importantes e quimiocinas. Particularmente, a IL-1 $\beta$  promove a destruição da cartilagem e do osso, enquanto a IL-6 é produzida por células capazes de estimular a resposta inflamatória (KANNAN; ORTMANN; KIMPEL, 2005). A administração do SC

apresenta a capacidade em reduzir de forma significativa a produção dessas citocinas pró-inflamatórias em toda a fase aguda, como no período crônico. Devido a sua capacidade em diminuir as citocinas pró-inflamatórias, o SC também reduz a concentração de proteína C reativa no plasma (BAUEROVA *et al.*, 2011).

Com relação aos neutrófilos, considerados importantes em modelos de inflamação, o SC foi capaz de reduzir a atividade fagocítica e a explosão oxidativa intracelular dos mesmos (BURMESTER *et al.*, 1997).

### 3.6. Antioxidante

Os glicosaminoglicanos, principalmente o SC e o ácido hialurônico, mostram propriedades antioxidantes, tanto *in vitro* quanto modelos experimentais *in vivo*. Existem várias hipóteses sobre o mecanismo antioxidante do SC. Karlsson *et al.* (1988) descobriram que os glicosaminoglicanos sulfatados eram responsáveis pela ligação da superóxido dismutase extracelular (E-SOD), sugerindo que o complexo pode proteger as células de mamíferos contra os danos dos radicais livres.

O SC tem a capacidade de prevenir a oxidação do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), HDL (lipoproteína de alta densidade) e VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade) por metais como o cobre, de inibir a peroxidação lipídica, principal mecanismo capaz de destruir membranas celulares e gerar novas espécies de radicais livres, além de restaurar os antioxidantes endógenos, como o superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione redutase (GSH), glutathione peroxidase (GPx), vitamina E, entre outros. Ao reduzir as reações oxidativas, o SC limita os danos e degradações ao DNA (CAMPO *et al.*, 2006).

### 3.7. Anticancer

O SC também pode ser usado diretamente como agente anticancerígeno ou como alvo no tumor para outros quimioterápicos e pode ser desenvolvido como uma nova classe de agentes terapêuticos. Apresenta capacidade de interagir com fatores de crescimento, quimiocinas, citocinas e seus receptores de superfície celular. Desta forma, está envolvido no controle de diversos processos celulares, como adesão, proliferação, diferenciação,

migração e apoptose celular, conferindo efeitos antiangiogênicos durante a progressão do tumor (CAMPO *et al.*, 2006).

Estudo *in vitro* sugeriu que a suplementação com SC e sulfato de glucosamina pode reduzir os riscos de câncer colorretal, reduzindo a proliferação e induzindo a apoptose de células cancerígenas, sem afetar as células normais (CAMPO *et al.*, 2006; ARUNA; RWIVOO; ARUN, 2019).

Os gliomas são a forma mais comum e maligna de tumores cerebrais, apresentando alta taxa de mortalidade. Estudo avaliou os efeitos de glicoproteínas e glicosaminoglicanos em culturas de células de glioma humano, demonstrando redução da proliferação celular em 40% na presença de SC e colágeno tipo I (IBANEZ-SANZ *et al.* 2018; SATHORNSUMETEE *et al.*, 2007).

Além disso, no desenvolvimento de tumores, várias proteoglicanas (incluindo o SC) são expressas e depositadas na matriz extracelular durante o crescimento do tumor, participando da estrutura da matriz extracelular, modulando o comportamento das células. Foi sugerido a utilização do SC como alvo para entrega de drogas anticâncer em lipossomas catiônicos, representando uma estratégia para evitar o crescimento local e metástases de células tumorais (CAPPELLARI, 2008; WEGROWSKI; MARQUAT, 2006).

### 3.8. Nanotecnologia

O revestimento de fármacos utilizando materiais poliméricos são frequentemente utilizados para obtenção de controle efetivo de liberação de fármacos das formas farmacêuticas, proporcionando ótima reprodutibilidade (LEE *et al.*, 2002).

A utilização de revestimento das formas farmacêuticas apresenta diversas funções, incluindo disfarçar sabores/odores desagradáveis, melhorar a aparência da formulação, proteção dos ativos frente os fluidos gástricos, aumento de estabilidade, entre outras vantagens, sendo que a de maior interesse é o desenvolvimento de formas farmacêuticas revestidas para liberação de fármacos em sítios específicos com alto grau de especificidade (TARVAINEN *et al.*, 2004; BASHAIWOLDU; PODCZECK; NEWTON, 2004).

Os materiais utilizados devem permitir acessibilidade das enzimas produzidas pela microflora colônica, garantindo a liberação do ativo no sítio alvo específico. O SC possui particularidades sugerindo que este apresenta

potencial aplicação na formação de materiais, com resultados promissores no transporte de fármaco para liberação específica no intestino grosso, onde há bactérias anaeróbicas em abundância, as quais degradam o SC. Porém, sua elevada solubilidade é um dos fatores limitantes de sua aplicação, sendo que a modificação química a partir da reticulação é alternativa capaz de reduzir a elevada solubilidade sem comprometer a sua biodegradabilidade frente à microflora colônica (PI 0705572-2 A2) (BECK *et al.*, 2008).

#### **4. Considerações finais**

Os resíduos agroindustriais tem sido alvo de estudos por diversos anos, sendo realizadas pesquisas com o objetivo de encontrar meios conscientes e responsáveis para a utilização destes materiais. Do ponto de vista ambiental, atenuar o impacto causado pelos resíduos é considerado de alta importância, valorizando, assim, o meio ambiente e reduzindo o acúmulo de resíduos no ecossistema.

Dentro da indústria de abate animal, como matadouros, abatedouros e frigoríficos, que se enquadram nas agroindústrias, a geração de resíduos animais como vísceras dos animais abatidos, fragmentos cárneos, sangue, conteúdo intestinal, pelos, ossos, penas, gorduras e águas residuais é inerente à atividade de produção e comercialização de carne para consumo, podendo se tornar um grande desafio para o setor se não geridos corretamente, causando grandes impactos ambientais e sociais. Do ponto de vista econômico e ambiental muito destes produtos residuais podem ser transformados em subprodutos úteis para consumo humano e animal, indústria de rações ou fertilizantes, além de compostos ativos para a indústria de medicamentos, cosméticos, entre outros, agregando valor ao produto e, ainda, reduzindo os custos para tratamento dos resíduos, em caso de descarte.

O SC é um glicosaminoglicano presente na substância fundamental dos tecidos conjuntivos de vertebrados, principalmente nas cartilagens, sendo sua principal fonte os tecidos cartilagosos que são considerados resíduos do abate animal. É uma excelente opção no tratamento das doenças articulares degenerativas, como a osteoartrite, sendo seu uso já consagrado em todo o mundo, com grande relevância na literatura médica internacional. Vale lembrar que o presente trabalho mostrou outros pontos positivos do SC, como suas

ações anti-inflamatórias e antioxidantes e suas propriedades benéficas no ramo da oftalmologia, como agente no combate ao câncer, além de seu uso na medicina estética. Portanto, o SC, ativo largamente utilizado e rentável para as indústrias, proporciona relevantes benefícios para saúde humana e é resultante do aproveitamento dos resíduos de abate de animais, proporcionando redução do impacto negativo dos mesmos sobre o meio ambiente.

## 5. Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e Fundação Araucária pelo apoio financeiro.

## 6. Referências Bibliográficas

ANTENOR S., SZIGETHY L. Resíduos sólidos urbanos no Brasil: desafios tecnológicos, políticos e econômicos. **IPEA - Centro de Pesquisa em Ciência, Tecnologia e Sociedade**. Julho 2020. Disponível em: <<https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/217-residuos-solidos-urbanos-no-brasil-desafios-tecnologicos-politicos-e-economicos>>. Acesso em: 10 de julho de 2021.

ARUNA R., RWIVOO B., ARUN G. Prebiotic Chondroitin Sulfate Disaccharide Isolated from Chicken Keel Bone Exhibiting Anticancer Potential Against Human Colon Cancer Cells. **Nutrition and Cancer**. 71(5):825-839, 2019. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1521446>.

ASSOCIAÇÃO Brasileira De Normas Técnicas. NBR ISO 14001 – **Sistema de gestão ambiental: especificação e diretrizes para uso**. Norma ABNT. Rio de Janeiro: ABNT. 2004. Disponível em: <<http://www.madeira.ufpr.br/disciplinasghislaine/iso-14001-2004.pdf>>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

BANKS W.J. **Histologia aplicada a veterinária**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1998, 658 p. 1998.

BARROS F.D., LICCO E.A. A reciclagem de resíduos de origem animal: uma questão ambiental. **Revista Nacional da Carne**. 31(365):166-172, 2007.

Disponível em: <<https://maua.br/files/artigos/a-reciclagem-de-residuos-de-origem-animal-uma-questao-ambiental.pdf>>. Acesso em: 20 de maio de 2021.

BASHAIWOLDU A.B., PODCZECK F., NEWTON J.M. Application of dynamic mechanical analysis (DMA) to determine the mechanical properties of pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, 274(1-2):53-63, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.12.030>.

BAUEROVA K. *et al.* Chondroitin sulfate effect on induced arthritis in rats. **Osteoarthritis and Cartilage**. 19(11):1373–1379, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.08.006>.

BECK R.C.R. *et al.* Nanostructure-coated diclofenac-loaded microparticles: preparation, morphological characterization, in vitro release and in vivo gastrointestinal tolerance. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. 16(6a): 1233-1240, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532005000700022>.

BELLAVER C. Inter-relações do beneficiamento dos subprodutos do abate com a produção animal, ambiente e economia no Brasil. In: **II Workshop sobre Subprodutos de Origem Animal na Alimentação**, São Paulo: p. 01-09, 2003.

BRAGA J.R., BENEDITO P.F., HESPANHOL, I., LOTUFO CONEJO J.G., *et al.* Introdução à engenharia ambiental. [S.l: s.n.], 2002.

BRANDÃO C.V.S. *et al.* Avaliação e tratamento de úlceras de córnea em cães. **Revista Nosso Clínico**. 34:24-26, 2003.

BURMESTER G.R. *et al.* Mononuclear phagocytes and rheumatoid synovitis. Mastermind or workhorse in arthritis? **Arthritis & Rheumatology**. 40(1):5–18, 1997. <https://doi.org/10.1002/art.1780400104>.

CALAMIA V. *et al.* Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. **Arthritis Research & Therapy**. 12(4):R138, 2010. <https://doi.org/10.1186/ar3077>.

CAMPO G.M. *et al.* Antioxidant activity of chondroitin sulfate. **Advances in Pharmacology**. 53:417-431, 2006. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(05\)53020-5](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(05)53020-5).

CAMPO G.M. *et al.* Chondroitin Sulphate: Antioxidant Properties and Beneficial Effects. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**. 6(12):1311-1320, 2006. <https://doi.org/10.2174/138955706778993012>.

CAPPELLARI A.R. Efeito de diferentes componentes da matriz extracelular sobre a ecto- 5'-nucleotidase, proliferação, adesão e migração celular na linhagem de células de glioma humano U138-MG. Dissertação de Mestrado. Porto Alegre. Universidade federal do Rio Grande do Sul, 2008.

CASU B. *et al.* Conformational flexibility: a new concept for explaining binding and biological properties of iduronic acid-containing glycosaminoglycans. **Trends in Biochemical Sciences**. 13:221-225, 1998. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(88\)90088-6](https://doi.org/10.1016/0968-0004(88)90088-6).

CAVALCANTE O.A. *et al.* **Materiais para revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais a base de sulfato de condroitina**. Depositante: Universidade Estadual de Maringá. BR n. PI0705572-2. Depósito: 21 nov. 2007 Publicado: 29 maio 2019. Disponível em: <<http://www.nitpar.pr.gov.br/revestimento-de-formas-farmacêuticas-sólidas-orais-a-base-de-sulfato-de-condroitina/>>. Acesso em: 03 jul. 2021.

COSTA M.S.S.M. Caracterização dos dejetos de novilhos super precoces: reciclagem energética e de nutrientes. Tese de doutorado. Botucatu: Faculdade de Ciências Agrônômicas. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", 2005.

DAVID-RAOUDI M. *et al.* Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human synoviocytes through differential regulation of hyaluronan synthases: role of p38 and Akt. **Arthritis & Rheumatism**. 60(3):760–770, 2009. <https://doi.org/10.1002/art.24302>.

DI CERBO A. *et al.* A dietary supplement improves facial photoaging and skin sebum, hydration and tonicity modulating serum fibronectin, neutrophil elastase 2, hyaluronic acid and carbonylated proteins. **Journal of Photochemistry and Photobiology B**. 144:94-103, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.12.025>.

EDVAN R.L., CARNEIRO M.S.S. Uso da digestiva bovina como adubo orgânico. **Revista Brasileira de Tecnologia Aplicada nas Ciências Agrárias**.

4(2):211-225, 2011. Disponível em: <  
<https://revistas.unicentro.br/index.php/repaa/article/download/1315/1455>>.

Acesso em: 24 de junho de 2021.

FENBOA M. *et al.* Effects of alginate/chondroitin sulfate-based hydrogels on bone defects healing. **Materials Science and Engineering C**. 116:111217, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111217>.

FERNANDES L.L. Produção e Caracterização de membranas de quitosana e quitosana com sulfato de condroitina para aplicações biomédicas. Monografia. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2009.

FRANCO D.A. Animal disposal – the environmental, animal disease, and public health related implications: an assessment of options. In: **California Department of Food and Agriculture Symposium**. Sacramento: 2002.

GARNJANAGOONCHORN W., WONGEKALAK L., ENKAGUL A. Determination of chondroitin sulfate from different sources of cartilage. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**. 46(5):465-471, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2006.05.019>.

GEHLEN, Marcelo Luiz. Estudo da permeabilidade vascular aguda em coelhos submetidos à queimadura química e injeção subconjuntival de agentes pró e anti-inflamatórios. 2005. Tese de doutorado. Curitiba. Universidade Federal do Paraná, 2005.

GERALDES D. **Indústria de reciclagem animal garante sustentabilidade à produção**. São Paulo: Editora Stilo, 2020. Disponível em: <  
<https://www.editorastilo.com.br/industria-de-reciclagem-animal-garante-sustentabilidade-a-producao/>>. Acesso em: 07 de julho de 2021.

HUSKISSON E.C. Glucosamine and Chondroitin for Osteoarthritis. **Journal of International Medical Research**. 36(6):1161-79, 2008. <https://doi.org/10.1177/147323000803600602>.

IBANEZ-SANZ G. *et al.* Possible role of chondroitin sulphate and glucosamine for primary prevention of colorectal cancer. Results from the MCC-Spain study. **Scientific Reports**. 8(1):2040, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20349-6>.

JASVINDER A. *et al.* Chondroitin for osteoarthritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 28(1):CD005614, 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005614.pub2>.

JEROSCH J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. **International Journal of Rheumatology**. 2011:969012, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/969012>.

KAHAN A. *et al.* Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis & Rheumatology**. 60(2):524-33, 2009. <https://doi.org/10.1002/art.24255>.

KANNAN K., ORTMANN R.A., KIMPEL D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. **Pathophysiology**. 12(3):167–181, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2005.07.011>.

KARLSSON K., LINDAHL U., MARKLUND S.L. Binding of human extracellular superoxide dismutase C to sulphated glycosaminoglycans. **Biochemical Journal**. 256(1):29-33, 1988. <https://doi.org/10.1042/bj2560029>.

KIM K.S. *et al.* Corneal Endothelial Permeability of Human Tissue After Storage in Optisol. **American Journal of Ophthalmology**. 117(3):385-393, 1994. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)73150-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)73150-2).

LAMARI F.N., KARAMANOS N.K. Structure of chondroitin sulfate. *Adv. Pharmacol*, 53(33-48):2006. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(05\)53003-5](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(05)53003-5).

LEE C.M. *et al.* Novel chondroitin sulphate-binding cationic liposomes loaded with cisplatin efficiently suppress the local growth and liver metastasis of tumor cells in vivo. **Cancer Research**. 62(15):4282-4288, 2002. Disponível em: <<https://cancerres.aacrjournals.org/content/62/15/4282.full-text.pdf>>. Acesso em: 02 julho 2021.

LOPES L.C. *et al.* Propriedades de hidrogéis constituídos de quitosana e sulfato de condroitina na presença de teofilina intumescido sem diferentes pHs. Anais do 10º Congresso Brasileiro de Polímeros. Foz do Iguaçu-PR, 2009.

Disponível em: <<https://www.ipen.br/biblioteca/cd/cbpol/2009/PDF/308.pdf>>. Acesso em: 25 de junho de 2021.

MEANS T.L. *et al.* Viability of human corneal endothelium following Optisol-GS storage. **Archives of Ophthalmology**. 113(6):805-809, 1995. <https://doi.org/10.1001/archopht.1995.01100060131047>.

MIN D. *et al.* Potential anti-ageing effect of chondroitin sulphate through skin regeneration. **International Journal of Cosmetic Science**. 42(5):520-527, 2020. <https://doi.org/10.1111/ics.12645>.

MOREIRA M.B. Efeitos da oxigenoterapia hiperbárica e do sulfato de condroitina-A associado ao sulfato de glucosamina na reparação óssea de coelhos. Tese de doutorado. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, 2006.

PACHECO J.W. **Guia técnico ambiental de graxarias**. São Paulo: CETESB, p. 76, 2008. Disponível em: <<https://cetesb.sp.gov.br/consumosustentavel/wp-content/uploads/sites/20/2013/11/graxaria.pdf>>. Acesso em: 24 de junho de 2021.

PARDI M.C. *et al.* **Ciência, higiene e tecnologia da carne**. 2a ed. Goiânia: Editora da UFG, 2:988-1106, 2006.

PAVÃO M.S.G., VILELA-SILVA, A.C., MOURÃO, P.A.S. Biosynthesis of chondroitin sulfate: from the early, precursor discoveries to nowadays, genetics approaches. **Advances in Pharmacology**. 53:117-140, 2006. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(05\)53006-0](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(05)53006-0).

PELLETIER J.P. *et al.* Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. **Arthritis Research & Therapy**. 18(1):256, 2016. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1149-0>.

PIERRE F.C., ARAUJO S.M.F. Tratamento De Resíduos Em Frigorífico De Bovino Corte. **Tekhne e Logos**. 8 (4):81-93, 2017. Disponível em: <http://revista.fatecbt.edu.br/index.php/tl/article/download/499/334>. Acesso em: 30 de junho de 2021.

PREZOTTO L.L. Uma concepção de agroindústria rural de pequeno porte. **Revista de Ciências Humanas.** 31:133-153, abril, 2002. <https://doi.org/10.5007/%25x>.

RANZANI J.J.T. *et al.* Avaliação do uso tópico de sulfato de condroitina A (Ciprovet) no tratamento de úlcera de córnea experimental em coelhos. **MEDVEP. Revista Científica de Medicina Veterinária. Pequenos Animais e Animais de Estimação.** 2(5):51-56, 2004. Disponível em: <[https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/vetsmartcontents/Documents/DC/Labyes/Avaliacao\\_Uso\\_Topico\\_Sulfato\\_Condroitina\\_A\\_Ciprovet\\_Ulcera\\_Cornea\\_Coelhos\\_v02.pdf](https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/vetsmartcontents/Documents/DC/Labyes/Avaliacao_Uso_Topico_Sulfato_Condroitina_A_Ciprovet_Ulcera_Cornea_Coelhos_v02.pdf)>. Acesso em 05 de julho de 2021.

REGINSTER J.Y. *et al.* Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). **Annals of the Rheumatic Diseases.** 76(9):1537-1543, 2017. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210860>.

REI E.F. *et al.* Alterações no pH, matéria orgânica e CTC efetiva do solo, mediante a aplicação elevadas doses de lodo de esgoto em diferentes intervalos de irrigação. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável.** 4(2):31-38, 2009. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7466611.pdf>>. Acesso em: 24 de junho de 2021.

REZENDE, M.U., CAMPOS G.C., PAILO A.F. Current Concepts in Osteoarthritis. **Acta Ortopédica Brasileira.** 21(2):120-122, 2013. <https://doi.org/10.1590/S1413-78522013000200010>.

RICHY F. *et al.* Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. **Archive International of Medicine.** 163 (13):1514-1522, 2003. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.13.1514>.

RONCA F. *et al.* Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. **Osteoarthritis and Cartilage.** 6(Suppl A):14–21, 1998. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(98\)80006-x](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(98)80006-x).

ROSEMAN S. Reflections on glycobiology. **Journal of Biological Chemistry**. 276(45):41527-41542, 2001. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100053200>.

SALBACH-HIRSCH J. *et al.* Sulfated glycosaminoglycans support osteoblast functions and concurrently suppress osteoclasts. **Journal of Cellular Biochemistry**. 115(6):1101-1111, 2014. <https://doi.org/10.1002/jcb.24750>.

SANTOS C.V. Sulfato de condroitina: da matéria-prima à terapêutica. Monografia. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

SANTOS F.C., BERSANI A. L. F., MORAES N.S. Osteoarticular disease in the elderly. *Revista Brasileira de Medicina*. 70(12), 2013. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/288048974\\_Osteoarticular\\_disease\\_in\\_the\\_elderly](https://www.researchgate.net/publication/288048974_Osteoarticular_disease_in_the_elderly)>. Acesso em: 01 de julho de 2021.

SATHORNSUMETEE S. *et al.* Molecularly targeted therapy for malignant gliomas. **Cancer**. 110(1):13-24, 2007. <https://doi.org/10.1002/cncr.22741>.

SIEGEL D.T. *et al.* Effect of lubricants on corneal thickness after vitrectomy. **Retina**.40(8):1616-1622, 2020. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002639>.

TARVAINEN M. *et al.* Aqueous starch acetate dispersion as a novel coating material for controlled release products. **Journal of Controlled Release**. 96(1): 179-191, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.01.016>.

TATSUYA M. *et al.* Oversulfated chondroitin sulfate-E binds to BMP-4 and enhances osteoblast differentiation. **Journal of Cellular Physiology**. 217(3): 769-777, 2008. <https://doi.org/10.1002/jcp.21557>.

TOBIN D.J. Introduction to skin aging. **Journal of Tissue Viability**. 26(1):37-46, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2016.03.002>.

TOFFOLETTO O. *et al.* Pharmacokinetic profile of glucosamine and chondroitin sulfate association in healthy male individuals. **ACTA Ortopedica Brasileira**. 13(5):235-237, 2005. <https://doi.org/10.1590/S1413-78522005000500005>.

VOLPI N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. **Inflammopharmacology**. 19(6):299-306, 2011. <https://doi.org/10.1007/s10787-011-0098-0>.

WANG X. *et al.* Chondroitin Sulfate-Based Biocompatible Crosslinker Restores Corneal Mechanics and Collagen Alignment. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. 58(10):3887-3895, 2017. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-21292>.

WEGROWSKI Y., MARQUAT F.X. Chondroitin Sulfate Proteoglycans in Tumor Progression. **Advances in Pharmacology**. 53:297-321, 2006. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(05\)53014-X](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(05)53014-X).

WOUK A.F.P.F. *et al.* Ação do sulfato de condroitina "A" associado à ciprofloxacina em úlceras de córnea em cavalos. **Revista Acadêmica Ciências Animal**, 4(4):11-20, 2006. <http://dx.doi.org/10.7213/cienciaanimal.v4i4.9465>.

### **Autores**

Cecilia Valente Rodrigues Truite<sup>1,\*</sup>, Hâmara Milaneze de Souza<sup>1</sup>, Tiele Carina de Oliveira Delani<sup>1</sup>, Graciette Matioli<sup>2</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo 5790, Maringá-PR, Brasil.
2. Departamento de Farmácia, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo 5790, Maringá-PR, Brasil.

\* Autor para correspondência: [ceciliatruite@gmail.com](mailto:ceciliatruite@gmail.com)

---

## Compostos Bioativos e Saúde da Mulher: Revisão de Literatura

Caryna Eurich Mazur, Anderson Matheus Oliveira Haas Verdi, Elis Regina Ramos, Regiane Ogliari, Stephane Janaina de Moura Escobar

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c7>

### Resumo

Atualmente tópicos relacionados à saúde da mulher estão em alta, especialmente no que tange a alimentação e nutrição. O corpo feminino possui características peculiares, o que lhe permite desempenhar atividades que lhe são próprias e em alguns casos, desenvolver enfermidades específicas. As doenças e sintomas mais prevalentes no público feminino são as relacionadas ao sistema reprodutor como síndrome dos ovários policísticos, endometriose, candidíase vulvo-vaginal e tensão pré-menstrual. Ainda, é importante mencionar as desordens relacionadas ao ciclo de vida como osteoporose, climatério e menopausa. Nesse sentido, buscando auxiliar no tratamento, os compostos bioativos são importantes para melhorar a resposta da mulher a esses quadros clínicos. Os principais são: as isoflavonas que reduzem os sintomas da menopausa; os ácidos graxos ômega 3, flavonoides e as catequinas que têm ação antioxidante e anti-inflamatória; ainda há os antioxidantes não enzimáticos (como vitaminas C e E); as fibras alimentares e os probióticos que auxiliam na modulação da microbiota intestinal e combate a disbiose, melhorando, assim a imunidade. Portanto, os compostos bioativos são boas estratégias naturais para complementar o tratamento clínico das doenças comumente apresentadas pelas mulheres. O nutricionista é o profissional que pode auxiliar no processo de prevenção e tratamento, adequando o plano alimentar e promovendo uma alimentação adequada e saudável, rica em compostos bioativos. Diante disso, destaca-se a importância do conhecimento sobre o papel da nutrição funcional na saúde da mulher.

**Palavras-chave:** Alimentação, alimento funcional, antioxidantes, compostos fitoquímicos, consumo alimentar, nutrição.

## 1. Introdução

O corpo feminino possui características peculiares, o que lhe permite desempenhar atividades que lhe são próprias e em alguns casos, capacidade para desenvolver enfermidades específicas. A saúde da mulher engloba aspectos emocionais, sociais, econômicos e biológicos, que acarretam mudanças características do gênero (RAMOS *et al.*, 2018).

Nesse sentido, enfermidades específicas como síndrome dos ovários policísticos, endometriose, infertilidade, candidíase vulvo-vaginal e tensão pré-menstrual necessitam receber um enfoque maior. Ainda, é importante mencionar as desordens relacionadas ao ciclo de vida como osteoporose, climatério e menopausa as quais também podem influenciar na sua performance reprodutiva e qualidade de vida (ROY; MATZUK, 2011; DUVAN *et al.*, 2011; BRASIL, 2015).

A falta de atenção e cuidado acerca dessa temática clínica expõem a mulher a diversos riscos, destacando, dentre esses, riscos reprodutivos. Determinadas condições e doenças que acometem o trato reprodutivo podem comprometer de forma significativa a reprodução da mulher, levando possivelmente à infertilidade (ROY; MATZUK, 2011; MARCONATO *et al.*, 2019).

Em busca de melhorar a resposta da mulher a esses quadros clínicos, a alimentação e nutrição vêm sendo exploradas como ferramenta terapêutica (SHARMA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2019). A inclusão de alimentos fontes de compostos bioativos na rotina alimentar da mulher podem se tornar boas estratégias naturais para complementar o tratamento clínico dessas doenças comumente apresentadas por elas (MARCONATO *et al.*, 2019).

Os compostos bioativos estão presentes nas plantas devido ao metabolismo secundário, isto é, não são essenciais, mas propiciam as plantas melhores adaptações a situações de estresse produzido pelo ambiente (GÜRBÜZ *et al.*, 2018). Destacam-se entre os compostos bioativos os carotenoides (beta caroteno, licopeno, luteína), os terpenoides, os compostos organosulfurados, os compostos fenólicos, as lignanas, os fitoesteróis, os polióis, as fibras alimentares, os ácidos graxos poli-insaturados (ômega-3, EPA e DHA) e os prebióticos e probióticos (ANVISA, 1999; GIUNTINI, 2018).

Quando consumidos, os compostos bioativos desempenham ações no organismo que permitem proteção à saúde, como ação antioxidante, ou até mesmo no controle dos sintomas de algumas doenças (REIS *et al.*, 2015; FRANCO *et al.*, 2016).

Diante do exposto, o objetivo desta revisão é abordar algumas condições clínicas relacionadas à saúde da mulher e como a alimentação com os compostos bioativos podem auxiliar no tratamento e prevenção dessas alterações.

## **2. Fertilidade e infertilidade**

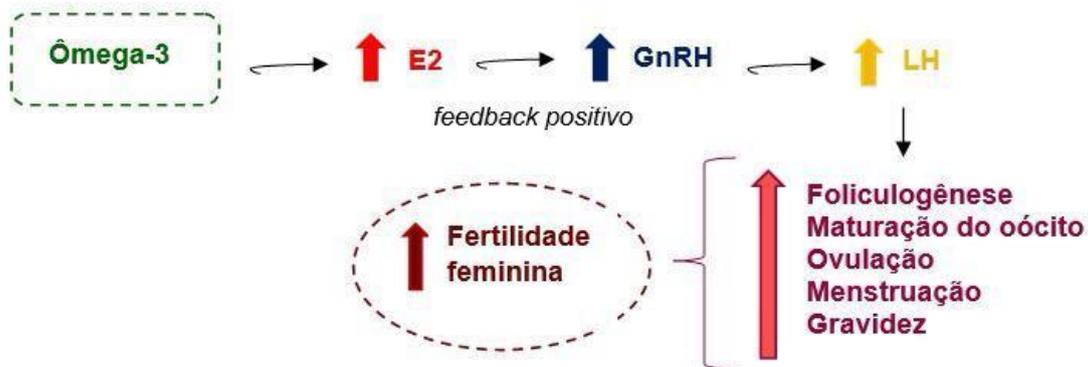
Atualmente estima-se que a infertilidade afete 186 milhões de pessoas no mundo, sendo definida como a incapacidade de engravidar dentro do período de um ano tendo relações sexuais sem uso de nenhuma forma de contracepção. Infelizmente, apesar de ambos os sexos serem acometidos por esta doença, a infertilidade continua sendo um fardo social em grande parte carregado pela mulher (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; FONTANA; DELLA TORRE, 2016).

A infertilidade feminina pode se manifestar durante todo o ciclo reprodutivo, entretanto, é mais comum em mulheres com mais de 35 anos (CRAWFORD; STEINER, 2015). Suas principais causas estão relacionadas à problemas ovarianos e ovulares, tubários e do canal endocervical e problemas na fertilização e implantação do embrião (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). O tratamento é realizado com base na etiologia identificada, podendo ser utilizado alguns medicamentos, hormônios, fertilização *in vitro*, dentre outros (SMITH, 2003).

A alimentação e nutrição da mulher também tem demonstrado ter influência para sua performance reprodutiva (SILVESTRIS; LOVERO; PALMIROTTA, 2019). Nesse sentido, alguns compostos bioativos como ômega-3 e as vitaminas C e E parecem estar envolvidos na fertilidade feminina agindo em vias de sinalização específicas (FONTANA; DELLA TORRE, 2016; BHARDWAJ; PANCHAL; SARAF, 2020).

## 2.1. Ômega-3

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 são encontrados principalmente em peixes oleosos como cavala, arenque, sardinha, salmão e atum, em óleos de canola, linhaça e certas sementes, e, também, na forma de suplementos (SINGH, 2020). Os mecanismos pelos quais o ômega-3 exerce impacto positivo no eixo reprodutivo feminino ainda não são totalmente esclarecidos. Uma das hipóteses seria que dietas enriquecidas em ômega-3 aumentariam os níveis plasmáticos de 17-estradiol (E2), gerando um aumento da secreção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), o qual, por sua vez, desencadearia um pico de hormônio luteinizante (LH) (Figura 1) (SILVA *et al.*, 2006; FONTANA; DELLA TORRE, 2016; CHIU; CHAVARRO; SOUTER, 2018).



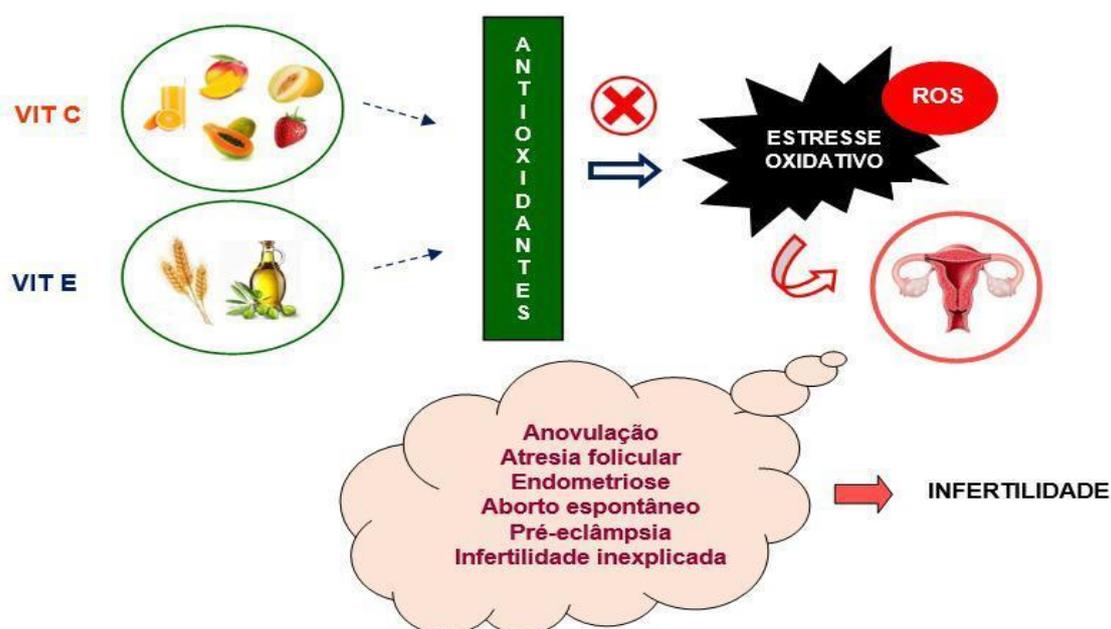
**Figura 1.** Ácidos graxos ômega-3 podem aumentar a fertilidade feminina por meio da regulação positiva das atividades de gonadotrofinas (LH). E2; 17-estradiol. GnRH; hormônio liberador de gonadotrofina. LH; hormônio luteinizante.

## 2.2. Vitaminas C e E

A vitamina C é abundantemente encontrada nos alimentos, especialmente no suco de laranja e em frutas *in natura* como acerola, kiwi, manga, melão, mamão e morango. Já os alimentos que contêm maiores concentrações de vitamina E são óleos vegetais e cereais integrais (COZZOLINO, 2016). Ambas as vitaminas são consideradas potentes antioxidantes e, embora ainda seja uma temática pouco explorada, pressupõe-se que antioxidantes dietéticos e estresse oxidativo possam influenciar na fertilidade feminina (RUDER *et al.*, 2008).

Durante períodos de estresse oxidativo ocorre a formação de radicais livres no corpo. Estas moléculas são consideradas prejudiciais ao organismo e podem acometer diversas funções fisiológicas do trato reprodutivo (Figura 2) (BHARDWAJ; PANCHAL; SARAF, 2020). A relação entre radicais livres e infertilidade está principalmente vinculada ao seu papel no desenvolvimento de enfermidades que afetam o sistema reprodutor feminino, como a endometriose. Ademais, os radicais livres também podem causar intercorrências nas etapas de desenvolvimento embrionário inicial, implantação e fertilização (RUDER *et al.*, 2008; BHARDWAJ; PANCHAL; SARAF, 2020).

Nesse sentido, os antioxidantes dietéticos, como as vitaminas C e E, atuam justamente na redução da produção excessiva destas moléculas, podendo contribuir positivamente para fertilidade da mulher (Figura 2) (BHARDWAJ; PANCHAL; SARAF, 2020). Além disso, a vitamina C é um micronutriente essencial para biossíntese de colágeno, possuindo participação especialmente importante para o crescimento do folículo ovariano, ovulação e fase lútea e, conseqüentemente, para fertilidade feminina (BHARDWAJ; PANCHAL; SARAF, 2020; BUHLING; GRAJECKI, 2013).



**Figura 2.** Papel dos antioxidantes dietéticos no controle de danos causados pelo estresse oxidativo no trato reprodutivo. VIT C; Vitamina C. VIT E; Vitamina E. ROS; radicais livres.

### 3. Endometriose

A endometriose é uma doença estrogênio-dependente caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, o que induz uma reação inflamatória crônica (SAMIMI *et al.*, 2019). Estima-se que essa enfermidade afete aproximadamente 5 a 15% das mulheres em idade fértil, das quais, 30 a 50% poderão apresentar infertilidade (JURKIEWICZ-PRZONDZIO *et al.*, 2017). Além da infertilidade, outros sintomas também são característicos como dor pélvica crônica, fadiga, dismenorreia, dispareunia, disúria e sangramento uterino irregular (EISENBERG *et al.*, 2018). Seu diagnóstico é baseado na combinação de anamnese com o paciente, exame clínico e exames de imagem (CHAPRON *et al.*, 2019). Entretanto, devido à inespecificidade da sintomatologia e a dificuldade de meios diagnósticos específicos pode-se levar muito tempo, até anos, para diagnóstico da doença (AGARWAL *et al.*, 2019).

A hipótese fisiopatológica melhor aceita para endometriose é baseada na menstruação retrógrada. Nesse processo, a menstruação transporta fragmentos endometriais viáveis através das tubas uterinas para a cavidade peritoneal, onde são capazes de se implantar, desenvolver e às vezes invadir outros tecidos da pelve. Assim, as lesões provocadas pela endometriose podem apresentar três fenótipos principais: lesões peritoneais superficiais, quando o tecido endometrial atinge o peritônio; endometriomas ovarianos, quando há infiltração do tecido endometrial nos ovários; e nódulos profundamente infiltrados, quando o tecido endometrial atinge órgãos adjacentes como a bexiga e intestino (CHAPRON *et al.*, 2019).

A implantação e desenvolvimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina pode ocorrer em razão de um ambiente hormonal favorável e com fatores imunológicos incapazes de eliminar as células endometriais desse local impróprio (RAMOS *et al.*, 2018). Além disso, a presença de citocinas inflamatórias e estresse oxidativo na cavidade peritoneal e no endométrio de pacientes acometidas pela doença sugere que a inflamação também possui um papel importante para o início e progressão desta doença (SAMIMI *et al.*, 2019).

Por ser uma doença inflamatória crônica, a endometriose muitas vezes requer tratamento contínuo ao longo da vida. As principais estratégias incluem

o tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico (CHAPRON *et al.*, 2019). Porém, a alimentação também pode ter uma proposta preventiva e terapêutica. A inclusão de alguns alimentos com compostos bioativos na rotina alimentar da mulher, como ácidos graxos ômega-3, vitaminas C e E e curcumina, podem auxiliar na redução do processo inflamatório, retardando a evolução da doença e diminuindo alguns dos sintomas presentes (JURKIEWICZ-PRZONDZIOÑO *et al.*, 2017; CHUN *et al.*, 2003).

### **3.1. Ômega-3**

Dietas ricas em ômega-3 e baixas em ômega-6 foram associadas a um menor risco de desenvolver endometriose (JURKIEWICZ-PRZONDZIOÑO *et al.*, 2017). Os ácidos graxos ômega-3 têm demonstrado reduzir os níveis de proteína C-reativa no corpo, a qual é considerada um potente marcador inflamatório. Como a inflamação tem um papel importante na patogênese da endometriose, reduzir a atividade inflamatória no organismo também pode prevenir a evolução da doença e exacerbação dos sintomas, melhorando assim o prognóstico (YOUSEFLU *et al.*, 2019; PODGAEC, 2006).

### **3.2. Vitaminas C e E**

O consumo das vitaminas C e E também foi relacionado com um menor risco de desenvolver endometriose. Ambas as vitaminas possuem um importante papel antioxidante. Devido a isso, elas atuam controlando o estresse oxidativo no organismo, fator associado ao surgimento da doença. Ainda, sabe-se que um ambiente hormonal favorável é outra condição envolvida na patogênese da endometriose. Sendo assim, como a ingestão de vitaminas e antioxidantes pode interferir no metabolismo de hormônios esteróides, os riscos de ocorrer a doença também são minimizados (JURKIEWICZ-PRZONDZIOÑO *et al.*, 2017).

### **3.3. Curcumina**

A cúrcuma é usada como tempero em todo o mundo, sendo a curcumina o polifenol mais ativo desta planta (TAYYEM *et al.*, 2006; SHANMUGAM *et al.*, 2015). A curcumina é conhecida por suas fortes capacidades antioxidantes e antiinflamatórias, sendo capaz de inibir doenças

induzidas por inflamação crônica (SHANMUGAM *et al.*, 2015), como é o caso da endometriose. Apesar dos estudos ainda serem limitados, a curcumina demonstrou inibir a expressão da Cicloxigenase-2 (COX-2) e reduzir a inflamação por meio da supressão da expressão de citocinas inflamatórias (CHUN *et al.*, 2003; AGGARWAL *et al.* 2005; KUNNUMAKKARA *et al.*, 2007). Diante disso, os efeitos da cúrcuma na endometriose são promissores, no entanto, ainda são necessárias mais pesquisas acerca dessa temática.

#### **4.Síndrome dos Ovários Policísticos**

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino que se manifesta com as características clínicas típicas de hiperandrogenismo (incluindo acne, hirsutismo e alopecia de padrão masculino) e disfunção reprodutiva (incluindo oligo-amenorreia e infertilidade associada). Ainda que não seja um constituinte de seus critérios diagnósticos, a disfunção metabólica também costuma ser um componente importante da apresentação clínica da SOP (BARBER *et al.*, 2019; BARBER *et al.*, 2021).

A SOP afeta entre 6% a 10% das mulheres em idade fértil (BARBER *et al.*, 2021). Apesar da SOP se manifestar em qualquer ciclo da vida reprodutiva, frequentemente se desenvolve durante a adolescência.

Comumente as pacientes acometidas pela SOP têm tendência ao aumento de peso, e com isso um estado nutricional de sobrepeso/obesidade. Paralelo a isso, a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) nessa população também é frequente (BARBER *et al.*, 2019).

Em mulheres com SOP, é importante promover a adoção de uma dieta saudável e balanceada para otimizar a saúde geral e o bem-estar, embora a modificação da dieta seja frequentemente encorajada para se obter a perda de peso e com possível melhora da resistência à insulina (GLUECK *et al.*, 2019).

É importante salientar que a SOP muitas vezes vem acompanhada de resistência à insulina e obesidade, predispondo essas pacientes a alterações cardiometabólicas (BELLVER *et al.*, 2018; WEKKER *et al.*, 2020). Sabe-se que a resistência à insulina pode estimular a produção e secreção de andrógenos e também a falência ovariana (ONER; MUDERRIS, 2013). Logo, melhorar a resistência à insulina é de grande importância no tratamento da SOP.

#### 4.1. Ômega-3

O ácido graxo ômega 3, presente principalmente em peixes gordurosos, como o salmão e o atum, é conhecido por possuir propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e sensibilizadoras da insulina (ONER e MUDERRIS 2013). Ele melhora a sensibilidade à insulina aumentando a secreção de adiponectina antiinflamatória e diminuindo a produção de citocinas inflamatórias (MONK *et al.*, 2014). Existem relatos na literatura de que o ômega 3 também consegue reduzir a absorção de colesterol, a síntese de LDL e aumentar o catabolismo do LDL (NESTEL, 2000; DAVIDSON, 2006). Portanto, pode ser uma boa opção de manejo sobre alguns fatores de risco cardiometabólico presente na SOP.

Estudos que avaliaram a suplementação de ômega 3 em mulheres com SOP demonstraram que ele pode melhorar a resistência à insulina, diminuir o nível de colesterol total (KHANI *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2018), circunferência da cintura, LDL, triglicerídeos, melhorar a regularidade do ciclo menstrual (KHANI *et al.*, 2017) e também potencial em reduzir o estado inflamatório devido a diminuição da proteína C reativa (TOSATTI *et al.*, 2021). Porém, o uso do ômega 3 como suplemento deve ser avaliado individualmente em pacientes com sobrepeso/obesidade, para que não haja impactos negativos devido ao seu elevado valor calórico. Algumas pacientes também relataram desconforto gastrointestinal como reação adversa da suplementação (TOSATTI *et al.*, 2021).

#### 4.2. Fibras Alimentares

A ingestão de fibras é outro fator que pode mostrar resultados benéficos nos casos de SOP. A fibra dietética melhora a tolerância à glicose, diminuindo sua absorção na circulação. A fibra insolúvel atua melhorando a sensibilidade à insulina, enquanto a fibra solúvel diminui a resposta pós-prandial à glicose (WEICKERT *et al.*, 2008). O consumo de fibras também está relacionado com o aumento da saciedade, resultando em diminuição do consumo calórico e melhoria no controle de peso (WEICKERT *et al.*, 2008). Refeições ricas em fibras alimentares também podem diminuir a absorção de glicose no intestino delgado e inibir a ação da  $\alpha$ -amilase, alterando a resposta glicêmica (OU *et al.*, 2001).

Um estudo de coorte realizado por Cutler *et al.*, (2019) concluiu que a baixa ingestão de fibras alimentares pode contribuir para a resistência à insulina, obesidade e hiperandrogenia, sendo assim necessária a realização de ensaios clínicos randomizados para determinar o benefício de dietas com alto teor de fibras e baixo índice glicêmico na melhora da tolerância à glicose e na prevenção de complicações metabólicas em mulheres com SOP.

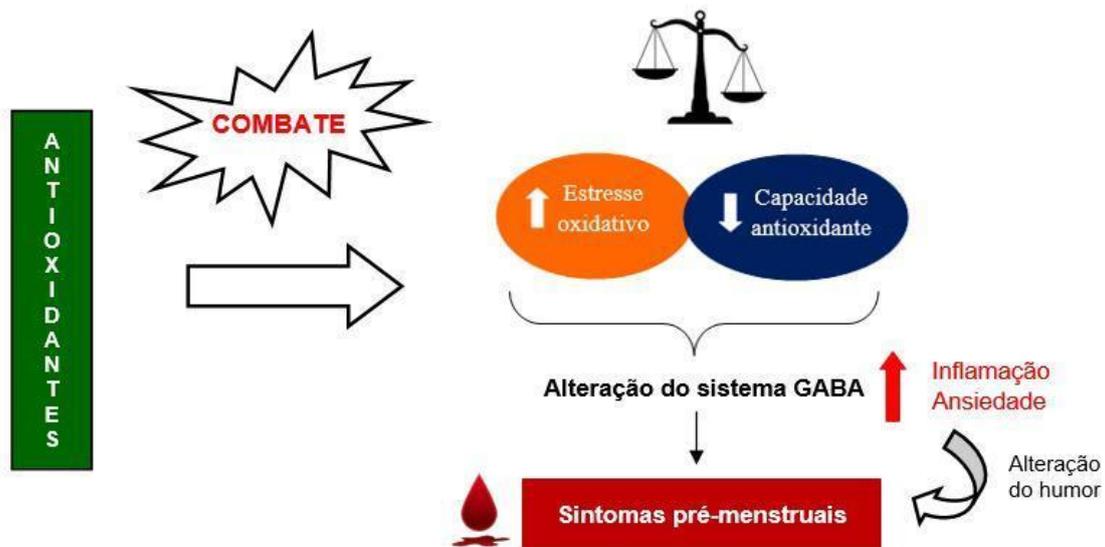
É importante salientar que mulheres com sobrepeso/obesidade que apresentam SOP, devem ser direcionadas principalmente à perda de peso, através de escolhas alimentares adequadas e saudáveis, pois independente da composição da dieta, a redução de peso é o fator que melhor demonstra resultados positivos na SOP (MORAN *et al.*, 2013).

## 5. Tensão pré-menstrual

A síndrome pré-menstrual, também conhecida como tensão pré-menstrual (TPM) é um distúrbio que afeta entre 75 a 80% das mulheres em idade reprodutiva. A TPM é caracterizada por um conjunto de sintomas físicos, emocionais e comportamentais que se manifestam entre uma a duas semanas antes do início da menstruação e que aliviam com a chegada do fluxo menstrual. Os sintomas pré-menstruais incluem aumento do tamanho e sensibilidade das mamas, mudanças de humor, irritabilidade, acne, alteração do apetite, ansiedade, dentre outros (ARRUDA *et al.*, 2011).

Estes sintomas variam com relação ao número, duração e gravidade, muitas vezes, eles têm um grande impacto negativo na qualidade de vida da mulher e em sua produtividade profissional (ARRUDA *et al.*, 2011; DUVAN *et al.*, 2011). Além disso, devido a esta grande variação de sintomas, não existem tratamentos específicos para esse distúrbio, apenas algumas recomendações medicamentosas e de mudança de estilo de vida (ARRUDA *et al.*, 2011).

Alguns dos fatores elencados como possíveis responsáveis pelo surgimento da TPM incluem inflamação crônica e estresse oxidativo associado a um baixo status antioxidante no organismo (GRANDA; SZMIDT; KALUZA, 2021). Nestas condições, compostos bioativos com propriedades antioxidantes entram como uma estratégia terapêutica e preventiva, contribuindo para a amenização dos sintomas de estresse (Figura 3) (HASHIM *et al.*, 2019; DUVAN *et al.*, 2011).



**Figura 3.** Papel protetor dos antioxidantes dietéticos contra o desbalanço dos sistemas oxidante/antioxidante e surgimento dos sintomas pré-menstruais.

Além disso, outros compostos como as isoflavonas e os ácidos graxos ômega-3 também podem ter papel positivo em pacientes com TPM (LÓPEZ, 2013).

### 5.1. Isoflavonas

As isoflavonas são fitoestrógenos encontrados em alimentos à base de soja. As isoflavonas podem ajudar a equilibrar as oscilações hormonais ocorridas no período pré-menstrual. Seu mecanismo de ação seria por meio da redução dos níveis de estrogênio no corpo, hormônio que contribui para o surgimento da TPM (LÓPEZ, 2013).

### 5.2. Ômega 3

O consumo de alimentos ricos em ácidos graxos ômega-3, como peixes e frutos do mar, é capaz de estimular a produção de prostaglandinas. Deste modo, uma alimentação enriquecida com ômega-3 pode aliviar cólicas menstruais, sintoma comum na síndrome pré-menstrual (LÓPEZ, 2013).

## 6. Climatério e Menopausa

A menopausa é uma condição feminina que ocorre por volta dos 50 anos em que a mulher passa pela cessação espontânea do ciclo menstrual por pelo menos 12 meses. Esta condição é fisiologicamente normal, uma vez que a mulher nasce com todos os oócitos que terão ao longo da vida e vão apenas expelindo-os durante a ovulação, logo, com o passar do tempo eles cessarão (BLÜMEL *et al.*, 2013; TAKAHASHI e JOHNSON, 2015; MINKIN, 2019). Já o climatério pode ser definido como um período que antecede a menopausa, isto é, o período de transição da fase reprodutiva a não reprodutiva (BLÜMEL *et al.*, 2013).

Quando a mulher atinge a menopausa ela passa por novas descobertas como a ausência de sintomas relacionados às flutuações dos ciclos menstruais, por exemplo, edemas, irritação, dores abdominais, e até mesmo a sensação de ansiedade da gestação. Todavia, pode haver o olhar negativo associado ao envelhecimento e outros sintomas que afetam a saúde e bem-estar (TAAVONI *et al.*, 2013; JOHNSON *et al.*, 2019; MINKIN, 2019).

A transição para a menopausa pode ser associada a alguns sinais e sintomas específicos como as irregularidades no ciclo menstrual, sintomas vasomotores ou ondas de calor, perturbações e suores durante o sono (TAKAHASHI e JOHNSON, 2015; MINKIN, 2019). Ao atingir a menopausa, a maioria das mulheres, nota o desaparecimento de alguns sintomas, por exemplo, as ondas de calor (SANTORO *et al.*, 2015). Embora uma metá-análise de 2008, que incluiu 10 estudos com total de 35.445 participantes, encontrou que 50% das participantes se queixaram da presença de sintomas vasomotores 4 anos após a última menstruação e 10% até 12 anos após (POLITI *et al.*, 2008).

Sintomas frequentemente relacionados ao sistema reprodutor feminino, e que podem piorar com o tempo, são a secura e atrofia vaginal, conseqüentemente a dor durante o ato sexual (SANTORO *et al.*, 2015; TAKAHASHI e JOHNSON, 2015; MINKIN, 2019). Um estudo de 2009 que teve como objetivo avaliar a prevalência desses sintomas e como viver com eles afetava seu bem-estar, demonstrou que 82% das participantes apresentavam sintomas de atrofia vulvovaginal antes de realizar a terapia hormonal da

menopausa e, 66% das participantes relataram um impacto negativo sobre a qualidade de vida (SANTORO; KOMI, 2009).

Com a chegada da menopausa, a mulher necessita de alguns cuidados uma vez que podem ocorrer alterações na composição corporal. Uma ampla metáanálise observou que variáveis como índice de massa corporal, circunferência da cintura, relação cintura-quadril, peso corporal, percentual de gordura corporal e visceral aumentaram entre as mulheres na fase pré e pós-menopausa (AMBIKAI RAJAH *et al.*, 2019a). Todas essas alterações que o corpo passa predispõe a mulher a maiores riscos de doenças cardiovasculares e até mesmo de síndrome metabólica (PU *et al.* 2017; AMBIKAI RAJAH *et al.*, 2019a; AMBIKAI RAJAH *et al.*, 2019b).

Devido às alterações corporais ao atingir a menopausa, a alimentação se torna uma ferramenta importante e que pode contribuir com melhores alternativas para enfrentar este processo, sendo um deles o consumo dos fitoestrogenos (KřÍŽOVÁ *et al.*, 2019).

A literatura é bem clara quanto ao uso de compostos bioativos, em especial os fitoestrógenos, que são naturalmente encontrados em plantas visando defendê-las. Esses compostos quando consumidos por seres humanos proporcionam benefícios à saúde (KřÍŽOVÁ *et al.*, 2019). Dentre os fitoestrógenos estão as isoflavonas, compostos bioativos que mais se assemelham ao hormônio estrogênio e parecem ter propriedades semelhantes – uma vez que a terapia medicamentosa com estrogênio é a mais eficaz para controle dos sintomas da menopausa, uma vez que o tratamento farmacológico pode predispor ao desenvolvimento de câncer (FRANCO *et al.*, 2016; CHEN *et al.*, 2019; KřÍŽOVÁ *et al.*, 2019).

Uma recente meta-análise, identificou que a utilização combinada de fitoestrógenos ou individualizada, como a isoflavona, foram associadas a melhoras de sintomas da menopausa como as ondas de calor e a secura vaginal. Para a acurácia destes achados foi utilizado como avaliação o índice de Kupperman já conhecido para avaliar sintomas da menopausa (FRANCO *et al.*, 2016).

Para o uso dietético os fitoestrógenos são amplamente encontrados em leguminosas, em especial a soja (*Glycine max*) e o trevo vermelho (*Trifolium pratense*). As quantidades dos compostos bioativos variam de acordo com o

cultivo e processamento pelo qual a planta é submetida (KřížOVÁ *et al.*, 2019). Outro composto bioativo que têm demonstrado resultados por semelhança ao estrogênio é o resveratrol, atuando no sono e efeitos cognitivos (PARAZZINI, 2015; DAVINELLI *et al.*, 2017; EVANS *et al.*, 2017).

Em relação às alterações da composição corporal e do ganho de peso, ambos podem ser controlados por meio de mudanças no comportamento como, aumentar o gasto energético e limitar a ingestão de alimentos ao longo do dia. A adesão à dieta mediterrânea pode ser um benefício pensando que ela é uma dieta anti inflamatória e antioxidante devido a presença de grandes quantidades de alimentos de origem vegetal – incluindo polifenóis, ômega-3, conseqüentemente uma melhora no perfil lipídico e diminuição no risco de doenças cardiovasculares (PROIETTO, 2017; PUGLIESE *et al.*, 2020).

Há vitaminas que merecem atenção na saúde feminina pós menopausa como as vitaminas do complexo B, vitamina C, vitamina D e vitamina E – uma vez que a menopausa causa alterações importantes no metabolismo e as hipovitaminoses podem acarretar mais prejuízos. As vitaminas do complexo B exercem funções no sistema nervoso central e a sua insuficiência pode acarretar em declínios cognitivos (MILART *et al.*, 2018); a vitamina C, por sua vez, atua como potente antioxidante e fator protetor dos tecidos ósseos (MILART *et al.*, 2018); a vitamina D é capaz de prevenir a osteoporose (atuando diretamente no metabolismo do cálcio), prevenção de doenças cardiovasculares, diabetes e infecções (MILART *et al.*, 2018; POLISSENI *et al.*, 2013); pôr fim a vitamina E atua principalmente nos sintomas vasomotores, enxaqueca e sono (MILART *et al.*, 2018; LAURITSEN *et al.*, 2018).

Um fato importante a ser mencionado é de que as mulheres na pós menopausa têm um fator de risco aumentado para osteoporose (RIZZOLI *et al.* 2014).

## 7. Osteoporose

A osteoporose é uma doença crônica, reconhecida por afetar os ossos, responsável por causar uma diminuição da massa e da microarquitetura óssea, desta forma deixando o indivíduo mais suscetível a fraturas. O diagnóstico é feito através da aferição da densidade mineral óssea pela Absorciometria De Raio-X De Dupla Emissão. Ela é classificada como uma doença silenciosa, e

de difícil diagnóstico precoce (SRIVASTAVA e DEAL, 2002; ARMAS e RECKER, 2012; BACCARO *et al.*, 2015).

A idade avançada e o sexo feminino são os principais fatores de risco, uma vez que a cessação da ovulação causa desordens dos hormônios sexuais femininos e maior risco do desenvolvimento da osteoporose (SRIVASTAVA e DEAL, 2002; ARMAS e RECKER, 2012; BACCARO *et al.*, 2015; ASPRAY e HILL, 2019). A diminuição das concentrações de estrogênio permite maior atividade dos osteoclastos e queda na absorção de cálcio, logo, contribuindo para maior perda óssea (ARMAS e RECKER, 2012). A incidência brasileira de osteoporose no sexo feminino se assemelha aos dados norte americanos e europeus, isto é, geralmente mulheres acima dos 40 anos de idade (PINHEIRO *et al.*, 2010).

Segundo as Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico e Tratamento da Osteoporose em mulheres na pós menopausa, os principais fatores de risco envolvidos nesse público são: idade, etnia branca ou oriental, história prévia pessoal e familiar de fratura, baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur, baixo índice de massa corporal, uso de glicocorticoides orais (dose  $\geq 5,0$ mg/dia de prednisona por período superior a três meses), fatores ambientais como tabagismo e etilismo, inatividade física e baixa ingestão dietética de cálcio (RADOMINSKI *et al.*, 2017).

Um estudo transversal de 2010 teve como objetivo avaliar a prevalência e os fatores de risco para desenvolver osteoporose em mulheres. Os autores avaliaram dados antropométricos, ginecológicos, questões de saúde e estilo de vida. Foi observado que idade, tempo pós menopausa, fratura anterior e tabagismo atual foram os principais fatores de risco. Por outro lado, foi observado como fator protetor eutrofia pelo índice de massa corporal, prática de atividade física regular e a terapia de reposição hormonal (PINHEIRO *et al.*, 2010).

A nutrição também tem sua contribuição nesta enfermidade. Uma alimentação rica em frutas e hortaliças se mostra importante devido à variedade de vitaminas, minerais e compostos bioativos. A vitamina C e os carotenóides parecem demonstrar efeitos protetores na densidade mineral óssea devido a sua capacidade antioxidativa (TUCKER, 2009). Carotenóides podem ser encontrados em vegetais e produtos animais com coloração

amarela, vermelha, alaranjada, alguns exemplos de alimentos que contêm carotenóides são tomate, cenoura e pimentão (COZZOLINO, 2016).

O magnésio e o potássio são dois minerais que permitem um ambiente alcalino que podem propiciar melhor proteção ao tecido ósseo – o potássio também permite maior retenção renal de cálcio. Já a vitamina K tem ação importante na carboxilação, e se esse processo ficar comprometido poderá ocorrer o acúmulo de uma proteína chamada osteocalcina que poderá predispor os indivíduos ao risco de fraturas. A vitamina K poderá ser encontrada em vegetais verdes e óleos (TUCKER, 2009). Dietas vegetarianas também podem levar a insuficiência de alguns nutrientes importantes para os ossos, por exemplo, a Vitamina B12 – exclusivamente de origem animal. As vitaminas do complexo B podem estimular a atividade dos osteoblastos na formação óssea, e a vitamina B12 parece acelerar a remodelação óssea e consequentemente permitindo maior perda do tecido (TUCKER, 2009; TUCKER, 2014).

Uma alimentação adequada e saudável, variada com todos os grupos alimentares, parece demonstrar maior eficácia desde a infância - devido à cronicidade da osteoporose. Em casos em que não se atingem as necessidades mínimas, a suplementação poderá ser uma opção junto ao abandono de algumas atividades que podem comprometer a saúde óssea, como etilismo e tabagismo.

## **8. Candidíase vulvovaginal e Infecção urinária**

### **8.1. Candidíase vulvovaginal**

Os sintomas vaginais, como corrimento, odor e coceira são causas frequentemente conhecidas de sofrimento e desconforto em mulheres em idade reprodutiva. Esses sintomas podem ser atribuídos às infecções vulvovaginais recorrentes. A literatura tem sugerido queda na predominância de *Lactobacilos* e crescimento excessivo de patógenos oportunistas como a razão por trás da patogênese das infecções vulvovaginais (KALIA *et al.*, 2020).

Os dados sobre a incidência da candidíase vulvovaginal (CVV) são limitados, pois muitas vezes é diagnosticada sem confirmação micológica (identificação de fungos) e tratada com medicamentos sem prescrição (SOBEL *et al.*, 1998). Cerca de dois terços de todos os medicamentos utilizados nesta

infecção são utilizados sem a doença, aumentando o risco de resistência aos tratamentos antifúngicos (REDONDO-LOPEZ *et al.*, 1990; SOBEL *et al.*, 1998). Os episódios ocorrem geralmente nos anos férteis e raramente no período de pré-menarca e pós-menopausa.

De 70 a 75% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de CVV em suas vidas. A CVV recorrente afeta de 5 a 8% das mulheres adultas e é caracterizada quando ocorrem quatro episódios ou mais em apenas um ano (SOBEL *et al.*, 1998; SOBEL, 2007).

Em condições adequadas, lactobacilos vaginais acidificam a vagina a um nível de pH baixo (4 – 5), inibindo o crescimento excessivo de bactérias patogênicas (REDONDO-LOPEZ *et al.*, 1990; KLEDANOFF *et al.*, 1991). A CVV é caracterizada pela diminuição das espécies de lactobacilos e crescimento desenfreado das espécies de *Candida spp*, causando desequilíbrio na microbiota vaginal (SOBEL, 2007). Diabetes Mellitus, uso excessivo de antibióticos, gravidez, imunossupressão, atividade sexual frequente e sem o uso de preservativos, uso de anticoncepcionais orais, espermicida, dispositivos intrauterinos e ducha vaginal são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da CVV (SOBEL *et al.*, 1998; SOBEL, 2007). O diagnóstico é feito através da combinação de sinais e sintomas clínicos com o exame microscópico de cultura vaginal (ANDERSON *et al.*, 2004).

O tratamento para CVV basicamente envolve o uso de drogas com o período de tempo proporcional à gravidade da infecção (PAPPAS *et al.*, 2009). Os probióticos e prebióticos tradicionalmente são utilizados no tratamento de distúrbios gastrintestinais, porém, alguns estudos relataram seu uso para o tratamento de infecções vaginais, sugerindo efeito positivo no controle das infecções (ELMER *et al.*, 1996; SARKISOV *et al.*, 2000). Um estudo de revisão conduzido por Al-Ghazzewi e Tester (2016), concluiu que prebióticos e probióticos possuem potencial de otimizar e restaurar a microflora vaginal, sendo, portanto, uma abordagem alternativa na redução de infecções vaginais. Ademais, os compostos bioativos, especialmente os flavonóides, também podem ser associados ao tratamento clínico da CVV.

### 8.1.1. Flavonóides

Algumas frutas e vegetais como o morango, framboesa, brócolis, espinafre e couve são alimentos naturalmente ricos em flavonoides. Os flavonoides são classe de compostos naturais conhecidos como polifenóis (TAVEIRA *et al.*, 2010). Sabe-se que a maioria dos polifenóis possuem propriedades antioxidantes e antimicrobianas (YIGIT *et al.*, 2009). Vários estudos *in vitro* apresentaram atividade antifúngica potencial dos flavonoides contra *Candida albicans*, mostrando a necessidade de ensaios clínicos para que seja possível a comprovação do efeito em humanos (HERRERA *et al.*, 2010; PICERNO *et al.*, 2011; XU *et al.*, 2013; GABRIELA *et al.*, 2014).

### 8.2. Infecção urinária

A infecção do trato urinário (ITU) é a mais comum causa de infecção nos humanos (CÓRDOBA *et al.*, 2017). Ocorre em todas as faixas etárias, sendo mais comum na população feminina (KARMIRCZAK *et al.*, 2005).

A ITU pode se apresentar de duas maneiras. Quando compromete o trato urinário inferior é denominada cistite, sendo a forma não complicada da doença. Quando afeta o trato urinário inferior e superior é denominada como pielonefrite ou infecção urinária alta, sendo essa a forma complicada, podendo estar associada a uma anormalidade estrutural ou funcional, como por exemplo, obstrução urinária, doença neurológica, imunossupressão, disfunção renal ou cateterismo (AL-BADR e AL-SHAikh, 2013). As mulheres têm risco de 50% de apresentar pelo menos um episódio de ITU ao longo da vida, e 20 a 30% com recorrência subsequente (BEEREPOOT e GEERLINGS, 2016).

A ITU geralmente é causada por bactérias intestinais que se deslocam para a uretra, bexiga e rins. Quando as bactérias entram em processo de colonização, o organismo tenta se defender aumentando o fluxo urinário devido às características específicas da urina (osmolaridade, concentração de ureia, concentração de ácidos orgânicos e pH) que é capaz de inibir o crescimento e a proliferação das bactérias (MCANINCH e LUE, 2014).

O diagnóstico é feito com a realização de um exame de urina e o tratamento convencional com a administração de antibióticos (por exemplo, fluoroquinolonas). Porém, o uso recorrente e sem prescrição de antibióticos pode aumentar o risco de desenvolvimento de resistência à antibióticos. Em

algumas partes do mundo a resistência à fluoroquinolona já é maior que 20% (GUPTA, 2003; BEEREPOOT e GEERLINGS, 20016; TALAN *et al.*, 2016). Desta forma, buscam-se novas alternativas para o tratamento de ITU. Maisuria *et al.*, (2016), descreveram que os compostos bioativos são opções terapêuticas promissoras no tratamento da ITU.

### 8.2.1. Cranberry

O cranberry, (*Vaccinium macrocarpon*) é uma planta de origem Norte Americana, da família Ericaceae, No Brasil, é conhecida como oxicoco, uva-do-monte ou mirtilo-vermelho (HISANO *et al.*, 2012; CATÃO *et al.*, 2014). Composto por 88% de água, ácido orgânico, flavonoides, catequinas, triterpinoides, glicosídeos iridóides, que inclusive, são os componentes químicos responsáveis por seu sabor azedo, antocianidinas e proantocianidinas e também os polifenóis naturais da planta (ARNOLD *et al.*, 2016; CADTH, 2016).

Um estudo realizado por Gupta *et al.* (2003), mostrou que o cranberry possui efeito protetor contra diferentes cepas de *E.coli*, as proantocianidinas presentes no cranberry apresentam capacidade de ruptura significativa na formação de biofilmes de bactérias gram-negativas, além de potencializar os efeitos de alguns antibióticos. Em outro estudo, voluntários ingeriram 240 ml de suco de cranberry, contendo equivalente a 83 mg de proantocianidina. Foram feitas análises de urina e os resultados foram positivos para a detecção de atividade anti adesão bacteriana, evidenciando proteção potencial contra a ligação bacteriana no tecido uroepitelial por pelo menos 8 horas. Esses resultados não foram encontrados nas análises de urina dos participantes que consumiram 240 mL de suco de maçã (0,27 mg proantocianidina), 240 mL de suco de uva (39,1 mg de proantocianidina), sugerindo que as proantocianidinas presentes nestes alimentos são insuficientes (HOWELL *et al.*, 2005).

Assim, a utilização do cranberry é uma alternativa indicada na prevenção e combate às ITUs, visto que os compostos bioativos presentes no cranberry possui propriedades antioxidantes, e as proantocianidinas têm potencial de inibir a adesão bacteriana, pela desestruturação do biofilme bacteriano, evitando o desenvolvimento da ITU.

## 9. Conclusão

A partir dos achados dessa revisão conclui-se que os alimentos ricos em compostos bioativos são importantes para prevenção de doenças e para a saúde da mulher. Os mais importantes, nesse sentido, foram os compostos fenólicos e os ácidos graxos ômega 3. Denota-se a importância da condução de mais pesquisas com essa temática, tanto experimentais quanto com seres humanos.

## 10. Referências

AGARWAL, S. K; CHAPRON, C; GIUDICE, L. C; LAUFER, M. R; LEYLAND, N; MISSMER, S. A. *et al.* Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. v. 220, n. 4, p.1-12. 2019.

AGÊNCIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999**. Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos, constante do anexo desta portaria. Brasil, 1999. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-ebebidas/resolucao-no-18-de-30-de-abril-de-1999.pdf/view>>. Acesso 23/07/2021.

AGGARWAL, S.; SHISHODIA, Y; TAKADA, S; BANERJEE, R. A; NEWMAN, C. E. BUESORAMOS *et al.* Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. **Clinical Cancer Research**. v. 11, n. 20, p. 7490–7498. 2005.

AL-BADR, A; AL-SHAikh, G. Recurrent urinary tract infections management in women. **Sultan Qaboos University Medical Journal**. v. 13, n. 3, p.359-367. 2013.

AL-GHAZZEWI, F; TESTER, R. Biotherapeutic agents and vaginal health. **Journal of Applied Microbiology**. v. 121, n. 1, p.18-27. 2016.

AMBIKAI RAJAH, A.; WALSH, E.; CHERBUIN, N. Lipid profile differences during menopause: a review with meta-analysis. **Menopause**, [S.L.]. v. 26, n. 11, p. 1327-1333, 16 set. 2019a.

AMBIKAI RAJAH, A.; WALSH, E.; TABATABAEI-JAFARI, H.; CHERBUIN, N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S.L.]. v. 221, n. 5, p. 393-409, nov. 2019b.

ANDERSON, M. R; KLINK, K; COHRSEN, A. Evaluation of vaginal complaints. **JAMA**. v. 291, n. 11, p.1368. 2004.

ARMAS, L.A.G.; RECKER, R.R. Pathophysiology of Osteoporosis. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [S.L.]. v. 41, n. 3, p. 475-486, set. 2012.

ARNOLD, J. J; HEHN, L. E; KLEIN, D. A. Common questions about recurrent urinary tract infections in women. **American Academy of Family Physicians**. v. 93, n. 7, p.560–569. 2016.

ARRUDA, C. G.; FERNANDES, A.; CEZARINO, P. Y. A; SIMÕES, R. **Tensão Pré-Menstrual**. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, p. 1-14, 2011.

ASPRAY, T. J.; HILL, T.R. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. **Subcellular Biochemistry**, [S.L.], p. 453-476, 2019.

BACCARO, L.F.; CONDE, D.; COSTA-PAIVA, L.; PINTO-NETO, A.M. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from brazil. **Clinical Interventions in Aging**, [S.L.], p. 583, mar. 2015.

BARBER, T. M; FRANKS, S. Obesity and polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology (Oxf)**. Epub ahead of print. PMID: 33460482. 2021.

BARBER, T. M; HANSON, P; WEICKERT, M. O; FRANKS, S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. **Clinical Medicine Insights: Reproductive Health**.

BEEREPOOT, M; GEERLINGS, S. Non-antibiotic prophylaxis for urinary. **Pathogens**. v. 5, n. 2, p.36. 2016.

BELLVER, J; RODRÍGUEZ-TABERNERO, L; ROBLES, A; MUÑOZ, E; MARTÍNEZ, F; LANDERAS, J; GARCÍA-VELASCO, J; FONTES, J; ÁLVAREZ, M; ÁLVAREZ, C *et al.* Polycystic ovary syndrome throughout a woman 's life. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**. V. 35, n. 1, p.25-39. 2018.

BHARDWAJ, J. K.; PANCHAL, H.; SARAF, P. Ameliorating Effects of Natural Antioxidant Compounds on Female Infertility: a Review. **Reproductive sciences**, v. 28, n. 5, p. 1227-1256. 2021.

BLÜMEL, J. E.; LAVÍN, P.; VALLEJO, M. S.; SARRÁ, S. Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? **Climacteric**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 235-241, 7 nov. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Versão preliminar.

BUHLING, K. J.; GRAJECKI, D. The effect of micronutrient supplements on female fertility. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 25, n. 3, p. 173-80. 2013.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. **Cranberry products or topical estrogen-based therapy for the prevention of urinary tract infections: a review of clinical effectiveness and guidelines**. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2016.

CATÃO, R. M. R; NUNES, L. E; VIANA, A. P. P; ROCHA, W. R. V; MEDEIROS, C. D. Atividade antibacteriana efeito interativo in vitro de um produto a base de cranberry sobre *Escherichia coli*. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 35, n. 4, p.723-729. 2014.

CETIN, I.; BERTI, C.; CALABRESE, S. Role of micronutrients in the periconceptual period. **Human Reproduction Update**, v. 16, n. 1, p. 80-95. 2010.

CHAPRON, C; MARCELLIN, L; BORGHESE, B; SANTULLI, P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. **Nature Reviews Endocrinology**. v. 15, n. 11, p. 666–82. 2019.

CHEN, L; KO, N.; CHEN, K. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: a systematic review. **Nutrients**, [S.L.], v. 11, n. 11, p. 2649, 4 nov. 2019.

CHIU, Y. H.; CHAVARRO, J. E.; SOUTER, I. Diet and female fertility: doctor, what should I eat? **Fertility and Sterility**, v. 110, n. 4, p. 560–569. 2018.

CHUN, K. S; KEUM, Y. S; HAN, S. S; SONG, Y. S; KIM, S. H; SURTH, Y. J. Curcumin inhibits phorbol ester-induced expression of cyclooxygenase-2 in mouse skin through suppression of extracellular signal-regulated kinase activity and NF-kappaB activation, **Carcinogenesis**, v. 24, n. 9, p.1515–1524. 2003.

COELHO, S.; FRANCO, Y.P. Saúde da mulher. Belo Horizonte: Nescon, UFMG, **Coopmed**, 2009.

CÓRDOBA, G.; HOLM, A.; HANSEN, F.; HAMMERUM, A. M.; BJERRUM, L. Prevalence of antimicrobial resistant Escherichia coli from patients with suspected urinary tract infection in primary care, Denmark. **BMC Infectious Diseases**. v. 17, n. 1, p.670. 2017.

COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de Nutrientes**. Barueri: Manole, 2016.

CRAWFORD, N. M.; STEINER, A. Z. Age-related infertility. **Obstetrics Gynecology Clinics of North America**, v. 42, n. 1, p. 15-25. 2015.

CUTLER, D. A; PRIDE, S. M; CHEUNG, A. P. Low intakes of dietary fiber and magnesium are associated with insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: A cohort study. **Food Science & Nutrition**. v. 7, n. 4, p.1426-1437. 2019.

DAVIDSON, M. H. Mechanisms for the hypertriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. **American Journal of Cardiology**. v. 98, n. 1, p.27i–33i. 2006.

DAVINELLI, S.; SCAPAGNINI, G.; MARZATICO, F.; NOBILE, V.; FERRARA, N.; CORBI, G. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled study. **Maturitas**, [S.L.], v. 96, p. 77-83, fev. 2017.

DUVAN, C.I.; CUMAOGU, A.; TURHAN, N.O.; KARASU, C.; KAFALI, H. Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 283, n. 2, p. 299-304. 2011.

DUVAN, C.I.; CUMAUGLU, A.; TURHAN, N.O.; KARASU, C.; KAFALI, H. Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v.;283, n.2, p.299-304, 2011.

EISENBERG, V. H; WEIL, C; CHODICK, G; SHALEV, V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. **BJOG an International Journal of Obstetrics & Gynaecology**. v. 125, n. 1, p.55–62. 2018.

ELMER, G. W; SURAWICZ, C. M; MCFARLAND, L. V. Biotherapeutic agents: a Neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. **JAMA**. v. 275, n. 11, p.870–876. 1996.

EVANS, H.; HOWE, P.; WONG, R. Effects of Resveratrol on Cognitive Performance, Mood and Cerebrovascular Function in Post-Menopausal Women; A 14-Week Randomised Placebo-Controlled Intervention Trial. **Nutrients**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 27, 3 jan. 2017.

FONTANA, R.; DELLA TORE, S. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. **Nutrients**, v. 8, n. 2, p.87. 2016.

FRANCO, O.H.; CHOWDHURY, R.; TROUP, J.; VOORTMAN, T.; KUNUTSOR, S.; KAVOUSHI, M.; OLIVER-WILLIAMS, C.; MUKA, T. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms. **JAMA**, [S.L.], v. 315, n. 23, p. 2554, 21 jun. 2016.

FRANCO, O.H.; CHOWDHURY, R.; TROUP, J.; VOORTMAN, T.; KUNUTSOR, S.; KAVOUSHI, M.; OLIVER-WILLIAMS, C.; MUKA, T. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**. v. 21, n.23, p.2554-63, 2016.

GABRIELA, N; ROSA, A. M; CATIANA, Z. I; SOLEDAD, C; MABEL, O. R; ESTEBAN, S. J; INES, I. M. The Effect of *Zuccagnia punctata*, an Argentine Medicinal Plant, on Virulence Factors from *Candida* Species. **Natural Product Communications: SAGE Journals**. v. 9, n. 7, p.933-936. 2014.

GIUNTINI, E.B. **Alimentos funcionais**. Londrina: Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2018.216 p.

GLUECK, C. J; GOLDENBERG, N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. **Metabolism**. v. 92, n. 1, p.108-120. 2018. 11.002. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30445140. 2019.

GRANDA, D.; SZMIDT, M. K.; KALUZA, J. Is Premenstrual Syndrome Associated with Inflammation, Oxidative Stress and Antioxidant Status? A Systematic Review of Case-Control and Cross-Sectional Studies. **Antioxidants (Basel)**, v. 10, n. 4, p. 604.

GUPTA, K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. **Infectious Disease Clinics of North America**. v. 17, n. 1, p.243–245. 2003.

GUPTA, P; SONG, B; NETO, C; CAMESANO, T. A. Atomic force microscopy-guided fractionation reveals the influence of cranberry phytochemicals on adhesion of Escherichia coli. **Food & Function**. v. 7, n. 6, p.2655-2666. 2016.

GURBUZ, N.; ULUISIK, S.; FRARY, A.; DOGANLAR, S. Health benefits and bioactive compounds of eggplant. **Food Chemistry**, v.268, n.1, p.602-610, 2018.

HASHIM, M. S.; OBAIDEEN, A. A.; JAHRAMI, H. A, *et al.* Premenstrual Syndrome Is Associated with Dietary and Lifestyle Behaviors among University Students: A Cross-Sectional Study from Sharjah, UAE. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1939. 2019.

HERRERA, C. L; ALVEAR, M; BARRIENTOS, L; MONTENEGRO, G; SALAZAR, L. A. The antifungal effect of six commercial extracts of Chilean propolis on *Candida* spp. **Ciencia e investigación agraria**. v. 37, n. 1, p.75-84. 2010.

HISANO, M. B. H; NICODEMO, A. C; SROUGI, M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. **Nature**. v. 67, n. 6, p.661-667. 2012.

HOWELL A. B; REED, J. D; KRUEGER, C. G; WINTERBOTTOM, R; CUNNINGHAM, D. G; LEAHY, M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti adhesion activity. **Phytochemistry**. v. 66, n. 18, p.2281-2291. 2005.

IERVOLINO, M; LEPORE, E; FORTE, G; LAGANÀ, A. S; BUZZACCARINI, G; UNFER, V. Natural Molecules in the Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Na Analytical Review. **Nutrients**. v. 13, n. 5, p.1677. 2021.

JOHNSON, A.; ROBERTS, L.; ELKINS, G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. **Journal of Evidence-Based Integrative Medicine**, [S.L.], v. 24, p. 1-14, 1 jan. 2019.

JURKIEWICZ-PRZONDZIONO, J; LEMM, M; KWIATKOWSKA-PAMULA, A; ZIÓLLKO, E; WÓJTOWICZ, M. K. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. **Ginekologia Polska**. v. 88, n. 2, p.96–102. 2017.

KALIA, N; SINGH, J; KAUR, M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**. v. 19, n. 1, p.5. 2020.

KAZMIRCZAK, A; GIOVELLI, F. H; GOULART, L. S. Caracterização das infecções do trato urinário diagnosticadas no município de Guarani das Missões–RS. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v. 37, n. 4, p.205-207. 2005.

KHANI, B; MARDANIAN, F; FESHARAKI, S. J. Omega-3 supplementation effects on polycystic ovary syndrome symptoms and metabolic syndrome. **Journal of Research in Medical Sciences**. v. 22, n. 64, p.1-6. 2017.

KLEDANOFF, S. J; HILLIER, S. L; ESCHENBACH, D. A; WALTERSDORPHAM, A.M. Control of the microbial flora of the vagina by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generating lactobacillus. **The Journal of Infectious Diseases**. v. 164, n. 1, p.94–100. 1991.

KřížOVÁ, L.; DADÁKOVÁ, K.; KAĽPAROVSKÁ, J.; KAĽPAROVSKÝ, T. Isoflavones. **Molecules**, [S.L.], v. 24, n. 6, p. 1076, 19 mar. 2019.

KUNNUMAKKARA, S; GUHA, S; KRISHNAN, P; DIAGARADJANE, J; GELOVANI, B. B; AGGARWAL, B. B. Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-kappaB regulated gene products. **Cancer Research**. v. 67, n. 8, p.3853–3861. 2007.

LAURITSEN, C.G.; CHUA, A.L.; NAHAS, A. J. Current Treatment Options: headache related to menopause: diagnosis and management. **Current Treatment Options in Neurology**, [S.L.], v. 20, n. 4, 6 mar. 2018.

LÓPEZ, L. M. **Aspectos Nutricionais e Metabólicos na Tensão Pré-Menstrual**. 48 f. Tese (Bacharel em Nutrição) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

MAISURIA, V. B; SANTOS, Y. L; TUFENKJI, N; DÉZIEL, E. Cranberry-derived proanthocyanidins impair virulence and inhibit quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa*. **Nature**. v. 6, n. 30169, p.1–12. 2016.

MARCONATO, A.M.; RENARDIN, A.; LEONEZ, D.G.; PADILHA, C.K.; MAZUR, C.E. Relação dos Fitoterápicos e Compostos Bioativos na Fertilidade e Infertilidade Humana. **Revista Multidisciplinar de Psicologia**, v.13, n. 44, p. 132-139, 2019.

MCANINCH, J. W; LUE, T. F. **Urologia geral de Smith e Tanagho**. 18. ed. São Paulo, 2014.

MILART, P.; WOŪNIAKOWSKA, E.; WRONA, W. Selected vitamins and quality of life in menopausal women. **Menopausal Review**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 180-184, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Biblioteca Virtual em Saúde. **Infertilidade Feminina**. 2014. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/infertilidade-feminina/>. Acesso em 23 de junho de 2021.

MINKIN, M.J. Menopause: hormones, lifestyle, and optimizing aging. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, [S.L.], v. 46, n. 3, p. 501-514, set. 2019.

MONK, J. M; TURK, H. F; LIDDLE, D. M, DE BOER, A. A; POWER, K. A; MA, D. W, ROBINSON, L. E. n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanisms to mitigate inflammatory paracrine signaling in obesity-associated breast cancer. **Nutrients**. v. 6, n. 11, p.4760–4793. 2014.

MORAN, L. J; KO, H; MISSO, M; MARSH, K; NOAKES, M; TALBOT, M; FREARSON, M; THONDAN, M; STEPTO, N; TEEDE, H. J. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform

evidence-based guidelines. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**. v. 113, n. 4, p.520-45. 2013.

NESTEL, P. J. Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 71, n. 1, p.228S–31S. 2000.

OCHIAI, A.; KURODA, K. Preconception resveratrol intake against infertility: Friend or foe? **Reproductive Medicine Biology**, v. 19, n. 2, p. 107-113. 2019.

ONER, G; MUDERRIS, I. I. Efficacy of omega-3 in the treatment of polycystic ovary syndrome. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**. v. 33, n. 1, p.289–91. 2013.

OU, S; KWOK, K. C; LI, Y; FU, L. In vitro study of possible role of dietary fiber in lowering postprandial serum glucose. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 49, n. 2, p.1026–1029. 2001.

PAPPAS, P. G; KAUFFMAN, C. A; ANDES, D; BENJAMIN, D. K. Jr; CALANDRA, T. F; EDWARDS, J. E. JR *et al.* Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**. v. 48, n. 5, p.503–35. 2009.

PARAZZINI, F. Resveratrol, tryptophanum, glycine and vitamin E: a nutraceutical approach to sleep disturbance and irritability in peri- and post-menopause. **Minerva Obstetrics and Gynecology**, [s. l], v. 67, n. 1, p. 1-5, fev. 2015.

PARAZZINI, F; ESPOSITO, G; TOZZI, L; NOLI, S; BIANCHI, S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v. 209, n. 1, p.3–7. 2017.

PICERNO, P; MENCHERINI, T; SANSONE, F; DEL GAUDIO, P; GRANATA, I; PORTA, A; AQUINO, R. P. Screening of a polar extract of *Paeonia rockii*: composition and antioxidant and antifungal activities. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 138, n. 3, p.705-712. 2011.

PINHEIRO, M.M; REIS NETO, E.T.; MACHADO, F.S.; OMURA, F.; YANG, J.H.K.; SZEJNFELD, J.; SZEJNFELD, V.L. Risk factors for osteoporotic

fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 479-485, jun. 2010.

POLISSENI, A.F.; ANDRADE, A.T.L.; RIBEIRO, L.C.; CASTRO, I.Q.; BRANDÃO, M.; POLISSENI, F.; GUERRA, M.O. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. **Maturitas**, [S.L.], v. 74, n. 2, p. 172-178, fev. 2013.

POLITI, M.C.; SCHLEINITZ, M.D.; COL, N.F. Revisiting the Duration of Vasomotor Symptoms of Menopause: a meta-analysis. **Journal of General Internal Medicine**, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 1507-1513, 3 jun. 2008.

PROIETTO, J. Obesity and weight management at menopause. **Australian Family Physician**, [s. l], v. 46, n. 6, p. 368-370, 2017.

PU, D.; TAN, R.; YU, Q.; WU, J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. **Climacteric**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 583-591, 24 out. 2017.

PUGLIESE, G.; BARREA, L.; LAUDISIO, D.; APRANO, S.; CASTELLUCCI, B.; FRAMONDI, L.; MATTEO, R.; SAVASTANO, S.; COLAO, A.; MUSCOGIURI, G. Mediterranean diet as tool to manage obesity in menopause: a narrative review. **Nutrition**, [S.L.], v. 79-80, nov. 2020.

RADOMINSKI, S.C.; BERNARDO, W.; PAULA, A.P.; ALBERGARIA, B.; MOREIRA, C.; FERNANDES, C.E.; CASTRO, C.H.M.; ZERBINI, C.A.F.; DOMICIANO, D.S.; MENDONÇA, L.M.C.; POMPEI, L.M.; BEZERRA, MC, LOURES, M.A.R.; WENDER M.C.O.; LAZARETTI-CASTRO, M.; PEREIRA R.M.R.; MAEDA, S.S., SZEJNFELD, V.L., BORBA, V.Z.C. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, [S.L.], v. 57, p. 452-466, 2017.

RAMOS, A. P da S; ANTUNES, B. F; MOREIRA, J. da R; MAÇÃO, N. G. **Nutrição funcional na saúde da mulher**. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.

RAMOS, A.P.S.; ANTUNES, B.F.; MOREIRA, J.R.; MAÇÃO, N.G. **Nutrição funcional na saúde da mulher**. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. 186 p.

REDONDO-LOPEZ, V; COOK, R. L; SOBEL, J. D. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginalbacterial microflora. **Reviews of Infectious Diseases**. v. 12, n. 5, p.856–872. 1990.

REIS, R.C.; VIANA, E.S.; JESUS, J.L.; LIMA, L.F.; NEVES, T.T.; CONCEIÇÃO, E.A. Compostos bioativos e atividade antioxidante de variedades melhoradas de mamão. **Ciência Rural**, v. 45, n. 11, p. 2076-2081, 2015.

RIZZOLI, René; BISCHOFF-FERRARI, Heike; DAWSON-HUGHES, Bess; WEAVER, Connie. Nutrition and Bone Health in Women after the Menopause. **Women'S Health**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 599-608, nov. 2014.

ROY, A.; MATZUK, M.M. Reproductive tract function and dysfunction in women. **Nature Reviews Endocrinology**, v.24, n.7, p.517-25, 2011.

RUDER, E. H.; HARTMAN, T. J.; BLUMBERG, J.; GOLDMAN, M. B. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. **Human Reproduction Update**, v. 14, n. 4, p. 345-57. 2008.

SAMIMI, M; POURHANIFEH, M. H; MEHDIZADEHKASHI, A; EFTEKHAR, T; ASEMI, Z. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. **Journal of Cellular Physiology**. v. 234, n. 1, p.1-9. 2019.

SANTORO, N.; EPPERSON, C.N.; MATHEWS, S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. Endocrinology and Metabolism **Clinics of North America**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 497-515, set. 2015.

SANTORO, N.; KOMI, J. Prevalence and Impact of Vaginal Symptoms among Postmenopausal Women. **The Journal of Sexual Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 8, p. 2133-2142, ago. 2009.

SARKISOV, S. E; KRYMSHOKALOVA, Z. S; KAFARSKAIA, L. I; KORSHUNOV, V. M. The use of biotherapeutic agents Zhlemilk for correcting the microflora in bacterial vaginosis. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**. v. 5, n. 1. p.88–90. 2000.

SHANMUGAM, G; RANE, M. M; KANCHI, F; ARFUSO, A; CHINNATHAMBI, M. E *et al.* The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. **Molecules**. v. 20, n. 2, p.2728–2769. 2015.

SHARMA, R.; BIEDENHARN, K.R.; FEDOR, J.M.; AGARWAL, A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.16, p.11:66, 2013.

SILVA T.; JESUS, M.; CAGIGAL, C.; SILVA, C. Food with Influence in the Sexual and Reproductive Health. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v.20, n.2, p.:114-122, 2019.

SILVA, A.; SILVA, J.; GOMES, M.; REIS, R.; FERRIANI, R.; SÁ, M. Aspectos fisiológicos do LH na foliculogênese. **Feminina**, v. 34, n. 7, p. 469-476. 2006.

SILVESTRIS, E.; LOVERO, D.; PALMIROTTA, R. Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. **Frontiers in Endocrinology**, v. 7, n. 10, p. 346. 2019.

SINGH, J. E. Dietary Sources of Omega-3 Fatty Acids Versus Omega-3 Fatty Acid Supplementation Effects on Cognition and Inflammation. **Current Nutrition**. 2020.

SMITH, S. Diagnosis and Management of Female Infertility. **Journal of the American Medical Association**, v. 290, n.13, p. 1767. 2003.

SOBEL, J. D. Candidal vulvovaginitis. **The Lancet**. v. 369, n. 9577, p.1961–1971. 2007.

SOBEL, J. D; FARO, S; FORCE, R. W; FOXMAN, B; LEDGER, W. J; NYIRJESY, P. R *et al.* Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. v. 178, n. 2, p.203–11. 1998.

SRIVASTAVA, M; DEAL, C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. **Clinics in Geriatric Medicine**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 529-555, ago. 2002.

TAAVONI, S.; EKBATANI, N.; HAGHANI, H. Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 193-196, nov. 2013.

TAKAHASHI, T.A.; JOHNSON, K.M. Menopause. **Medical Clinics of North America**, [S.L.], v. 99, n. 3, p. 521-534, maio 2015.

TALAN, D. A; TAKHAR, S. S; KRISHNADASAN, A.; ABRAHAMIAN, F. M; MOWER, W. R; MORAN, G. J. Fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* infections in patients with pyelonephritis, United States. **Emerging Infectious Diseases Journal**. v. 22, n. 9, p.594–1603. 2016.

TAVEIRA, M; SILVA, L. R; VALE-SILVA, L. A; PINTO, E; VALENTAO, P.; FERRERES, F; ANDRADE, P. B. Lycopersicon esculentum Seeds: An Industrial Byproduct as an Antimicrobial Agent. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 58, n. 17, p.9529-9536. 2010.

TAYYEM, R. F; HEATH, D. D; AL-DELAIFY, W. K; ROCK, C. L. Curcumin content of turmeric and curry powders. **Nutrition and cancer**. v. 55, n. 2, p. 126–131. 2006.

TOSATTI, J. A. G; ALVES, M. T; CÂNDIDO, A. L; REIS, F. M, ARAÚJO, V. E, GOMES, K, B. Influence of n-3 fatty acid supplementation on inflammatory and oxidative stress markers in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. **British Journal of Nutrition**. v. 125, n. 6, p.657–668. 2021.

TUCKER, K.L. Osteoporosis prevention and nutrition. **Current Osteoporosis Reports**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 111-117, 29 nov. 2009.

TUCKER, Katherine L. Vegetarian diets and bone status. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 100, n. 1, p. 329-335, 4 jun. 2014.

WEICKERT, M. O; PFEIFFER, A. F. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. **The Journal of Nutrition**. v. 138, n. 3, p.439–442. 2008.

WEKKER V; VAN, D. L; KONING, A; HEIDA, K. Y; PAINTER, R. C; LIMPENS, J; LAVEN, J. S. E; ROETERS, V; LENNEP, J. E; ROSEBOOM, T. J; HOEK, A. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**. v. 26, n. 6, p.942–960.

XU, S; SHANG, M. Y; LIU, G. X; XU, F; WANG, X; SHOU, C. C; CAI, S. Q. Chemical constituents from the rhizomes of *Smilax glabra* and their antimicrobial activity. **Molecules**. v. 18, n. 5, p.5265-5287. 2013.

YANG, K; ZENG, L; BAO, T; GE, J. Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Reproductive Biology and Endocrinology**. v. 6, n. 27, p.1-13. 2018.

YIGIT, D; YIGIT, N; MAVI, A. Antioxidant and antimicrobial activities of bitter and sweet apricot (*Prunus armeniaca* L.) kernels. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 42, n. 4, p.346-352. 2009.

## **Autores**

Caryna Eurich Mazur\*, Anderson Matheus Oliveira Haas Verdi, Elis Regina Ramos, Regiane Ogliari, Stephane Janaina de Moura Escobar

Departamento de Nutrição, Universidade Estadual do Centro-Oeste, Alameda Élio Antonio Dalla Vecchia, 838 - CEP 85040-167 - Bairro - Vila Carli, Guarapuava – PR, Brasil

\* Autor para correspondência: [carynanutricionista@gmail.com](mailto:carynanutricionista@gmail.com)

---

## Óleo de Coco: características e aplicações fisiológicas

Keli Daiane Camargo Rocha, Marcela Santos Ferreira, Carlos Eduardo Rocha Garcia

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c8>

### Resumo

Os óleos vegetais são fontes de vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos responsáveis por aporte calórico e ações bioativas. O óleo de coco (OC) é um produto alimentício comestível, extraído da polpa de cocos maduros (*Cocos nucifera L.*), cujo ponto de fusão varia de 24,4°C a 25,6°C e o índice de acidez alcança máximos de 0,5%, na forma extravirgem. O consumo deste produto tem sido elevado devido às estratégias de marketing e expectativas de benefícios à saúde associadas ao seu consumo. O OC é amplamente consumido na forma industrializada (refinada, branqueada e desodorizada) e na forma não refinada, caracterizado como óleo de coco extravirgem. Ao contrário de outros óleos e gorduras vegetais fartos em triglicerídeos de cadeia longa, o OC é composto principalmente por triglicerídeos de cadeia média (TCM). Os TCM são moléculas apolares formadas por três ácidos graxos saturados, contendo de seis a doze átomos de carbono cada, esterificados ao glicerol. Os TCM são comuns na dieta humana e, devido a menores cadeias carbônicas e inferior peso molecular, são metabolizados de forma ágil se comparados aos triglicerídeos de cadeia longa. Este capítulo descreve as fontes de obtenção, metabolismo, aspectos legais e possíveis aplicações fisiológicas do óleo de coco, como aporte calórico, auxílio na redução da obesidade, influência sobre as lipoproteínas, efeito sobre o sistema imunológico, doença de Alzheimer e outros transtornos à saúde alvo de pesquisas científicas.

**Palavras-chave:** ácidos graxos de cadeia média, *Cocos nucifera L.*, suplemento alimentar, TCM, triglicerídeos de cadeia média.

## 1. Introdução

O óleo de coco (OC) é formado por ácidos graxos predominantemente saturados que perfazem acima de 80% de sua composição. Sua extração é realizada a partir da polpa do fruto maduro da espécie *Cocos nucifera L.* (SANTOS, 2017).

Esse alimento é amplamente utilizado na indústria alimentícia (confeitaria), cosmética (formulação de cremes, pomadas, protetores solares e como base ou veículo de ingredientes) e na indústria química (componente de produtos de limpeza e base para sabões) (CASSANI *et al.*, 2013).

Nos países ocidentais e nos Estados Unidos, o coco foi reconhecido e enaltecido como “super alimento”, um alimento funcional capaz de proporcionar vários benefícios à saúde, como auxílio na redução da obesidade, cicatrização e higiene oral. Esse alimento está há séculos presente na alimentação, sobretudo, de regiões costeiras tropicais e subtropicais (DEBMANDAL; MANDAL, 2011). Popularmente, o óleo, o leite, a polpa e a água do fruto são utilizadas no tratamento de perda capilar, queimaduras e controle de doenças cardíacas (PINHO; SOUZA, 2018).

Esse alimento tem sido objeto de pesquisas que buscam elucidar suas características biológicas (estabilidade oxidativa, características metabólicas, energéticas e antimicrobiana). Indicações terapêuticas e comerciais propõem o consumo direcionado por estudos com desfechos positivos e muitas vezes precários quanto à robustez do planejamento experimental. Diante do exposto, há questionamentos quanto aos benefícios à saúde propagados, exigindo que entidades se posicionassem esclarecendo a necessidade de maiores estudos e alertando para eventuais limitações quanto ao reconhecimento científico dos benefícios propostos, ao menos até aquele momento (ABRAN, 2017; CFN, 2015).

No Brasil, a categoria de suplemento alimentar foi regulamentada em 2018 visando promover o acesso racional a produtos seguros e acompanhados de evidências de saúde que justifiquem o uso. O amplo consumo de fitoterápicos e alimentos dietéticos torna racional e necessário à validação de evidências científicas que justifiquem o consumo (BRASIL, 2018). Este capítulo descreve as fontes de obtenção, metabolismo, aspectos regulatórios e possíveis aplicações fisiológicas do OC, como o aporte calórico e auxílio no

manejo da obesidade, influência sobre lipoproteínas, efeito sobre o sistema imunológico, doença de Alzheimer e outros transtornos à saúde frequentes como objetivos de pesquisas científicas.

## **2. Características dos óleos vegetais**

Os óleos vegetais são formados por mono, di e triglicerídeos, além de AG livres resultantes do processamento. Os óleos vegetais contêm esteróis, tocoferóis, tocotrienóis, compostos fenólicos e metais de transição como ferro e cobre. Dentre esses compostos, os tocoferóis e compostos fenólicos possuem atividades antioxidantes (CASTELO-BRANCO; TORRES, 2011).

Os AG possuem uma cadeia de hidrocarbonetos contendo um grupo metil e um ácido carboxílico presentes em extremidades opostas. Os compostos encontrados na natureza possuem, em sua maioria, de 4 a 24 átomos de carbono. De forma geral, os lipídios saturados são sólidos em temperatura ambiente e possuem elevado ponto de fusão, elevando-se segundo aumento da cadeia carbônica (NELSON; COX, 2014).

Os AG são classificados de acordo com o número de carbonos na estrutura: são considerados AG de cadeia curta (AGCC), quando apresentam de 4 a 6 carbonos, média (AGCM) contendo de 6 a 12 carbonos; e longa (AGCL), apresentando de 12 ou mais carbonos. Conseqüentemente, os triglicerídeos são denominados como curta, média ou longa segundo os AG presentes (LOŚ-RYCHARSKA; *et al*, 2016).

Além da classificação pelo tamanho da cadeia, os AG também são classificados pela presença de insaturação na cadeia carbônica, denominados saturados, quando não apresentam insaturação na estrutura e insaturados, quando apresentam, podendo ainda ser diferenciados em monoinsaturados e polinsaturados. A estabilidade térmica dos óleos depende de sua estrutura química e, de forma geral, os AG saturados são mais estáveis quando comparados aos insaturados (SANTOS, 2017).

## **3. Triglicerídeos de cadeia média (TCM)**

Os TCM, principais constituintes do OC, são moléculas formadas por três AGCM esterificados a um glicerol. Os AG que caracterizam esse grupo são

os ácidos caprílico (8 carbonos), cáprico (10 carbonos), capróico (6 carbonos) e láurico (12 carbonos) (SANKARARAMAN; SFERRA, 2018).

Os TCM isolados mais comumente encontrados para fins de suplementação são obtidos a partir do OC (AZEVEDO *et al.*, 2020). Em menor proporção, os TCM também podem ser comercialmente obtidos do óleo de palmiste (WANG *et al.*, 2018), gordura láctea e em menor escala sintetizados (MARTEN; PFEUFFER; SCHREZENMEIR, 2006). Segundo a legislação brasileira, os TCM são definidos como mistura de triglicerídeos de AG saturados, especialmente os ácidos caprílico e cáprico derivados da gordura obtida do endosperma do coco ou da palma (BRASIL, 2021).

Os AGCM, componentes dos TCM, são encontrados na dieta, principalmente em produtos como leite e derivados, ou de forma alternativa em derivados do coco. Estes compostos possuem a função de sinalização celular, atuam como substratos do metabolismo energético e processos anabólicos, são incorporados em lipídeos e compõem membranas celulares, fornecem energia e são precursores de compostos bioativos (CASSANI *et al.*, 2013).

Os TCM são amplamente utilizados como fonte nutricional, solvente, veículos de ingredientes, e estabilizante de produtos administrados por via oral, parenteral ou tópica. Dentre as aplicações destacam-se o uso como cosmético, auxiliar no controle de peso corporal, suplemento energético para atletas ou como componente de suplementos para nutrição enteral (FERREIRA; BARBOSA; CEDDIA; 2003).

### **3.1. Ação fisiológica dos TCM**

Após a ingestão, os TCM são hidrolisados pelas lipases pancreáticas, liberando AGCM. Estes são absorvidos no duodeno, a circulação portal e via albumina são transportadas até o fígado, no entanto, uma parcela dos AGCM pode ser solubilizada diretamente no plasma (ASSUNÇÃO, 2009).

No fígado, acima de 80% dos AGCM são captados, podendo o restante seguir para os tecidos periféricos. Após entrarem nas células, o transporte até as mitocôndrias é realizado parcialmente independente da carnitina, enquanto no tecido muscular o transporte é totalmente dependente da carnitina (VALERIUS *et al.*, 2018).

Nas mitocôndrias, ocorre a oxidação dos AGCM resultando em várias acetilcoenzima A (Acetil-CoA). Os TCM possuem caráter cetogênico, pois grande parte do acetil-coa produzido durante a oxidação é direcionada a produção de corpos cetônicos (AZEVEDO *et al.*, 2020).

Além da absorção ser diferenciada em relação aos triglicerídeos de cadeia longa, devido ao tamanho da cadeia e não dependência da carnitina para acesso às mitocôndrias, postula-se que os TCM tendem a elevar as concentrações circulantes de insulina e promover a lipogênese como resultado de aumento no balanço insulina/glucagon (AZEVEDO *et al.*, 2020).

#### 4. Características do Óleo de Coco

O coqueiro (*Cocos nucifera L.*) é uma vegetal tropical originário do Sudeste asiático e introduzido no Brasil pelos portugueses em meados do século XVI. Trata-se de uma espécie de interesse econômico global, cultivada em vários países, sendo a Indonésia, Filipinas e Índia os principais produtores mundiais. O Coco é uma drupa fibrosa composta por uma casca chamada de exocarpo, uma camada mais espessa de mesocarpo fibroso, o endocarpo duro, o endosperma branco (copra) e uma cavidade dotada de líquido. O fruto apresenta coloração verde quando colhido antes da maturação e cor marrom na forma madura (CHAN; ELEVITCH, 2006), podendo o fruto permanecer por até 10 meses junto ao coqueiro (CHAN; ELEVITCH, 2006).

No Brasil, os cultivos destinam-se à produção de coco seco *in natura*, coco ralado, leite de coco, óleo de coco ou ainda a água de coco obtida do produto verde (FERNANDO *et al.*, 2015). Segundo a Embrapa (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária), esta planta é considerada multifuncional devido a gama de produtos explorados, possuindo reconhecimento mundial como recurso vegetal vital para a humanidade (EMBRAPA, 2014).

O OC é um líquido incolor, porém, de aparência opaca na forma sólida, apresentando características organolépticas que remetem à sua origem. Seu ponto de fusão varia entre 24,4 e 25,6°C, tornando-o sólido e comestível à temperatura ambiente (BENJAMIN; QUISPE; CASTRO, 2020). Segundo a legislação brasileira (2021), o valor máximo de acidez para óleos e gorduras vegetais prensados a frio e não refinados é de 4,0 mg KOH/g e os valores máximo de índice de peróxidos que é de 15 meq/kg (BRASIL, 2021a).

Para a obtenção de um maior rendimento do óleo de coco o fruto deve ser colhido na sua forma madura (com cerca de 12 meses), pois o albúmen sólido nesta fase apresenta teores de óleo variando entre 68g a 73g de óleo por 100g de matéria seca, dependendo do cultivo (EMBRAPA, 2018).

O método de extração do OC utilizado em suplementos alimentares é mecânico, prensado a frio, visando não alterar as características físico-químicas e não sofrer alterações advindas da temperatura ou solventes (FERNANDO *et al.*, 2015). Conforme a Anvisa (2021b) óleos vegetais são caracterizados como virgens quando são obtidos exclusivamente por processo mecânico, podendo ser submetido aos tratamentos de lavagem, decantação, centrifugação e filtração, desde que não altere a natureza do óleo (BRASIL, 2021).

A ANVISA, por meio da Instrução Normativa N. 28, de 2018, regulamenta o OC como suplemento alimentar, ainda que não haja descrição de alegações de saúde permitidas (BRASIL, 2018). Os limites máximos e mínimos de uso diário não são definidos nas legislações brasileiras, mas pode-se utilizar o parâmetro descrito pela Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) que define o limite de ingestão diária de lipídios totais da dieta como sendo inferior a 10% do total de calorias ingeridas diariamente (FDA, 2018).

Esse produto é composto por aproximadamente 90% de gordura, predominantemente constituída por AG saturados que perfazem acima de 80% do perfil lipídico. Por sua vez, os TCM compõem cerca de 65% da composição do OC. A composição dos AG do óleo de coco segundo a legislação nacional é demonstrada no Quadro 1, segundo a Instrução normativa 87 publicada pela ANVISA em 2021.

**Quadro 1.** Composição dos ácidos graxos do óleo de coco (IN 87/2021).

Ácido graxo	Nome do ácido Graxo	Composição
C6:0	Ácido caprílico	ND - 0,7
C8:0	ácido cáprico	4,6 - 10,0
C10:0	ácido cáprico	5,0 - 8,0

C12:0	ácido láurico	45,1 - 53,2
C14:0	ácido mirístico	16,8 - 21,0
C16:0	ácido palmítico	7,5 - 10,2
C18:0	ácido esteárico	2,0 - 4,0
C18:1	ácido oleico	5,0 - 10,0
C18:2	ácido linoléico	1,0 - 2,5
C18:3	ácido linolênico	ND - 0,2
C20:0	ácido araquídico	ND - 0,2
C20:1	ácido Eicosanóico	ND - 0,2

ND: quantidade igual ou menor do que 0,05%.  
Fonte: BRASIL, 2021a.

## 4. Aplicações fisiológicas do óleo coco

### 4.1. Obesidade

A Organização Mundial da Saúde (OMS) caracteriza obesidade e sobrepeso como acúmulo anormal ou excessivo de gordura no organismo, avaliado pelo Índice de Massa Corporal (IMC). Indivíduos considerados obesos apresentam IMC maior ou igual a 30kg/m<sup>2</sup>. IMC entre 25kg/m<sup>2</sup> e 29,9kg/m<sup>2</sup> é diagnóstico de sobrepeso (OMS, 2016).

A obesidade e o sobrepeso são considerados problemas mundiais e podem resultar em consequências graves, elevando o risco de morbidade e reduzindo a expectativa de vida (CERCATO; FONSECA, 2019). A obesidade é considerada fator de risco para doenças crônicas, como as cardiovasculares, diabetes e condições associadas (OMS, 2016). Segundo pesquisa divulgada pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) em 2019, 26% dos adultos brasileiros (20 anos ou mais) se encontravam obesos, enquanto o sobrepeso foi observado em 61,7% da população. Quando comparada aos anos anteriores, esta taxa encontra-se em ascensão (IBGE, 2019).

A obesidade se desenvolve mediante ingestão calórica superior à necessária para a manutenção das atividades metabólicas. Calorias ingeridas em excesso podem ser convertidas em gorduras e armazenadas em tecido

adiposo, resultado do balanço energético positivo (NELSON, COX, 2014; OMS, 2016).

Os lipídios são considerados um dos grandes responsáveis por este balanço energético positivo, pois estão presentes em aproximadamente 40% da ingestão de energia. Dentre os lipídios, destaca-se a concentração dos triglicerídeos. Assim, estratégias alimentares que auxiliam e previnem o acúmulo de gordura corporal são relevantes (HILL, *et al.* 1989).

Os TCM, presentes em alta concentração no óleo de coco, estão em evidência nas dietas popularmente saudáveis. Estes AGs apresentam metabolismo diferenciado quando comparados aos triglicerídeos de cadeia longa, postulando-se que resultam em menor acúmulo de gordura no tecido adiposo (VALENTE, 2017; FERNANDO *et al.*, 2015).

O metabolismo converte os AGCM em energia para combustível energético, utilizado nas funções essenciais de órgãos e músculos, evitando o armazenamento como gordura. A energia produzida a partir do consumo de AGCM compreende 34,7 kJ/g (8,3 kcal/g), nível inferior aos obtidos de AGs poli-insaturados de cadeia longa (FERNANDO *et al.*, 2015). Acredita-se que os AGCM sejam capazes de aumentar o gasto energético e reduzir o apetite, atuando na redução de gordura corporal e manutenção do perfil metabólico (VALENTE, 2017).

Em exercícios prolongados de intensidade leve ou moderada, os AGs são utilizados como fonte de energia. A utilização pelo músculo, depende da mobilização, transporte pela corrente sanguínea, interiorização nas células e oxidação nas mitocôndrias (PRESTES *et al.* 2006).

A lipólise é o processo da conversão de triglicerídeo em AGs e glicerol, resultando na disponibilização dos AGs para os tecidos do organismo, como fígado, tecido adiposo e músculo esquelético. A utilização dos AGs provindos do tecido adiposo depende da hidrólise dos triacilgliceróis nos adipócitos, metabolismo controlado mediante estimulação de enzimas, como a lipase hormônio sensível, principal enzima do processo de lipólise. (PRESTES *et al.* 2006).

A prática de exercício físico associada à ingestão de OC pode resultar em menor concentração de gordura corporal e potencial aumento de proteínas

musculares, aumentando a oxidação de AGs e estimulando a enzima lipase hormônio sensível (SOUZA *et al.*, 2020; ASSUNÇÃO *et al.*, 2009).

A ação do OC no controle do apetite e metabolismo energético foi avaliada em um grupo de 42 mulheres obesas, com valor médio de IMC de  $30.8 \pm 0,5$  kg/m<sup>2</sup>. A modulação do gasto energético e da oxidação de lipídios não apresentou resultados significativos, porém os indivíduos mostraram redução da percepção subjetiva de fome, principalmente nas duas primeiras horas pós-prandiais (VALENTE, 2017).

#### **4.2. Fonte energética**

A suplementação com TCM é estudada devido ao seu potencial efeito ergogênico na performance de exercícios de alta intensidade e longa duração. Os TCM podem otimizar a utilização dos AGs livres como fonte de energia, poupando o glicogênio para a finalização das performances, elevando o desempenho (FERREIRA; BARBOSA; CEDDIA, 2003; PRESTES, 2006).

A melhora do desempenho de atividade física foi observada em estudo com a suplementação de TCM combinado à carboidratos, porém as reservas de glicogênio não sofreram modificações. Os resultados sugerem a necessidade de mais estudos em relação ao uso de TCM como fonte energética (FERREIRA; BARBOSA; CEDDIA, 2003).

#### **4.3. Uso Tópico**

O uso tópico do OC é avaliado mediante prevenção e tratamento de dermatite atópica e cárie dentária. Estudos demonstram que produtos capilares formulados com OC possivelmente previnem a diminuição de proteínas capilares, durante o processo de limpeza e exposição a raios solares ultravioleta (CASTRO *et al.*, 2019).

A cárie dentária é etiologicamente multifatorial. Dieta, morfologia dentária, micro-organismos presentes, bem como sua capacidade de colonização e formar placa estão envolvidos no processo de formação. O uso de OC em contato com a cavidade oral apresentou-se eficaz, em comparação com a clorexidina, diminuindo os índices de placas gengivais após 7, 15 e 30 dias em um estudo prospectivo de intervenção. Esses efeitos podem, em parte,

ocorrer devido à alta concentração de ácido láurico e, conseqüentemente, por sua ação antimicrobiana (WALLACE, 2019).

Produtos de limpeza pré e pós-lavagem capilar formulados com OC apresentaram resultados positivos quando comparados aos adicionados de óleos de girassol e mineral. O ácido láurico, AG presente no OC, apresenta afinidade pelas proteínas capilares, sendo absorvido nos fios e, por sua vez, reveste-os e impede a penetração da água (RELE, MOHILE, 2003). No entanto, mais estudos são necessários para confirmar esse efeito protetor provido pelo OC (CASTRO *et al.*, 2019).

No tratamento e prevenção de dermatite e úlceras por pressão, o OC se mostrou capaz de produzir uma barreira de proteção nas membranas celulares da pele e amenizar os processos inflamatórios. Quando combinado aos AG essenciais, o OC atua na modulação do sistema imune, resultando em benefícios nas membranas celulares da pele (FERREIRA *et al.*, 2012).

#### 4.4. Ação antimicrobiana

A monolaurina, éster glicerol proveniente do ácido láurico, possui ação bactericida sobre *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium terrae*, *Bacillus anthracis* Sterne, *Helicobacter pylori* e outras bactérias. O efeito da monolaurina *in vitro* possivelmente ocorre devido a produção de espécies reativas ao oxigênio, resultando em dano à membrana celular da bactéria. A ação bactericida *in vivo* ainda não está evidenciada (SANKARARAMAN; SFERRA, 2018).

A carga fúngica das fezes de 12 bebês prematuros, portadores de colonização de *Candida albicans*, foi avaliada após a suplementação das fórmulas infantis com OC. O estudo demonstrou redução significativa na carga fúngica. Estudos *in vitro* demonstraram que a incubação de *C. albicans* na presença de TCM resulta no rompimento da membrana plasmática fúngica e morte celular. Além disso, houve redução na formação de hifas, adesão e formação de biofilmes (ARSENAULT *et al.*, 2019).

O OC se mostrou eficaz contra vírus envoltos de lipídios, como vírus *visna*, CMV, vírus *Epstein-Barr*, *influenza*, vírus pneumo e vírus da hepatite C. AGCM provindo do óleo de coco pode influenciar a permeabilidade das membranas lipoproteicas, interferindo na formação e maturação do vírus.

Acredita-se que o OC pode servir como alternativa de baixo custo para o controle de infecções virais (DEBMANDAL, MANDAL, 2011).

#### 4.5. Aspectos Cognitivos em Idosos

A Doença de Alzheimer (DA) é multifatorial e heterogênea, sendo a causa mais comum de demência. O comprometimento cognitivo e diminuição progressiva da memória são características principais da enfermidade, resultando em alterações de personalidade e desorientação. Acredita-se que a inflamação crônica e o aumento do estresse oxidativo sejam fatores de risco no desenvolvimento de DA (RUSEK *et al.*, 2019; GHANI *et al.*, 2018).

Os TCM podem desempenhar melhora na cognição em indivíduos com esta disfunção, minimizando o desenvolvimento da doença. As propriedades antioxidantes do OC produzem corpos cetônicos, utilizados como fonte alternativa de energia (HEWLINGS, 2020). Outro possível mecanismo resulta da ação dos compostos fenólicos presentes no OC, minimizando a agregação do peptídeo amilóide- $\beta$  e, potencialmente, inibindo uma etapa fundamental na patogênese da DA (SANKARARAMAN; SFERRA, 2018).

Em ensaio clínico randomizado, 38 idosos foram suplementados com TCM combinados à L-leucina e vitamina D, durante 3 meses. A função cognitiva dos idosos apresentou melhora expressiva, embora o mecanismo ainda não esteja esclarecido (SOUZA, *et al.*, 2020).

#### 4.6. Efeito Cardioprotetor e Dislipidemia

A dislipidemia é uma doença metabólica crônica, resultante de alterações das concentrações séricas de ésteres de colesterol. As características principais da dislipidemia são níveis elevados de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e concentração menores de lipoproteína de alta densidade (HDL). Assim como a hipertensão, também é um dos fatores de risco para ocorrência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. O espessamento e a redução da elasticidade das paredes das artérias caracterizam a aterosclerose, importante doença cerebrovascular. Infarto agudo do miocárdio, doença isquêmica do coração e acidente vascular cerebral (AVC) são condições que podem ser desenvolvidas em casos graves de dislipidemia (BRASIL, 2011; JI *et al.*, 2019).

O aumento da mortalidade causada por doenças cardíacas vasculares está associado ao aumento de LDL circulante. As gorduras saturadas e os AGs *trans* podem aumentar os níveis de LDL. Por outro lado, o ácido láurico pode aumentar os níveis de HDL por mecanismos não esclarecidos. Concentrações elevadas de HDL estão associadas a um menor risco de infarto (SANKARARAMAN; SFERRA, 2018).

Os TCM provindos do OC são absorvidos no intestino, transportados ao fígado via sistema porta e rapidamente metabolizado em energia. Estudos mostram que a suplementação com OC foi capaz de aumentar os níveis de HDL e reduzir os níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Polifenóis do OC impediram a oxidação *in vitro* de LDL, produzindo um possível efeito cardioprotetor (DEBMANDAL; MANDAL, 2011; SANTOS, *et al.* 2019).

Estudos de 2018 a 2019, com intervenção de OC, foram avaliados em uma revisão sistemática. A análise demonstrou aumento das concentrações de HDL, porém também houve aumento de LDL e triglicerídeos séricos em alguns casos, sugerindo cautela na suplementação (SANTOS, *et al.*, 2019).

Outra revisão sistemática realizada por Duarte *et al.* (2019), alega que a utilização de OC é preferível ao de gordura sólida com altas concentrações de AGs *trans*. Por sua vez, o ácido láurico apresenta elevações na concentração de HDL quando comparados ao ácido mirístico e palmítico, porém elevando também a concentração de LDL. Os resultados encontrados nas pesquisas demonstram a necessidade de maiores estudos para que se evidencie a influência do OC sobre a dislipidemia.

#### **4.7. Outros possíveis benefícios do óleo de coco**

Estudo avaliou ratos machos alimentados com OC, copra e amendoim por um período de 45 dias. O OC demonstrou resultados positivos quanto a ação antioxidante, impedindo a peroxidação de lipídios tanto *in vitro* quanto *in vivo* (NEVIN, RAJAMOHAN, 2006).

O OC pode ser utilizado para diminuir efeitos tóxicos, ocasionados por envenenamento mineral, por meio do seu efeito eletrolítico, reduzindo o pico de concentração sanguínea (DEBMANDAL; MANDAL, 2011).

Os TCM, quando administrados em dietas enterais em pós-operatório, podem reduzir o risco de infecções e complicações no trato gastrointestinal, por modular a formação de eicosanoides anti-inflamatórios e auxiliar no metabolismo de lipídios. Além disso, podem diminuir riscos do desenvolvimento de problemas renais (BUENO, 2008).

## 5. Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## 6. Referências

ABRAN Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro. **Posicionamento oficial da Associação Brasileira de Nutrologia a respeito da prescrição de óleo de coco 2017.** Disponível em: <<https://socgastro.org.br/novo/2017/03/posicionamento-oficial-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-a-respeito-da-prescricao-de-oleo-de-coco/>>. Acesso em 27 de jul. 2021.

ARSENAUL, A. B. *et al.* Dietary Supplementation with Medium-Chain Triglycerides Reduces *Candida* Gastrointestinal Colonization in Preterm Infants. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 38, n. 2, p. 164-168, 2019. DOI: 10.1097/INF.0000000000002042.

ASSUNÇÃO, M. L. *et al.* Effects of Dietary Coconut Oil on the Biochemical and Anthropometric Profiles of Women Presenting Abdominal Obesity. **Lipids**, v. 44, p. 593–601, 2009. DOI: 10.1007/s11745-009-3306-6.

AZEVEDO, W. M. *et al.* Physicochemical characterization, fatty acid profile, antioxidant activity and antibacterial potential of cacay oil, coconut oil and cacay butter. **Plos One**, v. 15 n4 p.1-11, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0232224.

BENJAMIN, N.; QUISPE, P.; CASTRO, S. S. Microencapsulação de óleo de coco virgem por spray. **Brazilian Journal of Development**. v.6, p.1510-1529, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n1-103.

BRASIL, A. Instrução normativa - IN N° 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2018, n. 2, 2018.

BRASIL, A. Instrução Normativa - IN N° 87, DE 15 de março DE 2021. Estabelece a lista de espécies vegetais autorizadas, as designações, a composição de ácidos graxos e os valores máximos de acidez e de índice de peróxidos para óleos e gorduras vegetais. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2021, p. 6, 2021a.

BRASIL, A. Resolução RDC N° 481, de 15 de março de 2021. Dispõe sobre os requisitos de identidade, composição de ácidos graxos, qualidade e rotulagem dos óleos e gorduras vegetais. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2021, p. 249, 2021. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-481-de-15-de-marco-de-2021-309012789>>. Acesso: 20 jul. 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Dislipidemia. Saúde e Economia, Brasília, 2011. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/regulamentacao/boletim-saude-e-economia-no-6.pdf>>. Acesso em: 28 de jul. 2021.

BUENO, L. Efeito do triglicerídeo de cadeia média, fibra e cálcio na disponibilidade de ferro, magnésio e zinco em uma formulação de alimentação enteral com otimização conjunta para os três minerais. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 28, n.1, p.125-134, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/cta/a/yGwd6kTK4Hp5D74ydwYnjcN/?lang=pt>>. Acesso em: 27 de jul. 2021.

CASSANI, R. *et al.* I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n.1, p.1-40, 2013. DOI: 10.1590/S0066-782X2013000900001.

CASTELO-BRANCO, V. N.; TORRES, A. G. Capacidade antioxidante total de óleos vegetais comestíveis: Determinantes químicos e sua relação com a qualidade dos óleos. **Revista de Nutrição**, v. 24, n. 1, p. 173-187, 2011. DOI: 10.1590/S1415-52732011000100017.

CASTRO, K. P. T. *et al.* Formulação e elaboração de um produto xampu-condicionador de base orgânica na forma sólida. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n.12, p. 29575–29587, 2019.

CERCATO, C.; FONSECA, F. A. Cardiovascular risk and obesity. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, p. 1–15, 2019. Disponível em: <<https://dmsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13098-019-0468-0.pdf>>. Acesso em: 28 de jul. 2021.

CHAN, E, ELEVITCH; C.R. Cocos nucifera (coconut), In: Elevitch Species Profiles for Pacific Island Agroforestry. Permanent, 2006 Disponível em: <<http://www.traditionaltree.org>>. Acesso em: 29 de jul. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS (CFN-Brasil). Recomendação CFN N° 002. Brasília, 2015. Disponível em: <[https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2015/07/Recomendacao\\_sobre\\_oleos-de-coco\\_e-de-canola-002.pdf](https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2015/07/Recomendacao_sobre_oleos-de-coco_e-de-canola-002.pdf)>. Acesso em: 24 de jul. 2021.

DEBMANDAL, M.; MANDAL, S. Coconut (*Cocos nucifera* L.: *Arecaceae*): In health promotion and disease prevention. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 4, n.3, p. 241–247, 2011. DOI: 10.1016/S1995-7645(11)60078-3.

DUARTE C., *et al.* Uso culinário de óleos e gorduras fontes de ácidos graxos saturados e perfil lipídico: revisão sistemática. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 2525-8761, p. 18100–18125, 2019.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA (EMBRAPA), Produção e Comercialização de Coco no Brasil Frente ao comércio Internacional - Panorama 2014.

EMBRAPA EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. **Coco: o produtor pergunta, a Embrapa responde**. Brasília DF. 2018. Disponível em:<<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/192950/1/500-PERGUNTAS-Coco-ed-01-2018.pdf>>.

FERREIRA A.M.D, BARBOSA P.E.B., CEDDIA, R.B. A influência da suplementação de triglicerídeos de cadeia média no desempenho em exercícios de ultra resistência. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, p. 413–419, 2003.

FERREIRA, H. *et al.* Effects of Dietary Coconut Oil on the Biochemical and Anthropometric Profiles of Women Presenting Abdominal Obesity. **Lipids**, v. 44, p. 593-601, 2009.

FERREIRA, M. *et al.* De Feridas: Uma Revisão Integrativa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 3, p. 752-760, 2012.

FERNANDO, W.M.A.D.B. *et al.* The role of dietary coconut for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: potential mechanisms of action British Journal of Nutrition. **British Journal of Nutrition**, v. 114, p. 1–14, 2015. DOI: 10.1017/S0007114515001452.

FDA. U.S. Food and Drug Administration, **Dietary Supplement Products and Ingredients**. 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/food/dietary-supplements/dietary-supplement-products-ingredients>>. Acesso em: 13 jul. 2021.

GHANI, N. A. A. *et al.* Physicochemical properties, antioxidant capacities, and metal contents of virgin coconut oil produced by wet and dry processes. **Food Science and Nutrition**, v. 6, n. 5, p. 1298–1306, 2018. DOI: 10.1002/fsn3.671.

HEWLINGS, S. Coconuts and health: Different chain lengths of saturated fats require different consideration. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 7, n. 4, p. 1–15, 2020. DOI: 10.3390/jcdd7040059.

HILL J.O. *et al.* Thermogenesis in humans during overfeeding with medium-chain triglycerides. **Metabolism**, v. 38, n. 7, 1989. DOI: 10.1016/0026-0495(89)90101-7.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Obesidade**. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019>>. Acesso em: 26 de jul. 2021.

Jl, X. *et al.* Biomedicine & Pharmacotherapy Bioactive compounds from herbal medicines to manage dyslipidemia. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 18, n. 4, p.109338, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109338>.

ŁOŚ-RYCHARSKA, E.; KIERASZEWICZ, Z.; CZERWIONKA-SZAFLARSKA, M. Medium chain triglycerides (MCT) formulas in paediatric and allergological practice. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 4, 2016. DOI: 10.5114/pg.2016.61374.

MARTEN, B.; PFEUFFER, M.; SCHREZENMEIR, J. Medium-chain triglycerides. **International Dairy Journal**, v. 16, p.1374–1382, 2006. DOI: 10.1016/j.idairyj.2006.06.015.

NELSON, D. L. COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6ª edição ed. Artmed, Porto Alegre RS. 2014.

NEVIN, K. G.; RAJAMOHAN, T. Virgin coconut oil supplemented diet increases the antioxidant status in rats. **Food Chemistry**, v. 99, n. 2. p.260-266, 2006. DOI: 10.1016/j.foodchem.2005.06.056.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Obesity**. 2016. Disponível em:<[https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)>. Acesso em: 20 de jul. 2021.

PINHO, A. P. S. SOUZA, A.F. Extração e caracterização do óleo de coco (*Cocos nucifera* L.). **Perspectivas online**, v. 8, p. 9-18, 2018. DOI: 10.25242/886882620181241.

PRESTES, J. *et al.* Metabolismo Lipídico: suplementação e performance humana. **Saúde em Revista**, 2006. Piracicaba, 8(18): 49-54. Disponível em: <<https://docero.com.br/doc/s851s5n>>. Acesso em: 25 de julho/2021.

RELE, A. S.; MOHILE, R. B. Effect of mineral oil, sunflower oil and coconut oil on prevention of hair damage. **Journal of Cosmetic Science**, v. 192, n. 4, p. 175-192, 2003.

RUSEK, M.; *et al.* Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3892, p. 1-19, 2019. DOI: 10.3390/ijms20163892.

SANKARARAMAN, S.; SFERRA, T.J. Are We Going Nuts on Coconut Oil? **Current Nutrition Reports**, v. 7, n. 3, p.107-115, 2018. DOI: 10.1007/s13668-018-0230-5.

SANTOS, J. C. O. Thermal Characterization of the favelone Oil. **Journal of Food Technology**, v. 5, p. 77-78, 2017.

SANTOS, H. O. *et al.* Progress in Cardiovascular Diseases Coconut oil intake and its effects on the cardiometabolic profile - A structured literature review. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 62, n. 5, p. 436-443, 2019.

SOUZA, I. C. *et al.* The effect of aerobic exercise on randomized rats supplemented with extra. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 5, p. 27795-27806, 2020. DOI: DOI:10.34117/bjdv6n5-286.

VALENTE, F. X. Efeitos do consumo do óleo de coco virgem no controle da obesidade e de marcadores cardiometabólicos em mulheres. Tese de doutorado. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa, 2017.

VALERIUS, G.; *et al.* Utilização do óleo de coco na redução de peso e circunferência abdominal em praticantes de atividade física de uma academia de um município no norte do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v.12, p. 1036-1042, 2018.

WALLACE, T. C. Health Effects of Coconut Oil - A Narrative Review of Current Evidence. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 97-107, 2019.

WANG, Y. *et al.* Medium Chain Triglycerides enhances exercise endurance through the increased mitochondrial biogenesis and metabolism. **Plos One**, v. 12, n. 2 p. 1-11, 2018.

## **Autores**

Keli Daiane Camargo Rocha, Marcela Santos Ferreira, Carlos Eduardo Rocha Garcia

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná. Av. Prefeito Lothário Meissner, 632 - Jardim Botânico, 80210-170, Curitiba, Brasil.

\* Autor para correspondência: [carlos.garcia@ufpr.br](mailto:carlos.garcia@ufpr.br)

---

## Benefícios dos compostos bioativos encontrados em resíduos agroindustriais utilizados na alimentação animal

Bruna Nichelle Lucas, Andressa Inês Schu, Flávia Michelon Dalla Nora

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c9>

### Resumo

A demanda industrial tem gerado em todo o mundo, milhões de toneladas de resíduos de produção, cerca de 394,2 milhões de toneladas de descarte de frutas e hortaliças são gerados pelos principais países produtores, China, Índia e Brasil. Contudo, estes resíduos são considerados subprodutos agroindustriais que apresentam elevada concentração de compostos bioativos, podendo ser aplicados na alimentação animal. Para isso, indústrias tem realizado a aplicação destes resíduos na ração de bovinos, suínos e aves, no intuito de aumentar a saúde dos animais, melhorar a qualidade do produto final, como também, reduzir o impacto ambiental, pela redução de emissores de metano além de, baixo custo na alimentação. Os resíduos agroindustriais mais utilizados como alternativa na nutrição animal são cascas de frutas e hortaliças e sementes. Isso se deve em virtude de conterem compostos bioativos, como tocoferóis, carotenos, polifenóis, entre outros, que são importantes por promoverem uma melhor qualidade da carne e, visando também, uma alimentação saudável e que atendam os padrões de bem-estar animal. Neste contexto, os consumidores têm preferido adquirir produtos com propósitos de origens mais naturais e que proporcionem benefícios a saúde, intensificando a busca das indústrias em procurar métodos para retardar a oxidação lipídica, através do uso de antioxidantes naturais na alimentação animal para evitar uma posterior manipulação na carne. Desta forma, o presente estudo visa fazer uma revisão da literatura a fim de abordar as aplicações atuais dos resíduos agroindustriais e importância da utilização dos compostos bioativos nas rações de suplementação animal.

**Palavras-chave:** reaproveitamento de resíduo agroindustrial, sustentabilidade, ração animal, qualidade da carne.

## 1. Introdução

O crescimento populacional tem se destacado na exigência de alimentos, causando aumento na oferta e demanda da disponibilidade de alimentos atendendo às necessidades sociais (GUAUR *et al.*, 2020). Para isso, a indústria alimentícia, afim de atender as expectativas e desejos dos consumidores, promove o aumento na produção de alimentos e conseqüentemente um aumento na geração de resíduos, causando um grande desafio ambiental (NOBRE *et al.*, 2020). Os resíduos industriais são considerados “descartes” do processamento de matérias primas da indústria alimentícia, causando problemas de poluição ambiental e perda de nutrientes. Cerca de 1,3 bilhão de toneladas de resíduos agroindustriais são gerados anualmente e por serem considerados grande fonte de nutrientes podem promover o crescimento de microrganismos patogênicos no solo se o descarte for inadequado e não tratado (BHARATHIRAJA *et al.*, 2017; RAVINDRAN *et al.*, 2018).

Os resíduos agroindustriais, são obtidos principalmente através do processamento de cereais, frutas e hortaliças, resíduos animais, carnes, aves e laticínios (GUAUR, *et al.*, 2020). A fração orgânica, que inclui cascas de frutas e vegetais, sementes, bagaço de frutas, folhas secas, talos, entre outros, apresenta uma gama de compostos químicos de interesse, como os compostos bioativos. Os subprodutos obtidos de processos vegetais e frutíferos apresentam uma gama de compostos bioativos como polifenóis, carotenos, tocoferóis e flavonoides, podendo ser considerados uma fonte para alimentos de animais, promovendo saúde e melhor desempenho produtivo (CASTILLO *et al.*, 2013; KALOGEROPOULOS *et al.*, 2012).

A inclusão de subprodutos agroindustriais, como ração, na alimentação animal de ruminantes, tem se tornado de grande interesse por pesquisadores em todo o mundo, a fim de, reduzir custos na alimentação, como também reduzir o alto índice de poluentes, através da redução nos descartes de lixos orgânicos, redução na emissão de metano obtido da produção pecuarista, reduzindo assim os impactos ambientais (SASU-BOAKYE, CEDERBERG & WIRSENIUS, 2014; STEFANELLO *et al.*, 2018). Além disso, os subprodutos são considerados alimentos funcionais devido ao seu elevado conteúdo de compostos bioativos que promovem qualidade dos produtos animais, como

também benefícios a saúde do consumidor, no intuito de minimizar a utilização de produtos sintéticos na conservação dos alimentos de origem animal, como também, promover o bem-estar animal (CASTILLO *et al.*, 2013).

A nutrição animal está relacionada com a composição da produção pecuarista, incluindo a segurança alimentar a qualidade dos produtos animais (MAKKAR, 2016). A introdução de subprodutos na dieta animal pode alterar a composição de ácidos graxos, estabilidade de vida de prateleira, como também, as características sensoriais da carne (ANDERSEN *et al.*, 2005). Desta forma, torna-se de grande importância avaliar a proporção nutricional, entre ração e resíduo, da alimentação de bovinos, ovinos, suínos e aves, para potencializar a sustentabilidade ambiental da carne sem comprometer os atributos de qualidade e aceitação do consumidor de carne e que, agreguem valor e não comprometam o desempenho produtivo, como ganho de peso, menor idade de abate e qualidade da carcaça (SALAMI, *et al.*, 2019; CORREDDU *et al.*, 2020).

Neste sentido, recentemente, há diversos estudos que reportam a suplementação alimentar animal com a utilização de resíduos agroindustriais ricos em compostos bioativos, dentre os quais destacam-se o impacto da suplementação alimentar com goiaba na qualidade da carne de cordeiros (NOBRE *et al.*, 2020), efeito da suplementação de subprodutos agroindustriais nas características nutricionais, fermentação ruminal e produção de metano (MARCOS *et al.*, 2020), uso de polpa de laranja desidratada na dieta de cabras leiteiras, avaliando o efeito sobre a produção e composição do leite e desempenho no crescimento e qualidade da carcaça (BHATT *et al.*, 2020), bagaço de uva e seus efeitos na qualidade da carne de cordeiro (MARTINS *et al.*, 2021), dentre outros. Nestes estudos os autores relatam resultados satisfatórios com a introdução dos resíduos agroindustriais na dieta animal, por promoverem uma melhor qualidade da carne sem alterações nas características sensoriais.

Portanto, o objetivo deste trabalho foi relatar as inovações e os benefícios dos compostos bioativos presentes nos resíduos agroindustriais utilizados na alimentação animal. Para isso, uma revisão da literatura foi realizada de forma sistemática, buscando descrever as fontes de resíduos agroindustriais, como também, a função dos compostos bioativos na

alimentação animal, e sua ação nas características sensoriais e de qualidade da carne.

O presente estudo obteve dados provenientes da metodologia de revisão da literatura, com pesquisas de artigos através da base de estudos Science Direct e do Google Acadêmico. O levantamento dos artigos foi realizado no período compreendido entre maio a agosto de 2021, pesquisando as palavras “*meat agroindustrial residue bioactive compounds food*” e “*agro-industrial residues in animal supplementation*”, na aba de pesquisa avançada, resultando na localização de um total de 91 artigos científicos, selecionando as publicações realizadas entre 2018 a 2021.

Desta forma, o presente trabalho caracteriza-se como uma revisão da literatura de carácter descritivo, no qual utilizou-se meios de pesquisa de artigos, trabalhos acadêmicos e livros didáticos.

## **2. Desenvolvimento**

A atividade industrial gera milhões de toneladas de resíduos agroindustriais, como por exemplo a produção de frutas, a qual atingiu 865,7 milhões de toneladas em 2017, sendo um dos maiores produtores são China, Índia e Brasil (RAVINDRAN *et al.*, 2018). Os resíduos podem ser provenientes de diversas etapas de processamento, incluindo produção, colheita, manuseio, processamento, armazenamento e distribuição (SHARMA, GAUR & KIM, 2019). A coleta insuficiente e o descarte inadequado destes resíduos causam impactos ambientais, relacionados principalmente com poluição ambiental, aumento do volume de lixo e aumento na emissão de gases tóxicos (VODNAR *et al.*, 2017). Os subprodutos obtidos das indústrias de frutas e hortaliças apresentam grande interesse por apresentarem relativo baixo custo e estarem disponíveis em grande quantidade, além de serem abundantes em compostos bioativos de interesse, servindo como uma excelente fonte nutricional para animais de corte, apresentando efeitos positivos na saúde e desempenho produtivo (FIGUEROLA *et al.*, 2005; CORREDDU *et al.*, 2020).

Neste contexto, o interesse e a preferência dos consumidores por alimentos naturais e que proporcionem benefícios para a saúde tem intensificado a busca por metodologias que possibilitam a obtenção de produtos que proporcionem a manutenção e/ou melhora da saúde. Sendo

assim, na área de tecnologia de alimentos, um dos campos que têm ganho bastante atenção está relacionada com a redução da oxidação lipídica em alimentos, o que pode ser alcançada através da utilização de antioxidantes naturais, o que é considerada uma alternativa adequada quando pensamos em nutrição animal. Estas alternativas afetam positivamente a sustentabilidade ambiental, podendo levar a incentivos de políticas globais para a utilização de subprodutos agroindustriais (CASTILLO *et al.*, 2013; SANTANA FILHO, *et al.*, 2016).

Desta forma, a inclusão de subprodutos agroindustriais como fonte de nutrientes na suplementação alimentar animal representa uma das formas de valorização dos resíduos. O uso de compostos bioativos (por exemplo os compostos fenólicos) apresenta aspectos positivos na nutrição animal, devido a isso há um crescente interesse na utilização de subprodutos ricos em bioativos como ingredientes dietéticos em rações de animais (MIN *et al.*, 2003; CASTRICA *et al.*, 2019).

Os compostos fenólicos são considerados metabólitos secundários de plantas, produzidos através dos mecanismos de defesa em condições de estresse, tais como ferimentos, infecções, luz ultravioleta ou mesmo incidência solar excessiva (COSTA *et al.*, 2015). Os compostos fenólicos estão presentes nos vegetais na forma livre ou ligados a açúcares (glicosídeos) e proteínas (MUCHUWETI *et al.*, 2007). As principais fontes destes compostos são frutas cítricas, como limão, laranja e tangerina, além de outras frutas como mirtilo, uva, ameixa, amora, entre outras. Existem em geral, cerca de 8000 compostos fenólicos identificados, dentre eles, destacam-se os flavonoides, ácidos fenólicos, taninos, tocoferóis e antocianinas (QUIDEAU *et al.*, 2011). Além da contribuição para as propriedades sensoriais como cor, odor, sabor amargo ou adstringência, os compostos fenólicos também contribuem para a estabilidade oxidativa dos alimentos, além de apresentarem diversas funções biológicas e fisiológicas benéficas para a saúde humana (MUCHUWETI *et al.*, 2007). Essa classe de compostos se destaca pela elevada atividade antioxidante, a qual apresenta papel fundamental na redução da oxidação lipídica em tecido vegetal e animal, resultando no aumento da qualidade nos alimentos (CASTRICA *et al.*, 2019; QUIDEAU *et al.*, 2011).

Diversos subprodutos agroindustriais ricos em compostos bioativos utilizados na suplementação alimentar de animais contêm compostos fenólicos, os quais são mostrados na tabela 1. É possível observar que a concentração destes compostos em cada subproduto varia de acordo com os processos da matéria prima. A utilização dos subprodutos agroindustriais está inerente a vantagens como substituição de alimentos tradicionais, possibilitando redução de custos na alimentação, aumento na eficiência alimentar, flexibilidade de formulações das dietas, pela disponibilidade de diversidade alimentos, porém deve-se levar em consideração a sazonalidade e distribuição adequada de nutrientes SALAMI, *et al.*, 2019; HALMEMIES *et al.*, 2018).

**Tabela 1.** Alimentos industrializados e seus respectivos subprodutos agroindustriais utilizados na alimentação animal, com principais compostos bioativos encontrados.

<b>Alimento industrializado</b>	<b>Subproduto</b>	<b>Compostos Bioativos</b>	<b>Referências</b>
Fruta Cítrica	Casca de Laranja	ácido gálico, catequinas, quercetina, <i>kaempferol</i>	(OZTURK, PARKINSON & GONZALEZ, 2018)
Uva	Bagaço de uva	antocianinas, taninos, catequinas, ácido gálico	(NUDDA <i>et al.</i> , 2019; ALONSO <i>et al.</i> , 2002)
	Talo de uva	flavonoides, taninos	
	Sementes de uva	taninos, catequinas, ácido gálico, ácido cafeico e ácidos ferúlicos	
Mirtilo	Frutos inteiros esmagados sementes casca	taninos, ácidos fenólicos, flavonóides	(CORREDU <i>et al.</i> , 2019)
Azeitona	Bagaço de oliva	rutina, luteolina, quercetina, oleuropeina	(OBIED <i>et al.</i> , 2007; ABBEDDOU <i>et al.</i> , 2011)
	Água residual	oleuropeina, <i>tyrosol</i> , ácido cafeico, ácido vanílico, rutina	
	Sementes	oleuropeina, <i>tyrosol</i>	
Tomate	Bagaço de tomate	Rutina, quercetina, <i>kaempferol</i>	(NUDDA <i>et al.</i> , 2019; ABBEDDOU <i>et al.</i> , 2011)

Os compostos fenólicos adicionados nas rações animais na forma de resíduos agroindustriais são submetidos ao efeito da mastigação. Neste processo, as bactérias ruminais e o metabolismo intestinal microbiano agem antes de serem absorvidos no intestino delgado e por fim depositados nos tecidos (FRUTOS *et al.*, 2004). Quando os compostos são ingeridos, podem ser hidrolisados, despolimerizados ou convertidos e conjugados no intestino e no fígado, dependendo das características estruturais (VASTA *et al.*, 2019). Vale ressaltar que a utilização dos resíduos industriais ricos em bioativos apresentaram efeitos benéficos na alimentação animal, como melhoraram o desempenho dos animais devido a melhor utilização da proteína dietética, melhorar a qualidade dos alimentos derivados, devido a capacidade dos compostos fenólicos de modular a biohidrogênio (metabolismo lipídico) do rúmen de ácidos graxos poli-insaturados, melhorando a fração lipídica dos produtos cárneos através do aumento da concentração de ácidos graxos benéficos, reduzindo a biossíntese ruminal e aumentando a estabilidade oxidativa dos produtos obtidos, como também apresentar efeito benéfico a saúde humana por reduzir riscos de doenças cardiovasculares (VASTA *et al.*, 2019; TAVENDALE *et al.*, 2005). Efeitos benéficos em relação a saúde do animal também pode ser observada como a redução de parasitas intestinas (ATHANASIADOU *et al.*, 2001), melhora na resposta imune por células, redução dos processos inflamatórios (GESSNER, RINGSEIS & EDER, 2017) e melhoria no estado antioxidante dos animais (LIU, ZHOU & LI, 2013).

Outro aspecto importante é o efeito dos compostos fenólicos na capacidade de reduzir emissões de metano, diminuindo assim, o impacto ambiental (KUMAR *et al.*, 2013). Este efeito está relacionado aos taninos, em particular, devido à interação com microrganismos ruminais e pela inibição da digestão de fibras, ou seja, ocorre interações entre os metabólitos secundário presentes nos resíduos industriais e microrganismos ruminais, além da diminuição dos íons de hidrogênio devido à menor degradação alimentar (KUMAR *et al.*, 2013; PATRA & SAXENA, 2011). Porém, este efeito promove uma redução na digestibilidade dos alimentos, causando impacto na produtividade animal (PATRA & SAXENA, 2011).

O uso de subprodutos agroindustriais na alimentação animal vem sendo explorado por diversos pesquisadores. Alguns trabalhos recentemente publicados empregando esta abordagem estão demonstrados na tabela 2.

**Tabela 2.** Aplicações recentes empregando a utilização de subprodutos agroindustriais na alimentação animal.

<b>Objetivo do estudo</b>	<b>Referências</b>
Avaliar o efeito da suplementação de subprodutos agroindustriais nas características do leite de cabra leiteira, utilização de nutrientes, fermentação ruminal e produção de metano.	(MARCOS <i>et al.</i> , 2020)
Aumentar o teor de ácidos graxos essenciais em carnes de cordeiros, a partir de uma dieta baseada em linhaça e sabão de cálcio.	(BHATT <i>et al.</i> , 2020)
Uso de polpa de laranja desidratada na dieta de cabras leiteiras: efeitos sobre a produção e composição do leite e parâmetros sanguíneos de mães e desempenho de crescimento e qualidade de carcaça de cabritos.	(GUZMÁN <i>et al.</i> , 2020)
Glicerina bruta na suplementação de novilhas mestiças em pastagens tropicais.	(ALMEIDA <i>et al.</i> , 2021)
avaliar a composição físico-química da carne, bem como o perfil dos ácidos graxos após a introdução do subproduto de torta de girassol na alimentação dos animais.	(OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2019)
avaliar os efeitos da adição de biomassa de levedura na dieta de camarão <i>Macrobrachium rosenbergii</i> e no perfil bioquímico durante o ciclo produtivo.	(SOARES <i>et al.</i> , 2020)
Avaliar o potencial nos resíduos agroindustriais de brócolis na dieta de gado leiteiro.	(QUINTERO-HERRERA <i>et al.</i> , 2021)

Visando o aproveitamento de partes do pinheiro que geralmente são descartadas no lixo, como as cascas, o trabalho de Reynolds *et al.* (2020) utilizou as cascas de pinheiro moídas (PB) na alimentação de cabras de corte

para avaliar o desempenho das mesmas (REYNOLDS *et al.*, 2019). No seu experimento, 24 cabras foram submetidas a dois tratamentos para avaliar o efeito do resíduo PB rico em tanino condensado, no desenvolvimento dos animais, metabólitos sanguíneos e características de carcaça (REYNOLDS *et al.*, 2019). A dieta das cabras consistia em porções mistas de grãos compostas por 30% de feno de capim-bermuda (BGH) mais concentrado e 30% de PB mais concentrado por 55 dias. Concluiu-se com o trabalho que o uso das cascas de pinheiro moídas na alimentação dos animais não causou grandes alterações no peso corporal, no ganho médio diário, nas características da carcaça, no pH e na cor da carne se comparado com a dieta controle (REYNOLDS *et al.*, 2019). Em relação aos metabólitos sanguíneos, o plasma gama-glutamil transferase ( $P = 0,03$ ), glicose ( $P < 0,01$ ) e concentrações de Ca ( $P = 0,04$ ) foram maiores para PB do que para BGH. Nesse sentido, a dieta se mostrou satisfatória no que se refere ao desempenho dos animais e com potencial para reduzir os custos das dietas dos animais (REYNOLDS *et al.*, 2019).

Na pesquisa de Martins e colaboradores (2021) foi aplicada a silagem do bagaço de uva (GPS) na alimentação de cordeiros para substituir a silagem de milho e avaliar a qualidade da carne após o tratamento (MARTINS *et al.*, 2021). Neste trabalho, a dieta foi introduzida a 24 cordeiros machos e em 4 tratamentos com crescentes níveis de silagem de bagaço de uva. Os resultados apontaram que o uso da GPS auxiliou na produção de uma carne com maior teor de lipídios totais, maior participação de ácidos graxos poli-insaturados e maior estabilidade oxidativa, e não apresentou alterações sensoriais na carne (MARTINS *et al.*, 2021). Nesse sentido, o incremento da silagem de bagaço de uva na dieta de cordeiros mostrou resultados satisfatório na qualidade da carne, bem como pode ser considerada é uma boa forma de destino dos resíduos de indústrias e agroindústrias que beneficiam uva (MARTINS *et al.*, 2021).

O uso do extrato de raiz de alcaçuz na dieta de coelhos e na carne dos animais foi avaliado em um experimento com 56 coelhos com as suas ninhadas (6-8 kits / litro), as quais foram divididos em quatro grupos dietéticos. O primeiro grupo recebeu dieta comercial (controle C), enquanto os demais grupos foram alimentados com dieta C suplementada com quantidade

crecente de extrato de alcaçuz: 2 g / kg (L2), 4 g / kg (L4), 6 g / kg (L6). Para as análises, 6 coelhos com 6 semanas foram selecionados para avaliar o pH do trato gastrointestinal e contagem microbiana. Após o abate as características da carcaça, da perna traseira (HL) e Carne *Longissimus lumborum* (LL) foram avaliadas (DALLE ZOTTE *et al.*, 2019). A carne picada do HL pertencente aos tratamentos dietéticos C e L6 foi dividida em duas partes cada para incorporar o extrato de alcaçuz a 0,25% (p / p), obtendo-se quatro grupos de hambúrgueres de carne: CC; CL; L6C e L6L. O pH, a cor e a contagem microbiana (TVC, coliformes e *Pseudomonas*) foram medidos nos dias 0, 3 e 6 de armazenamento refrigerado. Já a carne Carne *Longissimus lumborum* (LL) passou por uma análise sensorial para avaliar sabor, textura, odor e sabores estranhos (DALLE ZOTTE *et al.*, 2019).

Os resultados obtidos demonstraram que as bactérias aeróbias totais do conteúdo fecal aumentaram com a inclusão do extrato (DALLE ZOTTE *et al.*, 2019). Além disso, coelhos do grupo L6 apresentaram o maior peso de carcaça e maior proporção da parte intermediária da carcaça, mas em detrimento da parte traseira, em comparação aos coelhos do grupo sem tratamento. Também, o nível de inclusão na dieta de alcaçuz aumentou significativamente a proporção de gordura dissecável na carcaça resfriada (DALLE ZOTTE *et al.*, 2019). Em relação as análises sensoriais de hambúrgueres produzidos com a carne dos experimentos, não foram observadas alterações com o incremento do extrato de alcaçuz. No entanto, os hambúrgueres L6C e L6L possuíram o menor crescimento microbiano durante o armazenamento refrigerado. Ainda assim, pode-se concluir que a inclusão dietética foi mais eficaz do que a incorporação à carne como antimicrobiano em hambúrgueres cárneos. E que a combinação da suplementação com extrato de alcaçuz na dieta e na carne pode reduzir os patógenos de origem alimentar (DALLE ZOTTE *et al.*, 2019).

O trabalho realizado por Stefanello *et al* (2019) objetivou analisar as características físico-químicas da carne a vácuo de novilhos submetidos a dieta com bagaço de cervejaria (BSG) como substituto parcial da silagem de milho (CS) (STEFANELLO *et al.*, 2019). Para o experimento, vinte novilhos foram distribuídos a tratamentos com cinco repetições cada: 50% concentrado + 50% CS; + 35% CS + 15% BSG; + 25% CS + 25% BSG; e 15% CS + 35% BSG por 90 dias. Sendo o concentrado composto por farelo de arroz, farelo de trigo e

fubá de milho e suplemento mineral-vitamínico. Após os tratamentos, os animais foram abatidos e o músculo *Longissimus thoracis* foi utilizado para a condução das análises. Com base nos resultados obtidos nas análises, foi constatado que padrões como oxidação lipídica e proteica, cor e estabilidade microbiológica da carne não sofreram alterações devido a dieta, mas oscilaram ao longo do armazenamento. Nesse sentido o BSG poderia ser usado na alimentação de bovinos de corte como forragem em até 35% (base seca) sem trazer riscos a vida útil da carne (STEFANELLO *et al.*, 2019).

O trabalho desenvolvido por Nobre *et al* (2020) visou demonstrar o potencial uso de subprodutos da goiaba na fabricação de rações animais, uma vez que o resíduo é rico em proteínas, lipídios, polifenóis e vitamina C (NOBRE *et al.*, 2020). Nesse sentido, o trabalho avaliou as modificações físico-químicas e o desempenho produtivo em carnes de cordeiros submetidos ao tratamento com resíduos agroindustriais de goiaba (GAW) (NOBRE *et al.*, 2020). No experimento, 40 animais da raça Santa Inês com em média 4 meses, e em torno de 22 kg foram avaliados. Esses animais receberam uma dieta na proporção volumoso: concentrado de 50:50, visando um ganho de peso de 250 g / dia. A dieta experimental foi composta por milho moído, farelo de soja e suplemento vitamínico e mineral e o feno Tifton 85 (*Cynodon dactylon*L) foi substituído pelo GAW (NOBRE *et al.*, 2020).

Como resultado, foi observado um aumento de peso médio de 316 g / dia consumindo 1,32 kg / dia de matéria seca. Além disso, não foi constatado mudanças de pH e as perdas por cocção não foram relacionadas ao tratamento (NOBRE *et al.*, 2020). A alimentação com GAW reduziu a umidade do músculo *Longissimus lumborum* (LL) e aumentou a gordura intramuscular (devido aos ácidos graxos insaturados presentes no GAW) bem como aumentou o conteúdo de cinzas (devido ao alto teor de cinzas no GAW). Por fim, a alimentação com GAW não afetou negativamente as análises sensoriais da carne de cordeiro (odor, sabor, textura), nesse sentido o GAW pode ser acrescentado na alimentação de cordeiros em até 30% sem comprometer as características físico-químicas e sensoriais da carne (NOBRE *et al.*, 2020).

Pode-se observar de forma geral o papel benéfico do uso de subprodutos agroindustriais na suplementação alimentar animal. A população impulsiona a demanda por alimento, aumentando consequentemente a

produção industrial como também as atividades pecuaristas. Como efeito positivo deste processo produtivo, os subprodutos agroindustriais obtidos do extensivo processo industrial podem ser empregados como substituintes de rações e refeições animais, descritos como “concentrados não comestíveis humanos”. Como também, fornecem compostos bioativos que promovem efeitos benéficos para o meio ambiente, como a redução de metano, aumento do valor nutricional dos alimentos humanos de origem animal e produtividade animal, proporcionando uma maior eficácia na cadeia alimentar.

### 3. Conclusão

O uso de subprodutos agroindustriais rico em compostos bioativos na suplementação animal é considerada uma estratégia eficaz para a redução da proporção de descarte inadequada de matérias-primas utilizando-as em rações animais. Diversos aspectos positivos foram relatados, como aumento dos ácidos graxos poli-insaturados, redução da emissão de gases poluentes, melhor saúde animal, melhor qualidade da carne, como também a redução do custo alimentar. Desta forma, a valorização destes resíduos torna-se uma estratégia eficaz na redução e gestão dos resíduos, contribuindo significativamente para maior sustentabilidade ambiental aliada a qualidade dos alimentos que chegam até a mesa do consumidor.

### 4. Referências

ABBEDDOU Souheila *et al.* Modification of milk fatty acid composition by feeding forages and agro-industrial byproducts from dry areas to Awassi sheep. **Journal of Dairy Science**. v. 94, n. 9, p. 4657-68, 2011. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4154>.

ALMEIDA, V. S. Vitor *et al.* Crude glycerin in the supplementation of crossbred heifers in tropical pastures. **Animal**. v. 15, n. 2, p. 100088, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2020.100088>.

ALONSO, M. Angeles *et al.* Determination of antioxidant activity of wine byproducts and its correlation with polyphenolic content. **J Agric Food Chem**. v. 50, n. 21, p. 5832-6, 2002. <https://doi.org/10.1021/jf025683b>.

ANDERSEN, J. Henrik *et al.* Feeding and meat quality – a future approach. **Meat Science**. v.70, n. 3, p. 543-54, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2004.07.015>.

ATHANASIADOU, Spiridoula *et al.* Direct anthelmintic effects of condensed tannins towards different gastrointestinal nematodes of sheep: in vitro and in vivo studies. **Veterinary Parasitology**. v. 99, n. 3, p. 205-19, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(01\)00467-8](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(01)00467-8).

ATHANASIADOU Spiridoula, KYRIAZAKIS, Ilias, JACKSON, Frank. Can plant secondary metabolites have a role in controlling gastrointestinal nematode parasitism in small ruminants? **BSAP Occasional Publication**. v. 34, p. 197-207, 2018. <https://doi.org/10.1017/S1463981500042424>.

BHARATHIRAJA, Subramaniyan *et al.* **Production of Enzymes From Agricultural Wastes and Their Potential Industrial Applications**. In: Kim S-K, Toldrá F, editors. *Advances in Food and Nutrition Research*. 80: Academic Press; 2017. p. 125-48.

BHATT, Randhir *et al.* Dietary supplementation of extruded linseed and calcium soap for augmenting meat attributes and fatty acid profile of longissimus thoracis muscle and adipose tissue in finisher Malpura lambs. **Small Ruminant Research**. v.184, p.106062, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2020.106062>.

CASTILLO, Cristina *et al.* Effect of Supplementation with Antioxidants on the Quality of Bovine Milk and Meat Production. **The Scientific World Journal**. 2013;2013:616098. <https://doi.org/10.1155/2013/616098>.

CASTRICA, Marta *et al.* Total phenolic content and antioxidant capacity of agri-food waste and by-products. **Italian Journal of Animal Science**. v. 18, n. 1, p. 336-41, 2019. <https://doi.org/10.1080/1828051X.2018.1529544>.

CORREDDU, Fabio *et al.* Can Agro-Industrial By-Products Rich in Polyphenols be Advantageously Used in the Feeding and Nutrition of Dairy Small Ruminants? **Animals (Basel)**. v. 10, n. 1, 2020. <https://doi.org/10.3390/ani10010131>.

COSTA, C. Denise *et al.* Advances in phenolic compounds analysis of aromatic plants and their potential applications. **Trends in Food Science & Technology**. v. 45, n. 2, p. 336-54, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.06.009>.

DALLE ZOTTE, Antonella *et al.* Effect of an in-vivo and/or in-meat application of a liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) extract on fattening rabbits live performance, carcass traits and meat quality. **Animal Feed Science and Technology**. v. 260, p. 114333, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2019.114333>.

FIGUEREOLA, Fernando *et al.* Fibre concentrates from apple pomace and citrus peel as potential fibre sources for food enrichment. **Food Chemistry**. v. 91, n. 3, p. 395-401, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.04.036>.

FRUTOS, P *et al.* Review. Tannins and ruminant nutrition. **Spanish Journal of Agricultural Research**. v. 2, 2004. <https://doi.org/10.5424/sjar/2004022-73>.

GAUR, K. Vivek *et al.* Assessing the impact of industrial waste on environment and mitigation strategies: A comprehensive review. **Journal of Hazardous Materials**. v. 398, p.123019, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123019>.

GESSNER, K. Denise; RINGSEIS Robert; EDER Klaus. Potential of plant polyphenols to combat oxidative stress and inflammatory processes in farm animals. **J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)**. v. 101, n. 4, p. 605-28, 2017. <https://doi.org/10.1111/jpn.12579>.

GUZMÀN, José *et al.* Using dried orange pulp in the diet of dairy goats: effects on milk yield and composition and blood parameters of dams and growth performance and carcass quality of kids. **Animal**. v. 14, n. 10, p. 2212-20, 2020. <https://doi.org/10.1017/S1751731120000932>.

HALMEMI, Anni *et al.* Review: Alternative and novel feeds for ruminants: nutritive value, product quality and environmental aspects. **Animal**. v. 12, n. s2, p. s295-s309, 2018. <https://doi.org/10.1017/s1751731118002252>.

KALOGEROPOULOS, Nick *et al.* Bioactive phytochemicals in industrial tomatoes and their processing byproducts. **LWT - Food Science and**

**Technology.** v. 49, n. 2, p. 213-6, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2011.12.036>.

KUMAR, Sanjay *et al.* New aspects and strategies for methane mitigation from ruminants. **Applied microbiology and biotechnology.** v. 98, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5365-0>.

LIU, Huawei; Zhou Daowei; Li Ke Effects of chestnut tannins on performance and antioxidative status of transition dairy cows. **Journal of Dairy Science.** v. 96, n. 9, p. 5901-7, 2013. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-6904>.

MAKKAR, Harinder Paul Singh. State-of-the-art on detoxification of *Jatropha curcas* products aimed for use as animal and fish feed: A review. **Animal Feed Science and Technology.** V.222, p. 87-99, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2016.09.013>.

MARCOS, N. Carlos *et al.* Effects of agroindustrial by-product supplementation on dairy goat milk characteristics, nutrient utilization, ruminal fermentation, and methane production. **Journal of Dairy Science.** v. 103, n. 2, p.1472-83, 2020. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17386>.

MARTINS, Diego *et al.* Lambs fed with increasing levels of grape pomace silage: Effects on meat quality. **Small Ruminant Research.** v. 195, p. 106234, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2020.106234>.

MIN, R. Beyng *et al.* The effect of condensed tannins on the nutrition and health of ruminants fed fresh temperate forages: a review. **Animal Feed Science and Technology.** v. 106, n.1, p. 3-19, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(03\)00041-5](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(03)00041-5).

MUCHUWETI, Maud *et al.* Phenolic Composition and Antioxidant Properties of Some Spices. **American Journal of Food Technology.** v. 2, 2007. <https://doi.org/10.3923/ajft.2007.414.420>.

NOBRE, Priscila *et al.* The impact of dietary supplementation with guava (*Psidium guajava* L.) agroindustrial waste on growth performance and meat quality of lambs. **Meat Science.** v. 164, p.108105, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2020.108105>.

NUDDA, Anna *et al.* Small amounts of agro-industrial byproducts in dairy ewes diets affects milk production traits and hematological parameters. **Animal Feed Science and Technology**. v. 251, p. 76-85, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2019.02.007>.

OBIED, Hassan *et al.* Bioscreening of Australian olive mill waste extracts: biophenol content, antioxidant, antimicrobial and molluscicidal activities. **Food Chem Toxicol**. v. 45, n. 7, p.1238-48, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.01.004>.

OZTURK, Baranse *et al.* Extraction of polyphenolic antioxidants from orange peel waste using deep eutectic solvents. **Separation and Purification Technology**. v. 206, p. 1-13, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2018.05.052>.

OLIVEIRA, Vinicius *et al.* Physicochemical composition, fatty acid profile and sensory attributes of the meat of young Nellore bulls fed sunflower cake from the biodiesel industry. **Livestock Science**. v. 227, p. 97-104, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2019.07.012>.

PATRA, Amlan; SAXENA, Jyotisna Exploitation of dietary tannins to improve rumen metabolism and ruminant nutrition. **J Sci Food Agric**. v. 91, n. 1, p. 24-37, 2011. <https://doi.org/10.1002/jsfa.4152>.

QUIDEAU, Stéphane *et al.* Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 50, n. 3, p. 586-621, 2011. <https://doi.org/10.1002/anie.201000044>.

QUINTERO, Samuel *et al.* The use of broccoli agro-industrial waste in dairy cattle diet for environmental mitigation. **Cleaner Environmental Systems**. v. 2, p. 100035, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cesys.2021.100035>.

REYNOLDS, Desnatie *et al.* Influence of tannin-rich pine bark supplementation in the grain mixes for meat goats: Growth performance, blood metabolites, and carcass characteristics. **Animal Nutrition**. v. 6, n. 1, p. 85-91, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2019.09.003>.

RAVINDRAN, Rajeev *et al.* Review on Bioconversion of Agro-Industrial Wastes to Industrially Important Enzymes. **Bioengineering**. v. 5, n. 4, 2018. <https://doi.org/10.3390/bioengineering5040093>.

SALAMI, Saheed *et al.* Sustainability of feeding plant by-products: A review of the implications for ruminant meat production. **Animal Feed Science and Technology**. v. 251, n. 37-55, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2019.02.006>.

SANTANA-FILHO, Nivaldo *et al.* Physicochemical and sensory characteristics of meat from young Nellore bulls fed different levels of palm kernel cake. **J Sci Food Agric**. v. 96, n. 10, p. 3590-5, 2016. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7546>.

SASU, Yaw; CEDERBERG, Christel; WIRSENIUS Stefans. Localising livestock protein feed production and the impact on land use and greenhouse gas emissions. **Animal**. v. 8, n. 8, p. 1339-48, 2014. <https://doi.org/10.1017/S1751731114001293>.

SHARMA, Poonam *et al.* Microbial strategies for bio-transforming food waste into resources. **Bioresource Technology**. v. 299, p. 122580, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122580>.

SOARES, Mariana *et al.* Protein hydrolysates from poultry by-product and swine liver as an alternative dietary protein source for the Pacific white shrimp. **Aquaculture Reports**. v. 17, p. 100344, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2020.100344>.

STEFANELLO, Flávia *et al.* Stability of vacuum-packed meat from finishing steers fed different inclusion levels of brewer's spent grain. **Meat Science**. v. 147, p.155-61, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.09.004>.

TAVENDAL, Michael *et al.* Methane production from in vitro rumen incubations with *Lotus pedunculatus* and *Medicago sativa*, and effects of extractable condensed tannin fractions on methanogenesis. **Animal Feed Science and Technology**.123124:40319, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2005.04.037>.

VASTA, Valentina; LUCIANO Giuseppe. The effects of dietary consumption of plants secondary compounds on small ruminants' products quality. **Small**

**Ruminant Research.** v. 101, n. 1, p. 150-9, 2011.  
<https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2011.09.035>.

VASTA, Valentina *et al.* Invited review: Plant polyphenols and rumen microbiota responsible for fatty acid biohydrogenation, fiber digestion, and methane emission: Experimental evidence and methodological approaches. **Journal of Dairy Science.** v. 102, n. 5, p. 3781-804, 2019.  
<https://doi.org/10.3168/jds.2018-14985>.

VODNAR, Dan *et al.* Identification of the bioactive compounds and antioxidant, antimutagenic and antimicrobial activities of thermally processed agro-industrial waste. **Food Chemistry.** v. 231, p. 131-40, 2017.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.03.131>.

ZAMUZ, Sol *et al.* Citrullus lanatus as source of bioactive components: An up-to-date review. **Trends in Food Science & Technology.** v. 111, p. 208-22, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.03.002>.

## **Autores**

Bruna Nichelle Lucas, Andressa Inês Schu, Flávia Michelin Dalla Nora

Universidade Federal de Santa Maria Endereço: Av. Roraima, 1000, CEP 97105-900, Santa Maria/RS, Brasil.

\* Autor para correspondência: [flavia.nora@ufsm.br](mailto:flavia.nora@ufsm.br)

---

## Bioativos de plantas do cerrado na alimentação de peixes ornamentais

Claucia Aparecida Honorato, Larissa Selini Dorce, Henrique Momo Ziemniczak, Frederico Antonio Basmage Vasconcelos, Silvia Prestes dos Santos

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c10>

### Resumo

A aplicação de resíduos de frutos do cerrado na cadeia produtiva de alimentos para animais de estimação pode ser uma alternativa economicamente viável e ecologicamente aceitável. Os peixes ornamentais são animais de estimação que apresentam uma vida relativamente longa. O envelhecimento dos peixes em aquários requer uma série de cuidados para que estes possam ter qualidade de vida sendo um dos pontos primordiais o cuidado com a alimentação fornecida. O alimento para peixes senis deve ser pensando para atender além das demandas metabólicas do organismo, mas também com a inclusão de substâncias que proporcione efeitos benéficos no metabolismo. Neste contexto, a inclusão cuidadosa de compostos bioativos na alimentação podem promover respostas de bem-estar, diminuição na atividade oxidante do organismo além de influenciar na coloração dos peixes. Os peixes ornamentais apresentam uma resposta na coloração da sua pele quando alimentados com dietas contendo níveis adequados de carotenoides, principalmente quando este é de fonte natural. Embora estes co-produtos apresente características nutricionais e a presença de compostos bioativos ainda não são explorados de forma adequada para agregar valor à cadeia produtiva. Os estudos com algumas espécies de peixes ornamentais demonstram a viabilidade de utilização de alguns resíduos de fruto do cerrado, obtendo principalmente respostas na coloração e bem-estar.

**Palavras-chave:** alimentos funcionais, aquarofilia, bioativos, nutrição de peixes, peixes ornamentais.

## 1. Introdução

Algumas plantas do bioma do cerrado vêm se destacando-se como produtos para alimentação humana tais como: bacuri (*Scheelea phalerata* Mart.), bocaiúva (*Acrocomia aculeata*), guavirá (*Campomanesia adamantium*) e piqui (*Caryocar brasiliense* Camb.) (SILVA, LACERDA, *et al.*, 2008). Estes são processados para obtenção de polpa para o consumo humano. No entanto, há uma geração considerável de resíduos que podem ser aproveitados na alimentação animal pelas suas características nutricionais e atividade de compostos biológicos presentes (AYALA-ZAVALA, VEGA-VEGA, *et al.*, 2011). Estes subprodutos compostos de cascas, sementes e parte não aproveitáveis da polpa são denominados de coprodutos e apresentam maiores teores de compostos bioativos (por exemplo, fibra dietética, constituintes fenólicos e carotenóides) do que a porção comestível das frutas. Podendo desta forma ser aproveitado como corantes, aditivos texturizantes, antimicrobianos, aromatizantes e antioxidantes, no controle da oxidação de lipídios e como ingredientes alimentares funcionais.

Uma forma de agregar valor a resíduos de frutos é destinado estes a uma cadeia produtiva capaz de gerar ativos. A cadeia de nutrição de pets é uma indústria em expansão contatante e que agrega valor com facilidade uma vez que o produto final não necessariamente está atrelado a baixo custo.

## 2. Aquicultura ornamentais e a demanda por alimentos funcionais

A piscicultura ornamental vem ganhando cada vez mais destaque, devido ao grande número de espécies de peixes nessa categoria e o valor unitário elevado. Diante disso, a aquicultura ornamental tornou-se um mercado dinâmico em todo o mundo, produzindo cerca de 1.500 espécies, gerando uma receita de 5,6 bilhões de dólares (REZENDE, JUNIOR, *et al.*, 2012), tornando-se uma atividade comercial importante, além de um dos *hobbies* mais populares do mundo (MANZANO, 2019)

Reconhecido por fornecer as principais espécies de peixes ornamentais, o Brasil, é o responsável por grande parte da produção. A maior parte dos peixes para a exportação são capturados, e as espécies que são produzidas em cativeiros em sua maioria são para o mercado interno, e essa demanda interna tem estimulado os piscicultores a entrarem nesse mercado,

contribuindo assim para a redução da captura extrativista e das espécies ameaçadas de extinção

No Brasil, as espécies de peixes ornamentais que mais se destacam são: *kinguio* (*Carassius auratus*), Plati (*Xiphophorus maculatus*), Betta (*Betta splendens*), Oscar (*Astronotus ocellatus*), Guppy ou lebiste (*Poecilia reticulata*), Neon (*Paracheirodon axeroldi*), Mato Grosso (*Hyphessobrycon eques*), Acará bandeira (*Pterophyllum scalare*) e o Acará disco (*Symphysodon discus*), por apresentarem uma grande variedade na coloração, que dentro da piscicultura ornamental é um dos principais pontos a serem avaliados no momento da comercialização (FROESE e PAULY, 2010).

O crescente interesse por este mercado de peixes ornamentais, a pouca exigência na atividade e alto valor dos peixes ornamentais, faz com que se tenha uma atenção especial, exigindo que os produtores ofereçam ao mercado mundial um “produto” diferenciado visando cores vivas, formato e originalidade nas espécies de valor comercial. Manter esses peixes sempre com vigor e uma coloração intensa até a chegada no consumidor final tem sido um dos principais entraves enfrentados pelo produtor de peixes ornamentais devido aos processos de manejo e de despesca, pois, os peixes passam por períodos passíveis de estresse, o que pode causar a diminuição desse vigor referente a coloração desses peixes (CARDOSO et al., 2011).

Observamos com determinada frequência que peixes ornamentais após algum período que foram adquiridos tem uma queda pronunciada no vigor da coloração e também no seu brilho (PORTO, LIMA, et al., 2020b, a). Isso se deve principalmente porque no sistema de cultivo no final da criação os peixes são suplementados com dietas contendo astaxantina (BESEN, MELIM, et al., 2019, DETHLEFSEN, HJERMITSLEV, et al., 2016, LIU, WANG, et al., 2016)

Os peixes não possuem a capacidade de produzirem os pigmentos que formam a cor quando estão fora do seu ambiente natural, tornando-se necessário o fornecimento exclusivo por meio da dieta. Em ambiente natural os peixes têm sua alimentação balanceada entre alimentos de origem vegetal e animal que possibilitam a ingestão de pigmentos naturais, mantendo assim a intensificação da pigmentação da pele (KAUR RAJINDER & TARANG KUMAR SHAH, 2017, LIU, WANG, et al., 2016, NHAN, MINH, et al., 2019).

O padrão de pigmentação da pele dos peixes é resultado dos nutrientes fornecidos na dieta e a capacidade que os peixes tem em metabolizá-los (NHAN, MINH, *et al.*, 2019) no entanto destaca-se que fontes naturais são mais eficazes em termos de digestibilidade e fixação destes compostos (LILI, NAUFALDY, *et al.*, 2020, YUNISARI, PAMUKAS, *et al.*, 2018). A literatura reporta o uso de diversas fontes naturais na alimentação de peixes ornamentais (STRATEV, ZHELYAZKOV, *et al.*, 2018, VANEGAS-ESPINOZA, PÉREZ-ESCALANTE, *et al.*, 2019). No entanto, ainda são escassos a implementação de resíduos de plantas do cerrado na alimentação de espécies de peixes ornamentais.

### **2.1. Plantas do cerrado com potencial de utilização na alimentação de peixes ornamentais**

Os frutos do bioma Cerrado têm despertado interesse da comunidade científica por serem consideradas fontes de proteínas, fibras, energia, vitaminas, cálcio, fósforo e ácidos graxos (SIQUEIRA, COQUEIRO, *et al.*, 2018). Além do excelente valor nutricional já existem trabalhos correlacionando princípios ativos encontrados nestes frutos nativos, como compostos fenólicos e carotenoides, com ações antioxidantes e antimicrobianas (MORAIS, SOUSA MELO, *et al.*, 2019, RAMOS, UMALO, *et al.*, 2001, REIS, SCHMIELE, 2019, SILVA, LACERDA, *et al.*, 2008, SOUZA, DONADON, *et al.*, 2018). Grande parte desses elementos são responsáveis pelas cores dos alimentos como vermelha, roxa e azul encontrados em diversos vegetais, flores e frutos (MELO, MACIEL, *et al.*, 2008, SOUSA, MARIANA, *et al.*, 2011).

Podemos destacar algumas plantas do cerrado com potencial de viabilidade técnica para utiliza seus co-produtos como aditivo nutricional pelas quantidades de carotenóides presentes: bacuri (*Scheelea phalerata* Mart.) 16,7mg/100g (CARMO, MATTIETTO, [S.d.]); bocaiúva (*Acrocomia aculeata*), 58,29 mg/100g (REIS, SCHMIELE, 2019); guavirá (*Campomanesia adamantium*) 5,94 mg/100g (MALTA, GHIRALDINI, *et al.*, 2012); piqui (*Caryocar brasiliense* Camb.). 7,25mg/100g.

O bacuri (*Attalea phalerata* Mart. Ex Spreng), pertencente à família Arecaceae, sendo encontrado no Cerrado sul-mato-grossense, pode ser denominado localmente de acuri ou acurizeiro. A utilização do fruto pode

resultar na elaboração de novos produtos alimentícios, contribuindo para o desenvolvimento econômico da região e valorização do fruto (CHIDI KAWANO, FREITAS DOS SANTOS, *et al.*, 2020).

A bocaiúva, popularmente conhecida como macaúba, coco-babão, bacaúva, mocajuba ou macaíba, é um fruto proveniente de uma palmeira pertencente à família *Arecaceae*, anteriormente denominada *Palmae*, sendo o gênero *Acrocomia*, cultivado em todo cerrado brasileiro (Hiane et al., 2006). O fruto da bocaiúva é composto por casca, além de partes comestíveis como a polpa e o endocarpo, que protege a semente (amêndoa). De maneira geral, a polpa representa 42%, a casca 20%, o endocarpo 31% e a amêndoa 7% em relação ao fruto inteiro (OLIVEIRA, S. VINÍCIUS; SANJINEZ-ARGANDOÑA, ELIANA JANET; OSHIRO, M. AYD; CARNEVALI, THIAGO DE OLIVEIRA; HONORATO, 2015). A fração comestível pode ser destinada a extração do óleo, sugerindo um potencial oleaginoso (SOUZA, DONADON, *et al.*, 2018). A utilização como alimento foi testado com êxito para animais de sistema produtivo (NUNES, EYNG, *et al.*, 2019).

As espécies de *Campomanesia*, pertencentes à família *Myrtaceae*, são popularmente conhecidas como guavira, gabirola ou gabirola-do-campo. O fruto da guabirola (*Campomanesia cambessedeanana* Berg.) é comestível, com sabor adocicado, polpa suculenta e do tipo baga, e possui formato globoso, apresentando diâmetros entre 15 e 20 mm. A coloração do fruto é amarelada ou alaranjada, no estágio maduro, com aroma cítrico agradável. (CAIN, CAROLINA, *et al.*, 2019).

### **2.1.1. Aplicabilidade de plantas do cerrado como aditivo nutricional para peixes ornamentais**

A utilização de plantas do cerrado na alimentação de peixes ornamentais é uma alternativa ecologicamente viável e socialmente aceitável para cadeia produtiva de utilização de plantas nativas. Para viabilidade do sistema produtivo de aproveitamento de plantas do cerrado faz-se imprescindível a agregação de valor dos co-produtos. Propomos utilizar estes resíduos compostos por cascas, sementes e bagaço. Estudos recentes demonstram a características de excelente qualidade como micronutrientes, carotenóides e

compostos antioxidantes (MORAES, COLLA, 2006, SILVA, LACERDA, *et al.*, 2008, SOUSA, VIEIRA, *et al.*, 2011, SOUZA, DONADON, *et al.*, 2018).

Na outra ponta da cadeia produtiva há uma carência de produtos naturais para espécies de peixes ornamentais (GOMES, CAVALCANTI, *et al.*, 2021). Com a crescente diversificação das espécies atualmente temos uma série de espécies de peixes da bacia do Pantanal e do Cerrado sendo comercializados no mercado da aquarofilia. Frequentemente observamos que estas espécies de peixe ficam apáticos com diminuição da coloração e com baixa atividade alimentar. Fatores estes que podem levar os peixes a perda de bem-estar, diminuição do tempo de vida e em casos extremos a morte (DINIZ, HONORATO, 2012). Acreditamos que a utilização de aditivos nutricionais a base destas plantas comumente encontradas neste bioma representam uma possibilidade de inclusão de um aditivo nutricional com viabilidade de uso economicamente viável ecologicamente correto.

Neste contexto desenvolvemos alguns estudos para verificar a utilização e os efeitos no metabolismo dos peixes ornamentais. A utilização de óleo de bacuri (5g/Kg de dieta) promoveu melhores índices de fator de condição do peixe mato grosso (*Hyphessobrycon eques*), com melhoras na luminosidade destes peixes (PORTO, LIMA, *et al.*, 2020b).

Nos estudos realizados com espécies de peixes ornamentais ainda em fase de publicação, verificamos que o uso de 100,0 mg/kg de guavirá como suplemento alimentar para o peixe platy (*Xiphophorus maculatus*) apresentou melhoras nas funções digestivas, promovendo melhor aproveitamento dos nutrientes resultando em melhor conversão alimentar. Outra inclusão de sucesso foi a adição da farinha de bocaíuva como aditivo alimentar para alimentação por 21 dias do platy (*Xiphophorus maculatus*), essas dietas proporcionaram aumento da palatabilidade da dieta que refletiu em maior consumo de alimento, houve aumento de atividade antioxidante do músculo e pele destes.

Estas verificações de aplicabilidade destes produtos na alimentação de peixes ornamentais são promissoras. As respostas biológicas são efetivas resultando em melhoras no bem-estar dos peixes e na coloração.

### 3. Referências

- AYALA-ZAVALA, J. F., VEGA-VEGA, V., ROSAS-DOMÍNGUEZ, C., *et al.* "Agro-industrial potential of exotic fruit byproducts as a source of food additives". **Food Research International**, v. 44, n. 7, p. 1866–1874, 2011. DOI: 10.1016/j.foodres.2011.02.021.
- BESEN, K. P., MELIM, E. W. H., DA CUNHA, L., *et al.* "Lutein as a natural carotenoid source: Effect on growth, survival and skin pigmentation of goldfish juveniles (*Carassius auratus*)". **Aquaculture Research**, v. 50, n. 8, p. 2200–2206, 2019. DOI: 10.1111/are.14101.
- CAIN, J. P., CAROLINA, A., SOARES, J. M., *et al.* "cereais: aceitabilidade sensorial e caracterização físico- química Addition of guavira residue flour in cereal bar: physical-chemical characterization and sensory acceptability between children", v. 14, p. 18–26, 2019.
- CARMO, J. R., MATTIETTO, R. A. "CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DETERMINAÇÃO", v. 55, n. 91, [S.d.].
- CHIDI KAWANO, A., FREITAS DOS SANTOS, E., LA FLOR ZIEGLER SANCHES, F. "Utilização da farinha de bacuri no desenvolvimento de bolo hiperproteico para esportistas: caracterização química e sensorial". **Multitemas**, p. 11–26, 2020. DOI: 10.20435/multi.v25i60.2169.
- DETHLEFSEN, M. W., HJERMITSLEV, N. H., FROSCH, S., *et al.* "Effect of storage on oxidative quality and stability of extruded astaxanthin-coated fish feed pellets". **Animal Feed Science and Technology**, v. 221, p. 157–166, 2016. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2016.08.007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2016.08.007>.
- DINIZ, N. M., HONORATO, C. A. "Algumas Alternativas Para Diminuir Os Efeitos Do Estresse Em Peixes De Cultivo - Revisão". **Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR**, v. 15, n. 2, p. 149–154, 2012.
- GOMES, V. D. S., CAVALCANTI, C. R., BATISTA, J. M. M., *et al.* "USO DE ADITIVOS ALIMENTARES PARA PEIXES ORNAMENTAIS". **Revista Científica Rural**, v. 23, n. 1, p. 266–279, 27 May 2021. DOI: 10.30945/rcr-v23i1.3741. Disponível em: <http://revista.urcamp.tche.br/index.php/RCR/article/view/3741>.

KAUR RAJINDER & TARANG KUMAR SHAH. "Role of feed additives in pigmentation of ornamental fishes". **International Journal of Fisheries and Aquatic Studies**, v. 5, n. 2, p. 684–686, 2017. Disponível em: <http://www.fisheriesjournal.com/archives/2017/vol5issue2/PartI/5-2-66-501.pdf>.

LILI, W., NAUFALDY, F., GUMILAR, I. "EFFECTIVENESS OF THE ASTAXANTHIN ADDITION IN COMMERCIAL FEED TO OSCAR (*Astronotus ocellatus*) COLOR INTENSITY", v. 8, n. 1, 2020.

LIU, X., WANG, H., CHEN, Z. "Effect of carotenoids on body colour of discus fish (*Symphysodon aequifasciatus axelrodi* Schultz, 1960)". **Aquaculture Research**, coloração em disco, v. 47, n. 4, p. 1309–1314, 1 Apr. 2016. DOI: 10.1111/are.12591. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/are.12591>>. Acesso em: 11 aug. 2020.

MALTA, L. G., GHIRALDINI, F. G., REIS, R., *et al.* "In vivo analysis of antigenotoxic and antimutagenic properties of two Brazilian Cerrado fruits and the identification of phenolic phytochemicals". **Food Research International**, v. 49, n. 1, p. 604–611, 2012. DOI: 10.1016/j.foodres.2012.07.055. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2012.07.055>.

MANZANO, F. "Como o mercado de peixes ornamentais ajuda a preservar outras espécies", 2019. Disponível em: <https://g1.globo.com/natureza/desafio-natureza/noticia/2019/07/19/como-o-mercado-de-peixes-ornamentais-ajuda-a-preservar-outras-especies.ghtml>.

MELO, E. D. A., MACIEL, SUCUPIRA, M. I., *et al.* "Capacidade antioxidante de frutas". **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n. 2, p. 193–201, 2008. DOI: 10.1590/S1516-93322008000200005.

MORAES, F. P., COLLA, L. M. "Alimentos Funcionais E Nutracêuticos: Definições". **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. June, p. 109–122, 2006.

MORAIS, R. A., SOUSA MELO, K. K., OLIVEIRA, T. T. B., *et al.* "Caracterização Química, física e tecnologia da farinha obtida a partir da casca de Buriti (*Mauritia flexuosa* L. f.)". **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 11, p. 23307–23322, 2019. DOI: 10.34117/bjdv5n11-050.

NHAN, H. T., MINH, T. X., LIEW, H. J., *et al.* "Effects of natural dietary carotenoids on skin coloration of false Clownfish (*Amphiprion ocellaris* Cuvier, 1830)". **Aquaculture Nutrition**, v. 25, n. 3, p. 662–668, 2019. DOI: 10.1111/anu.12887.

NUNES, K. C., EYNG, C., PINTRO, P. T. M., *et al.* "Dietary inclusion of dehydrated bocaiuva pulp increases the antioxidant potential of quail eggs". **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 103, n. 1, p. 64–71, 2019. DOI: 10.1111/jpn.13003.

OLIVEIRA, S. VINÍCIUS; SANJINEZ-ARGANDOÑA, ELIANA JANET; OSHIRO, M. AYD; CARNEVALI, THIAGO DE OLIVEIRA; HONORATO, C. A. "DESIDRATAÇÃO DA POLPA DE *Campomanesia Adamantium* Cambess. O. Berg POR LIOFILIZAÇÃO", **Interbio**, v. 9, n. 2, p. 22–27, 2015. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.

PORTO, E. L., LIMA, F. F. de, SOUSA, M. R., *et al.* "Schinus terebinthifolius raddi pepper oil used as na addictive in *Hyphessobrycon eques steindachner* fish diet", **Research, Society and Development**, v. 9, n. 6, p. e192963118, 2020a.

PORTO, E. L., LIMA, F. F. de, SOUSA, M. R., *et al.* "The *Hyphessobrycon eques* (Steindachner, 1882) coloration influenced by the addition of *Attalea Phalerata* Mart. ex spreng crude oil". **Research, Society and Development**, v. 9, n. 3, p. e97932578, 2020b.

RAMOS, M. I., UMALO, M. C. S., HIANE, P. A., *et al.* "Efeito do cozimento convencional sobre carotenoides pró-vitâmnicos A da polpa de pequi (*Caryocar brasiliense* Camb)". **Boletim CEPPA**, v. 19, n. 1, p. 23–32, 2001.

REIS, A. F., SCHMIELE, M. "Características e potencialidades dos frutos do Cerrado na indústria de alimentos". **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 22, p. 1–12, 2019. DOI: 10.1590/1981-6723.15017.

REZENDE, F. P., JUNIOR, M. vazquez V., ANDRADE, D. R. De, *et al.* "Characterization of a New Methodology Based on the Intensity of Skin Staining of Ornamental Fish with Applications in Nutrition". **Journal of Agricultural Science and Technology**, v. 2, n. 3, p. 606–613, 2012. DOI: 10.1016/j.anbehav.2007.08.014.

SILVA, M. R., LACERDA, D. B. C. L., SANTOS, G. G., *et al.* "Caracterização química de frutos nativos do cerrado". **Ciência Rural**, v. 38, n. 6, p. 1790–1793, 2008. DOI: 10.1590/s0103-84782008000600051.

SIQUEIRA, M. A. de S., COQUEIRO, K. T. de O., ZUNINGA, A. "Caracterização Fitoquímica De Frutos Nativos Do Cerrado (Hancornia Speciosa, Campomanesia Xanthocarpa, Eugenia Dysenterica) Uma Breve Revisão.", **DESAFIOS - Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 5, n. 1, p. 128–134, 2018. DOI: 10.20873/uft.2359-3652.2018vol5n1p128.

SOUSA, M. S. B., VIEIRA, L. M., DA SILVA, M. de J. M., *et al.* "Nutritional characterization and antioxidant compounds in pulp residues of tropical fruits". **Ciencia e Agrotecnologia**, v. 35, n. 3, p. 554–559, 2011. DOI: 10.1590/s1413-70542011000300017.

SOUSA, S. B., MARIANA, VIEIRA, M., *et al.* "Fenólicos totais e capacidade antioxidante in vitro de resíduos de polpas de frutas tropicais". **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 14, n. 03, p. 202–210, 2011. DOI: 10.4260/bjft2011140300024.

SOUZA, R. S. De, DONADON, J. R., CÁSSIA, R. De, *et al.* "Bioactive compounds in bocaiuva jelly with passion fruit". **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 3, n. 3, p. 2140–2151, 2018.

STRATEV, D., ZHELYAZKOV, G., NOUNDOU, X. S., *et al.* "Beneficial effects of medicinal plants in fish diseases". **Aquaculture International**, v. 26, n. 1, p. 289–308, 2018. DOI: 10.1007/s10499-017-0219-x.

VANEGAS-ESPINOZA, P. E., PÉREZ-ESCALANTE, V., AGUIRRE-GUZMAN, G., *et al.* "Microencapsulation of anthocyanins from roselle (*Hibiscus sabdariffa*) and its application on a pigment supplied diet to fantail goldfish (*Carassius auratus*)". **Aquaculture International**, v. 27, n. 6, p. 1801–1811, 2019. DOI: 10.1007/s10499-019-00430-1.

YUNISARI, PAMUKAS, N. A., TANG, U. M. "The Effect of Addition of Carrot Flour (*Daucus Carrota L*) In Feeding to Color Brightness, Growth and Survival of Molly Fish (*Poecilla sphenops*) On Recirculation System". **The Effect of Addition of Carrot Flour (*Daucus Carrota L*) In Feeding to Color**

**Brightness, Growth and Survival of Molly Fish (*Poecilia sphenops*) On Recirculation System**, v. 5, p. 1–11, 2018. Disponível em: <https://jom.unri.ac.id/index.php/JOMFAPERIKA/article/view/17524>.

## **Autores**

Claucia Aparecida Honorato<sup>1,\*</sup>, Larissa Selini Dorce<sup>1</sup>, Henrique Momo Ziemniczak<sup>2</sup>, Frederico Antonio Basmage Vasconcelos<sup>1</sup>, Silvia Prestes dos Santos<sup>1</sup>

1. Faculdade de Ciências Agrárias, Universidade Federal da Grande Dourados, Rodovia Dourados - Itahum, Km 12 - Cidade Universitária, Cx Postal 533 - CEP 79804970, Dourados, Brasil.
2. Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Universidade Estadual de Londrina, Rua Chuva de Ouro, S/N - Campus Universitário, Londrina - PR, Brasil.

\* Autor para correspondência: [clauciaahonorato@gmail.com](mailto:clauciaahonorato@gmail.com)

## CAPÍTULO 11

---

### Potencialidades do Jatobá (*Hymenaea courbaril* L.) e de seus biorresíduos

Isabela Silva de Oliveira, Tamires Barlati Vieira da Silva, Weriky Fernando dos Santos Queiroz, Beatriz Vieira Lima, Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara, Ariana Ferrari, Rosane Marina Peralta, Rúbia Carvalho Gomes Corrêa

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c11>

#### Resumo

A árvore leguminosa *Hymenaea courbaril* L. é uma espécie nativa do Brasil, conhecida popularmente como Jatobá. Apresenta contribuição no desenvolvimento sustentável, fornece madeira de qualidade, resinas, frutas e cascas comestíveis ricas em fitoquímicos. Estas matrizes são exploradas para a obtenção de incensos, cosméticos, ingredientes alimentícios, tônicos naturais, fortificantes e energizantes. No entanto, poucas informações têm sido divulgadas sobre a composição fitoquímica ou bioatividades dos co-produtos oriundos da produção da farinha de Jatobá, a saber a casca do fruto e o resíduo fibroso da polpa. Assim, o objetivo deste trabalho foi compilar e discutir as descobertas da última década relacionadas com a composição nutricional, moléculas bioativas e potenciais aplicações das diferentes partes do Jatobá, com atenção às potencialidades de seus co-produtos e resíduos. A revisão de literatura constatou que os extratos obtidos das cascas e resinas de *H. courbaril* apresentam teores significativos de diterpenóides; além disso, contêm moléculas como flavonóides, aminoácidos, ácidos graxos, carboidratos, cumarinas, sesquiterpenos, esteróides, lactonas variadas e cromonas. O alto teor de compostos fenólicos encontrados se deve à presença de procianidinas, taninos condensados com atividades antimicrobianas, antifúngicas e antioxidantes, utilizados como agentes anticarcinogênicos, anti-inflamatórios, anti-reumáticos e curativos. Ainda, alguns trabalhos indicam que os biorresíduos do Jatobá são potenciais fontes de moléculas bioativas, e que podem ser aproveitados seguindo o conceito de bioeconomia circular. Tendo em vista a aplicação destes extratos vegetais em sistemas alimentares ou como nutracêuticos, estudos adicionais, como testes de toxicidade e estabilidade, ainda precisam ser concluídos.

**Palavras-chave:** fitoquímicos; *Hymenaea courbaril*; capacidade antioxidante, atividade antiproliferativa; potencial antibacteriano; co-produtos.

## 1. Introdução

*Hymenaea courbaril* L., conhecida como Jatobá, é uma leguminosa arbórea pertencente à família Caesalpiniaceae que ocorre abundantemente nas florestas brasileiras. Devido à sua tolerância a uma ampla gama de condições ambientais, o Jatobá é encontrado em biomas diversos como o Cerrado e o Pantanal (ROCHA *et al.*, 2020), e tem sido cada vez mais empregado na recuperação de áreas desmatadas e arborização (ARRUDA *et al.*, 2015). A espécie tem valor econômico por fornecer madeira de alta qualidade, mas também pelo fato de suas folhas, cascas, seiva, resina e frutos apresentarem teores significativos de fitoquímicos bioativos, o que justifica seu uso na medicina tradicional como matéria-prima para a obtenção de incensos, cosméticos e ingredientes alimentícios, além de tônicos naturais, fortificantes e energizantes (Figura 1) (SCHWARTZ, 2018; SANTOS *et al.*, 2020).



**Figura 1.** Principais produtos e co-produtos da árvore do Jatobá (*Hymenaea courbaril* L.).

Além da presença de constituintes fenólicos como procianidinas e catequinas (VEGGI *et al.*, 2014; FARIAS *et al.*, 2017), vários outros compostos

- principalmente diterpenos e sesquiterpenos do tipo enantio-labdanóico e enantio-halimano - já foram isolados das sementes, cascas e resinas do tronco, além da casca da vagem de *H. courbaril* (OLIVEIRA *et al.*, 2019; DOS SANTOS *et al.*, 2019; de VERAS *et al.*, 2020). À tão diversa composição química são atribuídas as bioatividades reportadas para extratos, frações ou compostos isolados de produtos e subprodutos de *H. courbaril*, tais como propriedades antioxidantes (SANTOS *et al.*, 2020), anti-inflamatórias (BEZERRA *et al.*, 2013), antivirais e antiproliferativas (BONIFACE; FERREIRA; KAISER, 2017), além de efeitos antimicrobianos (ALEIXO *et al.*, 2015; DE BRITO *et al.*, 2016) e larvicidas (AGUIAR *et al.*, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2014).

Seguindo os princípios de sustentabilidade implantados na sociedade atual, moléculas de alto valor agregado estão sendo recuperadas de subprodutos agroalimentares e aplicadas no desenvolvimento de ingredientes alimentícios com a função de conservar e/ou agregar funcionalidade, promovendo assim a eficiência no uso dos recursos e circularidade (CONCEIÇÃO *et al.*, 2020).

Neste contexto, esta revisão tem como objetivo compilar e discutir as descobertas da última década relacionadas com a composição nutricional, moléculas bioativas e potenciais aplicações das diferentes partes da *Hymenaea courbaril* L., com atenção às potencialidades de seus co-produtos e resíduos.

## **2. Aditivos alimentares**

A inserção dos produtos industrializados no mercado alimentício, tanto em nível nacional quanto internacional, criou a necessidade de que os produtos fossem entregues em boas condições, desde o local de produção até o consumidor final, visando reduzir a alteração alimentar e sua deterioração (HONORATO *et al.*, 2013).

Atualmente, os alimentos precisam ter em sua composição que atue na sua conservação, aumentando a segurança alimentar e o tempo de prateleira para sua comercialização. A indústria de alimentos atende às exigências relativas à segurança e higiene, sendo estes aspectos considerados uma questão geral de saúde pública. Nos países industrializados, estima-se que 30% da população apresentem doenças transmitidas por alimentos (DTA),

todos os anos, e ao redor do mundo, pelo menos 2,2 milhões de pessoas morrem anualmente por doenças diarreicas. Por essa razão, novas metodologias foram adotadas durante a produção e manipulação dos alimentos, entre elas, a inserção dos aditivos alimentares, com o intuito de reduzir ou eliminar patógenos que causam alterações nos alimentos, afetando assim a saúde dos consumidores (PUCHE *et al.*, 2017).

O *Codex Alimentarius* define aditivo alimentar como qualquer substância que não seja tradicionalmente consumida como alimento e que seja incorporada à formulação do produto como um ingrediente típico, com ou sem valor nutritivo, possuindo um caráter intencional na sua utilização. O aditivo é aplicado visando acrescentar características tecnológicas (incluindo as organolépticas) seja no processamento, tratamento, bem como, nos itens finais da cadeia de produção, a saber embalagem e transporte. Os aditivos alimentares são avaliados e controlados a nível mundial pela Ingestão Diária Aceitável (IDA), desenvolvida pelo *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA). Já no Brasil, as elaborações e publicações da legislação acerca do uso de aditivos competem a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (FERREIRA, 2015). Segundo Carochio *et al.* (2014), os aditivos alimentares podem ser divididos em quatro grupos de acordo com a sua origem e fabricação: aditivos naturais (obtidos diretamente de animais ou plantas); semelhante aos aditivos naturais (produzidos sinteticamente imitando os naturais); modificado a partir do natural (aditivos naturais que são modificados quimicamente); e por fim, aditivos artificiais (compostos sintéticos). Esses são adicionados aos alimentos em uma quantidade mínima necessária para atingir o propósito tecnológico.

Embora os aditivos químicos sejam amplamente utilizados pela indústria principalmente para o aumento do *shelf life* (tempo de vida de prateleira), diversos estudos apontam que eles podem oferecer riscos à saúde do consumidor (BISSACOTTI; ANGST; SACCOL *et al.*, 2015). Dentre as reações adversas associadas à ingestão de aditivos sintéticos, seja de maneira aguda ou crônica, estão as reações tóxicas no metabolismo que desencadeiam alergias, alterações neurocomportamentais e neoplasias (FERREIRA, 2015).

Os consumidores estão cada vez mais conscientes e atentos às questões de segurança alimentar, sendo os aditivos alimentares um tema

bastante controverso (HONORATO *et al.*, 2013). Nos últimos anos, os aditivos químicos têm sido menos empregados na formulação de alimentos, o que vai em direção à tendência atual por rótulos *clean label*, ou seja, produtos alimentícios com o menor número possível de ingredientes e menor teor de substâncias artificiais (VENÂNCIO, 2020). Neste sentido, os compostos obtidos de produtos naturais, especialmente os compostos fenólicos, vêm sendo amplamente estudados para aplicação em alimentos (CORRÊA *et al.*, 2019).

A ingestão de compostos fenólicos na dieta humana exerce comprovados efeitos benéficos à saúde, entre eles, menor incidência de doenças inflamatórias metabólicas, doenças cardiovasculares e câncer (CÂMARA *et al.*, 2021). Estes efeitos positivos se devem à modulação do estresse oxidativo promovida pelas substâncias fenólicas no organismo, oriundo de sua alta capacidade antioxidante. Compostos fenólicos são definidos como metabólitos secundários amplamente encontrados na natureza, representados principalmente por flavonoides e ácidos fenólicos (CORRÊA *et al.*, 2019). Nas plantas são fundamentais para o crescimento e reprodução, sendo formados em condições de estresse como, infecções, ferimentos, radiações UV, dentre outros, sendo que a quantidade desses compostos nas matrizes vegetais sofre influências de diversos fatores, como: grau de maturação, variedade, clima, composição do solo, localização geográfica, condições de armazenamento (CAROCHO *et al.*, 2017; CÂMARA *et al.*, 2021).

Compostos bioativos são caracterizados como substâncias com atividades biológicas, capazes de modular processos metabólicos, como atividades antioxidantes, inibição ou indução de enzimas, indução e inibição de expressão gênica e melhores condições de saúde. Frutas, vegetais e grãos são boas fontes desses compostos, por isso o crescente interesse em substituir compostos antioxidantes e antimicrobianos sintéticos por naturais, a partir de fontes vegetais, especialmente de resíduos de processamento de frutas, verduras ou grãos que antes seriam descartados pela agroindústria (CORRÊA *et al.*, 2019).

Carocho *et al.* (2014) explica que os antioxidantes constituem um subgrupo dos aditivos conservantes. Antioxidantes prolongam a vida de prateleira dos produtos alimentícios, pois impedem a oxidação de moléculas ao doar um átomo de hidrogênio ou elétron, tornando-se reduzidos na forma

radical. Todavia, ao contrário de outros radicais, são estáveis e não permitem a ocorrência de novas reações. A utilização dos antioxidantes naturais, obtidos a partir da extração de matrizes vegetais aromáticas/medicinais ou por via biotecnológica, é uma alternativa para a indústria alimentícia em substituição às substâncias sintéticas. Ainda, estas moléculas antioxidantes naturais podem ser recuperadas de subprodutos agroalimentares, e então aplicadas no desenvolvimento de ingredientes alimentícios com capacidade de conservar, seguindo o conceito de bioeconomia circular e promovendo a otimização na exploração de recursos (CONCEIÇÃO *et al.*, 2020).

### 3. O Jatobá

#### 3.1. Gênero *Hymenaea*

O gênero *Hymenaea* pertence à família Fabaceae, e subfamília Caesalpinoidae, é classificado como neotropical, com aproximadamente 25 espécies distribuídas da Região Central do México pela América Central, países da América do Sul, onde 12 espécies são encontradas no Brasil, com exceção do Uruguai e Chile, sendo também encontrado nas Índias Ocidentais (BONIFACE; FERREIRA; KAISER, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

No Brasil são comumente encontrados nos Estados do Piauí, Bahia, Goiás, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e São Paulo (DOS SANTOS *et al.*, 2019). Espécies de *Hymenaea* são conhecidas como “jatobá”, “jeta”, “jataí-uva”, “jetaíba”, e são tradicionalmente utilizados como alimento, mas também na medicina tradicional, no tratamento de infecções, problemas respiratórios, reumatismos, antitumoral, infecções bacterianas, inflamações, distúrbios estomacais, tratamento de feridas. Os óleos e extratos de folhas, raízes e resinas dos troncos, desta espécie apresentam vários constituintes como: terpenos, alcaloides, aminoácidos, ácidos graxos, carboidratos (OLIVEIRA *et al.*, 2019; DE VERAS *et al.*, 2020).

Estudos estão sendo realizados por grupos de pesquisa de todo o mundo visando o uso de *Hymenaea* spp. como fontes de substâncias terapêuticas. Nos últimos anos, autores brasileiros descreveram o uso popular de diversas partes de plantas *Hymenaea*, seja em forma de decocção ou xarope, no tratamento de tosse, anemia, bronquite, inflamação, sinusite, espasmos abdominais, problemas na próstata, asma, resfriado comum e

problemas renais. Ainda, há relatos da aplicação da resina destas árvores para auxiliar na cicatrização de feridas. Por essas e outras razões, *Hymenaea* é um considerado um gênero com um expressivo potencial químico e farmacológico (MACÊDO *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Dentre as atividades biológicas verificadas *in vitro* e *in vivo* para plantas *Hymenaea* nos últimos anos, podem ser destacadas: efeitos antibacterianos, antidiarréicos, antifúngicos, anti-inflamatórios, antileishmania, antioxidantes, antiplasmódicos, antiproliferativos, antiulcerativos, antivirais, hepatoprotetores, larvicidas, além de atividades miorelaxantes e propriedades repelentes de insetos (BONIFACE; FERREIRA; KAISER, 2017; MACÊDO *et al.*, 2018; SCHWARTZ, 2018; DE VERAS *et al.*, 2020).

### **3.2. *Hymenaea courbaril* L.**

O Jatobá (*Hymenaea courbaril* L.) é uma espécie que floresce no final das chuvas, produzindo frutos em quatro meses. A espécie possui ampla distribuição geográfica, ocorrendo naturalmente nos biomas Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica e no Pantanal e em várias outras regiões e estados brasileiros e nas Américas do Sul, Central e no sul do México. A espécie possui potencial alimentar, madeireiro, paisagístico e medicinal. É muito utilizada principalmente na produção de madeira na Amazônia, por possuir alta densidade, resistência, sendo muito recomendada para a indústria moveleira e de construção, e na restauração de terras degradadas (McCoy *et al.*, 2017; FREIRE *et al.*, 2020). Essa é a maior espécie pertencente ao gênero *Hymenaea*, podendo atingir em média 40 metros de altura e 1 metro de diâmetro, e em alguns casos, como nas florestas tropicais primárias da Amazônia, podem atingir mais de 50 metros de altura e 2 metros de diâmetro (SCHWARTZ, 2018).

As árvores exalam uma resina chamada copal ou jutaica, usada para fazer verniz. Extratos obtidos das cascas e resinas de *H. courbaril* tipicamente apresentam teores significativos de diterpenóides; além disso, contêm moléculas como flavonóides, aminoácidos, ácidos graxos, carboidratos, cumarinas, sesquiterpenos, esteróides, lactonas variadas, cromonas e diterpenos (OLIVEIRA *et al.*, 2019; SCHWARTZ, 2018). A indústria cosmética passou a aplicar extratos da casca do caule do Jatobá devido à presença do

composto polcatecina, um agente hidratante e clareador da pele (VEGGI *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, estudos de encapsulamento com diversos materiais poliméricos de origem vegetal vêm chamando a atenção da comunidade científica pelo fato de serem fontes naturais e mais baratas que os polímeros sintéticos. O xiloglucano é um polissacarídeo que desempenha importante função estrutural na célula vegetal e, portanto, tem papel na estrutura de folhas e galhos, enquanto também atua como um material de armazenamento em sementes de certas espécies, como a *Hymenaea courbaril* (ARRUDA *et al.*, 2015; FARIAS *et al.*, 2017). Farias *et al.* (2017), por exemplo, produziram micropartículas via atomização por secagem por pulverização de xiloglucanos extraídos das sementes de *H. courbaril*. Os autores realizaram a incorporação destas micropartículas contendo ácido ascórbico em hambúrgueres de tilápia e observaram significativa redução de mudanças organolépticas após o cozimento do alimento. Ainda, Calderón-Peralta *et al.* (2017) reportaram o potencial da goma obtidas das sementes do Jatobá como aditivo para melhorar as propriedades funcionais e tecnológicas de tortilhas de milho.

A única parte comestível dos frutos do Jatobá é a polpa que compõe 5 a 10% do fruto. A polpa faz parte da alimentação da população do Cerrado brasileiro, tem aspecto farináceo, sabor levemente adocicado, com sabor e cheiro peculiares, sendo consumida como ingredientes na formulação de vários pratos regionais. As fibras brutas, essenciais para a saúde humana, são o principal componente da polpa *H. courbaril*. A ingestão deste alimento também pode inibir as atividades das enzimas COX-1 e 2, ambas relacionadas à inflamação (SILVA *et al.*, 2019).

O estudo de Santos *et al.* (2020) investigou o perfil nutricional, compostos bioativos e capacidade antioxidante dos sub-produtos do Jatobá-da-mata (*Hymenaea courbaril*, var. *stilbocarpa*), a saber farinha de polpa, resíduo fibroso da polpa, e seiva. Neste estudo, as vagens foram despulpadas para obtenção de farinha de polpa e resíduo de polpa fibrosa, e a seiva da árvore foi obtida em local típico de extração no Cerrado. O resíduo fibroso da polpa e a farinha da polpa apresentaram altos teores de proteína (11 e 12 g/100g) e fibra alimentar (49 e 44 g/100g), respectivamente, sendo que o resíduo fibroso apresentou os maiores teores de fibras totais e insolúveis, cinzas e vitamina C.

Em relação aos polifenóis, o resíduo fibroso apresentou alta concentração (775 mg GAE/100g); a farinha de polpa apresentou um valor intermediário (462 mg GAE/100g); e a seiva o menor conteúdo (181 mg GAE/100g), porém ainda considerável. Os autores concluíram que ambos, o resíduo da polpa e a polpa do Jatobá, são ingredientes adequados para a formulação de alimentos funcionais, e que a seiva é um produto não calórico promissor com potenciais benefícios à saúde.

Apesar de todos os trabalhos supracitados sobre as diferentes partes da planta *H. courbaril*, a casca da vagem do Jatobá, um resíduo comumente descartado e com uso modesto no artesanato, permanece pouco investigada. Há mais de uma década, Aguiar *et al.* (2010) avaliaram as composições químicas dos óleos essenciais da casca de frutos maduros e verdes de *H. courbaril* L., identificando pela primeira vez uma série de sesquiterpenos no gênero. Os principais constituintes da casca do fruto maduro (vagem madura) foram os sesquiterpenos  $\alpha$ -copaeno (11,1%), espatulenol (10,1%) e  $\beta$ -selineno (8,2%), enquanto na casca da vagem verde foram germacreno-D (31,9%),  $\beta$ -cariofileno (27,1%) e biciclogermacreno (6,5%). Ambos os óleos foram avaliados contra larvas de *Aedes aegypti* e apresentaram valores de LC<sub>50</sub> de  $14,8 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$  e  $28,4 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$ , para vagens maduras e verdes, respectivamente, evidenciando um importante potencial larvicida.

Mais recentemente, Sales *et al.* (2015) investigaram os potenciais antimicrobianos do óleo essencial extraído da casca de frutos da *H. courbaril*. Os autores verificaram que este óleo essencial possui uma boa atividade inibitória contra *Staphylococcus aureus*, com efeito modulador sinérgico quando associado a antibióticos de uso clínico. Entretanto, as moléculas implicadas neste efeito antimicrobiano não foram identificadas. Da mesma forma, Aleixo *et al.* (2015) verificaram que uma combinação de extratos de *H. courbaril* e *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) (bartimão) desempenha importante ação bacteriostática contra isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.

Sabe-se que o alto teor de compostos fenólicos nos extratos de Jatobá se deve à presença de procianidinas com diferentes graus de polimerização (SASAKI *et al.*, 2009). Procianidinas são taninos condensados, uma subclasse de flavonóides. Eles são conhecidos por possuírem altas atividades

antimicrobianas, antifúngicas e antioxidantes, e são utilizados como agentes anticarcinogênicos (mama, próstata, pele e estômago), anti-inflamatórios, anti-reumáticos e curativos (CORRÊA *et al.*, 2017). Veggi *et al.* (2014) estudaram a extração de polifenóis da casca do caule do Jatobá e verificaram que a extração com fluido supercrítico usando CO<sub>2</sub> e água (9: 1, v/v), a 323 K e 35 MPa, apresentou os melhores resultados, com rendimento de extrato de 24%, e com alta atividade antioxidante (IC<sub>50</sub> de 0,2 mg/cm<sup>3</sup>). Entretanto, a extração de compostos antioxidantes como os compostos fenólicos geralmente é realizada com o auxílio de solventes orgânicos. Extrações com água e com etanol são as preferidas pela indústria. Desta forma, futuros trabalhos devem priorizar a obtenção de extratos ricos em fenólicos através do uso de misturas hidroalcólicas.

#### **4. Considerações finais e perspectivas futuras**

Estudos bastante recentes sugerem que o resíduo gerado pelo processamento industrial da polpa de Jatobá apresenta potencial para ser aproveitado como fonte de moléculas e/ou extratos bioativos, seguindo o conceito de bioeconomia circular e contribuindo a exploração sustentável da espécie *H. courbaril*. Entretanto, tendo em vista a obtenção de aditivos alimentares (como conservantes e antioxidantes) ou nutracêuticos, é mandatório que a ausência de toxicidade seja confirmada nesta matriz vegetal, bem como a estabilidade dos compostos bioativos majoritários. Neste sentido, experimentos *in vivo* e estudos clínicos (como intervenção dietética) ainda são necessários para desvendar e confirmar estas potenciais atividades biológicas.

#### **5. Agradecimentos e Financiamento**

I. S. de Oliveira e R. F. A. Casalvara agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro durante os mestrados na Universidade Cesumar – UniCesumar. T. B. V. da Silva também agradece à CAPES pelo auxílio financeiro durante seu doutorado na Universidade Estadual de Maringá. R. M. Peralta é bolsista produtividade do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). A. Ferrari e R.C.G. Corrêa são pesquisadoras do Instituto Cesumar de Ciência e Tecnologia e Inovação (ICETI).

## 6. Referências

AGUIAR, J.C.D. *et al.* Chemical constituents and larvicidal activity of *Hymenaea courbaril* fruit peel. **Natural Product Communications**, v. 5, n. 12, p. 1977-1980, 2010. <<https://doi.org/10.5897/AJB11.1152>>.

ALEIXO, A. Alan *et al.* Synergistic activity from *Hymenaea courbaril* L. and *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville against multidrug-resistant bacteria strains. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 9, n. 26, p. 741-748, 2015. <<https://doi.org/10.5897/JMPR2014.5502>>.

ARRUDA, R. S. Isabel *et al.* Structure and rheological properties of a xyloglucan extracted from *Hymenaea courbaril* var. *courbaril* seeds. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 73, p. 31-38. 2015 <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.11.001>> .

BEZERRA, P. Gabrieli *et al.* Phytochemical study guided by the myorelaxant activity of the crude extract, fractions and constituent from stem bark of *Hymenaea courbaril* L. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 149, n. 1, p. 62-69, 2013. <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.05.052>>.

BISSACOTTI, Anelise; ANGST, Carmen.; SACCOL, Ana. Implicações dos aditivos químicos na saúde do consumidor. **Disciplinarum Sciential**. v. 16, p. 43-59, 2015. <<https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/1108>>.

BONIFACE, Pone; FERREIRA, Sabrina; KAISER, Carlos. Current state of knowledge on the traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of the genus *Hymenaea*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 206, p. 193-223, 2017. <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.05.024>>.

CALDERÓN-PERALTA, C. Vanessa *et al.* Influence of *Hymenaea courbaril* gum as a new additive on nixtamalized flour properties and quality of tortilla. **Journal of Food Process Engineering**, v. 40, n. 5, p. e12525, 2017. <<https://doi.org/10.1111/jfpe.12525>>.

CÂMARA, S. José *et al.* Food Bioactive Compounds and Emerging Techniques for Their Extraction: **Polyphenols as a Case Study**. **Foods**, v.10, n.1, p. 37, 2021. <<https://doi.org/10.3390/foods10010037>>.

CAROCHO, Márcio *et al.* Adding molecules to food, pros and cons: A review on synthetic and natural food additives. **Comprehensive reviews in food science and food safety**, v. 13, n. 4, p. 377-399, 2014. <<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12065>>.

CAROCHO, Márcio *et al.* Plants as bioactive ingredients and natural additives in ewe cheese. **Revista de Ciências Agrárias**, v. 40, p. 411-420, 2017. <<http://dx.doi.org/10.19084/RCA16213>>.

CONCEIÇÃO, Natália *et al.* By-Products of Camu-Camu [*Myrciaria dubia* (Kunth) McVaugh] as Promising Sources of Bioactive High Added-Value Food Ingredients: Functionalization of Yogurts. **Molecules**, v.25, n.1, p.70, 2020. <<https://doi.org/10.3390/molecules25010070>>.

CORRÊA, C.G. Rúbia. *et al.* Stability and biological activity of Merlot (*Vitis vinifera*) grape pomace phytochemicals after simulated in vitro gastrointestinal digestion and colonic fermentation. **Journal of Functional Foods**, v. 36, p. 410-417, 2017. <<https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.07.030>>.

CORRÊA, C.G. Rúbia *et al.* New phytochemicals as potential human anti-aging compounds: Reality, promise, and challenges. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 58, n. 6, p. 942-957, 2018. <<https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1233860>>.

CORRÊA, C.G. Rúbia *et al.* Pigments and vitamins from plants as functional ingredients: Current trends and perspectives. In **Advances in food and nutrition research**, v. 90, p. 259-303, 2019. <<https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.02.003>>.

DE BRITO, S. Mônica. *et al.* Partial purification of trypsin/papain inhibitors from *Hymenaea courbaril* L. seeds and antibacterial effect of protein fractions. **Hoehnea**, v.43, n.1, p.11-18, 2016. <<https://doi.org/10.1590/2236-8906-23/2015>>.

DE VERAS, O. Bruno *et al.* Chemical composition and evaluation of the antinociceptive, antioxidant and antimicrobial effects of essential oil from *Hymenaea cangaceira* (Pinto, Mansano & Azevedo) native to Brazil: A natural medicine. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 247, 2020. <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112265>>.

DOS SANTOS, L.L.R. Hanna *et al.* Phytochemical Analysis of Extracts from the Atlantic Forest Wood Species. **Floresta e Ambiente**, v.26, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.1590/2179-8087.038118>>.

FARIAS, S. Katyuze *et al.* Adulteration and Contamination of Commercial Sap of *Hymenaea* Species. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p.1–13, 2017. <<https://doi.org/10.1155/2017/1919474>>.

FERREIRA, Fabrícia de Souza. Aditivos alimentares e suas reações adversas no consumo infantil. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 13, n. 1, p. 397-407, 2015. <<http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v13i1.1845>>.

FREIRE, M. Juliana *et al.* Vegetative Propagations of *Hymenaea courbaril* L. and *Apuleira leiocarpa* (Vogel) JF Macbr Mini-Cutting. **Revista Árvore**, v. 44, 2020. <<https://doi.org/10.1590/1806-9088202000000005>>.

HONORATO, C. Thatyan *et al.* Aditivos alimentares: aplicações e toxicologia. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 8, n. 5, p. 01-11, 2013. <<https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/RVADS/article/view/1950>>.

MACÊDO, J.F. Márcia *et al.* Fabaceae medicinal flora with therapeutic potential in Savanna areas in the Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia** v. 28 n. 6. 2018. <<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.06.010>>.

McCOY, E. Victoria *et al.* The chemistry of American and African amber, copal, and resin from the genus *Hymenaea*. **Organic Geochemistry**, v. 113, p. 43-54, 2017. <<https://doi.org/10.1016/j.orggeochem.2017.08.005>>.

OLIVEIRA, G.S. Fernanda *et al.* The Genus *Hymenaea* (Fabaceae): A Chemical and Pharmacological Review. *Studies in natural products chemistry*. Elsevier, p. 339-388, 2018. < <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64056-7.00012-X>>.

PUCHE, Yenis; de PAULA, Claudia; GALLO-GARCÍA, Luis. Evaluación de sustancias antimicrobianas naturales en la conservación de avena sinuana. **Ciência & Tecnologia Agropecuária**, v. 18, n. 2, p. 321-334, 2017. <[http://dx.doi.org/10.21930/rcta.vol18\\_num2\\_art:634](http://dx.doi.org/10.21930/rcta.vol18_num2_art:634)>.

RIBEIRO, G. Tatiana *et al.* Antileishmanial activity and cytotoxicity of Brazilian plants. **Experimental Parasitology**, v.143, p.60-68, 2014. <<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.05.004>>.

ROCHA, F. de S. Ana *et al.* Soil parameters affect the functional diversity of the symbiotic microbiota of *Hymenaea courbaril* L., a Neotropical fruit tree. **Rhizosphere**, v.16, p. 100237, 2020. <<https://doi.org/10.1016/j.rhisph.2020.100237>>.

SALES, W. P. Gleilton *et al.* Efeito antimicrobiano e modulador do óleo essencial extraído da casca de frutos da *Hymenaea courbaril* L. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 4. 2015. <<https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/103/101>>.

SANTOS, C.P. Ana *et al.* Nutritional profile, bioactive compounds and antioxidant capacity of jatobá-da-mata (*Hymenaea courbaril*, var. *stilbocarpa*) by product. **Revista Chilena de Nutrición**, v. 47, n. 3, p.366-371, 2020. <<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182020000300366>>.

SASAKI, Katsunori *et al.* High-performance liquid chromatographic purification of oligomeric procyanidins, trimers up to nonamers, derived from the bark of Jatoba (*Hymenaea courbaril*). **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 73, n. 6, p. 1274-1279, 2009. <<https://doi.org/10.1271/bbb.80747>>.

SCHWARTZ, Gustavo. Jatoba—*Hymenaea courbaril*. In: **Exotic Fruits**. Academic Press, p. 257-261, 2018. <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803138-4.00033-2>>.

SILVA, P. Cintia *et al.* Identification and action of phenolic compounds of Jatobá-do-cerrado (*Hymenaea stignocarpa* Mart.) on  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase activities and flour effect on glycemic response and nutritional quality of breads. **Food research international**, v. 116, p. 1076-1083, 2019. <<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.09.050>>.

VEGGI, C. Priscilla *et al.* Obtaining phenolic compounds from jatoba (*Hymenaea courbaril* L.) bark by supercritical fluid extraction. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 89, p. 68-77, 2014. <<https://doi.org/10.1016/j.supflu.2014.02.016>>.

VENÂNCIO, Daniele; PANDOLFI, Marcos. CLEAN LABEL NA COMERCIALIZAÇÃO DE PRODUTOS. **Revista Interface Tecnológica**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 535-541, 2020. <<https://doi.org/10.31510/infa.v17i2.907>>.

VIEIRA, F. Tatiane *et al.* An Overview of Structural Aspects and Health Beneficial Effects of Antioxidant Oligosaccharides. **Current Pharmaceutical Design**, v.26, n.16, p.1759-1777, 2020. <<https://doi.org/10.2174/1381612824666180517120642>>.

## **Autores**

Isabela Silva de Oliveira<sup>1</sup>, Tamires Barlati Vieira da Silva<sup>2</sup>, Weriky Fernando dos Santos Queiroz<sup>3</sup>, Beatriz Vieira Lima<sup>3</sup>, Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara<sup>1</sup>, Ariana Ferrari<sup>1,4</sup>, Rosane Marina Peralta<sup>2</sup>, Rúbia Carvalho Gomes Corrêa<sup>1,4,\*</sup>

1. Programa de Mestrado em Ciência, Tecnologia e Segurança Alimentar, Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação (ICETI), Universidade Cesumar - UniCesumar, Avenida Guedner 1610, 87050-390, Maringá, Paraná, Brasil. Postal 533 - CEP 79804970, Dourados, Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.
3. Universidade Cesumar - UniCesumar, Avenida Guedner 1610, 87050-390, Maringá, Paraná, Brasil.
4. Programa de Mestrado em Tecnologias Limpas, Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação (ICETI), Universidade Cesumar - UniCesumar, Avenida Guedner 1610, 87050-390, Maringá, Paraná, Brasil.

\* Autor para correspondência: [rubia.correa@unicesumar.edu.br](mailto:rubia.correa@unicesumar.edu.br)

---

## Adição de compostos bioativos em embalagens alimentícias ativas e inteligentes: tendências, avanços e desafios

Marieli Rosseto, Cesar Vinicius Toniciolli Riguetto, Aline Dettmer, Raquel Aparecida Loss, Ionara Regina Pizzutti, Neila Silvia Pereira Dos Santos Richards

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c12>

### Resumo

Os polímeros constituem grande parte de embalagens primárias para alimentos e bebidas. As tendências atuais em tecnologia de embalagens estão voltadas para o desenvolvimento de materiais funcionais que interajam com o meio ambiente e com os alimentos, desempenhando funções relevantes na preservação da qualidade. Nos últimos anos, o uso de embalagens ativas tem sido proposto como alternativa às embalagens tradicionais. Nesse contexto, os compostos bioativos promovem atividade antioxidante e antimicrobiana, além de melhorar o desempenho de propriedades físicas, térmicas, químicas e mecânicas, aumentando a vida útil do produto e contribuindo com a inocuidade dos alimentos e segurança alimentar. Este estudo teve por objetivo realizar uma análise bibliométrica e revisão de literatura acerca da utilização de agentes bioativos utilizados em filmes de base biológica para aplicação como embalagens alimentícias. As aplicações, geralmente estão associadas à filmes comestíveis, embalagens inteligentes (indicando a qualidade do alimento através de coloração diferenciada) e demais embalagens primárias. Os principais compostos bioativos utilizados são carotenoides, compostos fenólicos e glicosinolatos, provenientes de extratos naturais e óleos essenciais extraídos principalmente de sementes, frutas e vegetais. Além disso, são reportados estudos envolvendo a extração desses compostos de resíduos agroindustriais, com apelo sustentável. Neste sentido, este estudo teve como objetivo apresentar uma revisão bibliográfica acerca dos principais componentes bioativos utilizados em embalagens de alimentos, abordando suas principais aplicações. Além de identificar a tendência de publicações científicas dessa temática, por meio da análise bibliométrica, avaliando o cenário atual e elencando desafios e oportunidades da produção das embalagens ativas em escala comercial.

**Palavras-chave:** ciclo de vida, sustentabilidade, inocuidade, inovação.

## 1. Introdução

A embalagem é um componente essencial para a cadeia de abastecimento de alimentos, desempenhando a função de proteger os alimentos de danos e degradação em potencial, garantindo a segurança e a higiene, além de reduzir ativamente o desperdício de alimentos (PETKOSKA *et al.*, 2021). Essa importância reflete no mercado global de embalagens de alimentos, que foi estimado em mais de 300 bilhões de dólares em 2019, com taxa de aumento prevista de 5,2% ao ano (MOTELICA *et al.*, 2020).

As tendências promissoras de crescimento neste mercado, aliadas a crescente conscientização do consumidor por alimentos de qualidade, com embalagens ecologicamente corretas, induzem a pesquisas de técnicas que abordem o sinergismo entre sistemas de filmes de base biológica (biodegradáveis) com agentes bioativos (CHAWLA; SIVAKUMAR; KAUR, 2021). Essas embalagens devem possuir propriedades de interação com os alimentos, apresentando compatibilidade (alimento e material), serem atóxicas, permitindo o contato direto com alimentos frescos ou processados, a fim de otimizar a aparência, barreira contra a passagem de gases, estendendo a vida útil do alimento, além de oferecer informações úteis ao consumidor, como as embalagens inteligentes, por exemplo (ELSABEE; ABDON, 2013).

Neste contexto, o principal objetivo da utilização de compostos bioativos é a conservação, proteção, funcionalidade e segurança dos alimentos, redução de resíduos e contribuição com a sustentabilidade. Além da possibilidade de utilização como uma alternativa aos conservantes químicos na conservação de alimentos (PASTOR *et al.*, 2013; BALTI *et al.*, 2017; PETKOSKA *et al.*, 2021).

A incorporação de compostos bioativos auxilia no aumento da fase hidrofóbica do polímero e reduz a tendência do filme à capacidade de captação de água, bem como a permeabilidade ao vapor de água, formando uma estrutura mais compacta, com matriz polimérica derivada de reticulação interna (SAID; HOWELL; SARBON, 2021). Além disso, o processamento de frutas e hortaliças gera uma grande quantidade de resíduos que podem ser reaproveitados como fonte de antioxidantes naturais, resultando em produtos com vantagens nutricionais e tecnológicas (IAHNKE *et al.*, 2015).

Os principais sistemas de embalagem ativa envolvem eliminação de oxigênio, absorção de umidade, geração de dióxido de carbono ou etanol,

atividade antimicrobiana e melhoria nas propriedades sensoriais, considerando à incorporação do agente ativo não será realizada diretamente nos alimentos (COMA, 2008; CHAWLA; SIVAKUMAR; KAUR, 2021).

As atividades antimicrobianas e antioxidantes podem ser induzidas pelo principal polímero utilizado para embalagem, ou pela adição de componentes bioativos (carotenoides, compostos fenólicos e glicosinolatos), oriundos de fontes naturais, como por exemplo, óleos essenciais, extratos naturais de frutas, hortaliças e plantas (ITURRIAGA *et al.*, 2014; MOTELICA *et al.*, 2020). Estes antioxidantes são naturais, biodegradáveis e biocompatíveis, o que os permite serem aplicados como modificadores ideais para diferentes matrizes biopoliméricas (RANGARAJ *et al.*, 2021).

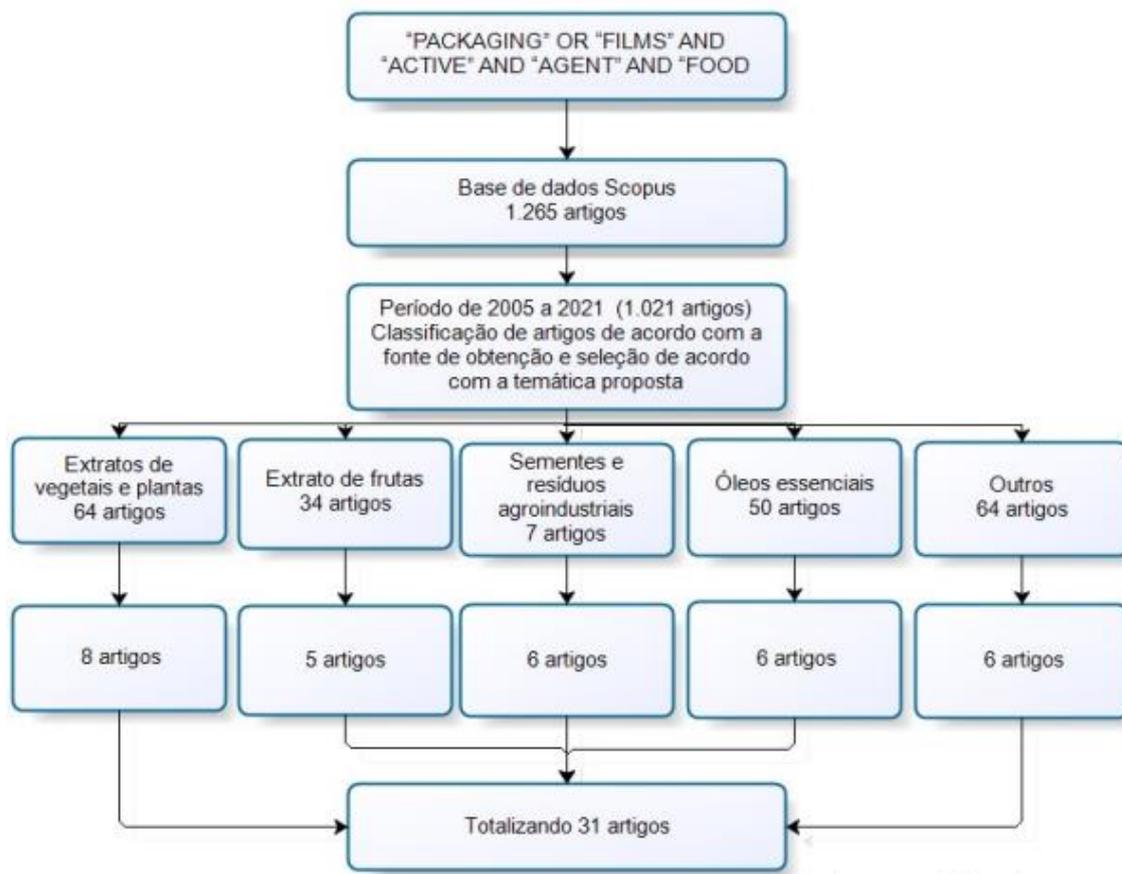
Dessa forma, este estudo teve por objetivo realizar uma análise bibliométrica e revisão de literatura acerca da utilização de agentes bioativos utilizados em filmes de base biológica para aplicação como embalagens alimentícias.

## 2. Metodologia

O levantamento dos artigos baseou-se na busca de documentos a partir da inserção de determinados termos na base de dados Scopus. Inicialmente, foram pesquisados artigos que abordassem no título os termos “PACKAGING” OR “FILMS” AND “ACTIVE” AND “AGENT” AND “FOOD”. O período de pesquisa foi de 2005 a 2021, apenas com artigos experimentais, totalizando 1.015 artigos encontrados.

Os resultados das buscas preliminares na Scopus foram analisados para eliminar artigos com conteúdo sobreposto, para recategorizar determinados artigos ao método considerado mais adequado com base em seu conteúdo, para excluir artigos que não se enquadravam no escopo deste trabalho. A partir dos levantamentos e análise de conteúdo, os artigos selecionados foram explorados pelos autores por meio da ferramenta “Bibliometrix” do software RStudio® versão 7.6, como forma de sistematizar o estado da arte e, principalmente, tecer discussões que gerem novos conhecimentos sobre a temática desse estudo.

A Figura 1 apresenta um fluxograma que resume a metodologia dessa revisão.



**Figura 1.** Condições estabelecidas para a seleção e análise dos artigos incluídos nesse estudo de revisão.

### 3. Revisão de literatura

#### 3.1. Análise bibliométrica

Pela análise bibliométrica, nota-se que o interesse pela utilização de agentes bioativos em embalagens e filmes na indústria de alimentos é crescente, com taxa de crescimento anual de 10,95%. Houve um crescimento acentuado de publicações sobre essa temática, com maior pico de publicações observado no ano de 2020, (Figura 2a). O país que mais publica artigos voltados para temática de estudo é a China, seguida pela Espanha, Itália, Brasil e Irã (Figura 2b).



**Figura 2.** a) Produção científica global anual de artigos relacionados à filmes b) Produção científica de artigos por país; c) Nuvem de palavras com as 50 palavras mais citadas nas palavras-chave dos artigos apresentados pela base de dados da Scopus. Fonte: Bibliometrix – RStudio software (2021).

Na nuvem de palavras gerada com as 50 palavras mais citadas nas palavras chave dos artigos (Figura 2c), nas palavras circuladas em vermelho fica evidente que as principais aplicações de agentes bioativos em embalagem de alimentos se dão principalmente nas formas de filmes comestíveis (“edible films”), geralmente relacionados à embalagem de revestimento de frutas e vegetais, embalagens alimentícias (“food packaging”), embalagens ativas (“active food packaging”) e embalagens antimicrobianas (“antimicrobial packaging”). Além disso, as palavras circuladas em verde, sugerem os objetivos da aplicação de agentes bioativos, que seria aumento do ciclo de vida

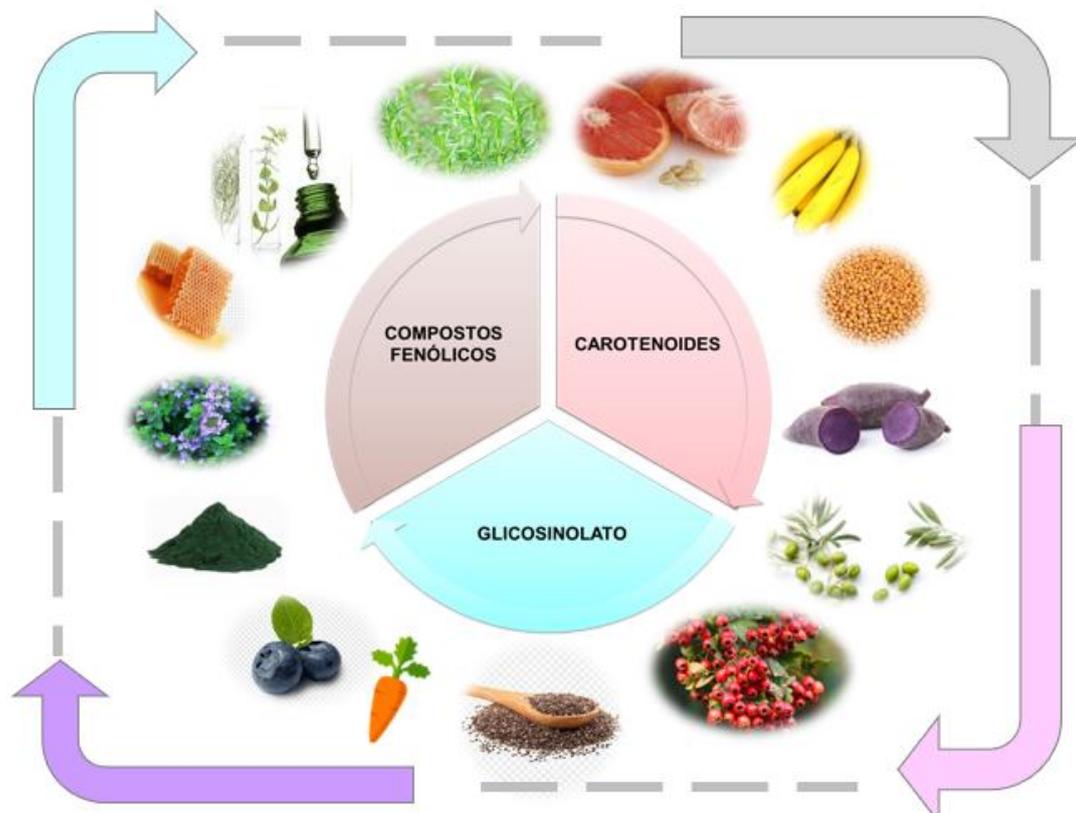
do produto (“shelf life”), preservação de alimentos (“food preservation”) e segurança dos alimentos (“food safety”). As palavras circuladas em amarelo indicam as principais características dos agentes bioativos, que são atividade antioxidante (“antioxidante activity”) e agentes antimicrobianos (“antimicrobial agents”).

### 3.2. Compostos bioativos e suas aplicabilidades

A utilização de agentes ativos incorporados em embalagens e/ou filmes na indústria de alimentos surgem como uma alternativa à utilização do agente diretamente no alimento (por imersão, escovação ou pulverização), uma vez que esta aplicação pode ser ineficiente, levando à rápida difusão das substâncias ativas resultando na inativação parcial da substância ativa e favorecendo a ocorrência de resistência microbiana (FUCIÑOS *et al.*, 2012). Enquanto que, através dos filmes, as substâncias ativas migram para os alimentos ou absorvem os radicais oxidativos para aumentar a qualidade e o prazo de validade dos alimentos, atuando como uma barreira robusta para a entrada de patógenos microbianos externos na superfície dos alimentos, destruindo quaisquer pontos de estresse oxidativo inerentes aos alimentos, além de ser utilizada como forma de comunicação da conservação dos alimentos (RANGARAJ *et al.*, 2021).

Esses filmes podem ser classificadas em inteligentes, ativos e bioativos. Os filmes inteligentes são elaborados a partir de materiais que monitoram o estado dos alimentos embalados ou do ambiente externo ao redor, fornecendo ao consumidor informações sobre as condições do alimento ou do seu ambiente. Já os filmes ativos, reportam a interação entre produto (agente bioativo), embalagem e ambiente para estender a vida útil dos alimentos embalados. Por fim, os filmes bioativos transportam substâncias nas concentrações desejadas até sua difusão controlada ou rápida no trato gastrointestinal, para que possam promover seu benefício à saúde humana (BIJI *et al.*, 2015; OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2021).

Os principais compostos bioativos estudados para incorporação nesses filmes são carotenoides, compostos fenólicos e glicosinolatos, oriundos de diferentes fontes, conforme mostra a Figura 3.



**Figura 3.** Exemplos dos principais agentes bioativos utilizados em embalagens e suas fontes de obtenção.

As principais fontes de obtenção representadas na Figura 3 envolvem vegetais, frutas, sementes, resíduos agroindustriais, óleos essenciais, microalgas, própolis e chá. Dessa forma, os subtópicos a seguir consideram as principais fontes de agentes bioativos aplicados em embalagens alimentícias.

### 3.3.1. Compostos extraídos de vegetais

Os compostos bioativos extraídos de vegetais podem ser obtidos de hortaliças, (cenoura, batata roxa, couve, rabanete, repolho roxo) ou plantas (alecrim, sálvia, tomilho, orégano, louro, oliveira, capim limão) e apresentam resultados promissores para a produção de embalagens sustentáveis e ativas, contribuindo para o desenvolvimento de tecnologias ecologicamente corretas.

Geralmente, os estudos com incorporação de agentes ativos buscam melhorar propriedades de alimentos que possuem rápida deterioração, como por exemplo, produtos veganos (ENCALADA *et al.*, 2021), cárneos (ANDRADE *et al.*, 2019) e frutas (BERMÚDEZ-ORIA *et al.*, 2017), entre outros.

Em produtos veganos, como queijos, a substituição da gordura é alcançada com o uso de nozes, amêndoas, amendoins ou castanhas de caju, por serem fontes de ácido  $\alpha$ -linolênico essencial e de ácidos graxos monoinsaturados, mas estes são instáveis à oxidação. Dessa forma, Encalada *et al.* (2021) estudaram a elaboração de filmes aplicáveis a queijo curado de caju vegano, comparando o desempenho da utilização de pectina comercial em relação a pectina obtida de cenoura frente o desempenho filmogênico, estabilidade da cor laranja (carotenoides) e a capacidade antioxidante durante o armazenamento. Os autores evidenciaram que os filmes com pectina de cenoura apresentaram menor solubilidade em água (redução de aproximadamente 40% em relação ao filme controle), maior capacidade antioxidante e maior estabilidade de coloração laranja durante a aplicação, avaliada por 60 dias.

Em produtos cárneos, a oxidação lipídica ocasiona consideráveis perdas econômicas. Com o objetivo de retardar ou inibir a oxidação lipídica, a indústria alimentícia recorre a compostos com atividade antioxidante, que podem ser aplicados direta ou indiretamente aos alimentos, como em estudo realizado por Andrade *et al.* (2019), que avaliaram a eficiência de um filme ativo de proteína de soro de leite incorporado com extrato de alecrim no retardo da oxidação lipídica de fatias de salame. Os autores concluíram que após 30 dias de armazenamento do salame embalado com o filme ativo, a oxidação ainda é inferior ao salame embalado com o filme controle por 7 dias, ou seja, o extrato de alecrim é eficiente no controle da oxidação lipídica do salame.

Enquanto em frutas, a utilização de filmes ativos visa reduzir a rápida deterioração, uma vez que estas possuem atividade de água superior a 0,95. Dessa forma, Bermúdez-Oria *et al.* (2017) estudaram a possibilidade de utilizar extrato fenólico de oliva (hidroxitirosol e 3,4-dihidroxifenilglicol) para aprimorar o desempenho das propriedades estruturais, mecânicas e funcionais de filmes compostos oriundos de pectina-gelatina aplicados como cobertura comestível em morangos, e evidenciaram que o filme comestível bioativo preservou os morangos contra bolores durante o armazenamento, com um atraso significativo na decomposição visível.

Para embalagens inteligentes, os agentes ativos geralmente possuem pigmentos naturais e são utilizados como materiais para a elaboração de

sensores inteligentes que indicam a qualidade de produtos frescos, como indicador de pH, temperatura e frescor através da mudança de cor (BIJI *et al.*, 2015). No estudo realizado por Chayavanich, Thiraphibundet e Imyim (2020) foi avaliado a elaboração de sensores de pH a partir de filmes de amido de milho e gelatina com incorporação de extrato de rabanete vermelho para aplicação em cárneos. Os autores concluíram que os filmes foram eficientes, uma vez que as mudanças na cor do filme puderam ser observadas (de laranja para cinza-roxo em pH 2–12), sugerindo que sua utilização como indicador de deterioração de produtos cárneos é promissora.

Ma, Du e Wang (2017) elaboraram filmes de goma tara e álcool polivinílico com incorporação de curcumina, visando monitorar a formação de gás e compostos voláteis no armazenamento de camarão, o filme mudou de cor (de amarelo para laranja-avermelhado) com a produção de gás, mostrando sua eficiência na detecção da deterioração do camarão. Similarmente, Liang *et al.* (2019) elaboraram um filme inteligente a base de goma e extrato de repolho roxo para monitoramento da alteração de pH, formação de gás e compostos voláteis, simulando a aplicação em alimentos ricos em proteínas. O filme mudou de cor (de rosa para verde em uma faixa de pH de 3 a 10) em resposta a mudança de pH e formação de gás.

Além dos estudos abordados neste tópico, alguns sistemas propõem a utilização de embalagens com funções duplas (ativas e inteligentes), visando monitorar a qualidade dos alimentos e prolongar sua vida útil em tempo real. Como exemplo, estudo realizado Wen *et al.* (2021) elaboraram um filme a partir de celulose e extrato de batata roxa rica em antocianinas (indicador de pH) e extrato fenólico extraído de tomilho (agente bioativo) para aplicação em camarão. Os autores avaliaram os desempenhos antioxidante, antibacteriano e de resposta de cor do filme possuem capacidade de reciclagem, pois foram medidos por três ciclos, mantendo suas propriedades. Essa combinação de características exclusivas do filme, demonstra seu potencial para utilização em embalagens comerciais de camarão.

Com essa abordagem de sinergia entre embalagens ativas e inteligentes, Ceballos *et al.* (2020) estudaram o efeito de extrato de erva mate no desempenho de filmes de amido. Os autores concluíram que a incorporação do extrato de erva-mate resultou em materiais biodegradáveis ativos e

inteligentes. Os polifenóis do extrato permaneceram nos filmes de amido e foram liberados em diferentes meios, apresentando-os como materiais ativos. Além disso, o extrato de erva-mate provocou alterações na cor dos filmes quando expostos a diferentes meios de pH, resultando em materiais inteligentes.

Assim, os extratos vegetais possuem grande potencial em atender essa demanda para produção de embalagens com funções ativas e inteligentes, possibilitando estender a vida útil dos alimentos, auxiliando na melhoria da segurança alimentar, bem como, na segurança dos alimentos.

### **3.3.2. Compostos extraídos de frutas**

As frutas são reportadas como fontes de compostos bioativos, como os polifenóis, incluindo flavonoides e proantocianidinas, e o seu consumo traz vantagens positivas para a saúde, incluindo a inibição do câncer, doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes (SABERI *et al.*, 2017a).

Assim, a obtenção de extratos de frutas para obtenção de compostos bioativos torna-se uma alternativa interessante para aplicações em filmes e/ou embalagens. A Tabela 1 apresenta estudos que produziram filmes com adição de compostos bioativos extraídos de frutas.

Kan *et al.* (2019), por exemplo, extraíram polifenóis dos frutos de espinheiro-alvar chinês e foram adicionados aos filmes de quitosana-gelatina para desenvolver embalagens ativas. Os resultados mostraram que epicatequina, ácido clorogênico e procianidina B2 foram os principais polifenóis presentes no extrato dos frutos. As interações intermoleculares entre a matriz do filme e o extrato se deram por meio de ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas. A incorporação do extrato aumentou a espessura, resistência à tração e alongamento na ruptura dos filmes. O teor de umidade, permeabilidade ao vapor de água e a transmitância de luz foram reduzidos pela adição do extrato. Além disso, os filmes compósitos de quitosana-gelatina contendo o extrato exibiram uma potente capacidade de eliminação de radicais livres.

O uso do pó da casca de laranja doce (PCLD) como alternativa à extração do óleo essencial, viabilizando a produção de embalagens antimicrobianas foi realizado por McKay *et al.* (2021), uma vez que o pó possui

componentes voláteis da casca dentro de “bolsas de óleo”, além disso, o preparo do pó apresenta como principais vantagens não utilizar solventes, reduzindo custos e tempo para extração, bem como a possibilidade de substituir o plástico pelo pó durante a produção do filme. Os filmes produzidos possuíam 46% de plástico (polietileno linear de baixa densidade) substituído por resíduo de processamento de suco de laranja, e apresentaram atividade antimicrobiana contra *Botrytis cinérea*, principal fungo causador da “podridão cinzenta” em frutas como morangos. Além disso, os autores reportam que as propriedades mecânicas e ópticas dos filmes contendo PCLD, são similares à dos plásticos comumente usados em embalagens de alimentos.

**Tabela 1.** Produção e aplicação de filmes como embalagens ativas em alimentos.

Material produzido	Aplicação realizada ou sugerida	Referência
Filmes compósitos de polietileno linear de baixa densidade e pó de casca de laranja	Produção de embalagens tipo bandejas	McKay <i>et al.</i> (2021)
Filmes compósitos de quitosana-gelatina acrescido de extrato de fruta de espinheiro-alvar chinês	Sem aplicações reportadas ou sugeridas	Kan <i>et al.</i> (2019)
Filmes biocompósitos comestíveis de goma guar/amido de ervilha acrescidos de extratos fenólicos de cinzas de mirtilo, casca de macadâmia e casca de banana	Sem aplicações reportadas ou sugeridas	Saberi <i>et al.</i> (2017a)
Filmes biocompósitos comestíveis de goma guar/amido de ervilha acrescidos de extratos fenólicos de cinzas de mirtilo e casca de macadâmia	Sem aplicações reportadas ou sugeridas	Saberi <i>et al.</i> (2017b)

Saberi *et al.* (2017a) desenvolveram embalagens ativas à base de filmes de amido de ervilha e goma de guar contendo antioxidantes naturais de frutas. Os extratos oriundos de cinza de mirtilo (MIR), extrato de casca de macadâmia (MAC) e extrato de casca de banana (BAN) foram adicionados aos filmes, proporcionando aos mesmos, atividade antioxidante em todas as

concentrações testadas (0,75–3 mg/mL). A quantidade de compostos fenólicos que reduzem os radicais livres nos filmes, seguiu a seguinte ordem crescente: MIR>MAC>BAN. Além disso, a barreira à umidade foi melhorada, no entanto, com a adição dos extratos houve redução da transparência dos filmes.

Em estudo subsequente, Saberi *et al.* (2017b) testaram os filmes contendo os extratos de MIR e MAC e verificaram que a atividade antimicrobiana dos filmes foi proporcional ao aumento da concentração dos compostos adicionados, em que foram testadas até 4 vezes o valor de concentração mínima inibitória para cada microrganismo. Os filmes acrescidos dos extratos exerceram forte influência sobre as bactérias gram-positivas, o que pode estar relacionado a várias taxas de difusão de agentes antimicrobianos através da membrana externa circundante das paredes celulares. O menor efeito inibitório foi verificado sobre *Rhizopus sp.* e *S. typhimurium*, que foram os mais resistentes dos fungos e bactérias testados, respectivamente. Por fim, os autores atribuem a capacidade antimicrobiana à compostos bioativos como ácidos fenólicos, flavonoides e antocianinas derivadas dos extratos.

No geral, constatou-se uma grande variedade de estudos que avaliaram os efeitos antimicrobianos e/ou antioxidantes de extratos de frutas, no entanto, como mostrado neste tópico, poucos estudos reportaram a atividade bioativa dos extratos adicionados aos filmes. Ainda, Saberi *et al.* (2017b) reforça que os extratos brutos favorecem maior inibição microbiana, porque as interações químicas entre os grupos hidroxila nos filmes comestíveis e os compostos fenólicos presentes nos extratos poderiam bloquear os sítios antibacterianos ativos.

### **3.3.3. Compostos extraídos de sementes e resíduos agroindustriais**

Para aumentar as propriedades antibacterianas e antioxidantes dos filmes ou embalagens, compostos bioativos extraídos a partir de sementes podem ser incorporados para se obter um efeito sinérgico, como extrato de semente de toranja (BOF *et al.*, 2016), isotiocianato de alila de sementes de mostarda (DAI; LIM, 2013; BAHMID *et al.*, 2020) e extrato de resíduos do amendoim (SERRANO-LEÓN *et al.*, 2018).

Bof *et al.* (2016) observaram que a adição do extrato da semente de toranja, favoreceu a menor rigidez de filmes de amido de milho e quitosana, ou seja, maior extensibilidade do material, que pode ser atribuída ao enfraquecimento das forças da rede polimérica, devido à presença de outros compostos (solubilizados ou dispersos), que interrompem os enredamentos da cadeia do amido. No entanto, os autores relataram que o uso do extrato puro apresentou atividade antimicrobiana contra *Escherichia coli* e *Listeria innocua*, porém, o mesmo efeito não foi verificado nos filmes contendo concentrações de 1 e 3% do extrato, sugerindo novos estudos devem ser realizados a fim de investigar o potencial de melhoria de desempenho para aplicações alimentares específicas. Efeito oposto foi verificado por Kanmani e Rhim (2014), em que a adição do extrato da semente de toranja diminuiu a resistência à tração e o módulo de elasticidade, além disso, aumentou o teor de umidade, a permeabilidade ao vapor de água e a hidrofília da superfície de filmes de carragena.

De acordo com Kurek *et al.* (2017) o isotiocianato de alila (ISAL) possui forte atividade antimicrobiana contra uma ampla variedade de microrganismos deteriorantes e patogênicos, mesmo em baixas concentrações, sendo a semente de mostarda, uma fonte natural de sinigrina, um composto que ao sofrer hidrólise em ambientes úmidos, favorece a formação enzimática desse composto. Nesse contexto, Bahmid *et al.* (2020) avaliaram a influência do tamanho da partícula e do teor de gordura para controlar a liberação de ISAL de sementes de mostarda moídas. Os autores observaram que o principal fator que influencia a concentração de ISAL nas sementes moídas, bem como a liberação do composto para a superfície do meio, é o teor de gordura nas partículas, uma vez que sementes desengorduradas apresentaram liberação maior de ISAL na superfície. No entanto, o maior teor de gordura resultou em um período de liberação prolongado do ISAL, o que pode prolongar o tempo de sua atividade antimicrobiana. Esses resultados apoiam o projeto de uma embalagem otimizada de antimicrobiano ativo, liberando ISAL das sementes de mostarda moídas para inibir o crescimento de microrganismo.

Estudo similar foi realizado por Dai e Lim (2013), que mostraram que a liberação de ISAL do pó de farinha de semente de mostarda em frascos de vidro hermeticamente selados foi influenciada pela umidade relativa do ar (85 e

100% foram testadas), onde as maiores liberações ocorreram em UR de 100%, para as temperaturas 5, 20 e 35 °C. As liberações de ISAL variaram de 2 a 17 mg/g em 24 h nas condições experimentais testadas, de acordo com os autores, esses valores são promissores para implantação em embalagens ativas, especialmente para aplicações antimicrobianas para inibir o crescimento de microrganismos deteriorantes prevalentes em produtos alimentícios perecíveis e minimamente processados.

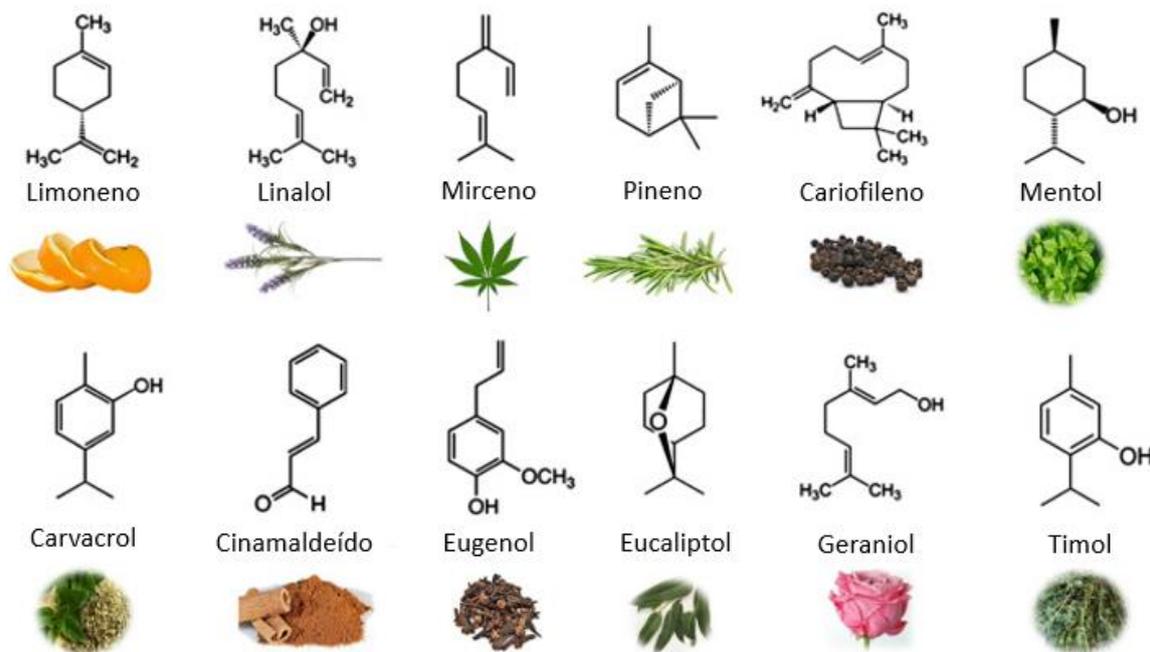
Ressaltamos que, além de compostos bioativos, determinadas sementes, como a de marmelo, possuem um complexo de fração celulósica com um polissacarídeo mais facilmente hidrolisado, denominado mucilagem, sendo promissor para aplicações em filmes ou componente de revestimento, devido suas propriedades coloidais únicas, baixo custo de produção (em comparação com a maioria dos biopolímeros) e fácil extração (JOUKI *et al.*, 2014).

O aumento das atividades do setor agroindustrial resulta na maior geração de resíduos, que geralmente são descartados sem tratamento adequado ou utilizada como fertilizante e ração animal, porém, compostos de interesse industrial podem ser extraídos e utilizados para obtenção de produtos de valor agregado (SERRANO-LEÓN *et al.*, 2018). A pele do amendoim e os resíduos da pimenta rosa, por exemplo, possuem quantidades consideráveis de compostos fenólicos que atuam como antioxidantes (OLDONI *et al.*, 2015; SERRANO-LEÓN *et al.*, 2018).

Serrano-Léon *et al.* (2018) produziram filmes de quitosana incorporando antioxidantes naturais de extratos de casca de amendoim (ECA) e resíduo de pimenta rosa (RPR), bem como avaliar seus efeitos na oxidação lipídica, pH, cor e contagem microbiana de um produto reestruturado de frango. Observou-se que o ECA teve maior conteúdo fenólico e atividade antioxidante em comparação com RPR. Quando ambos os extratos foram aplicados à carne de frango e aos filmes de quitosana, não houve diferenças para cor, pH e contagens mesófilas totais em comparação ao controle ao final do período de armazenamento. Para a oxidação lipídica, ambos os extratos se mostraram tão eficazes quanto o hidroxitolueno butilado para manter a estabilidade oxidativa do produto de frango. As contagens microbianas de psicotróficos foram significativamente menores para os tratamentos com filmes ativos.

### 3.3.4. Óleos essenciais

Os óleos essenciais são compostos por vários componentes como fenóis, aldeídos, cetonas, terpenos, carboidratos, éteres e álcoois que são responsáveis por suas atividades biológicas (Figura 4), estes podem alterar significativamente as propriedades físico-químicas, além de fornecer atividade antioxidante e antimicrobiana funcional que ajudam a maximizar o desempenho do filme (VIANNA *et al.*, 2021).



**Figura 4.** Compostos típicos encontrados em diversos óleos essenciais e exemplos das principais fontes dos compostos. Fonte: Adaptado de Vianna *et al.* (2021).

A utilização de óleos essenciais em embalagens, geralmente está associada a atividades antimicrobianas, incluindo microrganismos patogênicos, além de aprimorar as propriedades de barreira, em diferentes aplicações para produtos secos ou frescos, como cárneos (FIORE *et al.*, 2021), produtos oleosos (ORSUWAN; SOTHORNVIT, 2018), ovos (SUN *et al.*, 2021), lácteos (SEYDIM; SARIKUS-TUTAL; SOGUT, 2020) e frutas (MONTERO *et al.*, 2021).

Como exemplo de aplicação em cárneos, Fiore *et al.* (2021) avaliaram a possibilidade de aplicar embalagem ativa de PLA com incorporação de óleo essencial de alecrim, enriquecido com quitosana para aplicação em peito de

frango fresco picado. Os autores concluíram que os filmes ativos reduziram a oxidação da carne, além de apresentar menor permeabilidade em água, o que facilita a aplicação do filme em embalagens, uma vez que não se observou alterações de cor no frango embalado com o filme ativo. Estudo realizado por Abdou, Galhoum e Mohamed (2018) corrobora com este resultado, os autores relataram que revestimentos de pectina preparados com óleos essenciais de canela e alho melhoraram a qualidade microbiológica e retardaram o aparecimento de deterioração microbiana em filés de frango resfriados, resultando em um aumento da vida de prateleira de até 12 dias.

Outra aplicação de óleos essenciais com o objetivo de controle de oxidação lipídica é em amendoins torrados (snacks), conforme estudo realizado por Orsuwan e Sothornvit (2018), que avaliaram filmes nanocompósitos de farinha de banana com incorporação de óleo essencial de alho. Os amendoins foram armazenados em sachês pelo período de oito semanas, sendo coletadas amostras para avaliação nos tempos de 0, 4 e 8 semanas. Os autores evidenciaram aumento de opacidade do filme, a barreira à luz ultravioleta e as propriedades antioxidantes, além de inibir completamente o crescimento de *A. flavus*. A vida útil dos amendoins torrados embalados foi semelhante a amendoins embalados em embalagem tradicional, confirmando a eficácia da utilização do filme estudado para manter a qualidade de produtos alimentícios secos.

Além disso, os óleos essenciais são estudados com base a ação antimicrobiana sobre microrganismos patogênicos, como por exemplo, Seydim, Sarikus-Tutal e Sogut (2020) avaliaram o efeito de filmes comestíveis de proteína de soro de leite contendo óleos essenciais de orégano e alho na inativação microbiana de queijo Kasar fatiado. Para o teste, foram utilizadas camadas em fatias de queijo Kasar inoculadas com *Escherichia coli* 0157:H7, *Salmonella Enteritidis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Penicillium* spp. A inativação microbiana foi determinada durante 15 dias de armazenamento. Os autores observaram que a aplicação de filmes de soro de leite contendo óleos essenciais proporcionou reduções microbianas durante o armazenamento de no mínimo 1,48 log.

Sun *et al.* (2021) avaliaram o efeito da incorporação de óleo essencial de manjerição e cera de abelha nas propriedades físicas, estruturais e

antibacterianas do revestimento à base de emulsão de quitosana para preservação de ovos. Segundo aos autores, a aplicação desse tipo de revestimento não havia sido reportada anteriormente. O revestimento foi aplicado por pistola de pulverização de alta pressão e os autores evidenciaram que a adição do óleo diminuiu o tamanho das gotículas da emulsão e melhorou a estabilidade do revestimento, além de diminuir a permeabilidade em vapor de água, apresentando compatibilidade entre os componentes da emulsão. Também foi constatada a atividade antimicrobiana frente à *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, destacando como melhor condição a utilização de 0,5% e 1,0% de óleo essencial de manjeriço na preservação de ovos.

Cabe ressaltar que apesar de todos os benefícios reportados, também possuem algumas limitações como baixa solubilidade, alta volatilidade, aroma forte e a possibilidade de afetar negativamente as propriedades organolépticas dos alimentos (SHARMA *et al.*, 2021). Neste contexto, estudos como Montero *et al.* (2021) avaliam a encapsulação do óleo essencial para controlar sua liberação. Os autores avaliaram a aplicação de óleo essencial de canela encapsulado com nanocelulose para embalar morangos. O óleo essencial alterou as conformações moleculares, reduzindo a permeabilidade, induzindo a menor perda de massa após 15 dias de armazenamento, melhor frescor e ausência de fungos, além de possuir capacidade antimicrobiana para *Salmonella* e *Listeria monocytogenes*. Além disso, foi avaliado a liberação do óleo essencial, em meio etanoico, simulando a aplicação em alimentos frescos (frutas) e foi evidenciado que nos primeiros minutos a liberação é mais rápida, seguindo por liberação mais lenta, que contribuiu com a atividade antimicrobiana reportada.

Dessa forma, a utilização de microencapsulação é elencada como uma abordagem segura e eficaz para garantir o aproveitamento do óleo essencial, e controlar sua liberação na matriz aplicada, uma vez que, a utilização de óleos essenciais pode ser uma alternativa assertiva, devido sua aprovação como aditivos pela Food and Drug Administration (FDA), e portanto, são mais propensos a serem usados substituídos por conservantes sintéticos (SHARMA *et al.*, 2021).

### 3.3.5. Outras fontes de compostos bioativos

Além das fontes reportadas ao longo desta revisão, há uma variedade de opções de agentes ativos que podem ser incorporadas a alimentos. Como por exemplo, microalgas (BALTI *et al.*, 2017; STEJSKAL *et al.*, 2020); própolis (COSTA *et al.*, 2014; ULLOA *et al.*, 2018), compostos de chá (ASHRAFI; JOKAR; NAFCHI, 2018; JAMRÓZ *et al.*, 2019), exemplificados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Produção e aplicação de filmes como embalagens ativas em alimentos.

Agente ativo	Material produzido	Aplicação	Referência
Microalgas	Filmes comestíveis bioativos de quitosana de caranguejo-aranha ( <i>Maja crispata</i> ) incorporada com extrato de <i>Spirulina</i>	Sem aplicações reportadas ou sugeridas	Balti <i>et al.</i> (2017)
	Filme de gelatina com extrato de <i>Spirulina platensis</i>	Peixe (cavala do Atlântico)	Stejskal <i>et al.</i> (2020)
Própolis	Embalagem bifuncional de base biológica de amido de mandioca, glicerol e própolis vermelha	Queijo e manteiga	Costa <i>et al.</i> (2014)
	Filmes antimicrobianos de polímero de ácido polilático com incorporação de diferentes concentrações de própolis	Sem aplicações reportadas ou sugeridas	Ulloa <i>et al.</i> (2018)
Chá	Filme composto de quitosana e kombucha de chá preto	Carne minimamente processada	Ashrafi; Jokar; Nafchi (2018)
	Filmes inteligentes e bioativos de gelatina contendo extratos de chá verde	Filé de peixe ( <i>Cyprinus carpio</i> )	Jamróz <i>et al.</i> (2019)

A utilização de microalgas já foi reportada para aplicação em filmes ativos na indústria de alimentos como agente antimicrobiano, apresentando bom desempenho, como estudo realizado por Balti *et al.* (2017), que desenvolveram filmes de quitosana com adição de *Spirulina*. A microalga melhorou as propriedades físicas e de barreira do filme, além de apresentar maior atividade antioxidante e antimicrobiana frente *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis* e *Bacillus cereus*. Stejskal *et al.* (2020) corroboram com os resultados reportados no estudo anterior, avaliando filmes de gelatina com incorporação de *Spirulina* aplicados em peixes, onde os filmes com adição de da microalga apresentaram atividade antimicrobiana para enterobactérias e microrganismos psicotróficos.

Outra fonte bioativa que pode ser utilizada para aplicação em filmes é o própolis, por possuir alta atividade antimicrobiana e antioxidante, conforme estudo realizado por Costa *et al.* (2014) onde elaboraram uma embalagem biofuncional com amido de mandioca, nanocelulose e própolis aplicados para embalar queijo e manteiga. O própolis limitou o crescimento de estafilococos coagulase-positiva no queijo e retardou a oxidação da manteiga. Ulloa *et al.* (2018) elaboraram filmes de poli (ácido láctico) (PLA) e própolis, e também reportaram redução de 4 ciclos log para a bactéria *Escherichia coli*.

Além disso, extratos de chá verde e chá preto apresentaram características antimicrobianas e ativas quando aplicados em carne minimamente processada e filé de peixe, respectivamente (ASHRAFI; JOKAR; NAFCHI, 2018; JAMRÓZ *et al.*, 2019).

#### **4. Desafios e oportunidades para aplicações em escala industrial**

Mesmo com tendências e resultados promissores, ainda há uma série de limitações que precisam ser superadas para uso comercial mais difundido dessas embalagens ativos e inteligentes incorporadas de compostos bioativos na indústria de alimentos. Um dos principais desafios da utilização de agentes ativos em escala industrial está relacionado a estrutura dos polímeros, pois a inserção de novos aditivos pode ocasionar rupturas na estrutura polimérica, levando à produção de compósitos com baixas características mecânicas, o que dificulta sua aplicabilidade (REZAEIGOLESTANI *et al.*, 2017).

Além disso, a maioria dos materiais de embalagem desenvolvidos até o momento, não atendem aos rigorosos requisitos óticos, mecânicos, de barreira ou estabilidade necessários para aplicações comerciais. É necessário avaliações mais abrangentes, que possam garantir que quaisquer materiais de embalagem desenvolvidos permaneçam intactos e funcionem sob a ampla gama de condições ambientais (SANI *et al.*, 2021). Nesse sentido, há uma grande lacuna na pesquisa em relação as taxas adequadas de liberação de compostos ativos para uma ampla gama de aplicações em embalagem de alimentos, uma vez que cada aplicação requer condições específicas (MASCHERONI *et al.*, 2010).

Ademais, o crescimento do mercado de polímeros biodegradáveis é um pouco lento, principalmente devido ao seu alto custo de produção. Uma oportunidade para impulsionar esse mercado seria a utilização de resíduos agroindustriais para a elaboração de filmes biodegradáveis (ROSSETO *et al.*, 2019; 2021), pois subprodutos agrícolas, resíduos e commodities são considerados precursores promissores para a produção de biopolímeros de baixo custo para embalagens ativas comestíveis, atendendo a necessidade de tecnologia inteligente e inovadora em embalagem de alimentos (RANGARAJ *et al.*, 2021).

## 5. Impactos sociais e ambientais

Com relação aos aspectos sociais, levando em consideração os Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas (ONU), a extração de compostos bioativos para aplicações em filmes e/ou embalagens alimentícias pode impactar positivamente em diversos desses objetivos, conforme ilustrado na Figura 5.

Os impactos positivos à ODS 2 (Fome Zero e Agricultura sustentável) se devem à tecnologia conservação de alimentos empregada, garantindo alimentos com maior shelflife e, conseqüentemente, mais alimentos disponíveis à população, ODS 3 (Saúde bem-estar), uma vez que as propriedades antimicrobianas reduzem ou inibem o crescimento de microrganismos deteriorantes e/ou patógenos, proporcionando um alimento seguro ao consumidor, ODS 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura), levando em consideração as inovações que as industriais podem adotar, pautadas nas

exigências e tendências determinadas pelos consumidores, ODS 12 (Consumo e produção responsáveis), pelo consumo de alimentos com compostos de valor agregado, oriundos de fontes residuais (resíduos vegetais, de frutas, entre outros) com apelo sustentável, ODS 14 (Vida na água) e ODS 15 (Vida terrestre), pela utilização de resíduos alimentícios e uso de embalagens biodegradáveis, reduzindo o descarte no meio ambiente.



**Figura 5.** Principais ODS 's que podem ser impactados positivamente pela adição de compostos bioativos em embalagens alimentícias.

## 6. Conclusões e perspectivas

Neste trabalho, foi apresentado um levantamento bibliográfico acerca do uso de compostos bioativos para aplicações em filmes ou embalagens de alimentos. As principais fontes abordadas foram vegetais, frutas, sementes e resíduos agroindustriais, óleos essenciais, entre outros.

Os resultados promissores e aplicações reportadas nos estudos analisados foram relatados, além dos principais desafios para uso dos compostos bioativos em escala industrial. Os aspectos ambientais e sociais, levando em consideração os Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável, foram sucintamente abordados.

Como perspectivas, ressaltamos a necessidade da continuidade de estudos voltados para a obtenção de compostos bioativos para aplicação em

filmes de revestimento, comestível ou embalagens de alimentos, podendo contribuir com a evolução desta temática, que contribui diretamente para o desenvolvimento para as áreas de ciência e tecnologia de alimentos e meio ambiente.

## 7. Referências

ABDOU, Entsar *et al.* Curcumin loaded nanoemulsions/pectin coatings for refrigerated chicken fillets. **Food Hydrocolloids**, v. 83, p. 445-453, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.05.026>.

AID, N.s.; HOWELL, Nazlin K.; SARBON, N.M. A Review on Potential Use of Gelatin-based Film as Active and Smart Biodegradable Films for Food Packaging Application. **Food Reviews International**, p. 1-23, 2021. <http://dx.doi.org/10.1080/87559129.2021.1929298>.

ANDRADE, Mariana *et al.* Evaluation of the Oxidative Status of Salami Packaged with an Active Whey Protein Film. **Foods**, v. 8, p. 387, 2019. <http://dx.doi.org/10.3390/foods8090387>.

ASHRAFI, Azam; JOKAR, Maryam; NAFCHI, Abdorreza Mohammadi. Preparation and characterization of biocomposite film based on chitosan and kombucha tea as active food packaging. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 108, p. 444-454, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.028>.

BAHMID, Nur Alim *et al.* Using particle size and fat content to control the release of Allyl isothiocyanate from ground mustard seeds for its application in antimicrobial packaging. **Food Chemistry**, v. 308, p. 125573, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125573>.

BALTI, Rafik *et al.* Development and characterization of bioactive edible films from spider crab (*Maja crispata*) chitosan incorporated with Spirulina extract. **International journal of biological macromolecules**, v. 105, p. 1464-1472, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.046>.

BERMÚDEZ-ORIA, Alejandra, *et al.* Physical and functional properties of pectin-fish gelatin films containing the olive phenols hydroxytyrosol and 3, 4-

dihydroxyphenylglycol. **Carbohydrate polymers**, v. 178, p. 368-377, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.042>.

BOF, Maria Julieta *et al.* Grapefruit seed extract and lemon essential oil as active agents in corn starch–chitosan blend films. **Food and Bioprocess Technology**, v. 9, n. 12, p. 2033-2045, 2016. <https://doi.org/10.1007/s11947-016-1789-8>.

CEBALLOS, Rocío L *et al.* Effect of yerba mate extract on the performance of starch films obtained by extrusion and compression molding as active and smart packaging. **Carbohydrate Polymers**, v. 244, p. 116495, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116495>.

CHAWLA, Rekha; SIVAKUMAR, S.; KAUR, Harsimran. Antimicrobial edible films in food packaging: Current scenario and recent nanotechnological advancements-a review. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, v. 2, p. 100024, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2020.100024>.

CHAYAVANICH, Kasitnun; THIRAPHIBUNDET, Pattara; IMYIM, Apichat. Biocompatible film sensors containing red radish extract for meat spoilage observation. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 226, p. 117601, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2019.117601>.

COMA, Véronique. Bioactive packaging technologies for extended shelf life of meat-based products. **Meat Science**, v. 78, p. 90-103, 2008. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meatsci.2007.07.035>.

COSTA, Samantha Serra *et al.* Bi-functional biobased packing of the cassava starch, glycerol, licuri nanocellulose and red propolis. **PloS one**, v. 9, p. e112554, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112554>.

DAI, Ruyan; LIM, Loong-Tak. Release of allyl isothiocyanate from mustard seed meal powder. **Journal of Food Science**, v. 79, n. 1, p. E47-E53, 2014. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12322>.

ELSABEE, Maher Z.; ABDON, Entsar S. Chitosan based edible films and coatings: A review. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, p. 1819-1841, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.01.010>.

ENCALADA, Alondra Mariela Idrovo *et al.* Antioxidant edible film based on a carrot pectin-enriched fraction as an active packaging of a vegan cashew ripened cheese. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 56, p. 3691-3702, 2021. <http://dx.doi.org/10.1111/ijfs.14988>.

FIORE, Alberto *et al.* Active packaging based on PLA and chitosan-caseinate enriched rosemary essential oil coating for fresh minced chicken breast application. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 29, p. 100708, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fpsl.2021.100708>.

FUCIÑOS C., *et al.* Use of Poly(N-isopropylacrylamide) Nanohydrogels for the Controlled Release of Pimaricin in Active Packaging. **Journal of Food Science**, v. 77, p. 21-28, 2012. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3841.2012.02781.x>.

IAHNKE, Aline Oliveira e Silva *et al.* Residues of minimally processed carrot and gelatin capsules: potential materials for packaging films. **Industrial Crops and Products**, v. 76, p. 1071-1078, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.08.025>.

ITURRIAGA, Leire *et al.* Active naringin-chitosan films: Impact of UV irradiation. **Carbohydrate polymers**, v.110, p. 374-381, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.03.062>.

JAMRÓZ, Ewelina *et al.* Intelligent and active furcellaran-gelatin films containing green or pu-erh tea extracts: Characterization, antioxidant and antimicrobial potential. **International journal of biological macromolecules**, v.122, p. 745-757, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.008>.

JOUKI, Mohammad *et al.* Quince seed mucilage films incorporated with oregano essential oil: Physical, thermal, barrier, antioxidant and antibacterial properties. **Food Hydrocolloids**, v. 36, p. 9-19, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.08.030>.

KAN, Juan *et al.* Development of active packaging based on chitosan-gelatin blend films functionalized with Chinese hawthorn (*Crataegus pinnatifida*) fruit extract. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 140, p. 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.155>.

KANMANI, Paulraj; RHIM, Jong-Whan. Development and characterization of carrageenan/grapefruit seed extract composite films for active packaging. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 68, p. 258-266, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.05.011>.

KUREK, Mia *et al.* A mathematical model for tailoring antimicrobial packaging material containing encapsulated volatile compounds. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 42, p. 64-72, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.05.014>.

LIANG, Tieqiang *et al.* A pH and NH<sub>3</sub> sensing intelligent film based on *Artemisia sphaerocephala* Krasch. gum and red cabbage anthocyanins anchored by carboxymethyl cellulose sodium added as a host complex. **Food Hydrocolloids**, v. 87, p. 858-868, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.08.028>.

MA, Qianyun; DU, Lin; WANG, Lijuan. Tara gum/polyvinyl alcohol-based colorimetric NH<sub>3</sub> indicator films incorporating curcumin for intelligent packaging. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 244, p. 759-766, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2017.01.035>.

MASCHERONI, Erika *et al.* Diffusivity of propolis compounds in Polylactic acid polymer for the development of anti-microbial packaging films. **Journal of Food Engineering**, v.98, p. 294-301, 2010.

McKAY, Sydney *et al.* Antimicrobial activity of orange juice processing waste in powder form and its suitability to produce antimicrobial packaging. **Waste Management**, v. 120, p. 230-239, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2020.11.048>.

MONTERO, Yasmim *et al.* Nanocellulose functionalized with cinnamon essential oil: a potential application in active biodegradable packaging for strawberry. **Sustainable Materials and Technologies**, v. 29, p. 00289, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.susmat.2021.e00289>.

MOTELICA, Ludmila *et al.* Biodegradable antimicrobial food packaging: Trends and perspectives. **Foods**, v.9, p. 1438, 2020. <https://doi.org/10.3390/foods9101438>.

NGO, Thi Minh Phuong *et al.* Characteristics and antimicrobial properties of active edible films based on pectin and nanochitosan. **International journal of molecular sciences**, v. 21, p. 2224, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms21062224>.

OLDONI, Tatiane *et al.* Bioassay-guided isolation of proanthocyanidins with antioxidant activity from peanut (*Arachis hypogaea*) skin by combination of chromatography techniques. **Food Chemistry**, v. 192, p. 306-312, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.07.004>.

OLIVEIRA FILHO, Josemar Gonçalves *et al.* The potential of anthocyanins in smart, active, and bioactive eco-friendly polymer-based films: a review. **Food Research International**, v. 142, p. 110202, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110202>.

ORSUWAN, Aungkana; SOTHORNVIT, Rungsinee. Active Banana Flour Nanocomposite Films Incorporated with Garlic Essential Oil as Multifunctional Packaging Material for Food Application. **Food and Bioprocess Technology**, v. 11, p. 1199-1210, 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s11947-018-2089-2>.

PASTOR, Clara *et al.* Physical and antioxidant properties of chitosan and methylcellulose-based films containing resveratrol. **Food Hydrocolloids**, v.30, p. 272-280, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2012.05.026>.

PETKOSKA, Anka Trajkovska *et al.* Edible packaging: sustainable solutions and novel trends in food packaging. **Food Research International**, v. 140, p. 109981, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109981>.

RANGARAJ, Vengatesan *et al.* Natural antioxidants-based edible active food packaging: an overview of current advancements. **Food Bioscience**, v. 43, p. 101251, 2021. BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101251>.

REZAEIGOLESTANI, Mohammadreza *et al.* Antimicrobial evaluation of novel poly-lactic acid-based nanocomposites incorporated with bioactive compounds in-vitro and in refrigerated vacuum-packed cooked sausages. **International**

**Journal of Food Microbiology**, v. 260, p. 1-10, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodmicro.2017.08.006>.

ROSSETO, Marieli *et al.* Biodegradable polymers: opportunities and challenges. **Organic Polymers**, 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88146>

ROSSETO, Marieli *et al.* Combined effect of transglutaminase and phenolic extract of *Spirulina platensis* in films based on starch and gelatin recovered from chrome III tanned leather waste. **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**, 2021. <http://dx.doi.org/10.1002/bbb.2244>.

SANI, Mahmood Alizadeh *et al.* Recent Advances in the Development of Smart and Active Biodegradable Packaging Materials. **Nanomaterials**, v. 11, p. 1331, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/nano11051331>.

SABERI, Bahareh *et al.* Physical, barrier, and antioxidant properties of pea starch-guar gum biocomposite edible films by incorporation of natural plant extracts. **Food and Bioprocess Technology**, v. 10, n. 12, p. 2240-2250, 2017a. <https://doi.org/10.1007/s11947-017-1995-z>.

SABERI, Bahareh *et al.* Characterization of pea starch-guar gum biocomposite edible films enriched by natural antimicrobial agents for active food packaging. **Food and Bioproducts Processing**, v. 105, p. 51-63, 2017b. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2017.06.003>.

SERRANO-LEÓN Juan *et al.* Chitosan active films containing agro-industrial residue extracts for shelflife extension of chicken restructured product. **Food Research International**, v. 108, p. 93-100, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.03.031>.

SEYDIM, Atif Can; SARIKUS-TUTAL, Gulsen; SOGUT, Ece. Effect of whey protein edible films containing plant essential oils on microbial inactivation of sliced Kasar cheese. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 26, p. 100567, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fpsl.2020.100567>.

SHAPI'I, Ruzanna Ahmad *et al.* Antimicrobial properties of starch films incorporated with chitosan nanoparticles: In vitro and in vivo evaluation. **Carbohydrate polymers**, v. 230, p. 115602, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115602>.

SHARMA, Shubham *et al.* Essential oils as additives in active food packaging. **Food Chemistry**, v. 343, p. 128403, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128403>.

STEJSKAL, Nadia *et al.* The Effect of Gelatine Packaging Film Containing a *Spirulina platensis* Protein Concentrate on Atlantic Mackerel Shelf Life. **Molecules**, v. 25, no 14, p. 3209, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25143209>.

SUN, Rui *et al.* Effect of basil essential oil and beeswax incorporation on the physical, structural, and antibacterial properties of chitosan emulsion based coating for eggs preservation. **Lwt**, v. 150, p. 112020, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2021.112020>.

TAVASSOLI, Milad *et al.* Multifunctional nanocomposite active packaging materials: Immobilization of quercetin, lactoferrin, and chitosan nanofiber particles in gelatin films. **Food Hydrocolloids**, v. 118, p. 106747. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.106747>Get.

ULLOA, Pablo *et al.* Development of poly (lactic acid) films with propolis as a source of active compounds: Biodegradability, physical, and functional properties. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 136, no 8, p. 47090, 2019. <https://doi.org/10.1002/app.47090>.

VIANNA, Thomás Corrêa *et al.* Essential oils as additives in active starch-based food packaging films: a review. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 182, p. 1803-1819, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.170>.

WEN, Yanyi *et al.* Development of intelligent/active food packaging film based on TEMPO-oxidized bacterial cellulose containing thymol and anthocyanin-rich purple potato extract for shelf life extension of shrimp. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 29, p. 100709, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fpsl.2021.100709>.

YONG, Huimin; LIU, Jun. Active packaging films and edible coatings based on polyphenol-rich propolis extract: a review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 20, p. 2106-2145, 2021. <http://dx.doi.org/10.1111/1541-4337.12697>.

## **Autores**

Marieli Rosseto<sup>1,\*</sup>, Cesar Vinicius Tonicio Riguetto<sup>1</sup>, Aline Dettmer<sup>2</sup>, Raquel Aparecida Loss<sup>3</sup>, Ionara Regina Pizzutti<sup>1</sup>, Neila Silvia Pereira Dos Santos Richards<sup>1</sup>

1. Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Programa de Pós Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Santa Maria – RS, Brasil.
2. Departamento, Universidade de Passo Fundo (UPF), Faculdade de Engenharia e Arquitetura (FEAR), Curso de Engenharia Química, Passo Fundo – RS, Brasil.
3. Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT), Faculdade de Arquitetura e Engenharias (FAE), Curso de Engenharia de Alimentos, Barra do Bugres – MT, Brasil.

\* Autor para correspondência: [mmarielirossetto@gmail.com](mailto:mmarielirossetto@gmail.com)

---

## A utilização de compostos bioativos em Embalagens Ativas como uma estratégia sustentável

Francine Novack Victoria

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c13>

### Resumo

As perdas e o desperdício de alimentos são um dos principais problemas atuais da sociedade, estimativas apontam que 1/3 da produção mundial de alimentos é desperdiçada, o que equivale a aproximadamente 1,3 bilhões de toneladas, e que destes, 50% são alimentos de origem vegetal, como frutas e hortaliças. Os alimentos de origem vegetal são fontes ricas de compostos bioativos, como compostos fenólicos, flavonoides, carotenoides e terpenos, compostos que podem apresentar potencial antioxidante, antimicrobiano, antiviral, anti-inflamatório, entre outros e, por isso, são o foco da pesquisa de vários centros e universidades, que buscam a aplicação deles em diversos setores, como o setor de alimentos e farmacêutico, por exemplo. Além disso, a utilização destes “resíduos” provenientes da produção de alimentos é uma forma de agregar valor aos mesmos e cumprir alguns dos objetivos do desenvolvimento sustentável. Neste sentido, a utilização de resíduos da cadeia alimentícia em embalagens de alimentos vem sendo muito estudada, pois tanto as macromoléculas presentes nos alimentos, como proteínas, carboidratos e lipídeos, como os fitoquímicos presentes, podem ser utilizados no desenvolvimento de embalagens biodegradáveis e ativas, que é uma tendência no mercado. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é discutir os principais pontos e publicações científicas relacionadas a utilização de compostos bioativos em embalagens biodegradáveis e ativas de alimentos.

**Palavras-chave:** sustentabilidade, produtos naturais, fitoquímicos, embalagens alimentícias.

### 1. Introdução

Em setembro de 2015, a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura criou a Agenda 2030, a qual inclui 17 objetivos

globais de sustentabilidade, com o objetivo de promover o crescimento econômico, integração social e proteção ambiental. O objetivo 12, Consumo e Produção Responsáveis, se conecta diretamente com o conceito de Perdas e Desperdício de Alimentos (PDA). O plano é reduzir pela metade o desperdício alimentar global per capita, nos níveis de varejo e consumidor, além de reduzir as perdas de alimentos ao longo das cadeias de produção e abastecimento, o que inclui as perdas pós-colheita.

Estima-se um aumento na demanda por produção de alimentos, de 60% para 110%, até 2050 (estimativas de 2011 a 2012) (GARNETT, 2013), o que está diretamente relacionado com a necessidade de expansão da produção global de alimentos, no entanto, os índices de PDA crescem em todo o mundo (RICHTER; BOKELMANN, 2016) e, como uma das consequências, a desnutrição persiste nos países em desenvolvimento (PINGALI *et al.*, 2017).

A redução das PDA é uma questão emergencial e crítica, dadas as consequências econômicas, sociais, ecológicas e de ordem de saúde pública (GOBEL *et al.*, 2015). Através da minimização das PDA pode-se gerar um impacto positivo no setor econômico, através da relação renda do produtor x despesas dos consumidores, de acordo com Lipinski *et al.* (2013); na segurança alimentar (INGRAM *et al.*, 2013) e na luta contra a fome (GARRONE *et al.*, 2014). Entre os alimentos que mais são perdidos e desperdiçados no mundo, destacam-se as frutas e hortaliças e seus resíduos.

Estas matérias-primas, seus coprodutos e resíduos possuem uma atividade biológica expressiva, pois são fontes de vários compostos bioativos, os quais podem ser aplicados em diferentes materiais dentro da indústria de alimentos, incluindo embalagens alimentícias. Estes compostos podem ser componentes ativos de embalagens, atuando sinergicamente com a embalagem e potencializando o sistema de proteção do alimento.

Outro ponto interessante da aplicação de compostos bioativos em embalagens alimentícias é que a deterioração microbiana e as reações de oxidação, são um grande problema para a indústria de alimentos, estando estas relacionadas à redução da qualidade e do tempo de prateleira de alimentos embalados, desta maneira, contribuindo para o aumento dos índices de PDA. Além disso, a utilização de matérias-primas ricas em compostos bioativos, derivadas de resíduos ou partes não comestíveis ou utilizadas de

alimentos pela indústria é uma alternativa para um melhor aproveitamento de matérias-primas vegetais, contribuindo assim na busca pela sustentabilidade.

Sendo assim, este capítulo irá apresentar uma discussão sobre os principais pontos das perdas e desperdícios de alimentos, compostos bioativos e embalagens ativas, relacionando estes temas com a busca da sustentabilidade.

## 2. Perdas e Desperdício de Alimentos

Na última década têm-se observado um aumento no interesse pelos assuntos relacionados às perdas e ao desperdício de alimentos em diferentes setores da sociedade, como círculos políticos, meio acadêmico e no setor privado.

As PDAs são frequentemente utilizadas nas literaturas científicas para descrever materiais destinados à alimentação humana que são subsequentemente desperdiçados, perdidos, degradados ou contaminados. De acordo com a FAO (*Food and Agricultural Organization*) as perdas de alimentos (PA) são quaisquer mudanças na disponibilidade ou qualidade de partes comestíveis dos alimentos, as quais impedem o seu consumo por humanos (FAO, 2011). Esta definição foi pensada e proposta para o intervalo de obtenção das matérias-primas alimentícias até o período pós-colheita, ou seja, antes das operações de distribuição, comercialização e consumo. Gustavsson *et al.* (2011) propuseram um conceito semelhante ao da FAO, porém as PA incluem os estágios de produção de alimentos e, não somente o período pós-colheita. O desperdício de alimentos (DA) é definido como as perdas de alimentos que ocorrem durante os estágios de comercialização e de consumo. Östergren *et al.* (2014) conceituou DA como “qualquer alimento ou partes não comestíveis de alimentos, removidos (perdidos ou desviados) da cadeia de abastecimento alimentar para serem eliminados ou reutilizados (compostagem, safras perdidas, produção de biomassa, incineração, descartada em aterros etc.).

As PDAs são um problema mundial, incluindo países desenvolvidos e não desenvolvidos, porém de acordo com Parfitt *et al.* (2010) e Gustavsson *et al.* (2011) existe um padrão entre estes, em países em desenvolvimento ou

subdesenvolvidos, a maior parte das PDAs correspondem às perdas de alimentos, as quais ocorrem nas fases iniciais das cadeias de abastecimento, como o transporte, armazenamento e processamento; enquanto em países desenvolvidos, os dados mostram que existe uma predominância de desperdício de alimentos, relacionado à distribuição dos alimentos e comportamento dos consumidores. Estes dados demonstram uma relação clara com padrões de renda das populações, enquanto em países de baixa renda as limitações da falta de investimento em tecnologias aplicadas à área refletem em maiores valores de perda, em países de renda média ou alta, os quais possuem investimento em tecnologia, o que resulta em uma redução nas perdas, o que se observa é um aumento do desperdício.

De acordo com dados do *Unep Food Waste Index Report 2021*, aproximadamente 931 milhões de toneladas de alimentos foram desperdiçados em 2019, destes 61% são provenientes de residências, 26% de serviços de alimentação e 13% de varejistas. Estes dados sugerem que em torno de 17% da produção mundial de alimentos é desperdiçada por ano. Além disso, de acordo com esta publicação os dados de desperdício de alimentos domiciliares per capita são bastante semelhantes entre países desenvolvidos, em desenvolvimento e subdesenvolvidos, contrapondo alguns dados anteriormente publicados.

A cadeia produtiva de alimentos inicia com a produção de alimentos a partir do setor agrícola, onde tanto as atividades de agricultura, quanto de pecuária estão relacionadas com as PDA, como por exemplo: frutas ou vegetais de baixa qualidade, culturas danificadas deixadas no campo, produtos ou coprodutos com um valor comercial baixo ou ausente. As PDA provenientes da indústria de processamento e manufatura de alimentos estão relacionadas com diversos fatores, como: danos durante o transporte ou sistemas de transporte inadequados, problemas durante o armazenamento, perdas durante o processamento ou contaminação química ou microbiana, embalagem inadequada, entre outros. Em relação, ao sistema varejista e de consumidores, o desperdício está mais relacionado à problemas de conservação e manipulação inadequados, problemas com temperaturas de conservação ou cozimento, compras excessivas ou inadequadas, preparação excessiva,

porcionamento, bem como confusão entre os termos “melhor antes” ou “até” determinadas datas (PARTIFF *et al.*, 2010).

Com relação aos principais grupos de alimentos relacionados com às PDA, as frutas, os vegetais e os cereais se destacam. Um trabalho publicado por Lanfranchi *et al.* (2014) corrobora com esta informação, os autores identificaram que os índices mais altos de DA são observados nos setores de frutas e hortaliças, por outro lado, Cicatiello (2017) observou que em torno de 35% do total de alimentos desperdiçados corresponde à produtos de confeitaria e carne.

Toda essa matéria alimentícia perdida ou desperdiçada carrega um alto valor biológico, derivado da sua constituição química, altos valores de proteínas, lipídeos e compostos antioxidantes, como os flavonoides, carotenoides, terpenos, entre outros. Estes materiais que estão indo para o lixo, possuem um grande potencial para ser aplicado no desenvolvimento de outros produtos e/ou itens de importância no mercado atual, como em embalagens alimentícias.

O desafio para a economia circular é implementar a sustentabilidade reunindo os setores de agricultura, produção de alimentos e consumidores, promovendo um pensamento sistêmico entre estes, onde os resíduos sejam novos substratos e as matérias-primas tenham um aproveitamento integral.

Através deste pensamento de economia circular, podemos interrelacionar matérias-primas perdidas da indústria de alimentos e/ou desperdiçadas na sequência da cadeia, com o alto potencial biológico delas (composição e atividade biológica) e a necessidade de desenvolvimento de novos materiais que possam garantir a qualidade e a segurança de alimentos. Através do fechamento deste ciclo, é possível observar a relação com a sustentabilidade.

### **3. Compostos Bioativos**

O termo composto bioativo refere-se a um grupo de compostos produzidos pelas plantas, os quais exibem significativas propriedades biológicas como, atividade antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória e antitumoral, com grande potencial de exploração nas indústrias farmacêuticas, alimentícias e químicas. Estes compostos variam muito em termos de estrutura e função

química e estão agrupados de acordo com as suas estruturas químicas. São considerados como não nutrientes e estão presentes em pequenas quantidades em diferentes partes das plantas.

Os compostos bioativos podem ser encontrados principalmente em frutas, vegetais, cereais, oleaginosas e óleos, como por exemplo, maçãs, frutas cítricas, uvas, cebolas, cenouras, tomates, alhos, feijões, cacau, soja, semente de gergelim, semente de algodão, amendoins, semente de mostarda, arroz, arroz selvagem, folhas de cevada e aveia, por exemplo (KRISETHERTON *et al.* 2002; SECOLIN, 2014).

A maioria destes compostos é resultante do metabolismo secundário das plantas e, além de contribuírem com a cor, aroma e sabor dos alimentos, possuem funções consideradas não essenciais para a sobrevivência das plantas, como: proteção contra os herbívoros e contra a infecção por microrganismos patogênicos; atuam como agentes de atração (odor, cor ou sabor) para animais polinizadores e dispersores de sementes e; como agentes na competição planta-planta e nas simbioses plantas-microrganismos.

Os compostos bioativos de origem vegetal, incluem uma gama de compostos chamados de fitoquímicos (fito = vegetal), extratos vegetais e óleos essenciais. Estes vêm ganhando destaque em vários setores da pesquisa e da indústria devido à sua incomparável diversidade estrutural; suas pequenas dimensões relativas (peso molecular < 2000 Da) e grande variedade de propriedades farmacológicas, como a capacidade de ser absorvida e metabolizada.

As principais classes de compostos bioativos vegetais são: carotenoides, compostos fenólicos, alcaloides, compostos nitrogenados e compostos organossulfurados.

Muitos trabalhos demonstram o potencial dos compostos bioativos em embalagens alimentícias, no desenvolvimento de embalagens ativas, como agentes antimicrobianos (antifúngico ou antibacteriano) frente à microrganismos patogênicos ou deteriorantes, de importância na área de alimentos, e como antioxidantes, os quais possuem potencial para reduzir ou inibir as reações oxidativas nos alimentos; ambos são utilizados com o objetivo de aumentar a vida útil dos produtos alimentícios.

#### 4. Embalagens ativas e sustentáveis

De acordo com os especialistas, uma embalagem alimentícia é utilizada por diferentes motivos, como: contenção de produtos, informações sobre o produto para o consumidor, impacto psicológico nos consumidores, através de uma apresentação apropriada e diferenciada da embalagem, porcionamento dos produtos alimentícios, facilitar o armazenamento e o transporte e proteção do produto frente à fatores exógenos, entre outros (JERZYK, 2014; LISIŃSKA-KUŚNIERZ; UCHEREK, 2004; MARSH; BUGUSU, 2007).

No entanto, hoje em dia, devido à globalização dos mercados e a grande competição entre as marcas, as empresas estão buscando novas formas de atrair os consumidores, entre estas pode-se citar: aumento da produtividade, aliado à manutenção da segurança alimentar e utilização de materiais sustentáveis no desenvolvimento de embalagens. Este último tem sido muito explorado pelas empresas, pois têm-se observado um maior interesse por saúde e bem-estar entre os consumidores, o que tem provocado o crescimento de um segmento específico de consumidores, rotulados como LOHAS (*Lifestyles of Health & Sustainability*), cujo estilo de vida requer produtos e serviços alinhados com seus valores e visão de mundo, configurados a partir de um maior acesso à educação e à informação. As decisões de compra dessas pessoas são influenciadas fortemente pelos critérios de saudabilidade e sustentabilidade, através de um equilíbrio entre uma vida saudável e responsável, quanto ao impacto do consumo individual sobre o meio ambiente e a coletividade.

Neste sentido, as embalagens sustentáveis têm ganhado cada vez mais espaço no mercado, pois atendem diretamente estas novas demandas dos consumidores e auxiliam na redução das PDAs. Embalagens sustentáveis são feitas de materiais orgânicos ou materiais recicláveis (ECYCLE, S/D). Estas são uma solução para as empresas que desejam ser ecologicamente sustentáveis e ainda mostrar uma consciência ambiental por meio de uma embalagem com aparência inovadora e marcante. Em geral, essas embalagens são feitas à base de materiais biodegradáveis e que, quando descartados em qualquer lugar, não oferecem riscos ao meio ambiente (ECYCLE, S/D).

Este tipo de embalagem pode ser produzido a partir de várias matérias-primas, como por exemplo: fibra de coco, cogumelos e seus resíduos, fécula de mandioca, bagaço de cana de açúcar e outros resíduos industriais. Estas matérias-primas, coprodutos e resíduos agroindustriais são fontes de vários compostos bioativos, os quais possuem um alto potencial biológico para diversas aplicações, como por exemplo, componentes ativos de embalagens, atuando sinergicamente com a embalagem no sistema de proteção do alimento e contribuindo para o alcance dos objetivos de sustentabilidade, como a redução das PDAs.

Vários grupos de pesquisa e centros tecnológicos têm se dedicado na busca de novas embalagens ativas e/ou biodegradáveis. As embalagens ativas são assim denominadas porque interagem com os produtos alimentícios, através de uma participação ativa no processo de conservação.

A utilização de matérias-primas agrícolas, o que inclui produtos, coprodutos e resíduos da produção agroindustrial, como citado anteriormente, têm sido o foco de várias pesquisas que visam o desenvolvimento de novos materiais de embalagem, pois são uma alternativa de materiais sustentáveis (MAHCENE *et al.*, 2020; NOGUEIRA *et al.*, 2018; NOGUEIRA *et al.*, 2019; RIAZ *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2019).

Estes substratos são fontes de biomoléculas, como carboidratos, proteínas, lipídeos e, também de compostos biologicamente ativos, como carotenoides, antocianinas, terpenos, compostos fenólicos etc. (MELO *et al.*, 2019). A composição química destes materiais, que alia macromoléculas à compostos bioativos, permite a produção de biopolímeros com propriedades adicionais, os quais são caracterizados como embalagens ativas e possuem um papel protetor superior às embalagens convencionais.

Além disso, a produção de biopolímeros a partir de macromoléculas presentes em substratos agroindustriais, está relacionada à produção de biopolímeros biodegradáveis e/ou comestíveis e, o processo de incorporação de extratos vegetais e óleos essenciais, como princípio ativo de uma embalagem ativa, é mais simples nestes filmes, devido à compatibilidade das matérias-primas.

A produção de embalagens ativas tem sido muito estudada (FERREIRA NOGUEIRA *et al.*, 2019; LOMBO VIDAL *et al.*, 2020; MAHCENE *et al.*, 2020;

MATTA FAKHOURI *et al.*, 2019; SCHAEFER *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2019), estes estudos abrangem diferentes técnicas de produção, como a produção de biopolímeros a partir de biomateriais bioativos (MANIGLIA *et al.*, 2014; MANIGLIA *et al.*, 2015; MANIGLIA *et al.*, 2017) e através da incorporação direta ou por aspersão de compostos bioativos livres ou encapsulados na solução filmogênicas (FERREIRA NOGUEIRA *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2019). O que resulta em filmes ou biopolímeros bioativos com novas ou melhores propriedades antioxidantes (NOGUEIRA *et al.*, 2019; RIAZ *et al.*, 2020), antimicrobianas (MAHCENE *et al.*, 2020; NOGUEIRA *et al.*, 2018; WU *et al.*, 2019;), cores diferenciadas (BRITO *et al.*, 2019; FERREIRA NOGUEIRA, 2019;) e propriedades de barreira e mecânicas aperfeiçoadas (BRITO *et al.*, 2019; FERREIRA NOGUEIRA, 2019; ZARANDONA *et al.*, 2020).

#### **4.1. Embalagens ativas produzidas com materiais bioativos**

A produção de filmes partir de materiais bioativos, isto é, quando o próprio material filmogênico possui potencial biológico, possui algumas vantagens, como:

- A utilização de produtos e coprodutos agrícolas e agroindustriais, como matéria-prima, pode contribuir na redução dos problemas ambientais causados pelo descarte destes materiais;
- Eliminação da etapa de incorporação da substância bioativa durante o processo de produção;
- Desenvolvimento de biopolímeros com propriedades funcionais, como atividade antimicrobiana ou antioxidante, capazes de controlar as alterações de qualidade e segurança em alimentos embalados;
- Redução dos custos do processo, através da eliminação de etapas do processo e utilização de matérias-primas de baixo custo (muitas vezes provenientes de resíduos do processamento de produtos de origem vegetal).

Estudos realizados com filmes produzidos com farinha de açafrão, obtida a partir da extração dos resíduos da produção do corante de açafrão, demonstraram potencial antioxidante, de acordo com os autores a atividade antioxidante está relacionada com a presença de curcuminoides no filme (MANIGLIA *et al.*, 2015).

Maniglia *et al.* (35) utilizaram o mesocarpo de babaçu, um coproduto da extração do óleo de babaçu, para produzir filmes bioativos. Os filmes produzidos apresentaram teores significativos de compostos fenólicos e atividade antioxidante.

#### **4.2. Biopolímeros ativos produzidos através da incorporação de compostos bioativos**

A incorporação do composto bioativo, livres ou encapsulados, pode ocorrer em dois estágios diferentes do processo de produção do biopolímero: durante o processo de solubilização ou antes do processo de solubilização. O estágio de incorporação depende das características do material bioativo, como: solubilidade, concentração e quantidade utilizada, umidade e instabilidade nas condições de produção (pH, temperatura, entre outros).

Um dos métodos mais utilizados na produção destes biopolímeros é a incorporação de compostos bioativos encapsulados nos filmes. O processo de encapsulação é uma alternativa para aumentar a estabilidade, manter a viabilidade e garantir a vida de prateleira dos produtos. O processo de encapsulação consiste em isolar o composto bioativo em um microsistema (micropartículas) ou nano-sistema (nanopartículas) com uma estrutura física capaz de desenvolver uma barreira física e termodinâmica, que protege o composto de condições adversas (umidade, calor, umidade, oxidação, reações químicas e mudanças extremas) e permite a liberação controlada do composto (SOUKOULIS *et al.*, 2018). O processo de produção de filmes ativos através da incorporação de compostos encapsulados apresenta algumas vantagens, como:

- Melhora da compatibilidade entre o material polimérico e o composto bioativo, como por exemplo a melhora da miscibilidade entre um composto lipofílico e um material polimérico hidrofílico);
- Manutenção da estabilidade e viabilidade do composto ativo, quando expostos a condições desfavoráveis;
- Aumento da biodisponibilidade do composto;
- Controle da liberação do composto mediante estímulos específicos.

#### 4.2.1. Embalagens ativas antioxidantes e/ou antimicrobianas

A utilização de compostos bioativos com atividade antioxidante e antimicrobiana na produção de biopolímeros é uma estratégia sustentável que visa à manutenção e a extensão da vida de prateleira de alimentos embalados (WU *et al.*, 2019). Considerando que, as reações oxidativas e o crescimento de micro-organismos patogênicos e deteriorantes em alimentos embalados são um dos grandes responsáveis pela degradação destes produtos, o que limita a sua utilização e aumenta os índices de PDA.

Outro aspecto interessante da utilização de compostos bioativos em embalagens ativas é o aproveitamento integral das matérias-primas alimentícias, pois em geral, a maioria destes compostos são extraídos de resíduos, cascas, sementes ou outras partes que seriam descartadas, o que promove agregação de valor à estas matérias-primas e, também reduz os índices de PDA.

Além disso, a utilização de compostos bioativos em embalagens ativas irá reduzir ou evitar a necessidade de utilização de aditivos sintéticos nos produtos alimentícios, os quais possuem uma ação limitada, devido à sua rápida velocidade de difusão no alimento, o que pode levar a uma redução da função protetora deste. Outro ponto interessante, é que a substituição parcial e/ou total de aditivos sintéticos por naturais, é considerada uma vantagem para o produto em relação à outras marcas por alguns consumidores. Vale ressaltar que o aditivo natural presente na embalagem ou no alimento, tem que ser autorizado pelos órgãos de fiscalização competentes, assim como ocorre com os aditivos sintéticos.

O desenvolvimento de embalagens ativas que possuam capacidade antioxidante é um fator que melhora a qualidade do alimento, uma vez que, a oxidação lipídica não é desejada pela indústria de alimentos, devido ao sabor e odor rançoso produzido no alimento (VENZEL & SCAPIM, 2015).

Soutani Fioz *et al.* (2021) observaram que a utilização de tocoferol (vitamina E) presente em nozes, sementes e seus resíduos e ácido ascórbico (vitamina C) presente em frutos cítricos e seus resíduos como absorvedores de O<sub>2</sub> em embalagens ativas, apresentou resultados significativos, o que se torna interessante, pois ambos são derivados de fontes alimentares e sabe-se que o efeito do oxigênio (O<sub>2</sub>) sobre os alimentos e produtos alimentícios, é

majoritariamente, deteriorante. Alguns exemplos desse efeito são as reações oxidativas (ação catalítica da oxidação de lipídeos e vitaminas, por exemplo), ativação de algumas enzimas (como por exemplo, a polifenoloxidase), promoção do crescimento e multiplicação de micro-organismos aeróbios e leveduras, entre outros. Logo, a presença de O<sub>2</sub> em embalagens alimentícias está diretamente relacionada com a rápida degradação deles. Todas estas reações levam ao desenvolvimento de alterações sensoriais, na cor, aroma, odor e sabor dos produtos; nutricionais, como a redução do valor nutritivo e de segurança, através da promoção do crescimento de micro-organismos patogênicos, causadores de doenças transmitidas por alimentos.

Yang *et al.* (2016) avaliaram o efeito protetor de um filme proteico e antioxidante contendo extrato de chá verde e chá preto em carne de porco. De acordo com os dados obtidos, os autores afirmaram que ambos os extratos reduziram a oxidação lipídica nas amostras e entre estes o chá verde apresentou melhores resultados.

Schimitz *et al.* (2016) avaliaram o potencial de embalagens ativas com potencial antioxidante, produzidas a base de filmes de milho, gelatina e polpa de guabiroba (componente ativo), os quais foram testados na forma de sachês. De acordo com o grupo, os resultados são promissores, pois o sachê com polpa de guabiroba reduziu significativamente os níveis de oxidação lipídica.

Venzel & Scapim (2015) desenvolveram um protótipo de embalagem biodegradável constituída de amido de mandioca e polímeros sintéticos biodegradáveis, com capacidade antioxidante devido a adição de extrato de abacate e testada em biscoitos de polvilho. O presente trabalho não observou uma ação antioxidante expressiva sobre os biscoitos, mas se mostrou eficaz no que se refere a sustentabilidade e com algumas melhorias teria uma boa aplicabilidade à indústria de alimentos, além de ser um processo de baixo custo.

A utilização de antimicrobianos de fontes naturais como parte ativa de embalagens são promissoras dentro do setor de alimentos, pois aliam várias tendências da área, como a utilização de recursos naturais, redução das perdas de alimentos e o *clean label*.

De acordo com Devlieghere *et al.* (2004) o uso de antimicrobianos naturais apresentam alta efetividade, o que permite a substituição de

antimicrobianos sintéticos. Entre os principais compostos naturais que vêm sendo estudados, destacam-se os compostos fenólicos e flavonoides, que possuem elevada eficácia contra a proliferação de micro-organismos. Além disso, estes compostos podem apresentar um potencial benéfico para a saúde dos consumidores, prevenindo doenças cardíacas e processos oxidativos (ARBOS *et al*, 2013).

Zavareze *et al.* (2019) avaliaram o potencial de um filme polimérico ativo produzido a partir de amido de milho e óleo essencial de laranja, os resultados demonstraram potencial antimicrobiano do filme frente a micro-organismos de importância na área de alimentos, como *Listeria monocytogenes*.

Em outro trabalho Tadini *et al.* (2013) demonstraram a capacidade antifúngica de um biopolímero produzido a partir de fécula de mandioca e óleo essencial de canela e de alho. De acordo com os autores, os dados foram promissores para o biopolímero ativo com óleo essencial de canela.

Os óleos essenciais extraídos de plantas aromáticas, apresentam na sua composição química diversos compostos de interesse biológico, como os terpenos, álcoois, hidrocarbonetos etc., os quais podem estar relacionados às propriedades antimicrobianas, frente a micro-organismos de interesse na área de alimentos. Exemplos de produtos que são armazenados em embalagens ativas adicionadas de óleos essenciais são queijos, carnes e peixes (BAJPAI *et al.*, 2008; JAYASENA, 2013; OLMEDO; NEPOTE; GROSSOA, 2013). É importante salientar que estes óleos possuem um caráter sensorial bastante específico, o que pode limitar a sua aplicação, apesar do potencial antimicrobiano que apresentam, logo existem produtos que permitem a adição de óleos essenciais e alguns produtos onde estes compostos podem prejudicar o perfil sensorial do alimento, o que irá impactar na aceitação dos consumidores.

## 5. Conclusão

As embalagens de alimentos, ativas e/ou biodegradáveis, são uma ferramenta importante na busca de sustentabilidade. Sendo assim, políticas públicas e investimento que busquem investir no desenvolvimento de novos materiais de embalagens irão auxiliar no alcance de alguns dos objetivos da Agenda 2030, como redução das PDA, redução dos danos ambientais,

aumento da utilização de matérias-primas agropecuárias e redução da exploração do capital natural.

## 6. Referências

AKSELB; A brief review on bioactive compounds in plants. In: Bioactive compounds in plants - benefits and risks for man and animals. **Oslo: The Norwegian Academy of Science and Letters.**11-17. 2010.

ARBOS, K. A.; STEVANNI, P. C.; CASTANHA, R. F. Atividade antimicrobiana, antioxidante e teor de compostos fenólicos em casca e amêndoa de frutos de manga. **Revista Ceres**, Viçosa, v. 60, n. 2, p. 161-165, abr. 2013.

BAJPAI, V. K.; BAEK, K.; KANG, S. C. Control of Salmonella in foods by using essential oils: a review. **Food Reseach International** v. 45, n. 2, p. 722-734. 2020.

BRITO, T.B.; CARRAJOLA, J.F.; GONÇALVES, E.C.B.A.; MARTELLI-TOSI, M.; FERREIRA, M.S.L. Fruit and vegetable residues flours with different granulometry range as raw material for pectin-enriched biodegradable film preparation. **Food Res. Int.**, v. 121, p. 412–421. 2019.

DEVLIEGHERE, F.; VERMEIREN, L.; DEBEVERE, J. New preservation technologies: possibilities and limitations. **International Dairy Journal**, Amsterdã, v. 14, n. 4, p. 273-285, 2004.

EVANGELHO, Jarine *et al.* Antibacterial activity, optical, mechanical, and barrier properties of corn starch films containing orange essential oil. **Carbohydrate Polymers**, v.222, p. 114981. 2019.

FERREIRA NOGUEIRA, G.; MATTA FAKHOURI, F.; DE OLIVEIRA, R.A. Incorporation of spray dried and freeze dried blackberry particles in edible films: Morphology, stability to pH, sterilization and biodegradation. **Food Packag. Shelf Life**, v. 20, p. 100313. 2019.

GARCÍA-GUILIANY, J.; DURÁN, S. E.; PARRA FERNÁNDEZ, M.; GARCÍA CALI, E. Elementos y principios de la calidad de servicio en Instituciones de Educación Superior. Marketing y Competitividad en las Organizaciones. **Enfoques y Perspectivas. Barranquilla- Colombia (1st ed.)**. Ediciones Universidad Simón Bolívar (Chapter 12). 2017.

GENG, Y. *et al.* (2017). A Jafarzadeh, S. *et al.*, Biodegradable green packaging with antimicrobial functions based on the bioactive compounds from tropical plants and their by-products. **Trends Food Sci. Technol.**, v.100, p. 262. 2020.

JERZYK, E. Design opakowania i jego elementy w procesie podejmowania decyzji zakupowych [Packaging design and its components in purchase decision-making process]. **Marketing i Rynek**, v. 4, p. 391–398. 2014.

KRIS-ETHERTON, P. M.; HECKER, K.D.; BONANOME, A.; COVAL, S.M.; BINKOSKI, A.E.; HILPERT, K. F.; GRIEL, A.E.; ETHERTON, T.D. Bioactive Compounds in Foods: Their Role in the Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. **The American Journal of Medicine**, v. 113, p. 71S-88S, 2002.

LISIŃSKA-KUŚNIERZ, M.; UCHEREK, M. Podstawy opakowalnictwa towarów [Rudiments of food packaging]. **Kraków: Wydawnictwo Akademii Ekonomicznej w Krakowie**. 2004.

LOMBO VIDAL, *et al.* Production of bioactive films of carboxymethyl cellulose enriched with green coffee oil and its residues. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 146, p. 730–738. 2020.

MAHCENE, Z. *et al.* Development and characterization of sodium alginate based active edible films incorporated with essential oils of some medicinal plants. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 145, p. 124. 2020.

MAHCENE, Z.; *et al.* Development and characterization of sodium alginate based active edible films incorporated with essential oils of some medicinal plants. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 145, p. 124–132. 2020.

MANIGLIA, B.C.; DE PAULA, R.L.; DOMINGOS, J.R.; TAPIA-BLÁCIDO, D.R. Turmeric dye extraction residue for use in bioactive film production: Optimization of turmeric film plasticized with glycerol. **LWT Food Sci. Technol.**, v. 64, p. 1187–1195. 2015.

MANIGLIA, B.C.; DOMINGOS, J.R.; DE PAULA, R.L.; TAPIA-BLÁCIDO, D.R. Development of bioactive edible film from turmeric dye solvent extraction residue. **LWT Food Sci. Technol.**, v 56, p. 269–277. 2014.

MANIGLIA, B.C.; TESSARO, L.; LUCAS, A.A.; TAPIA-BLÁCIDO, D.R. Bioactive films based on babassu mesocarp flour and starch. **Food Hydrocoll.**, v. 70, p. 383–391, 2017.

MARSH, K.; BUGUSU, B. Food packaging-roles, materials, and environmental issues. **Journal of Food Science**, 72, v. 3, R39–R55. 2007.

MATTA FAKHOURI, F.; NOGUEIRA, G.F.; DE OLIVEIRA, R.A.; VELASCO, J.I. Bioactive Edible Films Based on Arrowroot Starch Incorporated with Cranberry Powder: Microstructure, Thermal Properties, Ascorbic Acid Content and Sensory Analysis. **Polymers**. v. 11, p.1650. 2019.

MELO, P.E.F.; *et al.* Antioxidant films from mango kernel components. **Food Hydrocoll.**, v. 95, p. 487–495. 2019.

NOGUEIRA, G.F.; FAKHOURI, F.M.; DE OLIVEIRA, R.A. Extraction and characterization of arrowroot (*Maranta arundinaceae* L.) starch and its application in edible films. **Carbohydr. Polym.**, v. 186, p. 64–72. 2018.

NOGUEIRA, G.F.; FAKHOURI, F.M.; DE OLIVEIRA, R.A. Extraction and characterization of arrowroot (*Maranta arundinaceae* L.) starch and its application in edible films. **Carbohydr. Polym.**, v. 186, p. 64–72. 2018.

NOGUEIRA, G.F.; SOARES, C.T.; CAVASINI, R.; FAKHOURI, F.M.; DE OLIVEIRA, R.A. Bioactive films of arrowroot starch and blackberry pulp: Physical, mechanical and barrier properties and stability to pH and sterilization. **Food Chemistry**. v.275, p. 417. 2019.

NOGUEIRA, G.F.; SOARES, C.T.; CAVASINI, R.; FAKHOURI, F.M.; DE OLIVEIRA, R.A. Bioactive films of arrowroot starch and blackberry pulp: Physical, mechanical and barrier properties and stability to pH and sterilization. **Food Chem.**, v. 275, p. 417. 2019.

OLMEDO, R. H.; NEPOTE, V.; GROSSO, N. R.; Preservation of sensory and chemical properties in flavoured cheese prepared with cream cheese base using oregano and rosemary essential oils. *Food Sci Technol*, v. 53, n.2 p. 409-417, out. 2013.

RIAZ, A. *et al.* Chitosan-based biodegradable active food packaging film containing Chinese chive (*Allium tuberosum*) root extract for food application. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 150, p. 595–604. 2020.

SCHAEFER, E.W.; PAVONI, J.M.F.; LUCHESE, C.L.; FACCIN, D.J.L.; TESSARO, I.C. Influence of turmeric incorporation on physicochemical, antimicrobial and mechanical properties of the cornstarch and chitosan films. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 148, p. 342–350. 2020.

SCHMITZ, A. C.; MALHERBI, N. M.; MORAES, A. F. C.; TORMEN, L.; BERTAN, L. C. Efeito do uso de embalagem ativa no acondicionamento de azeite-de-oliva extra-virgem. Chapecó/ SC. Anais VI JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA. Chapecó/SC: Universidade Federal da Fronteira Sul, 2016.

SECOLIN, V.A. Microencapsulação de compostos bioativos de *Camellia sinensis* em sistemas lipídicos por spray-drying. 113 f. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

SOUKOULIS, C.; BOHN, T. A comprehensive overview on the micro- and nano-technological encapsulation advances for enhancing the chemical stability and bioavailability of carotenoids. **Crit. Rev. Food Sci. Nutr.**, v. 58, p. 1–36. 2018.

VENZEL, A. H. S.; SCAPIM, M. R. S. Desenvolvimento e avaliação de embalagem biodegradável e ativa no controle da oxidação lipídica em alimentos. Maringá. Disponível em: <[https://certificados.uenp.edu.br/propg/2015/Anais%20EAITI%202015/Agrarias/ana%20heloisa\\_agrarias.pdf](https://certificados.uenp.edu.br/propg/2015/Anais%20EAITI%202015/Agrarias/ana%20heloisa_agrarias.pdf)>. Acesso em: 10 agosto 2021.

Wu, H. *et al.* Preparation and characterization of bioactive edible packaging films based on pomelo peel flours incorporating tea polyphenol. **Food Hydrocoll.**, v. 90, p. 41. 2019.

WU, H. *et al.* Preparation and characterization of bioactive edible packaging films based on pomelo peel flours incorporating tea polyphenol. **Food Hydrocoll.**, v. 90, p. 41. 2019.

YANG, H. J.; LEE, J. H.; WON, M.; SONG, K. B. Antioxidant activities of distiller dried grains with solubles as protein films containing tea extracts and their application in the packaging of pork meat. **Food Chemistry**, v.196, p.174–179. 2016.

ZARANDONA, I.; BARBA, C.; GUERRERO, P.; DE LA CABA, K.; MATÉ, J. Development of chitosan films containing  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex for controlled release of bioactives. **Food Hydrocoll.**, v. 104, p. 105720. 2020.

## **Autores**

Francine Novack Victoria

1. Universidade Federal de Pelotas, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Campus Universitário do Capão do Leão, Caixa postal 354, CEP 96010-900, Capão do Leão, RS, Brasil.

\* Autor para correspondência: [francinevictoria@yahoo.com.br](mailto:francinevictoria@yahoo.com.br)

## CAPÍTULO 14

---

### **Aplicações biotecnológicas e terapêuticas de *Euphorbia* spp.: uma revisão sobre as descobertas dos últimos cinco anos**

Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara, Beatriz Vieira Lima, Weriky Fernando dos Santos Queiroz, Graciene de Souza Bido, José Eduardo Gonçalves, Rosane Marina Peralta, Rúbia Carvalho Gomes Corrêa

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c14>

#### **Resumo**

As características particulares de crescimento e desenvolvimento das plantas na natureza resultam no acúmulo de uma variedade de metabólitos secundários, vários deles com atividades biológicas. O gênero *Euphorbia* é um dos maiores e mais complexos da Terra, exibindo distribuição global e enorme diversidade química. Este trabalho teve como objetivo apresentar uma revisão crítica, ampla e atualizada sobre as aplicações biotecnológicas e terapêuticas de *Euphorbia* spp. relacionadas à sua composição química. Para tanto, foram compilados e discutidos os principais artigos publicados nos últimos cinco anos. *Euphorbia tirucalli*, popularmente conhecida como avelós, é a espécie mais cultivada e estudada; no entanto, dezenas de outras espécies de *Euphorbia* apresentam potencial para serem exploradas como fontes renováveis e de fácil acesso para obtenção de compostos com propriedades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatórias, antitumorais e imunomoduladoras. Diversos compostos já foram identificados, incluindo vários fenólicos, ácidos graxos, di- e triterpenos e esteróides. A determinação das estruturas químicas dos bioativos mesmos é altamente desejável e exige esforços consideráveis. Além disso, ensaios clínicos precisam ser realizados para verificar a segurança desses compostos como alternativas adequadas aos medicamentos convencionais. Não menos importante é estender a busca por novos bioativos em espécies menos exploradas de *Euphorbia*.

**Palavras-chave:** avelós; compostos bioativos; potencial anticarcinogênico; atividade antioxidante; síntese de biomateriais.

## 1. Introdução

A medicina erval é a forma de medicina mais antiga conhecida pela humanidade. Foi o esteio de muitas civilizações antigas e ainda hoje é amplamente praticada no mundo. As plantas geralmente produzem muitos metabólitos secundários que são bio-sinteticamente derivados de metabólitos primários e constituem uma fonte importante de muitas drogas farmacêuticas (AL-SNAFI, 2017). A fitoquímica relata milhares de novas moléculas orgânicas ou compostos a cada ano. Testes farmacológicos, modificação, derivatização e pesquisa sobre esses produtos naturais representam uma estratégia para o desenvolvimento de novos medicamentos (SHARMA; JANMEDA, 2017).

Com quase 2.000 espécies aceitas e distribuídas em regiões tropicais e subtropicais, *Euphorbia* L. (*Euphorbiaceae*) é o terceiro maior gênero de plantas com flores, perdendo apenas para *Astragalus* (*Fabaceae*) e *Psychotria* (*Rubiaceae*). A rica variabilidade morfológica e distribuição global de *Euphorbia* atraiu o interesse humano desde os tempos remotos e até pré-históricos. O gênero é facilmente distinguível por seu látex leitoso característico e inflorescências especializadas (ciática) (ERNST *et al.*, 2015; LAN; YEN; LEU, 2020).

Estima-se que o gênero tenha se originado na África há aproximadamente 48 milhões de anos e se expandido para os continentes americanos por meio de eventos de dispersão de longa distância que ocorrem há dezenas de milhões de anos (ABUELSOUD; PAPENBROCK, 2019; ERNST *et al.*, 2019). As plantas *Euphorbia* são conhecidas por seus usos como plantas ornamentais e domésticos (*E. milii* Des Moul., *E. tirucalli* L., *E. lactea* Roxb.), e seu látex contribuiu economicamente, algumas espécies como *Euphorbia antisiphilitica* Zucc. (cera de candilla) e *E. intisy* Drake (borracha intisy) (ERNST *et al.*, 2015).

O interesse em produtos naturais de *Euphorbia* spp. com atividades biológicas (como propriedades promotoras de tumor, pró-inflamatórias e antitumorais) foi iniciado com o isolamento e elucidação da estrutura do forbol-12,13-diéster promotor de tumor de *Croton tiglium* L. (*Euphorbiaceae*) em 1968 (HECKER, 1968), seguido da descrição da atividade antitumoral de um diterpeno isolado de *Euphorbia esula* L. em 1976 (EVANS; TAYLOR, 1983).

Desde então, grupos de pesquisa têm investigado as plantas inteiras, caules, folhas, raízes, látex e sementes de *Euphorbia* spp. (LIU *et al.*, 2019). Extensos estudos químicos sobre o gênero resultaram no isolamento de um grande número de compostos estruturalmente diversos, tais como benzenóides (SALEEM *et al.*, 2019), flavonóides (ABDEL-ATY *et al.* 2019), esteróides, terpenóides (DE SOUZA *et al.*, 2019), cerebrosídeos, cumarinas, taninos (LAN; YEN; LEU, 2020), álcoois e glicosídeos (LIU *et al.*, 2019). Um imenso corpo de evidências sugere que muitos dos compostos supramencionados possuem promissoras atividades biológicas (LIAO *et al.*, 2018), tais como propriedades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatórias, antitumorais e imunomodulatórias (MALI; PANCHAL, 2017; MALI; PANCHAL, 2017b). Para além disso, nos últimos anos uma série de aplicações biotecnológicas e ambientais de extratos obtidos de espécies *Euphorbia* têm sido reportadas.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão crítica, ampla e atualizada sobre as aplicações biotecnológicas e terapêuticas de *Euphorbia* spp. relacionadas à sua composição química. Para tanto, foram considerados preferencialmente artigos científicos publicados a partir de 2016.

## 2. Composição química

A diversidade química do gênero é exemplificada por uma gama extraordinária de diterpenóides macro e policíclicos, biossinteticamente derivados de uma ciclização cabeça-a-cauda do precursor de tetraprenil pirofosfato (WANG *et al.*, 2019). Esses compostos desempenham um papel ecológico importante como impedimentos alimentares e tem ocorrência exclusiva e quimiotaxonômica nas famílias de plantas Euphorbiaceae e Thymelaeaceae (ERNST *et al.*, 2019). Os diterpenóides de *Euphorbia* são conhecidos por induzirem diferentes repostas imunomoduladoras *in vitro* através da modulação seletiva da proteína quinase C (PKC), incluindo a liberação de prostaglandinas e pró-inflamatórias citocinas, como TNF- $\alpha$ , interleucina-6 e interleucina-1 $\beta$  (ZHANG *et al.*, 2019).

Investigações do perfil fitoquímico demonstraram que os óleos essenciais obtidos de *Euphorbia* spp. apresentam mais de 80 constituintes, principalmente sesquiterpenos oxigenados e hidrocarbonetos sesquiterpenos,

mas também metabólitos secundários como esteróis, flavonóides e outros polifenóis, sendo esses óleos extraídos majoritariamente de partes aéreas das plantas (39%) (SALEHI *et al.*, 2019). Lan *et al.* (2020) identificaram 33 compostos, sendo vários derivados de ácido elágico e ácido gálico, quando estudaram as partes aéreas de *Euphorbia formosana* Hayata. Eles relataram a presença de fenóis monocíclicos, flavonoides, esteroides, triterpenos, clorofilas, quinona, inositol, monossacarídeos, além de três diferentes compostos nunca reportados para esta espécie, e um fenol monocíclico inédito no gênero.

Os flavonoides são os constituintes fenólicos dominantes nas espécies *Euphorbia*, principalmente isoflavonóides, neoflavonóides, chalconas, flavonóis, flavanona, flavanonol, flavanol e antocianidinas, os quais são biogeneticamente comuns, compartilhando o mesmo precursor (SHARMA; JANMEDA, 2017). Ao investigar comparativamente extratos metanólicos de partes aéreas *Euphorbia* spp., Magozwi *et al.* (2021) reportaram um perfil rico em flavonoides para *E. lunulata* (33 compostos), superior aos de *E. hemifusa* (11 compostos) e de *E. tirucalli* (8 compostos). Entretanto, nas espécies *E. mygdaloides*, *E. paralias*, *E. stenoclada*, *E. altotibetic*, *E. allepica* e *E. magalanta* os autores detectaram um número mínimo de flavonoides ( $n = 1$ ) (MAGOZWI *et al.*, 2021).

Além dos flavonoides, outros componentes polifenólicos já foram identificados em plantas *Euphorbia*. A *E. antisyphilitica*, por exemplo, é rica em taninos hidrolisáveis e condensados, catequinas, ácido elágico e ácido gálico, todos estes em quantidades superiores às encontradas nas plantas *Turnera diffusa* e *Jatropha dioica* (ROJAS, TAFOLLA-ARELLANO, MARTÍNEZ-ÁVILA, 2021). Ainda, a presença de compostos como triterpenos, diterpenos, esteróides, ácido tri-metil elágico e serina proteases foram reportadas em *E. tirucalli* (ABDEL-ATY *et al.*, 2019).

O perfil fitoquímico das plantas *Euphorbia* não varia apenas de acordo com a espécie, mas também em função da ambiência. A investigação de Salehi *et al.*, (2019) revelou que extratos de *E. fragifera* provenientes de ambientes xéricos (muito áridos) contém maiores porcentagens de terpenos aromáticos, como o carvacrol (61, 55%), quando comparados às espécies advindas de locais sombreados e úmidos (3,36 %). Neste sentido, Abuelsoud e Papenbrock (2019) observaram que o estresse hídrico altera a composição química destas plantas. Ao investigarem espécies de *E. tirucalli* do Marrocos,

os autores verificaram maior tolerância destas plantas à seca em comparação com as progênies do Senegal, sendo que estas apresentaram maior conteúdo de prolina. A elevada síntese deste aminoácido levaria ao consumo do excesso de elétrons na forma de NADPH protegendo as células contra o dano oxidativo durante o estresse. As plantas expostas ao estresse hídrico produzem metabólitos secundários como mecanismos de defesa, os quais são incorporados principalmente ao látex, como por exemplo proteínas hidrolíticas, atividade quitinase e atividade lisozima (SYTWALA, GŘNTHNER, MELZIG, 2015).

### 3. Aplicações biotecnológicas emergentes

Nos últimos anos, a necessidade de descoberta de novos componentes biotecnológicos a partir da síntese de compostos de extratos naturais contribuiu para um aumento significativo no estudo das espécies *Euphorbia* (LAN; YEN; LEU, 2020). Embora a maior parte dos estudos sobre o gênero *Euphorbia* ainda seja direcionada às suas potencialidades terapêuticas, os benefícios bioquímicos oferecidos por essas plantas vão muito além desta área e têm sido bastante explorados. Diversos autores constataram que a aplicação de extratos de plantas *Euphorbia* para a síntese de nanocompósitos pode ser muito vantajosa, gerando produtos estáveis, simples, economicamente viáveis e, em muitos casos, reutilizáveis (Tabela 1). Muitos destes materiais são capazes de realizar a biorredução, atuando na degradação de substâncias contaminantes e tóxicas ao meio ambiente.

**Tabela 1.** Principais aplicações biotecnológicas e industriais de *Euphorbia* spp. relatadas nos últimos cinco anos.

<i>Euphorbia</i> spp.	Parte da planta ou extrato	Aplicação biotecnológica	Principal contribuição	Ref.
<i>Euphorbia lathyris</i> Linn	Culturas de raízes GMO	Produção de diterpenóide <i>in vitro</i>	de Raízes transformadas de <i>E. lathyris</i> possuem a capacidade biossintética para ingenol e estruturas diterpenóides relacionadas, representando uma abordagem viável para a produção <i>in vitro</i> destes compostos de significância farmacológica e alto valor agregado.	Ricigliano <i>et al.</i> (2020)

<b><i>Euphorbia pulcherrima</i> Willd. Ex Klotsch</b>	Extratos aquosos obtidos das flores	Síntese de nanopartículas de óxido de cobre (CuO) aplicadas no armazenamento de energia eletroquímica	A análise termogravimétrica indicou a estabilidade térmica do CuO enquanto a espectroscopia de raios X confirmou a síntese do CuO de fase única puro. O valor do gap de energia obtido do espectro de reflectância difusa foi de 1,3 eV e a capacitância de área máxima alcançada foi de 39,45 mF/cm <sup>2</sup> a uma taxa de varredura de 20 mV/s. Estes resultados sugerem que nanopartículas CuO preparadas via síntese verde com extrato de <i>E. pulcherrima</i> têm propriedades eletroquímicas promissoras.	Sackey <i>et al.</i> (2020)
<b><i>Euphorbia tirucalli</i> Linn</b>	Biomassa	Cultura energética para digestão anaeróbica	Este estudo verificou a viabilidade do cultivo intensivo de <i>E. tirucalli</i> em terras marginais em condições áridas e sua eficácia como matéria-prima de biogás. Durante o período de crescimento de quatro meses, a plantação com maior densidade (266667 plantas/ha) foi capaz de gerar uma produção de metano de aproximadamente 1791 m <sup>3</sup> a partir de 1 ha de terra marginal.	Krümpel <i>et al.</i> (2020)
<b><i>Euphorbia tirucalli</i> Linn</b>	Extrato do látex	Síntese de nanopartículas de prata (Et-AgNPs) para o manejo do nematóide <i>Meloidogyne incognita</i> visando a substituição de nematicidas sintéticos	O artigo descreve uma nova rota para a síntese Et-AgNPs com ação nematicida com a utilização do extrato de látex de <i>E. tirucalli</i> . A toxicidade de Et-AgNPs contra <i>M. incognita</i> foi considerada dependente de sua concentração e tempo de exposição. Além disso, a aplicação de Et-AgNPs em tomateiros reduziu a infecção por nematóides sem qualquer efeito fitotóxico.	Kalaiselvi <i>et al.</i> (2019)
<b><i>Euphorbia tirucalli</i> Linn</b>	Látex	Síntese de nanopartículas multifuncionais de ZnO com potencial aplicação em iluminação de estado sólido	Os autores relatam um método simples, ecológico, rápido e de baixo custo para a síntese de nanopartículas de ZnO com base na combustão usando o látex de <i>E. tirucalli</i> como agente redutor. Os resultados sugerem a usabilidade das partículas em diodo emissor de luz branca (LED).	Geetha, Nagabhus hana e Shivananjiah (2018)
<b><i>Euphorbia tirucalli</i> Linn</b>	Látex	Imobilização de peroxidase em nanopartículas magnéticas de óxido de cobalto (CoOx) para diversas aplicações industriais	Suportes magnéticos de quitosana foram preparados revestindo quitosana na superfície de nanopartículas CoOx. Posteriormente, a peroxidase de <i>E. tirucalli</i> (ETP) foi imobilizada nestes suportes por meio da ativação de cloreto cinúrico. A relação custo-benefício, alta eficiência de imobilização, termoestabilidade aprimorada, ampla capacidade de armazenamento e excelente reutilização de ETP ligado a quitosana-CoOx torna este sistema de interesse para a indústria.	Shukla, Gundampati e Jagannatham (2017)
<b><i>Euphorbia heterophylla</i> Linn</b>	Extrato aquoso das folhas rico em flavonoides	Síntese de nanocompósito de Ag/TiO <sub>2</sub> capaz de degradar corantes industriais em água.	O trabalho propõe uma abordagem sustentável para a formação de nanocompósito Ag/TiO <sub>2</sub> por extrato de <i>E. heterophylla</i> sem o uso de qualquer outro agente estabilizante ou surfactante, papéis desempenhados pelos flavonóides presentes no extrato.	Atarod, Nasrollahzadeh, e Sajadi (2016)

Embora todas as representantes do gênero apresentem um látex leitoso, a *Euphorbia tirucalli* têm um látex rico em hidrocarbonetos semelhantes ao petróleo, o que torna o produto adequado para aplicações biológicas (KALAISELVI *et al.*, 2019). Geetha, Nagabhushana e Shivananjaia (2018), por exemplo, performaram a síntese de nanopartículas de óxido de zinco via combustão usando o látex da *E. tirucalli* como agente redutor (um método simples, ecológico, rápido e de baixo custo). As nanopartículas de ZnO têm aplicações nas áreas cosméticas e farmacológicas como filtros efetivos de luz ultravioleta, sendo usadas em bloqueadores solares, loções e cremes. De acordo com os autores, as biomoléculas encontradas no látex da *E. tirucalli*, como os alcalóides e flavonas, podem fornecer cobertura na ação e assistência em estabilização no processo de crescimento de nanopartículas. Já alguns grupos funcionais amino, carboxila e fenol do látex podem ser responsáveis pela formação da variação da morfologia de ZnO (GEETHA, NAGABHUSHANA, SHIVANANJAIA, 2018; MALI; PANCHAL, 2017).

As nanopartículas de prata, muito utilizadas como desinfetantes e antissépticos pela indústria, também podem ser obtidas via síntese verde (KALAISELVI *et al.*, 2019). Kalaiselvi *et al.* (2019) aplicaram o extrato do látex de *Euphorbia tirucalli* para a síntese de nanopartículas de prata, como uma nova abordagem para a inibição do nematoides de raiz *Meloidogyne incognitas*, propondo assim um potencial e acessível substituto para nematicidas sintético. Os composites desenvolvido causaram mortalidade nas populações de *M. incognita* e diminuíram a eclosão de seus ovos, com efetividade dependente da concentração e tempo de exposição aos nematódeas.

O trabalho pioneiro de Atarod, Nasrollahzadeh, Sajadi (2016) reportou a excelente atividade catalítica exercida por nanocompósitos em uma solução de Ag/TiO<sub>2</sub> + extrato aquoso de *Euphorbia heterophylla* sobre corantes industriais. O catalisador desenvolvido via síntese verde pode ser recuperado e reutilizado várias vezes sem perda significativa de sua atividade catalítica.

Alguns anos depois, também em um estudo pioneiro, Sackey *et al.* (2020) utilizaram o extrato aquoso das flores vermelhas de *Euphorbia pulcherrima* para a biossíntese de nanopartículas de óxido de cobre. A partir dos resultados de um vasto estudo de caracterização dos composites obtidos

via síntese verde, os autores verificaram promissoras propriedades eletroquímicas para estes biomateriais.

#### 4. Potenciais aplicações terapêuticas

Nos últimos, a comunidade científica tem investigado intensivamente as propriedades terapêuticas de plantas *Euphorbia* (Tabela 2). Diversos trabalhos sugerem o potencial de extratos bioativos e compostos isolados de *Euphorbia* spp. como possíveis substitutos aos fármacos tradicionais, principalmente por apresentarem menores efeitos colaterais em comparação às drogas sintéticas.

**Tabela 2.** Compostos químicos em *Euphorbia* spp. e suas propriedades terapêuticas correspondentes relatadas nos últimos cinco anos, listadas por ordem alfabética de matriz vegetal.

<i>Euphorbia</i> spp.	Extrato(s) / composto(s) isolado(s)	Bioatividade, modelo experimental	Resultados mais relevantes	Ref.
<i>Euphorbia antiquorum</i> Linn	Diterpenos isolados do extrato hidroetanólico das partes aéreas	Atividade melanogênica em cultura de células	Três diterpenóides isolados de <i>E. antiquorum</i> exibiram melhores atividades na síntese de melanina <i>in vitro</i> do que o controle positivo. A atividade do diterpenóide ingenol 12 (203,1%) foi quase 2 vezes mais forte do que o controle positivo (124,38%) na síntese de melanina em células B16 murinas, o que faz deste composto uma molécula promissora no tratamento do vitiligo.	Yuang <i>et al.</i> (2020)
<i>Euphorbia antiquorum</i> Linn	Eanth, uma lectina termoestável específica para galactose purificada do extrato do látex	Atividade antibacteriana <i>in vitro</i>	Eanth teve efeitos bacteriostáticos sobre as bactérias <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> (CIMs = 2.000 µg/ml) e <i>Samonella typhimurium</i> (CIM = 1000 µg/ml), e inibitórios contra <i>Propionibacterium acnes</i> e <i>Streptococcus agalactiae</i> (CIMs = 125 e 250 µg/ml, respectivamente). Eanth eliminou <i>P. acnes</i> e <i>S. agalactiae</i> (CBMs = 1000 e 2000 µg/ml, respectivamente) possivelmente via ligação à galactose na parede celular.	Siritape tawee <i>et al.</i> (2018)
<i>Euphorbia characias</i> Linn	Extratos aquosos e etanólicos das diversas partes da planta	Atividade antimelanogênica <i>in vitro</i> e em cultura de células	Extratos de folhas apresentaram o efeito mais potente e inibiram a atividade da tirosinase e a síntese de melanina em células de melanoma B16F10, sem citotoxicidade. O extrato etanólico da folha causou uma inibição da melanogênese ainda maior do que o ácido kójico, o inibidor padrão.	Pintus <i>et al.</i> (2015)

<b><i>Euphorbia convolvuloides</i> Hochst.ex Benth.; <i>Euphorbia heterophylla</i> Linn; <i>Euphorbia hirta</i> Linn</b>	Extratos acetato de etila, metanol e aquoso obtidos das partes aéreas das três espécies, todos ricos em taninos e flavonóides	Atividades antioxidantes e enzimáticas <i>in vitro</i>	<i>E. hirta</i> foi o captador de DPPH e quelante mais potente (DPPH: 195,22 mg TE/g, quelante: 30,73 mg EDTAE/g), enquanto <i>E. heterophylla</i> demonstrou os potenciais redutores de Fe <sup>3+</sup> e Cu <sup>2+</sup> mais significativos (FRAP: 194,28 mg TE/g; CUPRAC: 631,25 mg TE/g) e a maior capacidade antioxidante total (3,76 mmol TE/g). No entanto, <i>E. hirta</i> exibiu a maior atividade anti-tirosinase (109,71 mg de equivalente de ácido fólico/g). Taninos e flavonóides (25 e 20 mg/g, respectivamente) foram detectados em <i>E. hirta</i> , alta quantidade de taninos e flavonóides (63 e 21 mg/g, respectivamente) em <i>E. heterophylla</i> , e alto teor de flavonóides em <i>E. convolvuloides</i> (56 mg/g).	Mahomoodally (2020)
<b><i>Euphorbia dracunculoides</i> Lam.</b>	Extrato etanólico (EDE) rico em flavonóides e extrato hexânico (EDH) rico em terpenóides e esteróides	Atividades antioxidantes <i>in vitro</i> atividades antiinflamatórias e analgésicas <i>in vivo</i>	A administração (dose de 300 mg/kg) de EDH (68,66%) e EDE (51,38%) resultou em fortes efeitos antiinflamatórios e reduziu o edema de pata induzido por carragenina em ratos em comparação ao medicamento padrão (78,82%). O tratamento de ratos com EDH (70,20%) e EDE (56,50%) mostrou aumento significativo no tempo de latência percentual no teste da placa quente em comparação com o tratamento com morfina (63,63%).	Majid <i>et al.</i> (2015)
<b><i>Euphorbia ebracteolata</i> Hayata</b>	Extrato etanólico da raiz rico em diterpenóides aromáticos do tipo rosano	Atividade inibitória de lipase <i>in vitro</i>	Este trabalho resultou na detecção de cinco novos diterpenóides do tipo rosano com um anel A aromático das raízes de <i>E. ebracteolata</i> . O composto 1 mostrou grande potencial como inibidor de lipase (IC <sub>50</sub> = 1,0 μM). A cinética inibitória revelou um modelo de inibição competitivo para este composto na atividade de hidrolase da lipase com um valor de K <sub>i</sub> de 1,8 μM.	Li <i>et al.</i> (2020)
<b><i>Euphorbia fischeriana</i> Steud.</b>	Extrato etanólico da raiz rico em diterpenóides	Atividades antiproliferativas em culturas de células	Dois diterpenóides e um glicosídeo de acetofenona foram descritos pela primeira vez em <i>E. fischeriana</i> . Dentre estes, um diterpenóide com uma porção galoila foi o composto com maior potencial antiproliferativo (IC <sub>50</sub> = 7,03 μM), especialmente ativo contra a linha tumoral humana HepG2 (câncer de fígado).	Du <i>et al.</i> (2020)
<b><i>Euphorbia hirta</i> Linn</b>	Extratos etanólico rico em galotaninos e nos ácidos hidroxibenzóico e hidroxicinâmico	Atividades antioxidante e antifúngica <i>in vitro</i>	O extrato exibiu importantes valores de atividade sequestrante de ABTS (1338.3 μmol equivalente de ácido ascórbico/g extrato seco) e do ânion superóxido (2014.6 μmol equivalente de ácido ascórbico/g extrato seco), além de notável efeito antifúngico contra <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. vasinfectum, <i>Alternaria solani</i> e <i>Rhizoctonia solani</i> .	Mekam <i>et al.</i> (2019)

<b><i>Euphorbia hirta</i></b> Linn	Extrato etanólico contendo açúcares, saponinas, alcalóides, glicosídeos, esteróides, flavonóides, taninos	Atividade de cicatrização de feridas <i>in vivo</i> (ratos com diabetes induzida por aloxana)	O extrato exerceu ação cicatrizante quando administrado via tópica ou oral. Grupos tratados por via oral mostraram maior cura de ferida diabética devido ao seu efeito hipoglicemiante. Tal efeito foi associado à diminuição da glicose no sangue e dos danos aos tecidos gerados por radicais livres presentes no plasma.	Tuhin <i>et al.</i> (2017)
<b><i>Euphorbia lathyris</i></b> Linn	Diterpenóides isolados das sementes	Atividade antiinflamatória em macrófagos murinos (linha RAW264.7)	Seis novos diterpenóides de lathirano e 10 análogos conhecidos foram isolados de <i>E. lathyris</i> . Nove compostos promoveram inibição na produção de NO induzida por lipopolissacarídeo em células RAW264.7. O composto 1 diminuiu a produção de fatores inflamatórios IL-1 $\beta$ e IL-6, e também reduziu a expressão de iNOS e NF- $\kappa$ B e a fosforilação de I $\kappa$ B $\alpha$ .	Zhang <i>et al.</i> (2019)
<b><i>Euphorbia lathyris</i></b> Linn	<i>Euphorbia</i> fator L2 (EFL2), um diterpenóide isolado das sementes	Atividades citotóxica contra linhas de células cancerosas humanas	EFL2 teve potente citotoxicidade contra células de carcinoma do pulmão (linha A549). O composto levou a um aumento na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), perda de potencial eletroquímico mitocondrial, liberação de citocromo c, ativação de caspase-9 e caspase-3 e clivagem de poli (ADP-ribose) polimerase, o que sugere que induziu apoptose por meio de uma via mitocondrial.	Lin <i>et al.</i> (2017)
<b><i>Euphorbia pedroi</i></b> Molero & Rovira	Extratos metanólicos das partes aéreas da planta rico em terpenóides	Atividade de reversão de resistência multidroga (MDR) investigada via cultura de células e docagem molecular	O novo composto espiropedroxodiol foi um agente de reversão MDR muito forte em células de linfoma de camundongo trans-fectadas com o gene <i>ABC1</i> humano (L5178Y-MDR) e em células de adenocarcinoma de cólon humano resistente (Colo320). Além disso, vários compostos isolados de <i>E. pedroi</i> aumentaram sinergicamente a citotoxicidade da doxorubicina (droga quimioterápica).	Ferreira <i>et al.</i> (2018)
<b><i>Euphorbia royleana</i></b> Boiss	Oito diterpenóides anteriormente não descritos isolados de plantas inteiras	Atividade de reversão de resistência multidroga (MDR) investigada via cultura de células e docagem molecular	Entre os compostos testados, ingol-3,7,12-triacetato-8-benzoato, o modulador MDR mais ativo sem citotoxicidade óbvia, aumentou a eficácia do medicamento anticâncer DOX em cerca de 105 vezes a 10 $\mu$ M, sendo mais forte do que o positivo droga verapamil.	Shaker <i>et al.</i> (2020)
<b><i>Euphorbia royleana</i></b> Boiss	Diterpenóides bioativos isolados do extrato metanólico das hastas	Atividade antiinflamatória em cultura de células e docagem molecular	As atividades inibitórias do óxido nítrico dos diterpenóides isolados foram examinados biologicamente em células BV-2 estimuladas por lipopolissacarídeos, com valores de IC <sub>50</sub> inferiores a 40 $\mu$ M para mais de 10 compostos. O possível mecanismo inibitório na produção de NO é ligar-se ao sítio ativo da proteína iNOS.	Wang <i>et al.</i> (2019)

<b><i>Euphorbia royleana</i> Boiss</b>	Extratos metanólico, hexânico e aquoso	Atividades antioxidante e antimicrobiana <i>in vitro</i> , efeitos citotóxicos <i>in vivo</i>	O extrato hexânico apresentou as atividades antioxidante (DPPH, CE <sub>50</sub> = 0,38 mg/mL) e antitumoral máximas, provavelmente por conta de seu superior conteúdo em fenólicos. Este extrato teve citotoxicidade máxima (62%, para 800 mg/mL) no teste de letalidade de artêmia.	Ashraf <i>et al.</i> (2015)
<b><i>Euphorbia spinidens</i> Bornm. ex Prokh.</b>	Extrato acetona-clorofórmio das partes aéreas, rico em Cicloarta-23-eno-3beta, 25-diol (um cicloartano)	Atividades analgésicas e antiinflamatórias as investigadas <i>in vitro</i> e em camundongos suíços e ratos Wistar machos, além de docagem molecular	<i>In vitro</i> , o cicloarta-23-eno-3beta, 25-diol apresentou atividade inibitória da ciclooxigenase 1 e 2. <i>In vivo</i> (200 mg/kg), inibiu significativamente as contrações abdominais induzidas pelo ácido acético e o comportamento de lambadura induzido por formalina, e reduziu o edema de orelha induzido por óleo de cróton em camundongos e o edema de pata induzido por carragenina em ratos.	Hajhas hemi <i>et al.</i> (2020)
<b><i>Euphorbia tirucalli</i> Linn</b>	Solução aquosa de látex rico em triterpenos	Atividades antitumoral e imunomodulatória e efeito anti-caquexia <i>in vivo</i> (ratos Walker 256 com tumor)	A ingestão do látex promoveu redução de 40% e 60% da massa tumoral nos grupos tratados com doses de 25 µL látex/mL água (SW1) e 50 µL látex/mL água (SW2), respectivamente. A capacidade proliferativa das células tumorais de SW2 foi 76% menor que a das células do grupo sem tratamento (W). Os animais tratados com látex ganharam, em média, 20 g (SW1) e 8 g (SW2) de peso.	Martins <i>et al.</i> (2020)
<b><i>Euphorbia tirucalli</i> Linn</b>	Extrato metanólico do látex rico em quercetina e ácidos ferrúlico e gálico	Atividades antioxidantes <i>in vitro</i> e ação citotóxica em culturas de células	O extrato de látex apresentou ações inibitórias potente (CI <sub>50</sub> = 22,76 µg/ml) e moderada (CI <sub>50</sub> = 35.36µg/ml) contra as linhas HL-60 (leucemia mieloide aguda) e A549 (câncer de pulmão), respectivamente.	Abdel-Aty <i>et al.</i> (2019)
<b><i>Euphorbia tirucalli</i> Linn</b>	Frações do látex ricas contendo ácidos graxos, diterpenos, triterpenos e esteróides, mas principalmente eufol	Atividades imunomoduladoras e citotóxicas em culturas de células	O látex bruto apresentou atividade imunomodulatória, pois reduziu a produção das citocinas pró-inflamatórias TNF-α, IL-6 e NO. Além disso, teve ação citotóxica (IC <sub>50</sub> = 69,43 µg/mL) contra células de adenocarcinoma gástrico (AGS) sem prejudicar células saudáveis.	de Souza <i>et al.</i> (2019)
<b><i>Euphorbia tirucalli</i> Linn</b>	Extrato etanólico da planta inteira rico em terpenóides	Atividade citotóxica contra linhas de células cancerosas humanas em culturas de células	Os autores reportam o isolamento e identificação de quatro novos terpenóides com esqueletos de cadaleno, tirucalano e eupano. Todos estes apresentaram alguma ação inibitória contra as linhas K562 (leucemia mielóide), MCF-7 (câncer de mama) e HepG2, mas apenas a tirucadalenona exibiu uma atividade citotóxica moderada.	Duong <i>et al.</i> (2019)
<b><i>Euphorbia tirucalli</i> Linn</b>	Extrato etanólico do látex rico em um composto	Atividades imunomodulatória <i>in vivo</i> (ratos Sprague Dawley)	Produtos ativos presentes no látex de <i>E. tirucalli</i> podem modular a imunidade inata e adaptativa, o que foi verificado pelas alterações de citocinas/quimiocinas após o tratamento com o extrato. O	Ibrahim <i>et al.</i> (2019)

	eufol	machos) e antimicrobiana <i>in vitro</i>	tratamento de animais com o extrato apenas sete dias antes da imunização produziu a melhor resposta de anticorpos. Ainda, o extrato apresentou atividades antibacteriana e antifúngica.	
<b>Euphorbia trigona Miller</b>	Proteína inativadora de ribossomo purificada a partir do látex	Atividade citotóxica contra linhas tumorais humanas	Três lectinas (isoformas) foram purificadas do látex de <i>E. trigona</i> por cromatografia de troca aniônica; elas se ligam especificamente a açúcares derivados da galactose e inibem a síntese de proteínas em um sistema livre de células, o que sugere fortemente que pertencem à família RIP tipo II e situa ETR1, ETR2 e ETR3 entre os mais tóxicos. Estas proteínas também exerceram atividade antiproliferativa nas linhas A549, HeLa, H116, HL-60.	Villanueva, Quirós, Castañón (2015)
<b>Euphorbia umbellata (Pax) Bruyns</b>	Fração metanólica rica em compostos fenólicos	Atividades antioxidante e antimicrobiana <i>in vitro</i>	Este estudo demonstrou que uma membrana ativa de quitosana poderia ser produzida através da incorporação de uma fração obtida a partir dos caules de <i>E. umbellata</i> . As amostras da matriz incorporadas com 50 e 100% da fração metanólica apresentaram diferentes perfis de liberação de compostos fenólicos das membranas (forma controlada) e promoveram atividade antioxidante e antimicrobiana.	Lemes <i>et al.</i> (2018)
<b>Euphorbia umbellata (Pax) Bruyns</b>	Fração hexânica do látex contendo eufol e acetato de germanicol	Atividade citotóxica contra linhas de células cancerosas humanas	A fração hexânica apresentou efeitos citotóxicos extraordinários (CI <sub>50</sub> = 1,87 mg/mL) células Jurkat (linfócitos T), possivelmente via fragmentação do DNA e apoptose. Outras moléculas, que não os dois terpenos detectados, estão implicadas nesta biotividade.	Luz <i>et al.</i> (2016)
<b>Euphorbia umbellata (Pax) Bruyns</b>	Fração metanólica da casca contendo derivados de ácido elágico e gálico e flavonóis	Atividade anti-úlceras <i>in vivo</i> , atividades antioxidante e antibactericida <i>in vivo</i>	A fração apresentou atividade antiúlceras em ensaios <i>in vivo</i> de etanol e indometacina, e atividade antioxidante (ensaios DPPH, ABTS, O <sub>2</sub> , HOCl, TauCl e HRP). As prostaglandinas, a via do óxido nítrico/monofosfato de guanosina cíclica e o envolvimento dos componentes proteicos do complexo glutatona são alguns dos mecanismos relacionados com o feito antiulceração.	Minozzo <i>et al.</i> (2016)

Extratos do látex de *E. tirucalli* apresentaram importantes atividades antimicrobianas, antiapoptóticas, anti-inflamatórias e anticancerígenas, sendo que a atividade anticâncer foi semelhante à da doxorrubicina, um fármaco utilizado em tratamento quimioterápico. Da mesma forma, o látex de *E. hirta* apresentou potencial antiproliferativo, sendo rico em flavonóis, taninos, flavonas, lignanas e ácido hidroxibenzoicos (ABDEL-ATY *et al.*, 2019; MEKAM *et al.*, 2019).

No látex de *E. antiquorum* foi identificada uma lectina específica de D-galactose com ótima capacidade bactericida contra *Propionibacterium acnes* e *Streptococcus agalactiae*, e atividades bacteriostáticas contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (SIRITAPETAWE, 2018). Extratos metanólicos do látex de *E. draculonoides* apresentaram atividade antioxidante contra radicais hidroxila e fosfomolibdato, inibiram a oxidação no sistema  $\beta$ -caroteno, bem como a redução do ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Os esteróis, terpenóides e flavonoides do extrato parecem agir sinergisticamente inibindo a ação de mediadores indutores de inflamação e dor (MAJID *et al.*, 2015).

As partes aéreas de *Euphorbia* spp. também apresentam enorme potencial bioativo (Tabela 2). Extratos metanólicos da casca de *E. umbrellata*, além de possuírem atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, também revelaram propriedades antiulcerogênicas (MINOZZO *et al.*, 2016). Por outro lado, extratos etanólicos da casca de *E. antiquorum* apresentaram maior atividade de síntese de melanina *in vitro* do que o controle positivo. Pintus *et al.* (2015) observaram que os extratos aquosos e etanólicos das folhas, caules e flores de *E. characacias* têm eficácia na inibição da atividade de tirosinase, tendo assim efeitos antimelanogênicos com atividade semelhante ao ácido kójico, por sua vez um agente despigmentante utilizado em tratamentos dermatológicos (YUAN, 2020; PINTUS, 2015).

A citotoxicidade de extratos de plantas *Euphorbia* têm sido investigadas por diversos grupos, os quais verificaram efeitos inibitórios e até mesmo redutores em células cancerígenas humanas (Tabela 2). Vilanueva, Quirós e Castañón (2015), por exemplo, isolaram três isolectinas do látex da *Euphorbia trigona* Miller, as quais apresentam notáveis atividades citotóxicas contra linhas tumorais humanas, e especialmente contra o adenocarcinoma do colo do útero ( $\text{IC}_{50}$  médio de 11 nM). Os autores explicam que as lectinas são as proteínas inativadoras de ribossomo (RIPs), que são potentes inibidores da síntese de proteínas em células e em sistemas livres de células. Extratos do látex de *E. trigona* e *E. umbellata* tiveram efeito citotóxico contra o câncer de colo do útero, colorretal e leucemia, alguns dos tipos de câncer mais comuns no Brasil. Além disso, a fração hexânica do látex de *E. umbellata* apresentou efeito citotóxico contra células Jukart (LUZ *et al.*, 2016). Esta biotividade foi atribuída à

presença de outras moléculas, que não os dois terpenos detectados nestas matrizes, a saber eupol e acetato de germanicol.

Grupos de pesquisa em todo o mundo dedicam-se a identificar novos agentes anticâncer naturais e eficazes, com efeitos colaterais reduzidos. Lin *et al.* (2017), por exemplo, verificaram que o diterpenóide fator EFL2 extraído de sementes de *E. lathyris* induz a apoptose de células A549 (carcinoma de pulmão) através de vias mitocondriais. De Souza *et al.* (2019) utilizou o látex da *E. tirucalli* em experimentos com células cancerosas de adenocarcinoma gástrico (AGS) e identificaram a ação de citocinas como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6) em células afetadas. Duong *et al.* (2019) descobriu quatro novos compostos em extratos da planta inteira, sendo um sesquiterpeno (tirucadelona), dois triterpenóides tirucalano (euforol L; e euforol M), e um triterpeno de eufano. Todos apresentaram ação inibitória contra linhas de K562 (leucemia mielóide) e MCF-7 (câncer de mama).

De acordo com Ibrahim *et al.* (2019), o extrato etanólico do látex de *E. tirucalli* também pode ser explorado para a produção de anticorpos. Compostos bioativos do extrato parecem modular a imunidade inata e adaptativa, conforme comprovado *in vivo*. Animais tratados com o extrato apenas sete dias antes de receberem imunização (vacina), apresentaram melhor resposta de anticorpos, conforme indicado pelas alterações de citocinas/quimiocinas após o tratamento.

Não menos importante, extratos de *Euphorbia* spp. têm efeitos na cicatrização de feridas. O extrato etanólico da planta inteira de *E. hirta*, por exemplo, melhorou a cicatrização de feridas de ratos diabéticos após administração tópica e oral. Os efeitos de cura são possivelmente devido à diminuição da glicose no sangue e danos aos tecidos gerados por radicais livres (TUHIN *et al.*, 2017).

No extrato etanólico de *Euphorbia fischeriana* Steud foram identificados dois novos diterpenóides e um glicosídeo de acetofenona com potencial antiproliferativo, especialmente contra o câncer de fígado (Hep-G2). Uma fração galoíla na estrutura exibiu a atividade mais significativa de inibição da linha Hep-G2 (IC<sub>50</sub> = 7,03  $\mu$ M) e pode ser considerado ingrediente bioativo (DU *et al.* 2020)

Na medicina popular, a *E. ebracteolata* é utilizada no tratamento de edemas, indigestão, tosse, asma e doenças crônicas como bronquite. Em estudo do extrato etanólico da raiz foram detectados cinco novos diterpenóides do tipo rosano com atividade inibitória de lipase *in vitro*; esses compostos exerceram atividades antitumorais, anti-inflamatórias e antifúngicas. Um dos compostos foi explorado com potencial inibidor de lipase ( $IC_{50} = 1,0 \mu M$ ) e revelou um modelo de inibição competitiva na atividade de hidrolase de lipase com um valor de  $K_i$  de  $1,8 \mu M$  (LI *et al*, 2020).

## 5. Desafios relacionados à toxicidade

Várias espécies *Euphorbia*, incluindo a *E. tirucalli*, têm efeitos tóxicos reportados. A caracterização toxicológica é uma grande preocupação clínica, mas também é mandatória visando potenciais aplicações cosméticas e alimentares.

Nalule *et al* (2017), determinou a toxicidade oral aguda e os efeitos histopatológicos associados ao consumo de *Euphorbia heterophylla*, utilizando camundongos albinos. Os animais receberam doses únicas graduadas de extrato vegetal em 1.500, 2.000, 2.500, 3.500 e 4.000 mg/kg de peso corporal. Foram observados sinais de toxicidade diretamente proporcionais à concentração e lesões histopatológicas, incluindo hemorragias, congestão, degeneração perivascular e necrose em órgãos nos grupos que receberam 2.000 a 4.000 mg/kg.

Issiki *et al.* (2019), avaliaram o efeito tóxico do extrato aquoso de *Euphorbia resinifera* sobre os parâmetros bioquímicos, imunológicos e histopatológicos de camundongos após administração aguda e subaguda via oral. Após o 15º dia de tratamento, para doses de 2,5 e 5 g/kg, os animais apresentaram hipoatividade, anorexia, astenia, ataxia, diarreia e alta micção. Os parâmetros bioquímicos analisados revelaram, a partir da dose de 1 g/kg, aumentos significativos em alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), indicadores de toxicidade hepática, assim como elevação nos níveis séricos de ureia e creatinina, sugerindo potencial toxicidade renal.

Zhao e seus colaboradores (2019), observaram que, mesmo com a eficácia em tratamentos de doenças clínicas, a espécie *Euphorbia kansui*

possui toxicidade hepática, causando lesão. Diante disso, investigaram os efeitos através da exposição de larvas do peixe-zebra em uma concentração subletal. Após as análises na ultraestrutura e funcionalidade do fígado pelos métodos PCR e *Western Blot*, como também, do perfil metabólico via CG-MS, os autores verificaram que o extrato produz alterações na microestrutura hepática, afetando a função, expressão gênica e proteica induzidas por apoptose, e também induz alterações no metabolismo dos aminoácidos. Desta forma, confirmaram a toxicidade da *E. kansui*, sendo o fígado o maior órgão-alvo.

Recentemente, De Souza *et al.* (2020) avaliaram *in vitro* a toxicidade do extrato enzimático do látex de *Euphorbia milii* Moulins, tendo em vista sua aplicação farmacológica e no processamento de alimentos. Para tanto, os autores utilizaram a larva *Artemia salina* como modelo e performaram a avaliação de citotoxicidade com eritrócitos humanos, linhagem Vero e macrófagos. Após 24 horas de exposição ao látex, a CL<sub>50</sub> das larvas foi estimada em 64,22 mg/mL. O látex de *E. milii* manteve a viabilidade das células sem causar hemólise dos eritrócitos, causou ligeira diminuição das células da linhagem Vero (10,33%) na concentração de 35mg/mL e reduziu a viabilidade de macrófagos (26,34 - 45,53%) nas concentrações usadas no ensaio. Estes resultados preliminares sugerem que o látex não apresenta risco de toxicidade.

## 6. Considerações finais e perspectivas futuras

Nos últimos anos, vários grupos de pesquisa em todo o mundo descreveram os efeitos farmacológicos de extratos e frações obtidos das estruturas que compõem as plantas *Euphorbia*. A presente revisão propõe que não apenas a espécie *Euphorbia tirucalli*, a representante do gênero mais popular e investigada, mas também diversas outras plantas *Euphorbiaceae* apresentam potencial para serem exploradas como recursos renováveis de fácil acesso para a obtenção de compostos com efeitos antioxidantes, antimicrobianos, antiinflamatórios, antitumorais e imunomoduladores.

No entanto, identificações precisas de moléculas específicas envolvidas nas bioatividades dos de látex, partes aéreas, sementes e raízes de *Euphorbia* spp. ainda são escassos. Esta é claramente uma área que ainda exige esforços consideráveis. Não menos importante, estudos futuros devem ser

conduzidos para determinar a toxicidade das espécies *Euphorbia* utilizadas para fins industriais, bem como potenciais efeitos de mutagenicidade e genotoxicidade no uso prolongado destes extratos vegetais.

Novos estudos, principalmente ensaios clínicos, precisam ser realizados para verificar a segurança dos compostos com comprovadas atividades antiproliferativas e antimicrobianas como alternativas adequadas aos medicamentos convencionais. A detecção de novos bioativos em espécies *Euphorbia* menos exploradas, juntamente com a determinação de suas estruturas químicas e mecanismos de ação, são demandas que a ciência pode buscar realizar em um futuro próximo.

## 7. Agradecimentos

R. F. A. Casalvara agradece a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro durante os estudos de mestrado na Universidade Cesumar – UniCesumar. J. E. Gonçalves e R. C. G. Corrêa são pesquisadores bolsistas do Instituto Cesumar de Ciência e Tecnologia e Inovação (ICETI). R. M. Peralta é bolsista produtividade 1B do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## 8. Referências

- ABUELSOUD, Walid.; PAPENBROCK, Jutta. Drought differentially elicits antioxidant defense systems in two genotypes of *Euphorbia tirucalli*. **Flora**, v. 259, p. 151460, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.flora.2019.151460>.
- ABDEL-ATY, M. Azza *et al.* *Ficus carica*, *Ficus sycomorus* and *Euphorbia tirucalli* latex extracts: Phytochemical screening, antioxidant and cytotoxic properties. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 20, p. 101199, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101199>.
- ADEDAPO, Adeolu; ABATAN, Matthew.; OLORUNSOGO, Olufunso. Toxic effects of some plants in the genus *Euphorbia* on haematological and biochemical parameters of rats. **Veterinarski Arhiv**, v. 74, n. 1, p. 53–62, 2004.
- AL-SNAFI, E. Ali. A review on *Dodonaea viscosa*: A potential medicinal plant. **IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)**, v. 07, n. 02, p. 10–21, 2017. <https://doi.org/10.9790/3013-0702011021>.

ASHRAF, Aisha. *et al.* Antioxidant, antimicrobial, antitumor, and cytotoxic activities of an important medicinal plant (*Euphorbia royleana*) from Pakistan. **Journal of food and drug analysis**, v. 23, n. 1, p. 109-115, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2014.05.007>.

ATAROD, Manireh.; NASROLLAHZADEH, Mahmoud.; SAJADI, Mohammad. *Euphorbia heterophylla* leaf extract mediated green synthesis of Ag/TiO<sub>2</sub> nanocomposite and investigation of its excellent catalytic activity for reduction of variety of dyes in water. **Journal of colloid and interface science**, v. 462, p. 272-279, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2015.09.073>.

DE SOUZA, B. Iris *et al.* Avaliação da toxicidade *in vitro* do extrato enzimático do látex da *Euphorbia milii* para processamento de alimentos. Congresso Internacional da Agroindústria – Inovação, Gestão e Sustentabilidade na Agroindústria. p. 1–14, 2020. <https://doi.org/10.31692/IICIAGRO.0181>.

DE SOUZA, S. Larissa *et al.* Analytical methods to access the chemical composition of an *Euphorbia tirucalli* anticancer latex from traditional Brazilian medicine. **Journal of ethnopharmacology**, v. 237, p. 255-265, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.03.041>.

DU, Kaicheng. *et al.* Antiproliferative diterpenoids and acetophenone glycoside from the roots of *Euphorbia fischeriana*. **Phytochemistry**, v. 177, p. 112437, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112437>.

DUONG, Thuc-Huy *et al.* Further terpenoids from *Euphorbia tirucalli*. **Fitoterapia**, v. 135, p. 44-51, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.04.001>.

ERNST, Madeleine *et al.* Global medicinal uses of *Euphorbia* L. (*Euphorbiaceae*). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 176, p. 90–101, 2015. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.025>.

ERNST, Madeliene *et al.* Assessing specialized metabolite diversity in the cosmopolitan plant genus *Euphorbia* I. **Frontiers in Plant Science**, v. 10, n. July, p. 1–15, 2019. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00846>.

EVANS, F. J.; TAYLOR, S. E. Pro-inflammatory, tumour-promoting and anti-tumour diterpenes of the plant families *Euphorbiaceae* and *Thymelaeaceae*. In: **Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe/Progress in the**

**Chemistry of Organic Natural Products**. V. 44 p. 1-99. 1983. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8714-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8714-2_1).

FERREIRA, J. Ricardo et al. Terpenoids from *Euphorbia pedroi* as multidrug-resistance reversers. **Journal of natural products**, v. 81, n. 9, p. 2032-2040, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00326>.

GEETHA, Shivu; NAGABHUSHANA, H.; SHIVANANJIAH, N. Combustion Synthesis of ZnONano Particles using Euphorbia Tirucalli Latex as Reducing Agent and Study of its Structural and Photoluminescence. **Materials Today: Proceedings**, v. 5, n. 10, p. 22328–22338, 2018. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2018.06.599>.

HAIJHASHEMI, Valioallah. et al. Cycloart-23-ene-3beta, 25-diol a pentacyclic steroid from *Euphorbia spinidens*, as COX inhibitor with molecular docking, and in vivo study of its analgesic and anti-inflammatory activities in male swiss mice and wistar rats. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 150, p. 106473, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2020.106473>.

HECKER, E. Cocarcinogenic principles from the seed oil of *Croton tiglium* and from other Euphorbiaceae. **Cancer Research**, v. 28, n. 11, p. 2338-2348, 1968.

IBRAHIM, H. Essam et al. TH1/TH2 chemokines/cytokines profile in rats treated with tetanus toxoid and *Euphorbia tirucalli*. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 26, n. 7, p. 1716-1723, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.005>.

ISSIKI, Zineb et al. Acute a sub-chronic toxicity and immunomodulatory activity of an aqueous extract of *Euphorbia resinifera* in rodents. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 10, n. 6, p. 2962–2969, 2019. <http://www.ijpsr.com/index.html>

KALAISELVI, D. et al. Green synthesis of silver nanoparticles using latex extract of *Euphorbia tirucalli*: A novel approach for the management of root knot nematode, *Meloidogyne incognita*. **Crop Protection**, v. 117, p. 108-114, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2018.11.020>.

KRÜMPEL, J. et al. Suitability of *Opuntia ficus-indica* (L) Mill. and *Euphorbia tirucalli* L. as energy crops for anaerobic digestion. **Journal of Arid Environments**, v. 174, p. 104047, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2019.104047>.

LAN, Yu-Hsuan.; YEN, Chia-Hung.; LEU, Yann-Lii. Chemical constituents from the aerial parts of *Euphorbia formosana* Hayata and their chemotaxonomic significance. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 88, p. 103967, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2019.103967>.

LEMES, M. Bruna *et al.* Physicochemical, biological and release studies of chitosan membranes incorporated with *Euphorbia umbellata* fraction. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, n. 4, p. 433-443, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.05.001>.

LI, Li. *et al.* Aromatic rosane diterpenoids from the roots of *Euphorbia ebracteolata* and their inhibitory effects against lipase. **Bioorganic Chemistry**, v. 94, p. 103360, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103360>.

LIAO, Chung-Chia *et al.* Gallic acid inhibits bladder cancer cell proliferation and migration via regulating fatty acid synthase (FAS). **Journal of food and drug analysis**, v. 26, n. 2, p. 620-627, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.06.006>.

LIN, Min-Ting *et al.* Euphorbia factor L2 induces apoptosis in A549 cells through the mitochondrial pathway. **Acta pharmaceutica sinica B**, v. 7, n. 1, p. 59-64, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.06.008>.

LIU, Tie *et al.* Chemical constituents from *Euphorbia stracheyi* Boiss. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 84, p. 52-54, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2019.04.006>.

LUZ, E. C. Livia *et al.* Cytotoxic biomonitored study of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns. **Journal of ethnopharmacology**, v. 183, p. 29-37, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.025>.

MAHOMOODALLY, F. Mohamad *et al.* Phenolic compounds analysis of three Euphorbia species by LC-DAD-MSn and their biological properties. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 189, p. 113477, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113477>.

MAJID, Muhammad *et al.* Studies on phytochemical, antioxidant, anti-inflammatory and analgesic activities of *Euphorbia dracunculoides*. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, n. 1, p. 349, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0868-0>.

MAGOZWI, K. Douglas *et al.* Flavonoids from the genus euphorbia: Isolation, structure, pharmacological activities and structure–activity relationships. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 5, 2021. JIAN, B.; ZHANG, H.; LIU, J. Structural diversity and biological activities of diterpenoids derived from euphorbia fischeriana steud. **Molecules**, v. 23, n. 4, 2018.

MALI, Prashant; PANCHAL, Shital. *Euphorbia tirucalli* L.: Review on morphology, medicinal uses, phytochemistry and pharmacological activities. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 7, p. 603-613, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.06.002>.

MALI, Prashant; PANCHAL, Shital. *Euphorbia neriifolia* L.: Review on botany, ethnomedicinal uses, phytochemistry and biological activities. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 10, n. 5, p. 430-438, 2017b.

MARTINS, G. Carolina *et al.* Consumption of latex from *Euphorbia tirucalli* L. promotes a reduction of tumor growth and cachexia, and immunomodulation in Walker 256 tumor-bearing rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 255, p. 112722, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112722>.

MEKAM, N. Pascal *et al.* Phenolic compounds profile of water and ethanol extracts of *Euphorbia hirta* L. leaves showing antioxidant and antifungal properties. **South African Journal of Botany**, v. 127, p. 319-332, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.11.001>.

MINOZZO, R. Bruno *et al.* Anti-ulcer mechanisms of polyphenols extract of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns (Euphorbiaceae). **Journal of ethnopharmacology**, v. 191, p. 29-40, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.032>.

NALULE, AS *et al.* Acute oral toxicity of *Euphorbia heterophylla* Linn. ethanolic extract in albino mice. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2017. <https://doi.org/10.5897/AJPP2014.4186> PINTUS, Francesca *et al.* Antityrosinase activity of *Euphorbia characias* extracts. **PeerJ**, v. 3, p. e1305, 2015. <https://doi.org/10.7717/peerj.1305>.

PINTO, S. Thais *et al.* AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DE LÁTEX DE *Euphorbia heterophylla* L., v. 2, n. 2, p. 25–29, 2017.

RICIGLIANO, A. Vicent *et al.* Bioactive diterpenoid metabolism and cytotoxic activities of genetically transformed *Euphorbia lathyris* roots. **Phytochemistry**, v. 179, p. 112504, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112504>.

ROJAS, Romeo; TAFOLLA-ARELLANO, Julio; MARTÍNEZ-ÁVILA, Guilherme. *Euphorbia antisiphilitica* zucc: A source of phytochemicals with potential applications in industry. **Plants**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2021. <https://doi.org/10.3390/plants10010008>.

SACKEY, Juliet *et al.* Electrochemical properties of *Euphorbia pulcherrima* mediated copper oxide nanoparticles. **Materials Chemistry and Physics**, v. 244, p. 122714, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.122714>.

SALEEM, Hammad *et al.* In vitro biological propensities and chemical profiling of *Euphorbia milii* Des Moul (Euphorbiaceae): A novel source for bioactive agents. **Industrial Crops and Products**, v. 130, p. 9-15, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.12.062>

ZHAO, Chongjun *et al.* Hepatotoxicity evaluation of *Euphorbia kansui* on zebrafish larvae in vivo. **Phytomedicine**, v. 62, n. May, p. 152959, 2019. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152959>.

## Autores

Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara<sup>1</sup>, Beatriz Vieira Lima<sup>2</sup>, Weriky Fernando dos Santos Queiroz<sup>2</sup>, Graciene de Souza Bido<sup>2</sup>, José Eduardo Gonçalves<sup>1</sup>, Rosane Marina Peralta<sup>3</sup>, Rúbia Carvalho Gomes Corrêa<sup>1,\*</sup>

1. Programa de Mestrado em Tecnologias Limpas, Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação (ICETI), Universidade Cesumar - UniCesumar, Avenida Guedner 1610, 87050-390, Maringá, Paraná, Brasil.
2. Universidade Cesumar - UniCesumar, Avenida Guedner 1610, 87050-390, Maringá, Paraná, Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.

\*Autor correspondente: [rubia.correa@unicesumar.edu.br](mailto:rubia.correa@unicesumar.edu.br)

---

## Compostos Bioativos em Frutas Brasileiras: uma revisão

Annecler Rech de Marins, Alessandra Marjorie de Oliveira, Rafaela Lanças Gomes, Andresa Carla Feihrmann, Raquel Guttierres Gomes

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c15>

### Resumo

O Brasil possui um grande número de espécies frutíferas que possuem um ótimo valor nutricional, estando entre os três maiores produtores de frutas do mundo. Grande parte das frutas apresentam quantidades consideráveis de micronutrientes, como minerais, fibras, vitaminas e compostos fitoquímicos secundários. Os compostos bioativos como, por exemplo, as vitaminas, antioxidantes e polifenóis, possuem efeitos benéficos na saúde humana, como o efeito preventivo contra alguns tipos de doenças. A presença dos compostos bioativos em frutas brasileiras é frequente, representando uma matéria-prima de potencial interesse para as indústrias e uma alternativa como fonte local de renda. No entanto, apesar de seus benefícios medicinais e econômicos, essas frutas são pouco exploradas, sendo um gargalo de inúmeras investigações. Portanto, o presente capítulo revisou informações sobre frutas brasileiras pouco exploradas, apresentando suas características morfológicas e nutricionais. Ainda, forneceu um tópico dedicado aos compostos bioativos presentes em oito frutas brasileiras, bem como os potenciais benefícios à saúde humana relacionados ao seu consumo. Além disso, os diferentes métodos de extrações e determinações de bioacessibilidade e disponibilidade dos compostos bioativos foram revisados. Diante dos inúmeros nutrientes, especialmente dos compostos bioativos, fica evidente a importância do consumo dessas frutas, bem como da valorização econômica dessas à nível local, regional e nacional, representando uma fonte potencial de ingredientes para formulação de alimentos.

**Palavras-chave:** compostos bioativos; fruta tropical; fruta Brasileira; promoção da saúde.

## 1. Introdução

O consumo de frutas, cada vez mais, não está somente ligado ao sabor e preferência dos consumidores, mas está relacionado também com a saúde. A presença de nutrientes e componentes bioativos em frutas está potencialmente associado aos impactos positivos para a saúde, sendo relacionados com a diminuição do risco das principais doenças crônicas (BVENURA; SIVAKUMAR, 2017; GALANAKIS, 2019; RUFINO *et al.*, 2010). Os maiores constituintes das frutas são os açúcares, polissacarídeos, ácidos orgânicos, polifenóis, pectina, lipídios; e entre os menores constituintes estão vitaminas e minerais (GALANAKIS, 2019). Dentre esses constituintes, os polifenóis (grupo que inclui os flavonoides, taninos, ligninas e compostos fenólicos), por exemplo, sequestram ou inibem espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, transferem elétrons para radicais livres, além de ativarem enzimas antioxidantes. Essas atividades estão relacionadas a uma redução do estresse oxidativo e da inflamação, repercutindo na prevenção de várias doenças como diabetes, obesidade, Parkinson, Alzheimer e outras (ARAÚJO; FARIAS; NERI-NUMA, 2021). Diante desses benefícios, existe uma demanda expressiva por ingredientes alimentares funcionais produzidos a partir de frutas (GALANAKIS, 2019).

A América tropical abriga uma infinidade de espécies frutíferas, sendo o Brasil um país com características climáticas e geográficas que favorecem a produção dessas espécies. A Amazônia e o Cerrado brasileiro são importantes regiões do Brasil que abrigam espécies frutíferas exóticas, sendo reconhecidas como a maior floresta tropical do mundo e uma das savanas mais ricas, respectivamente (CARDOSO *et al.*, 2017; RUFINO *et al.*, 2010; SCHIASSI *et al.*, 2018). Apesar da grande variedade de frutas nativas e silvestres brasileiras, poucas espécies são cultivadas comercialmente, sendo produzidas e utilizadas na fabricação de produtos artesanais ou na alimentação cotidiana dos povos locais. Nesse cenário, é interessante que as economias em regiões produtoras de tipo de frutas sejam potencializadas por um agronegócio competitivo (BARRETO; BENASSI; MERCADANTE, 2009; CLERICI; CARVALHO-SILVA, 2011; VIEIRA *et al.*, 2006). No entanto, apesar de seus benefícios medicinais e econômicos, inúmeras frutas brasileiras são ainda pouco exploradas.

Portanto, o presente capítulo revisou as características morfológicas das principais frutas brasileiras pouco exploradas, ou cultivadas de forma local ou regional. Também, as atividades biológicas, os métodos de extração e determinação de bioacessibilidade e disponibilidade dos compostos bioativos foram abordados. Por fim, esse capítulo carrega o propósito científico em destacar a importância das frutas brasileiras para futuras aplicações em formulações de alimentos, valorizando assim o seu consumo e produção, melhorando a economia local aonde são encontradas.

## **2. Características gerais das frutas brasileiras**

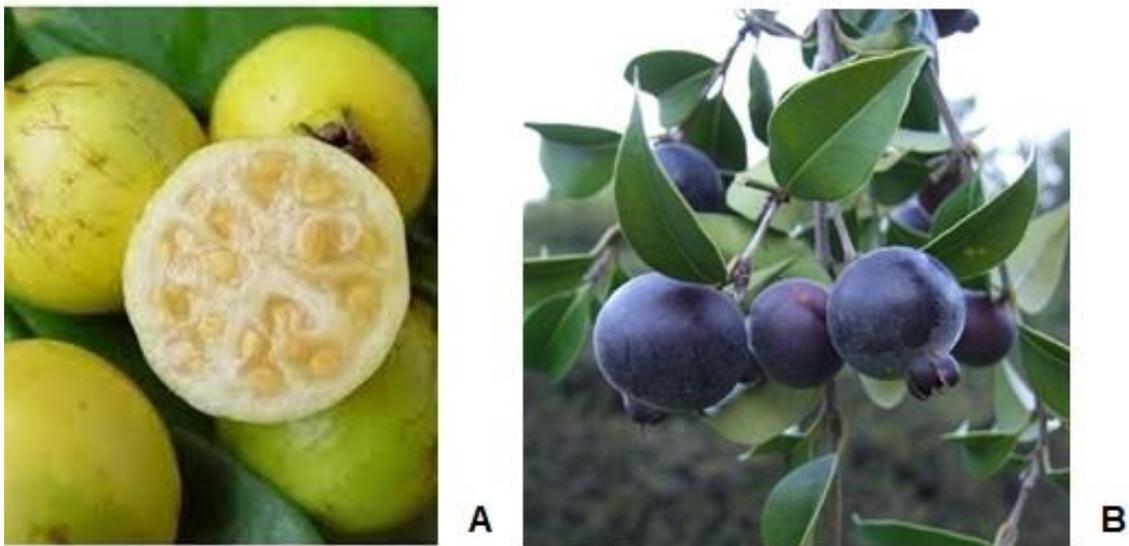
O Brasil é um país continental conhecido por ser um *hotspot* de biodiversidade (MYERS *et al.*, 2000). Em contrapartida, os esforços de bioprospecção ainda não foram suficientes para estudar uma parcela considerável das espécies de plantas que apresentam componentes bioativos com potencial farmacológico e biotecnológico (FRAXE; SILVA, 2020), assim, muitas frutas exóticas com grande potencial ainda são pouco conhecidas e exploradas. Desta forma, frutas de espécies nativas de todos os biomas brasileiros, com destaque para Amazônia, Cerrado e Mata Atlântica, estão sendo estudadas atualmente para avaliar o perfil e quantificação de componentes de metabolismo especializado com potencial comercial.

Essas frutas desconhecidas pela maior parte da população brasileira e populares apenas em regiões específicas do Brasil da qual se originam, são conhecidas como frutas exóticas. Em geral, não são produzidas em larga escala, sendo difíceis de serem encontradas em pontos comerciais comuns, como quitandas e mercados. Algumas dessas frutas são encontradas apenas em locais especializados como o Mercado Municipal de São Paulo, o maior centro de distribuição de mercadorias e produtos regionais do Brasil e costumam ter altos preços. São principalmente consumidas e vendidas *in natura*, mas podem ser utilizadas para a fabricação de doces, condimentos, sucos, entre outros.

Muitas dessas frutas exóticas possuem formato, cor, cheiro e sabor diferentes das principais frutas cultivadas no país, mesmo algumas pertencendo à mesma família botânica. Grande parte das espécies tem hábito arbóreo, pequeno e médio, e frutos carnosos com sabor e cheiro pungentes,

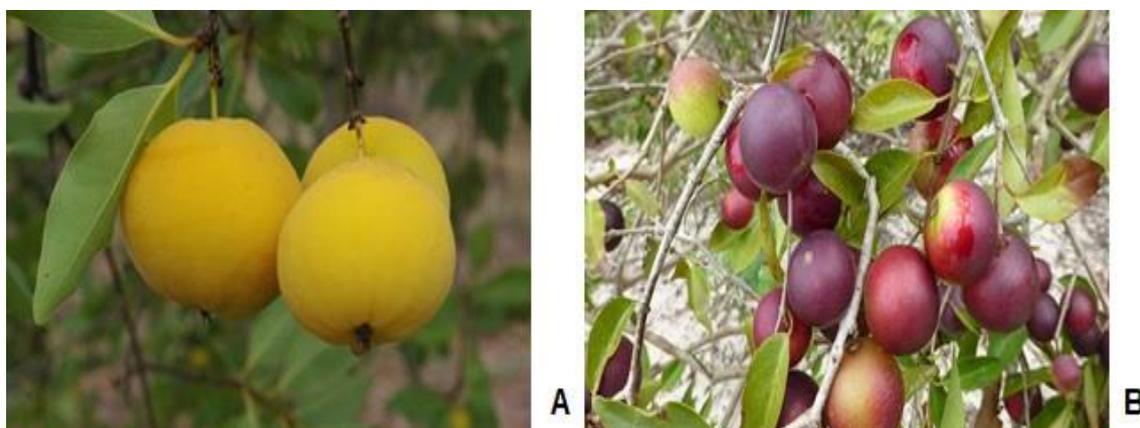
que atraem aves, mamíferos e répteis, que tem a função de dispersar as sementes, este fenômeno é chamado de zoocoria (MANTOVANI; MARTINS, 1988).

Nem todas as espécies são totalmente domesticadas, ou seja, o seu cultivo ainda não é totalmente dominado (PURUGGANAN, 2019), como, por exemplo, o Araçá-Boi ou Fruta iogurt (*Eugenia stipitata*) (FALCÃO *et al.*, 2000) e o Guabiju, (*Myrcianthes pungens*) (Figura 1) (SILVA *et al.*, 2020). Assim, para poder se produzir essas frutas em escala comercial são necessários estudos fenológicos. Como esses estudos determinam-se as épocas do ano para se fazer colheita e manejo, adequar a adubação e garantir a produção, processo de germinação das sementes para a produção de novas mudas, dentre outros. Muitos estudos de domesticação de espécies nativas pouco exploradas estão sendo conduzidos ao longo dos anos (SOUZA ROCHA *et al.*, 2019), propiciando produzir essas frutas exóticas em larga escala de forma sustentável. A falta destes estudos para algumas espécies, associado a popularização dessas frutas, pode gerar problemas, já que parte da produção acaba dependendo de atividades extrativistas não-sustentáveis, o que causa a redução das populações naturais, como no caso da *Schinus terebinthifolius*, a aroeira, ou pimenta rosa (NEVES *et al.*, 2016). Desta forma, é importante manter, em concomitância com o estudo dos benefícios dos frutos, os estudos agrônômicos.



**Figura 1.** Araçá-boi (A) e Guabiju (B).

Algumas famílias botânicas se destacam pelos seus frutos exóticos. A família Myrtaceae é extremamente complexa, tendo mais de 130 gêneros e 4000 espécies, dessas mais de 1000 espécies estão presentes no Brasil, incluindo espécies frutíferas e de interesse medicinal (SOUZA; LORENZI, 2005). Nas Américas, a família é representada principalmente pela subfamília Myrtoideae, que frutos carnosos e folhas inteiras e opostas, as chamadas árvores frutíferas (JOHNSON; BRIGGS, 1984; SOUZA; LORENZI, 2005). Dessas árvores frutíferas, algumas são populares, como a goiabeira (*Psidium guajava* L.), jaboticabeira (*Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel 1956.) e pitangueira (*Eugenia uniflora*), já outras possuem frutos menos conhecidos, mas com grande potencial, como o Araçá-Boi (*Eugenia stipitata* McVaugh), Cagaita (*Eugenia dysenterica*), Pitanga do Cerrado (*Eugenia calycina* Cambess), Camu-camu (*Myrciaria dubia* (Kunth) Mc Vaugh), Guabiju (*Myrcianthes pungens*), Pitangatuba (*Eugenia selloi*), Jamelão (*Syzygium cumini* L. Skeels), Jambo Vermelho (*Syzygium malaccense* (L.) Merryl e Ferry), Araçá-rosa (*Psidium cattleianum* Sabine). Essas frutas exóticas da família Myrtaceae tem grande importância para comunidades locais (BARROSO *et al.*, 1991) e são em sua maioria arredondadas, do tipo baga (BARROSO *et al.*, 1991; LANDRUM; KAWASAKI, 1997), com coloração e textura bastante variáveis (NIC LUGHADHA; PROENÇA, 1996). Muitas dessas frutas têm o epicarpo de cor amarelada a esverdeada, polpa clara, variando de branco a amarelo alaranjado, com sabor e cheiro forte, como a Pitanga do Cerrado, Camu-camu, Cagaita (Figura 2) e Araçá-Boi, já outras, como o Jamelão e Jambo podem ser escuros e ter sabor quase insípido



**Figura 2.** Cagaita (A) e Camu-camu (B).

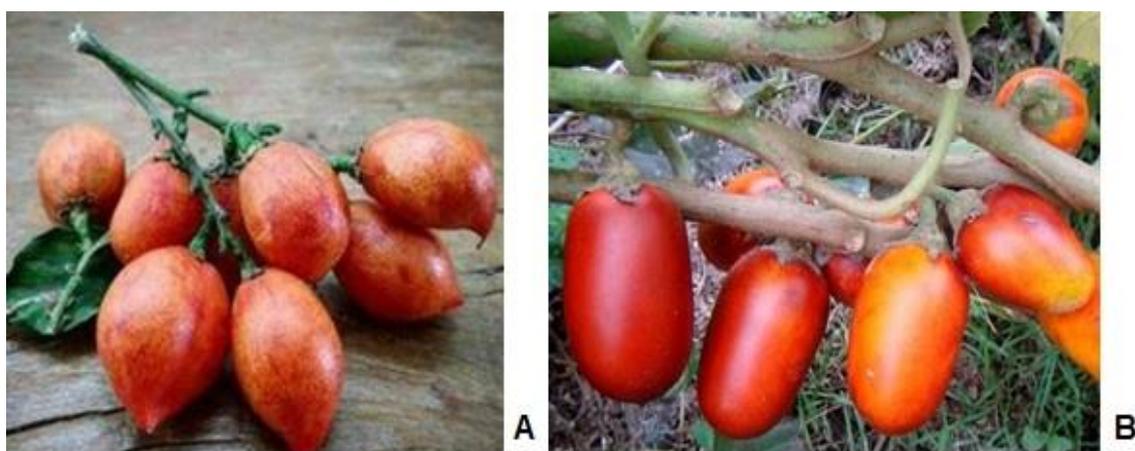
A família Anacardiaceae possui cerca de 81 gêneros e 800 espécies (BHARDWAJ *et al.*, 2020), desses 14 gêneros e 57 espécies ocorrem no Brasil, sendo 14 delas estritamente do nosso país (FORZZA *et al.*, 2010). São plantas lenhosas, com porte arbóreo e apresentam resina na casca que tem forte odor no estado fresco (LUZ, 2011). Muitas dessas espécies produzem frutos carnosos do tipo drupa (HALL; GIL, 2017) comestíveis, alguns são altamente conhecidos, como a manga (*Mangifera indica* L.) e castanha de caju (*Anacardium occidentale* L.), o hiporcarpo - parte carnosa do caju, é um fruto acessório ou pseudo-fruto. Já outras espécies caracterizadas como frutas exóticas podem ser a Aroeira-Vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi), o Umbu (*Spondias tuberosa* Arr. Cam.), a Tapereba (*Spondia mombin* L.), os Cajás (*Spondias* spp.), Cajuaçu-vermelho (*Anacardium giganteum* Hancock ex Engler) e a Seringuela (*Spondias purpurea* L.) (Figura 3). Essas frutas costumam ter forte aroma e sabor, com cor geralmente variando do amarelo ao vermelho quando madura. Muitos desses frutos se caracterizam por terem canais associados ao sistema secretor de resina em todo o mesocarpo (MACHADO; CARMELLO-GUERREIRO, 2001), de forma que antes de amadurecerem ficam rançosos e produzem a sensação de “grudar a boca” em decorrência da resina.



**Figura 3.** Aroeira vermelha (A) e Seringuela (B).

Também existem outras famílias que apresentam espécies nativas com frutas exóticas, como a Annonaceae, que tem frutos como o Marolo ou Araticum (*Annona crassiflora* Mart.), caracterizado pelo sabor muito doce de

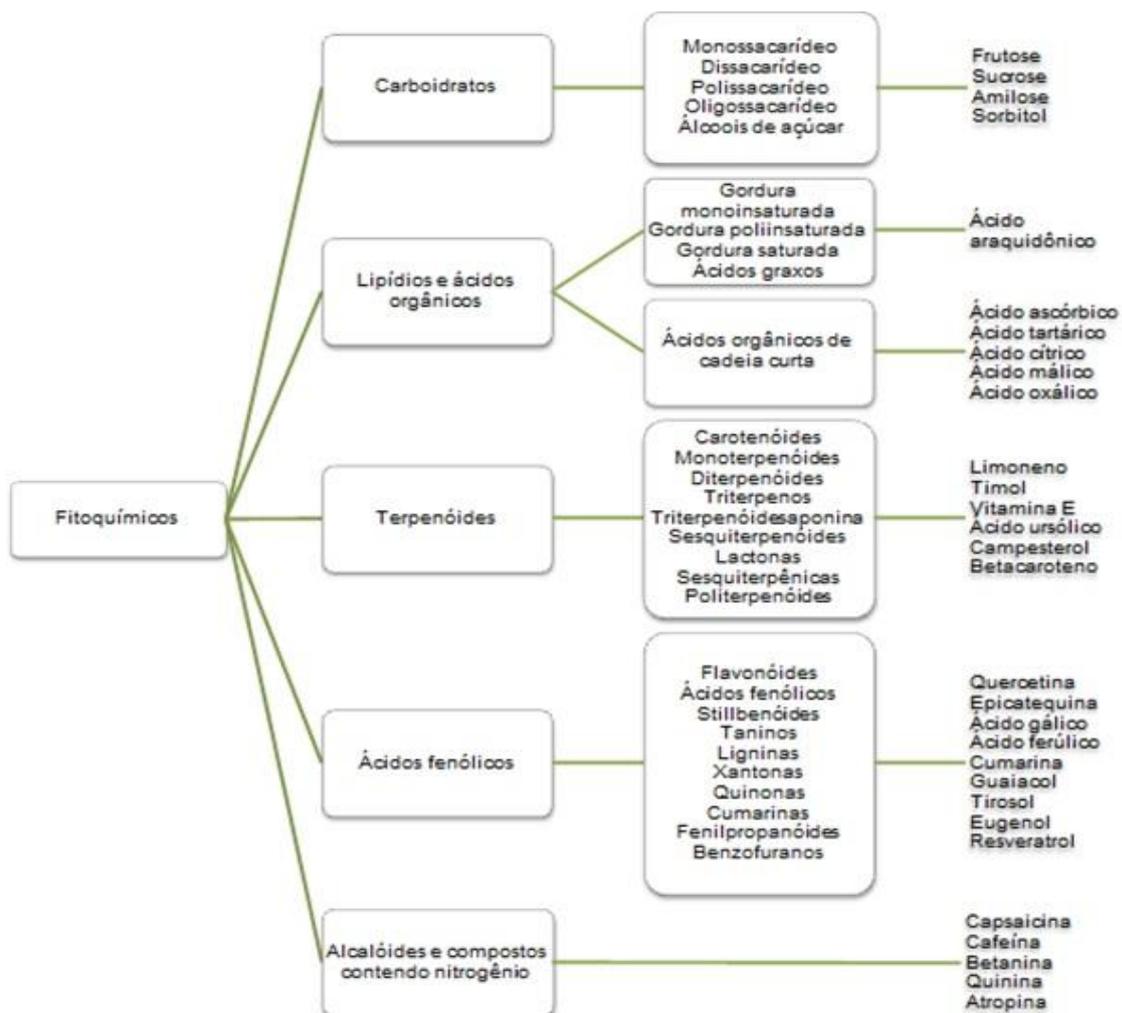
sua polpa e aparência de escamas. A família Apocynaceae, cuja espécie *Hancornia speciosa* produz a Mangaba, uma fruta pequena e globosa, de cor amarelada a alaranjada, consumida principalmente na forma de sorvete e polpa. A família Cactaceae, apresenta frutas como a Arumbeva (*Opuntia elata* Link; Otto ex Salm-Dyck), cuja cor varia entre o verde-escuro a arroxeado, com espinhos na parte externa, polpa de cor verde, sabor adocicado e numerosas sementes (LORENZI; LACERDA; BACHER, 2015). A família Cucurbitaceae, com frutas como o Melão São Caetano (*Momordica charantia* L.), que é alaranjado com espinhos moles ao longo de sua superfície e sabor doce e suave, com alta quantidade de água. A família Arecaceae, com frutas globosas de cor amarelada como a Buritirana (*Mauritiella armata* Mart.) e Butiá (*Butia odorata* (Barb. Rodr.) Noblick). A família Guttiferae, com frutas como o Bacupari (*Garcinia brasilienses*), que é pequeno, arredondado e alaranjado. A família Malpighiaceae, com frutas como a Caferana (*Bunchosia glandulifera* (Jacq.) Kunth.) (Figura 4 - A) e Murici (*Byrsonima crassifolia* (L.) Kunth), que são pequenas, com sabor e cheiro intensos, com alto valor nutricional. A família Rubiaceae com frutas como o Genipapo (*Genipa americana* L.), que quando madura tem a cor parda, casca enrugada e polpa com cor clara e sabor adocicado. E a família Solanaceae com frutas como a Mana-cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal), que tem formato esférico ou ovalado, cor amarela a avermelhada e polpa amarela e aquosa (Figura 4 - B).



**Figura 4.** Caferana (A) e Mana-cubio (B)

### 3. Frutas Brasileiras Pouco Exploradas e seus Componentes Bioativos

Os componentes bioativos são compostos individuais e naturais que ocorrem na natureza e que podem possuir efeitos benéficos na saúde humana, sendo assim necessária sua identificação, avaliação de sua eficácia e segurança levando ao desenvolvimento desses componentes para o mercado de alimentos, trazendo complemento a uma dieta balanceada (BIESALSKI *et al.*, 2009). As frutas são ricas em fitoquímicos bioativos, sendo desejáveis além da nutrição básica uma vez seus efeitos positivos incluem a diminuição do risco de desenvolvimento de doenças crônicas (tabela 1) (BHARDWAJ *et al.*, 2020). Os fitoquímicos vêm sendo classificados em seis categorias principais, as quais são baseadas em suas estruturas e características químicas, sendo elas carboidratos, lipídios, terpenóides, ácidos fenólicos, alcaloides e outros compostos contendo nitrogênio (Figura 1; BHARDWAJ *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2016; SCALBERT *et al.*, 2011).



**Figura 1.** Classe dos fitoquímicos encontrados em frutas.

### 3.1. Araçá boi

*Eugenia stipitata* é uma fruta nativa da Amazônia, pertencente à família Myrtaceae. Sua polpa possui características nutricionais e sensoriais atrativas, além dos seus compostos bioativos. Essa fruta é produzida em pequena escala no Brasil, Peru, Bolívia, Equador e Colômbia (ITURRI; CALADO; PRENTICE, 2021). Seu fruto é uma baga globosa, seu peso varia entre 30 a 800 g, casca fina de coloração amarela, com polpa ácida (pH = 2,5) de coloração amarelo-clara, com 4 a 10 sementes. Possui um teor de umidade de 82-83%, já o conteúdo de proteínas e minerais é de  $11,9 \pm 0,5$  e  $4 \pm 0,1$ , respectivamente (base seca) e o teor de açúcar solúvel representa cerca de 50% do peso seco, sendo a frutose, o principal constituinte (AVILA-SOSA *et al.*, 2019; SACRAMENTO; BARRETTO; FARIA, 2008). ITURRI *et al.* (2021) destaca a bioatividade da polpa de Araçá boi devido à concentração de polifenóis totais (100 a 500 mg ácido gálico/100 g), além de seu poder antioxidante de acordo com os métodos ABTS, DPPH IC 50, DPPH e FRAP (DE ARAÚJO *et al.*, 2021a; NERI-NUMA *et al.*, 2013; NEVES *et al.*, 2015).

SOARES *et al.* (2019) identificaram 18 compostos no extrato de *Eugenia stipitata*, como o ácido coumarico, a catequina, epicatequina, hidrato de naringina, hexosídeo do ácido elágico, entre outros. Seus resultados sugerem fortemente que o Araçá boi pode eliminar significativamente as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, as quais estão relacionadas ao estresse oxidativo (responsável por danos celulares e várias doenças inflamatórias crônicas). Além disso, apresentou atividade anti-inflamatória *in vivo* pela inibição da migração de neutrófilos, sendo essa atividade atribuída à presença dos compostos fenólicos, como a epicatequina (SOARES *et al.*, 2019).

GONÇALVES *et al.* (2010) observaram que o Araçá boi possui elevados teores de derivados glicosilados da quercetina, apresentando um dos melhores potenciais antidiabéticos devido à alta inibição da  $\alpha$ -glicosidase e média à baixa inibição da  $\alpha$ -amilase. NERI-NUMA *et al.* (2013), por meio do teste de micronúcleo e ensaio cometa em camundongos, observaram propriedades antimutagênica e antigenotóxica na maior concentração testada (300 mg/kg de peso corporal) de *E. stipitata*. Possivelmente o conteúdo de fenólicos totais e a atividade antioxidante contribuíram para essas propriedades, sugerindo que essa fruta pode ser utilizada como agente preventivo contra o câncer.

### 3.2. Aroeira

Conhecida como “pimenta-rosa” a espécie *Schinus terebinthifolius Raddi*, da família Anacardiaceae, é nativa do Brasil, encontrada ao longo de todo litoral brasileiro sendo utilizada, normalmente, como tempero uma vez que seus frutos possuem um leve sabor de pimenta (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2017). Sua árvore é de porte médio, monóica, de folhas compostas e aromáticas, numerosas flores pequenas e brancas ou amarelas esverdeadas, o fruto é uma drupa vermelha e lustrosa (CERUKS *et al.*, 2007; COUTINHO *et al.*, 2006). Diversos estudos relatam o conteúdo fenólico da Aroeira, como as antocianinas, biflavonóides, flavonoides e galotaninos (DEGÁSPARI; WASZCZYNSKYJ; PRADO, 2005; FEUEREISEN *et al.*, 2014, 2017; KASSEM; EL-DESOKY; SHARAF, 2004).

OLIVEIRA *et al.* (2020) ao avaliarem os constituintes químicos e compostos bioativos da *Schinus terebinthifolius Raddi* observaram que o nível de umidade foi de  $13,70 \pm 0,99$  g/100 g, os carboidratos foi de  $62,49 \pm 0,16$  g/100 g de fruta triturada, e os teores totais de proteínas e lipídios foram  $7,71 \pm 0,09$  e  $12,52 \pm 0,51$  g/100 g, respectivamente. Além disso, um teor total de  $24,66 \pm 0,05$  µg/g de carotenoides foi obtido. Com relação à capacidade antioxidante *in vitro*, utilizando o método DPPH, houve a inibição oxidativa de  $42,68 \pm 0,05\%$ . Já o ensaio do β-caroteno/ácido linoleico, essa fruta exibiu a maior capacidade antioxidante, com um percentual de inibição oxidativa de  $61,41 \pm 5,30\%$ . A capacidade de absorção do radical de oxigênio da aroeira foi de  $43,40 \pm 6,22$  µM TE/g. Como esperado, o estudo *in vivo* também demonstrou essa capacidade antioxidante da fruta (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

LIMA *et al.* (2017) atribuíram a atividade anti-hipertensiva da Aroeira a naringenina (primeiro relato nesta espécie) e ao ácido gálico. FERIANI *et al.* (2020) ao analisarem e compararem os polissacarídeos brutos extraídos dos frutos da aroeira, obtiveram um efeito antidiabético *in vitro* e também capacidades antinociceptiva e anti-inflamatória *in vivo*.

**Tabela 1.** Componentes bioativos em frutas brasileiras pouco exploradas

Nome científico	Nome popular	Compostos ativos	Atividade	Referências
<i>Eugenia stipitata</i>	Araçá boi	Ácidos fenólicos Ácidos orgânicos	Antioxidante Antidiabética Anti-inflamatória Antimutagênica Antigenotóxica	(DE ARAÚJO <i>et al.</i> , 2021a) (NERI-NUMA <i>et al.</i> , 2013) (SOARES <i>et al.</i> , 2019) (DE SOUZA SCHMIDT GONÇALVES; LAJOLO; GENOVESE, 2010)
<i>Schinus terebinthifolius Raddi</i>	Aroeira	Terpenóides Ácidos fenólicos	Antidiabética Antioxidante Anti-hipertensiva Antinociceptiva Anti-inflamatória	(DE OLIVEIRA, <i>et al.</i> , 2020) (FEUEREISEN <i>et al.</i> , 2017) (LIMA <i>et al.</i> , 2017) (FERIANI <i>et al.</i> , 2020)
<i>Solanum sessiliflorum Dunal</i>	Cubiu	Ácidos fenólicos Terpenóides Ácidos orgânicos	Antioxidante	(SERENO <i>et al.</i> , 2018) (MONTAGNER <i>et al.</i> , 2020)
<i>Solanum lycocarpum St. Hill</i>	Fruta do lobo	Alcaloides Ácidos fenólicos	Antitumoral	(CARVALHO <i>et al.</i> , 2019) (PEREIRA <i>et al.</i> , 2019) (PEREIRA <i>et al.</i> , 2021)
<i>Brosimum gaudichaudii Trécul</i>	Mama cadela	Ácidos fenólicos Terpenóides	Antioxidante	(MICKELY W. ENGELBRECHT <i>et al.</i> , 2021)

<i>Byrsonima crassifolia</i>	Murici	Ácidos fenólicos	Antioxidante	(MARIUTTI <i>et al.</i> , 2014)
		Terpenóides		(ANICETO <i>et al.</i> , 2021)
		Ácidos orgânicos		(RAMIREZ; COTERA; GUTIERREZ, 2013)
			Anti-inflamatória	
<i>Eugenia selloi</i>	Pitangatuba	Terpenóides		(LAZARINI <i>et al.</i> , 2020)
		Ácidos fenólicos		
<i>Spondias tuberosa</i> Arruda	Umbu	Ácidos fenólicos	Antioxidante	(RIBEIRO <i>et al.</i> , 2019)
		Terpenóides		
		Ácidos orgânicos		

### 3.3. Cubiu

O Cubiu, *Solanum sessiliflorum* Dunal, é uma solanácea arbustiva nativa da Amazônia brasileira, peruana e colombiana, a planta é um arbusto ereto e ramificado, que cresce de 1 a 2 m de altura. O seu fruto pode ser redondo, achatado, quinado, cilíndrico ou cordiforme. Já sua coloração varia entre verde, quando imaturo; amarelo, quando maduro; e marrom-avermelhado no estágio mais avançado de maturidade, no qual seu peso pode variar de 20 g a 450 g, contendo de 500 a 2.000 sementes (PEREIRA, FILHO, 2010; SILVA FILHO, 1996). O fruto possui sabor e aroma agradáveis, sendo os teores de umidade de 91,51%, proteínas 0,82%, lipídeos 2,23%, cinzas 0,77%, carboidratos 4,66%, além de ser rico em ferro, pectina e vitamina C e pH de aproximadamente 4,12 (MARA *et al.*, 2006). Outros estudos identificaram o alto conteúdo de ferro, ácido ascórbico, carotenoides na casca e um comportamento prebiótico principalmente nas sementes do fruto. Compostos fenólicos também foram observados, além da sua capacidade antioxidante (RODRIGUES, MARIUTTI, MERCADANTE, 2013; SERENO *et al.*, 2018; SERNA-COCK; VARGAS-MUÑOZ; RENGIFO-GUERRERO, 2015).

MONTAGNER *et al.* (2020) encontraram alta concentração de ácidos cafeico e gálico, além de betacaroteno, catequina, quercetina e rutina no extrato de cubiu. Em ensaio DPPH, a capacidade antioxidante desse extrato foi de 267,72 µg/mL, sendo considerada moderada em comparação com o controle. As moléculas antioxidantes purificadas usadas como controles apresentaram 50% de inibição de DPPH como ascórbico ácido (5,70 µg/mL), ácido gálico (2,68 µg/mL) e rutina (16,03 µg/mL). Dois protocolos complementares *in vitro* confirmaram sua atividade antioxidante, sendo seus componentes bioativos diretamente relacionados com a proteção celular frente o estresse oxidativo, com ação citoprotetora, diminuindo o efeito sobre a oxidação do LDL. Além disso, estudaram o efeito citotóxico e antiproliferativo em células do câncer colo retal, apresentando assim atividade antitumoral *in vitro* (MONTAGNER *et al.*, 2020).

### 3.4. Fruta do lobo

*Solanum lycocarpum* St. Hill é uma planta pertencente à família Solanaceae, é encontrada em zonas tropicais e temperadas, nativa do cerrado brasileiro e conhecida popularmente como “fruto do lobo” (Figura 5) (CARVALHO *et al.*, 2019; MOREIRA *et al.*, 2013). É uma planta com porte arbustivo, muito ramosa e revestida de densos pelos estrelados, ramos cilíndricos, lenhosos. Os frutos possuem forma de bagas arredondadas achatadas e coloração esverdeada, com 8-12 cm de diâmetro. O peso do fruto varia de 400 a 900 g e a planta pode apresentar de 40 a 100 frutos (LOUZADA, 2018; SANTOS, 2009; SILVA, SILVA, JUNQUEIRA, ANDRADE, 1994).

OLIVEIRA JUNIOR *et al.* (2003) ao realizarem a análise nutricional do fruto do lobo observaram que o teor de umidade foi de 71,4%, condizente com o teor obtido por PEREIRA *et al.* (2019) de 74,62%. Além disso, observaram os teores de carboidrato (10,97%), lipídios (0,86%), proteína (1,37%) e fibra total (4,54%). Nesse estudo ainda foram identificados 22 compostos fenólicos, sendo os compostos majoritários o ácido tri-O-cafeoilquínico, rutina, kaempferol-diglucosídeo e sinapoyl-O-frutofuranosilglicose. Os glicoalcalóides são comumente encontrados no fruto do lobo, sendo a solamargine e solasonine os mais comumente encontrados (Oliveira Junior *et al.* 2003). PEREIRA *et al.* (2019) encontraram 27 glicoalcalóides diferentes, todos tendo a

mesma porção aglicona, tipo solasodine, além de observar a capacidade antioxidante da fruta. Além da capacidade antioxidante, outros estudos observaram a atividade antitumor da *Solanum lycocarpum* St. Hill (BAILÃO *et al.*, 2015; CARVALHO *et al.*, 2019; PEREIRA *et al.*, 2019). Por fim, PEREIRA *et al.* (2020) relataram que o amido de fruta do lobo promoveu o crescimento das cepas probióticas dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.



**Figura 5.** Fruta do lobo ou lobeira.

### 3.5. Mama-cadela

Mama-cadela, ou Inharé, são os nomes populares da *Brosimum gaudichaudii* Trécul, fruto da floresta amazônica, sendo a única espécie do gênero *Brosimum* que cresce no cerrado brasileiro (Figura 6). Os frutos são carnosos, comestíveis, amarelos-alaranjados, com  $\pm 2$  cm de diâmetro, de superfície verrucosa, contendo uma ou duas sementes (PALHARES; PAULA; SANTOS SILVEIRA, 2006; POZETTI, 2005; SILVA *et al.*, 2011). LAND *et al.* (2017) ao determinarem a composição centesimal da mama-cadela obtiveram um teor de umidade de 77,63%, conteúdo proteico de 1,63%, enquanto os lipídios corresponderam a 0,60% e a fibra total 5,11%. Também observaram que o pH (5,96) dessa fruta é menos ácido se comparado as demais frutas do cerrado.

MICKLEY *et al.* (2021) identificaram 18 compostos pertencentes às classes de metabólitos secundários, como flavonóides, terpenóides, xantonas,

cumarinas, arilbenzofuranos, diarilbutanóides, estilbenos e ésteres. Dentre os flavonoides estavam presentes hesperitin-7-O-rutinósido, a quercetina-O-glicosídeo e a artotonina B (flavona). As cumarinas são os compostos com maior número de ocorrências na família, principalmente as furocumarinas. Com relação a capacidade antioxidante da mama-cadela, a mesma foi considerada baixa em modelo *in vitro* DPPH, devido a predominância de compostos fenólicos como O-glicosilados, mono-hidroxilados, ésteres e terpenóides.



**Figura 6.** Mama cadela.

### 3.6. Murici

Murici (*Byrsonima crassifolia*) é uma fruta nativa das regiões Norte e Nordeste do Brasil, pertence à família Malpighiaceae (Figura 7). Seu formato é esférico, possui de 1 a 2 cm de diâmetro e um aroma típico de queijo rançoso e quando madura apresenta cor amarela e polpa macia (MARIUTTI *et al.*, 2014; RODRIGUES, MARIUTTI, MERCADANTE, 2013). A polpa de Murici contém 47 g/100 g de carboidratos, 5,13 g/100 g de lipídios, 13,58 g/100 g de fibras e 71,58 g/100 g de umidade, e o valor de pH de 3,93 (HAMACEK *et al.*, 2014). ANICETO *et al.* (2021) ao realizarem a caracterização físico-química e da capacidade antioxidante do murici observaram um alto conteúdo de vitamina C (58,88 mg/100 g), quando comparada ao taperebá (25,93 mg/100 g), e consideraram essa fruta uma boa fonte de compostos fenólicos totais (307,52 ± 19,73 mg GAE/100 g) e flavonóides (174,87 ± 1,76 µgQE/g). Além de

compostos fenólicos, diversos estudos indicam que o Murici é uma boa fonte de carotenoides, possuindo elevada capacidade antioxidante (ALMEIDA *et al.*, 2011; BARRETO; BENASSI; MERCADANTE, 2009; LAND *et al.*, 2017).

MARIUTTI *et al.* (2014) identificaram 21 compostos fenólicos da fruta Murici, dentre eles o ácido gálico, catequina, epicatequina, rutina, taxifolina, quercetina e caempferol, sendo a quercetina o principal composto fenólico encontrado. Ainda, observaram que o extrato hidrofílico de murici foi capaz de eliminar todos as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, sendo especialmente um forte eliminador de HClO. RAMIREZ *et al.* (2013) ao avaliarem o uso tradicional de extrato de sementes de Murici, empregando seis diferentes tipos de modelos inflamatórios *in vivo*, observaram que houve a inibição da inflamação em 58,2%, muito próximo da inibição (56%) do anti-inflamatório comercial. Por fim, puderam concluir que a atividade anti-inflamatória das sementes de Murici pode estar associada à presença dos terpenóides (Ramírez *et al.* 2013).



**Figura 7.** Murici.

### **3.7. Pitangatuba**

*Eugenia selloi* conhecida como Pitangatuba (Família Myrtaceae) é uma árvore arbustiva com aproximadamente 2 m de altura, com folhas verdes escuras. Sua fruta tem aproximadamente 4 cm de comprimento e 3 cm de largura, possui um sabor doce agridoce com polpa succulenta (NEGRI; BERNI; BRAZACA, 2016). BERNI *et al.* (2019) ao caracterizarem a Pitangatuba

obtiveram composição em 93,8% umidade, 0,17 proteína, 0,10 cinzas, 0,43% lipídios e 4,43% de carboidratos. Ainda, a Pitangatuba se destacou pela diversidade e concentração de carotenoides, sendo as xantofilas os principais carotenoides encontrados, especificamente o  $\beta$ -CX, sendo considerada provedora de xantofilas bioacessíveis, como a Luteína (45%) (BERNI *et al.* 2019).

LAZARINI *et al.* (2020) avaliaram a composição polifenólica de *Eugenia selloi* e identificaram 16 compostos no extrato e 13 compostos na sua fração rica em polifenóis, os quais podemos citar o ácido hidroxibenzóico, elagitaninos, flavona e flavonóis. Ainda, esse estudo demonstrou que a Pitangatuba modulou a migração de neutrófilos para o foco inflamatório, possivelmente pela presença do ácido elágico e quercetina em seu extrato, confirmando o potencial dessa fruta como um alimento funcional para reduzir ou prevenir doenças inflamatórias. A *E. selloi* apresentou uma potente eliminação dos radicais livres de oxigênio e nitrogênio quando comparada as outras espécies nativas da *Eugenia* spp. Também observaram que a atividade de eliminação de radicais HClO foi comparável à de Trolox (IC50 de 134  $\mu$ g / mL), uma droga padrão (LAZARINI *et al.* 2020). Diante desse quadro fica evidente que a Pitangatuba é uma boa fonte de compostos bioativos, superando até mesmo as frutas tradicionalmente consumidas.

### 3.8. Umbu

O Umbu (*Spondias tuberosa* Arruda) é uma pequena fruta nativa da Caatinga, polposa, com sabor agridoce e casca fina, cuja coloração varia entre o verde e o amarelo (Figura 8). É considerada uma fruta ácido, podendo ser consumida fresca, com ou sem a casca, onde a parte comestível representa 60 a 70% do peso da fruta, não sendo recomendável ingerir o caroço (LAGO; MAIA; MATTA, 2016). OLIVEIRA *et al.* (2011) ao analisarem a polpa de Umbu observaram um pH de 2,95, com umidade da polpa de 89,04%, composta por proteína (1,19%), cinzas (0,36%), cálcio (18,55%), ferro (0,22%), fósforo (14,42%) e carotenoides (90,76%).

Os compostos bioativos presentes no Umbu são vitamina C, vitamina B2, B5, B6 e B7, carotenoides e compostos fenólicos, além apresentarem atividade antioxidante (ALMEIDA *et al.*, 2011; DE ASSIS *et al.*, 2020;

TEODOSIO *et al.*, 2020). RIBEIRO *et al.* (2019) ao avaliarem a polpa comercial de Umbu obtiveram um conteúdo fenólico de 1,746 mg GAE/100 g, contendo rutina e quercetina. Entre os carotenóides detectados, o  $\beta$ -caroteno foi o que apresentou a maior concentração. CARVALHO GUALBERTO *et al.* (2021) avaliaram os compostos bioativos nos resíduos agroindustriais de Umbu, o qual apresentou elevados teores de ácidos orgânicos, com destaque para o ácido quínico. Nesse mesmo estudo, relatou-se a presença inédita de cantaxantina (trans) em resíduos de umbu, assim como a presença de nistose. As propriedades antioxidantes nessa fruta estavam associadas à presença de compostos polifenólicos, principalmente kaempferol e ácido *p*-cumárico (CARVALHO GUALBERTO *et al.* 2021). BARBOSA *et al.* (2018) revelaram atividades antioxidante, hepatoprotetora e melhora da sensibilidade à insulina após a administração do extrato da casca do caule de Umbu a ratos diabéticos.



**Figura 8.** Umbu.

#### **4. Extração de compostos bioativos de Frutas Brasileiras Pouco Exploradas**

Existem várias metodologias para a extração de compostos bioativos de frutas exóticas. O método tradicional mais conhecido é de maceração e a extração com o uso de solventes, no entanto nas últimas décadas tem-se destacado novas alternativas consideradas tecnologias limpas e “ecofriendly” que aliam o alto rendimento de extração com a inexistência de toxicidade do

solvente como, por exemplo, a extração com ultrassom ou solvente supercrítico.

#### **4.1. Extração por maceração**

O método de extração mais convencional utilizado é a maceração. No processo de maceração o material que pode ser polpa de fruta, semente, etc, após a higienização e/ou secagem é triturado utilizando-se moinho de facas, triturador ou liquidificador (DE ARAÚJO *et al.*, 2021a; ITURRI; CALADO; PRENTICE, 2021). Após o material pode ser congelado ou liofilizado até a utilização. Alguns autores utilizaram esse processo na extração de frutas exóticas como camu-camu (NEVES *et al.*, 2015), *araçá-boi* (ITURRI; CALADO; PRENTICE, 2021).

#### **4.2. Extração com solventes**

Para facilitar a extração dos compostos bioativos geralmente utilizam-se alguns solventes, sendo que os mais utilizados são a água e o etanol, mas podem ser utilizados outros como, por exemplo o hexano, acetona, éter de petróleo, clorofórmio, diclorometano, etc. Para extração com solventes pode-se utilizar o método de extração por refluxo de Soxhlet ou a simples mistura e agitação do material com o solvente sendo que após um tempo determinado de extração o solvente é retirado através de desidratação a vácuo ou rotaevaporação (D'SOUSA' *et al.*, 2015). Vários autores utilizaram esse método para a extração de compostos bioativos de frutas exóticas (CAMBOIM ROCKETT *et al.*, 2020; D'SOUSA' *et al.*, 2015; MARIUTTI; RODRIGUES; MERCADANTE, 2013).

#### **4.3. Extração por ultrassom**

O uso do ultrassom é uma das tecnologias de extração utilizada nos últimos anos com bons resultados em relação a quantidade e qualidade dos compostos extraídos. O banho ou a sonda de ultrassom podem ser utilizados sendo que no caso do banho ultrassônicos a amostra é colocada juntamente com o solvente em um recipiente como um becker e este é colocado em contato com o banho. No caso da sonda de ultrassom a matéria-prima juntamente com um solvente são colocados em um recipiente e então a sonda

ultrassônica é mergulhada nas condições de potência, temperatura e tempo estabelecidas (DE ARAÚJO *et al.*, 2021a). Em seu estudo com o uso de ultrassom para a extração de compostos bioativos de *camu-camu* RODRIGUES *et al.* (2020) mostraram aumento na concentração de compostos fenólicos, antocianinas e compostos antioxidantes utilizando esse método.

#### **4.4. Extração com solvente supercrítico**

Nos últimos anos têm sido desenvolvidas tecnologias consideradas verdes para a extração de compostos bioativos utilizando altas pressões e solventes considerados limpos (*cleans*) (NÁTHIA-NEVES *et al.*, 2017; PIRES *et al.*, 2021). Essas técnicas têm como premissa a extração de maiores quantidades de compostos com a utilização de menores quantidades de solvente que geralmente é água e/ou etanol pressurizados ou CO<sub>2</sub> supercrítico. Neste sistema a matéria-prima é colocada em uma coluna de aço inoxidável e após o sistema é aquecido e pressurizado nas condições desejadas (FRAGA *et al.*, 2020). SOUZA *et al.* (2021), realizaram a extração de compostos bioativos de buritirana (*Mauritiella armata* Mart.) utilizando CO<sub>2</sub> supercrítico e apresentaram ótimos rendimentos em carotenóides, potencial antioxidante e  $\alpha$ -tocoferol.

### **5. Determinação de biodisponibilidade e bioacessibilidade dos compostos ativos em frutas brasileiras**

Para garantir que os inúmeros benefícios dos compostos bioativos, descritos na sessão anterior, de fato ocorram no organismo humano as frutas precisam ser digeridas para que compostos sejam liberados da matriz alimentar, e se tornarem acessíveis e disponíveis para serem, então absorvidos pelo intestino humano. O alimento, desde o momento em que é ingerido sofre diversas transformações no trato gastrointestinal até alcançar a circulação sistêmica, tecidos e células, sendo essa etapa de grande importância para a liberação dos compostos bioativos.

A acessibilidade desses compostos, também conhecida como bioacessibilidade, é conceitualmente definida como a quantidade do composto que é liberada a partir da matrix alimentar para o trato gastrointestinal. As avaliações de bioacessibilidade são geralmente realizadas pela metodologia de

digestão *in vitro*, a qual simula a digestão gástrica e intestinal com membranas artificiais, e as vezes, essa avaliação é monitorada por células caco-2 (CARBONELL-CAPELLA *et al.*, 2014). Basicamente, a técnica de digestão gastrointestinal *in vitro* submete frações do alimento a soluções salinas, representativa da fase oral da digestão; seguida de adição de solução de pepsina com HCl, representando a fase gástrica; e por fim, é colocado em membrana de diálise com enzimas e sais biliares, representando a fase intestinal (DUTRA *et al.*, 2017). No entanto, existem outras abordagens para estudar a bioacessibilidade de compostos bioativos que incluem técnicas *ex vivo* (órgãos gastrointestinais em condições laboratoriais), ensaios *in situ* (perfusão intestinal em animais) e modelos *in vivo* (estudos animais e humanos) (CARBONELL-CAPELLA *et al.*, 2014). Oportunamente, relacionamos na Tabela 2 estudos que avaliaram a porcentagem de bioacessibilidade de compostos bioativos em frutas brasileiras, após a digestão *in vitro*. À saber, a porcentagem bioacessibilidade é calculada como (DANTAS *et al.*, 2019):

$$\text{Bioacessibilidade (\%)} = \frac{[\text{Composto bioativo após a digestão } in vitro]}{[\text{Composto bioativo antes digestão } in vitro]} \times 100$$

**Tabela 2.** Porcentagem de bioacessibilidade de compostos bioativos provenientes de frutas brasileiras, segundo a metodologia por digestão *in vitro*.

Fruta	Porção	Compostos ativos	Bioacessibilidade	Ref.
Araçá-boi	Comestível	Fenólicos totais	123,4% <sup>g</sup>	(DE ARAÚJO <i>et al.</i> , 2021b)
		Flavonoides totais	49,9% <sup>g</sup>	
	Sementes	Fenólicos totais	92,8% <sup>i</sup>	
		Flavonoides totais	35,6% <sup>g</sup>	
Açaí	Polpa congelada <sup>a</sup>	Fenólicos totais	22,0% <sup>i</sup>	
Cupuaçu		Fenólicos totais	19,7% <sup>g</sup>	
Graviola		Fenólicos totais	18,28 – 147,18 %	
				(DANTAS <i>et al.</i> , 2019)
			19,53 – 72,30%	
			1,63 - 27,56%	

Cajá			13,91 – 102,79%	
Jaboticaba			7,01 – 99,52%	
Amora			24,41 – 137,51%	
Mirtilo			1,81 – 270,71%	
Framboesa			2,79 – 66,0 %	
Seriguela			17,56% <sup>i</sup>	(DUTRA <i>et al.</i> , 2017)
Umbu-cajá		Rutina	21,57% <sup>i</sup>	
Mangaba		(ácido fenólico)	57,32% <sup>i</sup>	
Baobá	Polpa	Fenólicos totais	22,5% <sup>g</sup>	(ISMAIL <i>et al.</i> , 2021)
			35,5% <sup>i</sup>	
		Flavonoides totais	24,4% <sup>g</sup>	
	Casca		30% <sup>i</sup>	
		Fenólicos totais	19,5% <sup>g</sup>	
			25,4% <sup>i</sup>	
		Flavonoides totais	17,3% <sup>g</sup>	
			18,2% <sup>i</sup>	
Buri	Polpa		38,7% <sup>i</sup>	(PEREIRA-FREIRE <i>et al.</i> , 2018)
	Casca	Fenólicos totais	18,7% <sup>i</sup>	
	Endocarpo		22,3% <sup>i</sup>	
Jaboticaba	Casca	Fenólicos totais	22,1% <sup>i</sup>	(QUATRIN <i>et al.</i> , 2020)
		Taninos totais	13,7% <sup>i</sup>	
		Flavonoides totais	19,9% <sup>i</sup>	
		Antocianinas	1,3% <sup>i</sup>	

Nota: <sup>g</sup> fase gástrica da digestão *in vitro*; <sup>i</sup> fase intestinal da digestão *in vitro*.

No entanto, alguns fatores podem influenciar na bioacessibilidade, como as características do indivíduo em relação ao seu padrão digestivo, bem como a matrix e composição do alimento (SANTOS *et al.*, 2019). Outro fator que poderá interferir na acessibilidade de compostos bioativos é o processamento industrial. Frutas comercializadas sob a forma de polpa congelada pode acarretar oxidação, degradação, lixiviação e outros eventos. DUTRA *et al.* (2017) avaliaram a bioacessibilidade de compostos fenólicos de três frutas brasileiras: seriguela (*Spondias purpurea* L), umbu-cajá (*Spondias tuberosa* x *Spondias mombin*) e a mangaba (*Hancornia speciosa* Gomes), todas sob a forma de polpas congeladas. Utilizando a técnica de digestão gastrointestinal *in vitro* observaram que o nível porcentual de compostos fenólicos acessíveis

após a fase digestão foram variáveis entre as polpas. Além disso, uma parte considerável dos demais compostos fenólicos se tornaram pouco ou nada bioacessíveis durante a digestão (DUTRA *et al.*, 2017). De maneira semelhante ocorreu com os compostos fenólicos do Buriti (*Mauritia flexuosa*), uma palmeira brasileira, os quais se tornaram menos acessíveis após a digestão gastrointestinal *in vitro* dos extratos de polpa (38,7%), da casca (18,7%) e do endocarpo (22,3%) (PEREIRA-FREIRE *et al.*, 2018). À saber, geralmente menos que 30% dos compostos fenólicos se tornam bioacessíveis, quando comparamos seus níveis antes da digestão. Raramente, essa taxa de acessibilidade alcança 50% (LORENZO *et al.*, 2019).

Não apenas o processamento das frutas sob a forma de polpa pode interferir na bioacessibilidade, mas também os tratamentos térmicos. Para superar essa desvantagem, BUNIOWSKA *et al.* (2017) propuseram tratamentos elétricos (descargas elétricas, campos elétricos pulsados e ultrassom) para preservação do suco de manga (*Mangifera indica*) e mamão (*Carica papaya*) e avaliaram a bioacessibilidade do carotenoide, ácido ascórbico, antocianinas totais e compostos fenólicos, em modelo de digestão *in vivo*. Felizmente, essas eletro-tecnologias de preservação do alimento surtiu efeito positivo sobre a acessibilidade desses bioativos a nível de digestão *in vivo*, pois provavelmente promoveram a liberação desses compostos da matriz alimentar, sem, no entanto, formar subprodutos prejudiciais (BUNIOWSKA *et al.*, 2017).

Após as investigações de bioacessibilidade, o passo seguinte é avaliar se a quantidade do composto acessível poderá se tornar disponível para ser utilizado pelos tecidos e células. Isto é, determinar se o composto ingerido atingirá a circulação sistêmica. Essa disponibilidade, também chamada de biodisponibilidade, pode ser determinada *in vivo* por meio da dosagem da concentração plasmática do composto bioativo após a administração de uma dosagem (CARBONELL-CAPELLA *et al.*, 2014). SILVA *et al.* (2021) avaliaram a biodisponibilidade dos compostos bioativos de um extrato de mirtilo. Esse extrato foi administrado à ratos winstar, dos quais foram coletadas amostras de sangue e fezes para avaliação da biodisponibilidade. Esse estudo revelou que houve um aumento da disponibilidade das antocianinas em 140%. Estudos como esse, que avaliam a concentração plasmático do composto bioativo,

seguinte técnicas *in vivo* são menos frequentes. A maioria dos estudos de biodisponibilidade avaliam o(s) composto(s) de interesse após a digestão gastrointestinal *in vitro*, por meio da coleta da solução interna da membrana de diálise da fase intestinal, representativa da fração biodisponível do composto (OLIVEIRA *et al.*, 2019). No entanto técnicas *in vivo* apresentam limitações que podem interferir na biodisponibilidade dos compostos, quando comparada as técnicas *in vivo*, como a presença de fibras, polissacarídeo e proteínas. Ainda, cada bioativo tem uma biodisponibilidade característica dependendo da estabilidade da digestão, da matrix alimentar, eficiência da passagem através do epitélio intestinal e do padrão digestivo do indivíduo (SANTOS *et al.*, 2019).

O primeiro estudo a avaliar a biodisponibilidade e bioacessibilidade de compostos bioativos da fruta Araçá-boi, descreveu uma redução dos constituintes fenólicos para a fração comestível e um aumento para as sementes após a digestão intestinal *in vitro*. No entanto, a biodisponibilidade desses compostos fenólicos se tornou reduzida para ambas após a digestão intestinal *in vitro*. Por outro lado, houve um aumento dos flavonoides tanto para a fração comestível quanto para as sementes após o ensaio *in vitro*, com o consequente aumento da bioacessibilidade desses compostos (DE ARAÚJO *et al.*, 2021b). Fica evidente que a biodisponibilidade dos compostos bioativos ainda é um desafio, apresentando um perfil diferenciado dependendo do composto bioativo avaliado.

Pesquisas recentes estão comprometidas em promover melhorias nos níveis de biodisponibilidade das frutas. Utilizando o plasma frio, uma tecnologia emergente para o processamento do suco de frutas, CASTRO *et al.* (2020), FERNANDES *et al.* (2019), DONG e YANG (2019) e PAIXÃO *et al.* (2018) se concentraram em aplicar essa tecnologia em frutas brasileiras como camu-camu, acerola, mirtilos e seringueira, obtendo melhoria na biodisponibilidade dos compostos bioativos nessas frutas. Uma outra alternativa que está sendo investigada é o encapsulamento de compostos bioativos proveniente dos subprodutos de frutas (MARCILLO-PARRA *et al.*, 2021).

Outro desafio quando se estuda a biodisponibilidade de frutas é a comparação dos resultados, pois existem diferentes abordagens e condições para quantificar os compostos bioativos. Nesse cenário, estudos *in vivo* seriam os mais indicados, pois fornecem valores precisos e facilmente comparáveis

(CARBONELL-CAPELLA *et al.*, 2014). No entanto, o composto de interesse pode sofrer transformações intestinais, hepáticas e microbiológicas que dificultam a detecção da totalidade dos metabolitos liberados na corrente sanguínea (DUTRA *et al.*, 2017).

Embora existam uma ampla variedade de estudos sobre as frutas brasileiras, ainda são recentes as abordagens sobre a bioacessibilidade e biodisponibilidade dos compostos bioativos presente nessas estruturas alimentares regionais. Ainda, dentre esses estudos, a maioria se concentrou na investigação apenas da bioacessibilidade. De fato, estudos de biodisponibilidade *in vivo* são cada vez menos apreciados por utilizarem animais nos experimentos, no entanto, abre-se a possibilidade do aprimoramento e padronização das técnicas *in vitro* já estabelecidas, que possam ser tornar cada vez mais reproduzíveis e comparáveis.

## 6. Considerações finais

As frutas brasileiras pouco exploradas foram citadas ao longo dessa revisão, as quais se revelaram uma importante fonte nutricional e de compostos bioativos com atividades biológicas. Foi possível descrever dezenas de frutas brasileiras pouco exploradas, sendo que as frutas Araçá boi, Aroeira, Cubiu, Fruta do lobo, Mama-cadela, Murici, Pitangatuba e Umbu receberam um destaque quanto aos seus constituintes nutricionais, bioativos e os possíveis benefícios à saúde. Essas características por si só tornam essas frutas de grande interesse tanto para a alimentação humana, quanto para o tratamento e prevenção das mais diversas patologias.

Diante da literatura apresentada, pode-se observar que existe um número limitado de frutas brasileiras exóticas, regionais, sazonais e pouco exploradas comercialmente, que foram investigadas quanto ao seu potencial benefício à saúde. Ainda, essas informações se encontram em estágio iniciais de pesquisa, as quais se limitam em descrever o perfil nutricional da fruta. Vale ressaltar o papel da ciência e dos pesquisadores em desbloquear essas informações, para que a sociedade possa fazer escolhas assertivas sobre o que ingerir.

É evidente que a demanda cada vez maior por produtos naturais com elevados índices nutritivos, aliado a presença de compostos bioativos de

interesse para a manutenção da saúde humana, impulsionará pesquisas em frutas brasileiras pouco exploradas. Fato perceptível pelas recentes pesquisas que investigaram a bioacessibilidade e a biodisponibilidade dos compostos bioativos em frutas brasileiras, propondo melhorias nas técnicas de conservação de frutas, as quais, por sua vez, possibilitariam a produção escalonada dessas frutas.

## 7. Referências

ALMEIDA, Maria Mozarina Beserra *et al.* Bioactive compounds and antioxidant activity of fresh exotic fruits from northeastern Brazil. **Food Research International**, vol. 44, no. 7, p. 2155–2159, Aug. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.03.051>.

ANICETO, Adriana *et al.* Physicochemical Characterization, Antioxidant Capacity, and Sensory Properties of Murici (*Byrsonima crassifolia* (L.) Kunth) and Taperebá (*Spondias mombin* L.) Beverages. **Molecules**, vol. 26, no. 2, p. 332, 11 Jan. 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26020332>.

ARAÚJO, Fábio Fernandes De; FARIAS, David De Paulo; NERI-NUMA, Iramaia Angélica. Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. **Food Chemistry**, vol. 338, no. March 2020, p. 127535, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127535>.

AVILA-SOSA, Raúl *et al.* Antioxidant Properties of Amazonian Fruits: A Mini Review of in Vivo and in Vitro Studies. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, vol. 2019, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8204129>.

BAILÃO, Elisa *et al.* Bioactive Compounds Found in Brazilian Cerrado Fruits. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 16, no. 10, p. 23760–23783, 9, 2015. <https://doi.org/10.3390/ijms161023760>.

BARRETO, Gisela P.M.; BENASSI, Marta T.; MERCADANTE, Adriana Z. Bioactive compounds from several tropical fruits and correlation by multivariate analysis to free radical scavenger activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, vol. 20, no. 10, p. 1856–1861, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532009001000013>.

BARROSO, G.M. *et al.* **Sistemática de angiospermas do Brasil**. São Paulo:

Universidade de São Paulo, v. 1, 1978. 255 p.

BERNI, Paulo *et al.* Non-conventional Tropical Fruits: Characterization, Antioxidant Potential and Carotenoid Bioaccessibility. **Plant Foods for Human Nutrition** **2019** **74:1**, vol. 74, no. 1, p. 141–148, 15 Jan. 2019. <https://doi.org/10.1007/S11130-018-0710-1>.

MURTHY, Hosakatte Niranjana; BAPAT, Vishwas Anant. **Bioactive Compounds in Underutilized Fruits and Nuts**. Springer, Cham, 2020. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-30182-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30182-8_1)

BIESALSKI, Hans Konrad *et al.* Bioactive compounds: Definition and assessment of activity. **Nutrition**, vol. 25, no. 11–12, p. 1202–1205, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.04.023>.

BUNIEWSKA, Magdalena *et al.* Bioaccessibility of bioactive compounds after non-thermal processing of an exotic fruit juice blend sweetened with *Stevia rebaudiana*. **Food Chemistry**, vol. 221, p. 1834–1842, 15 Apr. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.10.093>.

BVENURA, Callistus; SIVAKUMAR, Dharini. The role of wild fruits and vegetables in delivering a balanced and healthy diet. **Food Research International**, vol. 99, p. 15–30, Sep. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.06.046>.

CAMBOIM ROCKETT, Fernanda *et al.* Phenolic compounds and antioxidant activity in vitro and in vivo of *Butia* and *Opuntia* fruits. **Food Research International**, vol. 137, p. 109740, 1 Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2020.109740>.

CARBONELL-CAPELLA, Juana M. *et al.* Analytical methods for determining bioavailability and bioaccessibility of bioactive compounds from fruits and vegetables: A review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, vol. 13, no. 2, p. 155–171, Mar. 2014. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12049>.

CARDOSO, Domingos *et al.* Amazon plant diversity revealed by a taxonomically verified species list. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol. 114, no. 40, p. 10695–10700,

2017. <https://doi.org/10.1073/pnas.1706756114>.

CARVALHO GUALBERTO, Nayjara *et al.* Bioactive compounds and antioxidant activities in the agro-industrial residues of acerola (*Malpighia emarginata L.*), guava (*Psidium guajava L.*), genipap (*Genipa americana L.*) and umbu (*Spondias tuberosa L.*) fruits assisted by ultrasonic or shaker extracti. **Food Research International**, vol. 147, p. 110538, Sep. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110538>.

CARVALHO, I.P.S. *et al.* IN VITRO Anticancer Activity and Physicochemical Properties of *Solanum lycocarpum* Alkaloidic Extract Loaded in Natural Lipid-Based Nanoparticles. **Colloid and Interface Science Communications**, vol. 28, p. 5–14, Jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2018.11.001>.

CASTRO, Debora Raquel Gomes *et al.* Improvement of the Bioavailability of Amazonian Juices Rich in Bioactive Compounds Using Glow Plasma Technique. **Food and Bioprocess Technology 2020 13:4**, vol. 13, no. 4, p. 670–679, 14 Mar. 2020. <https://doi.org/10.1007/S11947-020-02427-8>.

CERUKS, Melina *et al.* **Química Nova**, vol. 30, no. 3, p. 597–599, Jun. 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000300018>.

CLERICI, M. T.P.S.; CARVALHO-SILVA, L. B. Nutritional bioactive compounds and technological aspects of minor fruits grown in Brazil. **Food Research International**, vol. 44, no. 7, p. 1658–1670, 1 Aug. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.04.020>.

COUTINHO, Itágores Hoffman I. Lopes Sousa *et al.* Efeito do extrato hidroalcoólico de Aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*) na cicatrização de anastomoses colônicas: estudo experimental em ratos. **Acta Cirurgica Brasileira**, vol. 21, no. suppl 3, p. 49–54, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000900008>.

D'SOUSA' COSTA, Cinara Oliveira *et al.* Phytochemical screening, antioxidant and antibacterial activities of extracts prepared from different tissues of *Schinus terebinthifolius Raddi* that occurs in the coast of Bahia, Brazil. **Pharmacognosy Magazine**, vol. 11, no. 43, p. 607, 1 Jul. 2015. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.160459>.

DA SILVA, Dariane Trivisiol *et al.* Natural deep eutectic solvent (NADES): A strategy to improve the bioavailability of blueberry phenolic compounds in a ready-to-use extract. **Food Chemistry**, vol. 364, p. 130370, 1 Dec. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2021.130370>.

DANTAS, Aline Macedo *et al.* Bioaccessibility of phenolic compounds in native and exotic frozen pulps explored in Brazil using a digestion model coupled with a simulated intestinal barrier. **Food Chemistry**, vol. 274, p. 202–214, 15 Feb. 2019. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2018.08.099>.

DE ARAÚJO, Fábio Fernandes *et al.* Chemical characterization of *Eugenia stipitata*: A native fruit from the Amazon rich in nutrients and source of bioactive compounds. **Food Research International**, vol. 139, p. 109904, 1 Jan. 2021a. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2020.109904>.

DE ARAÚJO, Fábio Fernandes *et al.* Gastrointestinal bioaccessibility and bioactivity of phenolic compounds from araçá-boi fruit. **LWT**, vol. 135, p. 110230, 1 Jan. 2021b. <https://doi.org/10.1016/J.LWT.2020.110230>.

DE ASSIS, Renata Carmo *et al.* Determination of water-soluble vitamins and carotenoids in Brazilian tropical fruits by High Performance Liquid Chromatography. **Heliyon**, vol. 6, no. 10, p. e05307, Oct. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05307>.

DE MOURA BARBOSA, Humberto *et al.* *Spondias tuberosa* inner bark extract exert antidiabetic effects in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 227, p. 248–257, 5 Dec. 2018. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2018.08.038>.

DE OLIVEIRA, Emanuelle Araújo *et al.* Tratamento térmico (HTST) de polpa de umbu (*Spondias tuberosa arruda* câmara). **Ciencia e Tecnologia de Alimentos**, vol. 31, no. 4, p. 923–928, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612011000400015>.

DE OLIVEIRA, Vanessa Sales *et al.* Aroeira fruit (*Schinus terebinthifolius Raddi*) as a natural antioxidant: Chemical constituents, bioactive compounds and in vitro and in vivo antioxidant capacity. **Food Chemistry**, vol. 315, no. December 2019, p. 126274, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126274>.

DE SOUZA, Florisvaldo Gama *et al.* Evaluation of antioxidant capacity, fatty acid profile, and bioactive compounds from buritirana (*Mauritiella armata* Mart.) oil: A little-explored native Brazilian fruit. **Food Research International**, vol. 142, p. 110260, 1 Apr. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2021.110260>.

DE SOUZA SCHMIDT GONÇALVES, Any Elisa; LAJOLO, Franco Maria; GENOVESE, Maria Inés. Chemical Composition and Antioxidant/Antidiabetic Potential of Brazilian Native Fruits and Commercial Frozen Pulps. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 58, no. 8, p. 4666–4674, Apr. 2010. <https://doi.org/10.1021/jf903875u>.

DEGÁSPARI, Cláudia Helena; WASZCZYNSKYJ, Nina; PRADO, Maria Rosa Machado. Atividade antimicrobiana de *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Ciência e Agrotecnologia**, vol. 29, no. 3, p. 617–622, Jun. 2005. <https://doi.org/10.1590/S1413-70542005000300016>.

DONG, Xiao Yu; YANG, Yu Liang. A Novel Approach to Enhance Blueberry Quality During Storage Using Cold Plasma at Atmospheric Air Pressure. **Food and Bioprocess Technology 2019 12:8**, vol. 12, no. 8, p. 1409–1421, 24 Jun. 2019. <https://doi.org/10.1007/S11947-019-02305-Y>.

DUTRA, Rodrigo Luiz Targino *et al.* Bioaccessibility and antioxidant activity of phenolic compounds in frozen pulps of Brazilian exotic fruits exposed to simulated gastrointestinal conditions. **Food Research International**, vol. 100, p. 650–657, 1 Oct. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.07.047>.

FALCÃO, Martha de Aguiar *et al.* Fenologia e produtividade do araçá-boi (*Eugenia stipitata*, Myrtaceae) na Amazônia Central. **Acta Amazonica**, vol. 30, no. 1, p. 9–9, Mar. 2000. <https://doi.org/10.1590/1809-43922000301021>.

FERIANI, Anouar *et al.* Multidirectional insights on polysaccharides from *Schinus terebinthifolius* and *Schinus molle* fruits: Physicochemical and functional profiles, in vitro antioxidant, anti-genotoxicity, antidiabetic, and antihemolytic capacities, and in vivo anti-inflammatory and anti-nociceptive properties. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 165, p. 2576–2587, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.123>.

FERNANDES, Fabiano A.N.; SANTOS, Valéria O.; RODRIGUES, Sueli. Effects of glow plasma technology on some bioactive compounds of acerola juice.

**Food Research International**, vol. 115, p. 16–22, 1 Jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2018.07.042>.

FEUEREISEN, Michelle M. *et al.* Characterization of Phenolic Compounds in Brazilian Pepper (*Schinus terebinthifolius Raddi*) Exocarp. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 62, no. 26, p. 6219–6226, 2 Jul. 2014. <https://doi.org/10.1021/jf500977d>.

FEUEREISEN, Michelle M. *et al.* Differentiation of Brazilian Peppertree (*Schinus terebinthifolius Raddi*) and Peruvian Peppertree (*Schinus molle L.*) Fruits by UHPLC–UV–MS Analysis of Their Anthocyanin and Biflavonoid Profiles. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 65, no. 26, p. 5330–5338, 5 Jul. 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b00480>.

FORZZA, Rafaela Campostrini *et al.* **Catálogo de plantas e fungos do Brasil**. Instituto de Pesquisa Jardim Botânico do Rio de Janeiro, v. 1, 2010. <https://doi.org/10.7476/9788560035083>.

FRAGA, Sara *et al.* Sequential high-pressure extraction of caffeine and bioactive compounds from caferana seeds (*Bunchosia glandulifera*). **The Journal of Supercritical Fluids**, vol. 165, p. 104958, 1 Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/J.SUPFLU.2020.104958>.

FRAXE, Therezinha de Jesus Pinto; SILVA, Michele Lins Aracaty e. Um breve panorama da bioprospecção: sua origem, suas definições, potencial econômico e status-quo no brasil. **Terceira Margem Amazônia**, vol. 6, no. 15, p. 90–102, 26 Jan. 2020. <https://doi.org/10.36882/2525-4812.2020V6I15P90-102>.

GALANAKIS, Charis M. (Ed). **The role of alternative and innovative food ingredients and products in consumer wellness**. Academic Press, 2019.

HALL, Climbiê Ferreira; GIL, André dos Santos Bragança. Flora das cangas da Serra dos Carajás, Pará, Brasil: Anacardiaceae. **Rodriguésia**, vol. 68, no. 3, p. 911–916, 2017. <https://doi.org/10.1590/2175-7860201768322>.

HUANG, Yancui; XIAO, Di; BURTON-FREEMAN, Britt M.; EDIRISINGHE, Indika. Chemical Changes of Bioactive Phytochemicals during Thermal Processing. **Reference Module in Food Science**. Elsevier, 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.03055-9>.

ISMAIL, Balarabe B. *et al.* Investigating the effect of in vitro gastrointestinal digestion on the stability, bioaccessibility, and biological activities of baobab (*Adansonia digitata*) fruit polyphenolics. **LWT**, vol. 145, p. 111348, 1 Jun. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.LWT.2021.111348>.

ITURRI, Melchor Soria; CALADO, Clara Mariana Barros; PRENTICE, Carlos. Microparticles of *Eugenia stipitata* pulp obtained by spray-drying guided by DSC: An analysis of bioactivity and in vitro gastrointestinal digestion. **Food Chemistry**, vol. 334, p. 127557, 1 Jan. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2020.127557>.

JOHNSON, L. A. S.; BRIGGS, B. G. Myrtales and Myrtaceae-A Phylogenetic Analysis. **Annals of the Missouri Botanical Garden**, vol. 71, no. 3, p. 700, 1984. <https://doi.org/10.2307/2399159>.

KASSEM, M. E. S.; EL-DESOKY, S. K.; SHARAF, M. Biphenyl esters and biflavonoids from the fruits of *Schinus terebinthifolius*. **Chemistry of Natural Compounds**, vol. 40, no. 5, p. 447–450, Sep. 2004. <https://doi.org/10.1007/s10600-005-0008-z>.

LAGO, Regina Celi Araujo; MAIA, Marcos Luiz Leal; MATTA, Virgínia Martins. **O Sabor das Frutas Tropicais no Brasil**. Embrapa Agroindústria de Alimentos-Livro técnico (INFOTECA-E), 2016.

LAND, Lucas Rogerio Braz *et al.* Composição centesimal, compostos bioativos e parâmetros físico-químicos da Mama-cadela (*Brosimum gaudichaudii* Tréc) proveniente do Cerrado Mineiro. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, vol. 12, no. 2, 3 May 2017. <https://doi.org/10.12957/demetra.2017.25465>.

LANDRUM, Leslie R.; KAWASAKI, Maria Lúcia. The genera of Myrtaceae in Brazil: an illustrated synoptic treatment and identification keys. **Brittonia** **1997** **49:4**, vol. 49, no. 4, p. 508–536, 1 Oct. 1997. <https://doi.org/10.2307/2807742>.

LAZARINI, Josy Goldoni *et al.* Anti-inflammatory and antioxidant potential, in vivo toxicity, and polyphenolic composition of *Eugenia selloi* B.D.Jacks (pitangatuba), a Brazilian native fruit. **PLOS ONE**, vol. 15, no. 6, p. e0234157, 9 Jun. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234157>.

LIMA, Lorena De *et al.* Phenolic Compounds Present *Schinus terebinthifolius*

*Raddi* Influence the Lowering of Blood Pressure in Rats. **Molecules**, vol. 22, p. 1792, 2017. <https://doi.org/10.3390/molecules22101792>.

LORENZI, Harri; LACERDA, Marco Túlio Côrtes de; BACHER, Luis Benedito. **Frutas no Brasil : nativas e exóticas de consumo in natura**. Nova Odessa SP Brasil: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2015.

LORENZO, José M. *et al.* Polyphenols: Bioaccessibility and bioavailability of bioactive components. **Innovative Thermal and Non-Thermal Processing, Bioaccessibility and Bioavailability of Nutrients and Bioactive Compounds**. Elsevier, 2019. p. 309–332. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814174-8.00011-1>.

LOUZADA, L. B. **Produção e caracterização de filmes biodegradáveis de amido e farinha de Fruta-de-lobo (*Solanum lycocarpum* A. St.-Hil)**. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, 2018.

LUZ, Cintia Luiza da Silva. Anacardiaceae R. Br. na flora fanerogâmica do estado de São Paulo. Dissertação de Mestrado. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2011.

MACHADO, Silvia Rodrigues; CARMELLO-GUERREIRO, Sandra Maria. Estrutura e desenvolvimento de canais secretores em frutos de *Schinus terebinthifolius Raddi* (Anacardiaceae). **Acta Botanica Brasilica**, vol. 15, no. 2, p. 189–195, 2001. <https://doi.org/10.1590/S0102-33062001000200005>.

MANTOVANI, Waldir; MARTINS, Fernando Roberto. Variações fenológicas das espécies do cerrado da Reserva Biológica de Moji Guaçu, Estado de São Paulo. **Rev bras bot**, vol. 11, p. 101–112, 1988.

MARA, Aline *et al.* Caracterização e processamento de Cubiu (*Solanum sessiliflorum*). **Revista Ceres**, vol. 53, no. 307, p. 309–316, 2006.

MARCILLO-PARRA, Verónica *et al.* Encapsulation of bioactive compounds from fruit and vegetable by-products for food application – A review. **Trends in Food Science & Technology**, 7 Jul. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2021.07.009>.

MARIUTTI, Lilian R.B. *et al.* The Amazonian fruit *Byrsonima crassifolia* effectively scavenges reactive oxygen and nitrogen species and protects human

erythrocytes against oxidative damage. **Food Research International**, vol. 64, p. 618–625, Oct. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.07.032>.

MARIUTTI, Lilian R.B.; RODRIGUES, Eliseu; MERCADANTE, Adriana Z. Carotenoids from *Byrsonima crassifolia*: Identification, quantification and in vitro scavenging capacity against peroxy radicals. **Journal of Food Composition and Analysis**, vol. 31, no. 1, p. 155–160, 1 Aug. 2013. <https://doi.org/10.1016/J.JFCA.2013.05.005>.

MICKELY W. ENGELBRECHT, Luma *et al.* Chemical Characterization, Antioxidant and Cytotoxic Activities of the Edible Fruits of *Brosimum gaudichaudii* Trécul, a Native Plant of the Cerrado Biome. **Chemistry & Biodiversity**, , p. cbdv.202001068, 14 Jun. 2021. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202001068>.

MONTAGNER, Greice Franciele Feyh dos Santos *et al.* In Vitro Biological Properties of *Solanum sessiliflorum* (Dunal), an Amazonian Fruit. **Journal of Medicinal Food**, vol. 23, no. 9, p. 978–987, 1 Sep. 2020. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0193>.

MOREIRA, RAQUEL R.D. *et al.* In vitro trypanocidal activity of solamargine and extracts from *Solanum palinacanthum* and *Solanum lycocarpum* of brazilian cerrado. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, vol. 85, no. 3, p. 903–907, Sep. 2013. <https://doi.org/10.1590/S0001-37652013000300006>.

RAMIREZ, Alethia Muñiz; COTERA, Luis B. Flores; GUTIERREZ, R. M. Z. Anti-inflammatory Activity of the Hexane Extract of *Byrsonima crassifolia* Seeds in Experimental Animal Models. **Alternative Therapies in health and medicine**, vol. 19, no. 1, p. 26–36, 2013.

MYERS, Norman *et al.* Biodiversity hotspots for conservation priorities. **Nature** **2000 403:6772**, vol. 403, no. 6772, p. 853–858, 24 Feb. 2000. <https://doi.org/10.1038/35002501>.

NÁTHIA-NEVES, Grazielle *et al.* Extraction of bioactive compounds from genipap (*Genipa americana* L.) by pressurized ethanol: Iridoids, phenolic content and antioxidant activity. **Food Research International**, vol. 102, p. 595–604, 1 Dec. 2017. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2017.09.041>.

NEGRI, T. C.; BERNI, P. R. A.; BRAZACA, S. G. C. Nutritional value of native and exotic fruits from Brazil. **Biosaúde**, vol. 18, p. 82–96, 2016.

NERI-NUMA, Iramaia Angélica *et al.* Evaluation of the antioxidant, antiproliferative and antimutagenic potential of araçá-boi fruit (*Eugenia stipitata* Mc Vaugh — Myrtaceae) of the Brazilian Amazon Forest. **Food Research International**, vol. 50, no. 1, p. 70–76, Jan. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.09.032>.

NEVES, Edinelson José Maciel *et al.* **Cultivo da aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi) para produção de pimenta-rosa**. Embrapa Florestas- Documentos (INFOTECA-E), 2016.

NEVES, Leandro Camargo *et al.* Post-harvest nutraceutical behaviour during ripening and senescence of 8 highly perishable fruit species from the Northern Brazilian Amazon region. **Food Chemistry**, vol. 174, p. 188–196, May 2015. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.111>.

NIC LUGHADHA, E.; PROENÇA, C. A survey of the reproductive biology of the Myrtoideae (Myrtaceae). **Annals of the Missouri Botanical Garden**, vol. 83, no. 4, p. 480–503, 1996. <https://doi.org/10.2307/2399990>.

OLIVEIRA JUNIOR, Enio Nazaré de *et al.* Análise nutricional da fruta-de-lobo (*Solanum lycocarpum* St. Hil.) durante o amadurecimento. **Ciência e Agrotecnologia**, vol. 27, no. 4, p. 846–851, 2003. <https://doi.org/10.1590/s1413-70542003000400016>.

OLIVEIRA, Silvana Ruella *et al.* In vitro gastrointestinal digestion to evaluate the total, bioaccessible and bioavailable concentrations of iron and manganese in açai (*Euterpe oleracea* Mart.) pulps. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, vol. 53, p. 27–33, 1 May 2019. <https://doi.org/10.1016/J.JTEMB.2019.01.016>.

PAIXÃO, Livia M. N. *et al.* Cold Plasma Effects on Functional Compounds of Siriguela Juice. **Food and Bioprocess Technology** 2018 12:1, vol. 12, no. 1, p. 110–121, 19 Oct. 2018. <https://doi.org/10.1007/S11947-018-2197-Z>.

PALHARES, D.; PAULA, J. E. de; SANTOS SILVEIRA, C. E. dos. Morphology of stem and subterranean system of *Brosimum gaudichaudii* (Moraceae). **Acta**

**Botanica Hungarica**, vol. 48, no. 1–2, p. 89–101, Mar. 2006. <https://doi.org/10.1556/ABot.48.2006.1-2.12>.

PEREIRA-FREIRE, Joilane Alves *et al.* In Vitro and Ex Vivo Chemopreventive Action of *Mauritia flexuosa* Products. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, vol. 2018, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2051279>.

PEREIRA, Ana Paula Aparecida *et al.* Impact of ripening on the health-promoting components from fruta-do-lobo (*Solanum lycocarpum* St. Hill). **Food Research International**, vol. 139, no. March 2020, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109910>.

PEREIRA, Ana Paula Aparecida *et al.* A comprehensive characterization of *Solanum lycocarpum* St. Hill and *Solanum oocarpum* Sendtn: Chemical composition and antioxidant properties. **Food Research International**, vol. 124, p. 61–69, Oct. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.09.054>.

PEREIRA, Ana Paula Aparecida *et al.* Evaluation of fruta-do-lobo (*Solanum lycocarpum* St. Hill) starch on the growth of probiotic strains. **Food Research International**, vol. 133, p. 109187, Jul. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109187>.

PEREIRA, Márcio Dias; FILHO, Sebastião Martins. Envelhecimento acelerado em sementes de Cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal). **Pesquisa Agropecuária Tropical**, vol. 40, no. 3, 16 Aug. 2010. <https://doi.org/10.5216/pat.v40i3.5608>.

PIRES, Flávia Cristina Seabra *et al.* Bioactive Compounds and Evaluation of Antioxidant, Cytotoxic and Cytoprotective Effects of Murici Pulp Extracts (*Byrsonima crassifolia*) Obtained by Supercritical Extraction in HepG2 Cells Treated with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Foods 2021, Vol. 10, Page 737**, vol. 10, no. 4, p. 737, 30 Mar. 2021. <https://doi.org/10.3390/FOODS10040737>.

POZETTI, Gilberto Luiz. *Brosimum gaudichaudii* Trecul (Moraceae): Da planta ao medicamento. **Revista de Ciências Farmacéuticas Básica e Aplicada**, vol. 26, no. 3, p. 159–166, 2005.

PURUGGANAN, Michael D. Evolutionary Insights into the Nature of Plant Domestication. **Current Biology**, vol. 29, no. 14, p. R705–R714, 22 Jul. 2019.

<https://doi.org/10.1016/J.CUB.2019.05.053>.

QUATRIN, Andréia *et al.* Bioaccessibility and catabolism of phenolic compounds from jaboticaba (*Myrciaria trunciflora*) fruit peel during in vitro gastrointestinal digestion and colonic fermentation. **Journal of Functional Foods**, vol. 65, p. 103714, 1 Feb. 2020. <https://doi.org/10.1016/J.JFF.2019.103714>.

R. HAMACEK, Fabiana; S.D. MARTINO, Hércia; M. PINHEIRO-SANT'ANA, Helena. Murici, fruit from the Cerrado of Minas Gerais, Brazil: physical and physicochemical characteristics, and occurrence and concentration of carotenoids and vitamins. **Fruits**, vol. 69, no. 6, p. 459–472, 17 Nov. 2014. <https://doi.org/10.1051/fruits/2014032>.

RIBEIRO, Leilson de Oliveira *et al.* Nutrients and bioactive compounds of pulp, peel and seed from umbu fruit. **Ciência Rural**, vol. 49, no. 4, 2019. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20180806>.

RODRIGUES, Eliseu; MARIUTTI, Lilian R. B.; MERCADANTE, Adriana Z. Carotenoids and Phenolic Compounds from *Solanum sessiliflorum*, an Unexploited Amazonian Fruit, and Their Scavenging Capacities against Reactive Oxygen and Nitrogen Species. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 61, no. 12, p. 3022–3029, 27 Mar. 2013. <https://doi.org/10.1021/jf3054214>.

RODRIGUES, Leticia Misturini *et al.* Camu-camu bioactive compounds extraction by ecofriendly sequential processes (ultrasound assisted extraction and reverse osmosis). **Ultrasonics Sonochemistry**, vol. 64, p. 105017, 1 Jun. 2020. <https://doi.org/10.1016/J.ULTSONCH.2020.105017>.

RUFINO, Maria do Socorro M. *et al.* Bioactive compounds and antioxidant capacities of 18 non-traditional tropical fruits from Brazil. **Food Chemistry**, vol. 121, no. 4, p. 996–1002, 15 Aug. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.01.037>.

SACRAMENTO, Célio Kersul do; BARRETTO, Waldemar de Sousa; FARIA, José Cláudio. Araçá boi: uma alternativa para agroindústria. **Bahia Agríc.**, vol. 8, no. 2, p. 22–24, 2008.

SANTOS, A. P. **Extração e caracterização do amido do fruto-do-lobo (*Solanum lycocarpum* St. Hil) e elaboração de filmes biodegradáveis.** Universidade Estadual de Goiás, 2009.

SANTOS, Diana I. *et al.* Methods for determining bioavailability and bioaccessibility of bioactive compounds and nutrients. **Innovative Thermal and Non-Thermal Processing, Bioaccessibility and Bioavailability of Nutrients and Bioactive Compounds.** [S. l.]: Elsevier, 2019. p. 23–54. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814174-8.00002-0>.

SCALBERT, Augustin *et al.* Databases on Food Phytochemicals and Their Health-Promoting Effects. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 59, no. 9, p. 4331–4348, 11 May 2011. <https://doi.org/10.1021/jf200591d>.

SCHIASSI, Maria Cecília Evangelista Vasconcelos *et al.* Fruits from the Brazilian Cerrado region: Physico-chemical characterization, bioactive compounds, antioxidant activities, and sensory evaluation. **Food Chemistry**, vol. 245, p. 305–311, Apr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.104>.

SERENO, Aiane Benevide *et al.* Mineral profile, carotenoids and composition of cocona (*Solanum sessiliflorum* Dunal), a wild Brazilian fruit. **Journal of Food Composition and Analysis**, vol. 72, p. 32–38, Sep. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2018.06.001>.

SERNA-COCK, Liliana; VARGAS-MUÑOZ, Diana Patricia; RENGIFO-GUERRERO, Carlos Andrés. Chemical characterization of the pulp, peel and seeds of cocona (*Solanum sessiliflorum* Dunal). **Brazilian Journal of Food Technology**, vol. 18, no. 3, p. 192–198, Sep. 2015. <https://doi.org/10.1590/1981-6723.4314>.

SILVA, D. B. *et al.* Propagação vegetativa de *Brosimum gaudichaudii* Tréc. (mama-cadela) por estacas de raízes. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, vol. 13, no. 2, p. 151–156, 2011. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722011000200005>.

SILVA, Marciane M. da *et al.* *Schinus terebinthifolius*: phenolic constituents and in vitro antioxidant, antiproliferative and in vivo anti-inflammatory activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol. 27, no. 4, p. 445–452, Jul. 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.12.007>.

SILVA, Rodrigo Ozelame da *et al.* Agroecologia, domesticação de plantas e sociobiodiversidade: por uma relação que promova as frutas nativas. **Anais do XI Congresso Brasileiro de Agroecologia**, São Cristóvão, Sergipe, vol. 15, no. 2, 2020.

SILVA FILHO, D. F. Orientações técnicas para o cultivo do cubiu (*Solanum sessiliflorum Dunal*) na Amazônia. **INPA**. Manaus, 1996. p. 9.

SILVA, J. A. *et al.* **Frutas nativas dos cerrados**. EMBRAPA, Brasília, p. 166, 1994.

SOARES, Jackeline Cintra *et al.* Comprehensive characterization of bioactive phenols from new Brazilian superfruits by LC-ESI-QTOF-MS, and their ROS and RNS scavenging effects and anti-inflammatory activity. **Food Chemistry**, vol. 281, p. 178–188, May 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.12.106>.

SOUZA ROCHA, Fernando *et al.* **Domesticação de plantas nativas perenes - Programa de pesquisa**. Planaltina, DF: Embrapa Cerrados, 2019.

SOUZA, V. C.; LORENZI, H. **Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II**. 1<sup>a</sup>. [S. l.: s. n.], 2005.

TEODOSIO, Albert Einstein Mathias de Medeiros *et al.* Analysis of bioactive compounds in umbu (*Spondias tuberosa*) by application of edible coating based on *Chlorella* sp during storage. **Food Science and Technology**, vol. 40, no. 3, p. 756–760, Sep. 2020. <https://doi.org/10.1590/fst.19219>.

VIEIRA, R. F. *et al.* **Frutas Nativas da Região Centro-Oeste do Brasil**. Brasília, DF: Embrapa Informação Tecnológica, 2006.

## **Autores**

Annecler Rech de Marins<sup>1</sup>, Alessandra Marjorie de Oliveira<sup>2</sup>, Rafaela Lanças Gomes<sup>3</sup>, Andresa Carla Feihrmann<sup>4</sup>, Raquel Gutierrez Gomes<sup>4,\*</sup>

1. Programa de Pós-graduação em Ciências de Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.
2. Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Ambiental, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.
3. Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas - Botânica, Universidade Estadual Paulista, 18618-190, Botucatu, São Paulo, Brasil.
4. Departamento de Engenharia de Alimentos, Universidade de Maringá, Avenida Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.

\*Autor correspondente: [rggomes@uem.br](mailto:rggomes@uem.br)

---

## Aplicações Biológicas do Ácido Gama-Linolênico

Marcela Santos Ferreira, Keli Daiane Camargo Rocha, Carlos Eduardo Rocha Garcia

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c16>

### Resumo

Evidências científicas têm demonstrado a efetividade das substâncias bioativas na promoção da saúde. Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPICL) apresentam singular importância ao organismo humano por constituírem membranas celulares, serem precursores de eicosanoides, atuarem no desenvolvimento cerebral e cognitivo, além de apresentarem efeitos positivos relacionados a doenças cardiovasculares, diabetes, cânceres e doenças hepáticas não alcoólicas. Os ômega 3 e 6 são ácidos graxos representantes dos AGPICL que diferem em suas estruturas, sobretudo quanto a posição da última insaturação, e nos compostos resultantes de sua metabolização. O ácido gama-linolênico (GLA), trata-se de um ácido carboxílico de 18 carbonos, contendo 3 duplas ligações, sendo a última delas situada no 6° carbono terminal (ômega-6). Este capítulo tem como objetivo elucidar as características químicas, ações biológicas e possíveis aplicações farmacológicas do GLA. Mamíferos não sintetizam o GLA, por isso, a obtenção ocorre por meio da dieta ou suplementação utilizando-se principalmente fontes vegetais. A partir dos óleos de sementes de borragem (*Borago officinalis* L.), primula (*Oenothera biennis* L.) e groselha negra (*Ribes nigrum* L.) é possível a obtenção do GLA. No organismo, o GLA passa por transformações enzimáticas e metabólicas produzindo, principalmente, prostaglandinas e leucotrienos anti-inflamatórios, além de tromboxanos anti-agregantes plaquetários. Os eicosanoides produzidos justificam os possíveis benefícios de GLA frente a doenças anti-inflamatórias, como artrite reumatoide, síndrome pré-menstrual e dermatite atópica.

**Palavras-chave:** ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPICL), borragem (*Borago officinalis* L.), primula (*Oenothera biennis* L.), groselha negra (*Ribes nigrum* L.), anti-inflamatório.

## 1. Introdução

Evidências científicas demonstram a importância e efeitos dos compostos naturais sobre a saúde (GONZÁLEZ, 2020). Na última década, o consumo de fitoterápicos e alimentos dietéticos apresentou uma crescente evolução. A comercialização de suplementos dietéticos nos Estados Unidos alcançou 31 bilhões de dólares em 2018, reforçando a importância do conhecimento das características e do uso racional dos suplementos alimentares (NAKHAL *et al.*, 2020).

As alegações de saúde que acompanham os suplementos alimentares incluem a melhora do desempenho físico e psíquico, promoção da saúde, prevenção de deficiências nutricionais, auxílio das funções imunológicas e diminuição do estresse (NAKHAL *et al.*, 2020). Segundo o Food and Drug Administration (FDA), um suplemento alimentar contém um ingrediente dietético com o objetivo de adicionar valor nutricional à dieta, podendo ser vitaminas, minerais, componentes botânicos, aminoácidos, substância que complementa a dieta, concentrado, metabólito, constituinte ou extrato, combinados ou isolados (FDA, 2020).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) considera como suplemento alimentar produtos para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos, isolados ou combinados, por meio da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 243, publicada em 26 de julho de 2018 (BRASIL, 2018a).

Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPICL, ou LC-PUFAs como são conhecidos em inglês) são lipídios que podem atuar na promoção de saúde e, assim, serem utilizados como suplemento alimentar (BRASIL, 2018b; SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018). Os AGPICL são essenciais para o funcionamento do organismo, compondo um grupo de nutrientes crítico para o desenvolvimento cerebral e cognitivo, além de influenciar doenças cardiovasculares, cânceres, diabetes e doenças hepáticas não alcoólicas (DAS, 2006; LEE *et al.*, 2016). AGPICL com mais de 20 carbonos são precursores de eicoanoides, moléculas responsáveis pela regulação das respostas imunológicas e inflamatórias do organismo humano (LEE *et al.*, 2016).

As duas principais categorias de AGPICL são os grupos  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6, os quais são obtidos pelos humanos por meio da dieta (GRANDINI *et al.*, 2020). Estes ácidos graxos (AG) e seus metabólitos influenciam a composição da membrana celular e regulam a sinalização celular (LEE *et al.*, 2016).

O ácido  $\gamma$ -linolênico (GLA), pertencente à classe de  $\omega$ -6, é sintetizado em vegetais e apresenta possível ação anti-inflamatória (BARHAM *et al.*, 2000; INNES; CALDER, 2018). Este capítulo tem como objetivo elucidar as características químicas, ações biológicas e possíveis aplicações farmacológicas do GLA.

## 2. Características dos ácidos graxos

Os AGs dispõem de uma longa cadeia de hidrocarboneto contendo um grupo metil e um ácido carboxílico, presentes em extremidades opostas. Os compostos encontrados na natureza apresentam, principalmente, de 4 a 24 átomos de carbono na cadeia principal. Em sua maioria, os lipídios insaturados são líquidos em temperatura ambiente e possuem reduzido ponto de fusão. Na natureza, a maioria dos óleos e gorduras vegetais contêm as duplas ligações em posição *cis* (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014).

A terminologia dos AGs é descrita de três maneiras: pelo nome comum, por meio da nomenclatura IUPAC (União Internacional da Química Pura e Aplicada) ou utilizando o sistema ômega ( $\omega$ ). Este último método classifica os AGs de acordo com a posição da primeira insaturação a partir da extremidade metil da molécula, visto que o metabolismo insere átomos de carbono a partir da extremidade ácida, ou seja, a nomenclatura  $\omega$  é realizada de forma oposta ao sistema IUPAC, o qual nomeia os AGs a partir da cadeia carboxílica (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014).

A designação dos AGs também pode ser uma expressão numérica, onde o primeiro número representa a quantidade de carbonos na cadeia principal e, separado por dois pontos, o segundo numeral representa a quantidade de duplas ligações. Por sua vez, na nomenclatura comum, as insaturações presentes nas cadeias carbônicas determinam as nomenclaturas. O ácido oleico (18:1), ácido linoleico (18:2) e ácido linolênico (18:3) são exemplos de nomes comuns, classificados por meio da quantidade de duplas

ligações (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014). A Tabela 1 apresenta exemplos de nomes dos AGs conforme os diferentes sistemas de nomenclatura.

Os AGs monoinsaturados apresentam somente uma insaturação em sua cadeia carbônica. O óleo de oliva é reconhecido pela presença de elevada concentração de ácido oleico, principal representante da classe monoinsaturados e pertencente ao grupo  $\omega$ -9 (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014). AGs que apresentam duas ou mais insaturações são classificados como poli-insaturados. Estruturas com 18 carbonos são classificadas como cadeia longa. Assim, os  $\omega$ -3 e 6 são classificados como AGPICL (DAS, 2006).

**Tabela 1.** Terminologias e classificação dos principais ácidos graxos.

Representação numérica	Nome químico	Nome comum	$\omega$
(18:1)	Ácido 9-octadacenoico	Ácido oleico	$\omega$ -9
(18:2)	Ácido 9,12-octadecadienoico	Ácido linoleico	$\omega$ -6
(18:3)	Ácido 9,12,15-octadecatrienoico	Ácido linolênico	$\omega$ -3

O ácido  $\alpha$ -linolênico (ALA) pertence ao grupo  $\omega$ -3, com duplas ligações nos carbonos 3, 6 e 9. A partir deste composto o organismo humano pode produzir o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA), metabolitos com importantes funções cognitivas e anti-inflamatórias (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014). O óleo de peixe é o principal representante de  $\omega$ -3, sobretudo os animais capturados em águas frias e marinhos (ABEDI; SAHARI, 2014). ALA também é encontrado na composição de óleos vegetais, como de linhaça (SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018).

A família  $\omega$ -6 compreende os ácidos linoleico (LA), GLA e seus metabolitos: ácido dihomo- $\gamma$ -linolênico (DGLA) e ácido araquidônico (AA) (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). A Tabela 2 demonstra as nomenclaturas dos demais componentes da família  $\omega$ -6. O LA é o principal AGPICL da dieta ocidental podendo ser encontrado principalmente em nozes,

sementes e óleos vegetais, como a soja, o óleo básico da alimentação ocidental. Alimentos derivados dos óleos vegetais, como margarinas, apresentam níveis significativos de LA. Após a ingestão, o LA é metabolizado em GLA pelo organismo dos mamíferos (INNES; CALDER, 2018).

**Tabela 2.** Nomenclatura de GLA e seus metabólitos.

Representação numérica	Nome químico	Nome comum
(18:3)	Ácido 6,9,12-octadecadienoico	Ácido $\gamma$ -linolênico
(20:3)	Ácido 8,11,14-eicosatetraenoico	Ácido dihomo- $\gamma$ -linolênico
(20:4)	Ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico	Ácido araquidônico

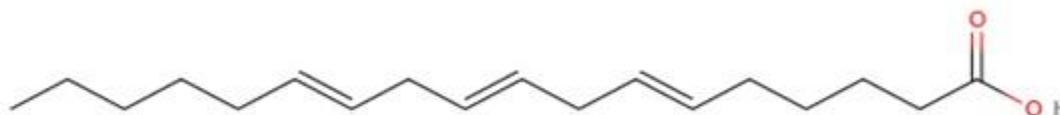
Plantas e bactérias possuem enzimas que produzem o LA, situadas nos cloroplastos e no retículo endoplasmático. Porém, os mamíferos não possuem enzimas capazes de sintetizar o ácido e requerem o suprimento deste AG essencial por meio da dieta. Assim, a partir do LA disponibilizado pela alimentação, as enzimas dessaturases presentes nos hepatócitos humanos introduzem duplas ligações na estrutura desse AG gerando metabólitos ativos (NELSON; COX, 2014).

### 3. Características químicas do GLA

A primeira identificação do GLA resultou da extração e caracterização do óleo da semente de uma flor conhecida popularmente como primula da noite. Este AG recém descoberto apresentava características físicas diferentes das formas comuns de ALA (isômeros  $\alpha$  e  $\beta$ ) previamente encontradas no óleo de linhaça. O novo produto foi denominado  $\gamma$ -isômero e, posteriormente, conhecido como ácido gama-linolênico, nomenclatura comum e atual, designada após a estrutura química ser caracterizada (HUANG; ZIBOH, 2001).

O GLA apresenta em sua estrutura 18 carbonos e insaturações nas posições 6, 9 e 12, como demonstrado na Figura 1, diferindo do  $\omega$ -6 LA devido

à dupla adicional. O consumo de GLA ocorre mediante suplementação com óleos extraídos de sementes de flores, como borragem e prímula, e de frutos, como a groselha negra (DAS, 2013; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).



**Figura 1.** Estrutura química do GLA.

#### 4. Fontes de obtenção do GLA

A família Boriginaceae é reconhecida pela elevada concentração de GLA no óleo de suas sementes (ASADI-SAMANI; BAHMANI; RAFIEIAN-KOPAEI, 2014). O gênero *Borago* spp. inclui numerosas espécies utilizadas em produtos destinados à saúde (RAMEZANI *et al.*, 2020). A borragem (*Borago officinalis* L.) é uma erva perene, cujas flores apresentam coloração azulada, sendo reconhecida pelo uso medicinal e culinário. A concentração de GLA presente na fração lipídica da semente alcança entre 20 e 30% (ASADI-SAMANI; BAHMANI; RAFIEIAN-KOPAEI, 2014). Os usos etnobotânicos do vegetal na América do Sul associam-se à inibição da tosse, minimização dos efeitos da síndrome pré-menstrual, melhora nos sintomas da gripe e diminuição das dores de cabeça (RAMEZANI *et al.*, 2020).

*Oenothera* spp. compreende um gênero composto de 145 espécies tropicais, presentes inclusive na América do Sul. Em 1919, foi reportada a presença de um novo composto nos óleos das sementes deste gênero, com insaturações presentes nos carbonos 6, 9 e 12 (GUNSTONE, 1992). A *Oenothera biennis* L., popularmente conhecida como prímula, apresenta-se como flores amarelas que florescem durante a noite (MAHBOUBI, 2019). A espécie dispõe de quantidades significativas de AGPICL, dentre eles, o GLA em concentração de 8 a 10% (TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018). Essa foi a primeira fonte comercial de GLA utilizada para suplementação (GUNSTONE, 1992). A avaliação do óleo de prímula na

promoção da saúde da mulher é alvo de numerosos estudos nos últimos anos (MAHBOUBI, 2019).

A groselha negra (*Ribes nigrum* L.) é uma pequena fruta de aspecto escuro, encontrada no norte da Ásia e Europa. A espécie apresenta concentrações próximas a 20% de GLA na fração lipídica da semente (LYASHENKO *et al.*, 2019). No início dos anos 1900, o cultivo desta fruta foi banido nos Estados Unidos da América sob alegação de se comportar como um vetor fúngico, capaz de danificar a industrialização da madeira. Em 2003, após reavaliação, cada estado passou a regulamentar a legalidade do cultivo (GOLAPAN *et al.*, 2014). O uso e a comercialização da groselha negra ocorrem em alta escala na China e seu cultivo também é expansivo na Europa (ZHAO *et al.*, 2010; LINNAMAA *et al.*, 2013). Pesquisas demonstram que suplementação utilizando discretas doses de groselha negra promove aumento de compostos anti-inflamatórios em humanos (LINNAMAA *et al.*, 2013). Além do GLA, há uma quantidade significativa de antocianinas na groselha negra, utilizadas no tratamento de desordens cardiovasculares (SLIMESTAD; SOLHEIM, 2002).

A Instrução Normativa (IN) 28 de julho de 2018, publicada pela ANVISA, estabelece a lista de constituintes, limites de uso e a rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Apesar desta normativa não apresentar as concentrações limites para os óleos fontes de GLA, delimita as concentrações de  $\omega$ -6 a serem utilizadas em suplementos alimentares (BRASIL, 2018b). Os óleos de prímula e borragem são regulamentados e aprovados como espécies vegetais pela ANVISA, mediante IN 87, publicada em 15 de março de 2021. O óleo de groselha negra não tem aprovação como suplemento alimentar até o presente momento (BRASIL, 2021; BRASIL, 2018b).

*Cannabis sativa*, *Humulus lupulus*, *Daucus carota* e *Symphytum officinale* são outros exemplos de vegetais com quantidades significantes de GLA, porém, não são exploradas comercialmente para essa finalidade. As condições de cultivo dos vegetais influenciam diretamente a concentração e composição de AGs (GUNSTONE, 1992).

Além das oleaginosas, outras fontes podem ser utilizadas para obtenção ou produção comercial de GLA. Microrganismos de diferentes gêneros produzem esse AGPICL, como o fungo *Mortierella* sp, presente no solo

(GUNSTONE, 1992). O óleo extraído do micro-organismo *Mucor circinelloides* apresenta aproximadamente 25% de GLA (IIJIMA *et al.*, 2000). Espécies de algas marinhas também apresentam quantidade relevante de GLA, como a *Spirulina maxima* (GUNSTONE, 1992). O leite materno, por sua vez, também contém quantidades significativas de GLA, variando entre 0,1 e 3% do total de lipídios (DAS, 2006).

## 5. Ação fisiológica do GLA

O LA pode ser convertido em GLA no organismo humano, mediante ação da enzima  $\Delta$ -6-dessaturase (D6D). A diminuição da ação desta enzima é um marcador de envelhecimento celular. Diabetes, consumo de álcool e exposição à radiação são fatores que aceleram o envelhecimento celular. A deficiência da conversão de LA em GLA resulta em estímulo a processos inflamatórios (HORROBIN, 1981; TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018). A partir do consumo de óleos de primula, borragem ou groselha negra a primeira etapa de conversão, dependente da D6D, não é necessária, em razão do GLA ser provido diretamente por essas fontes (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

Após o GLA ser absorvido da dieta ou formado por meio do metabolismo mediado pela enzima D6D, há inserção de carbonos em sua cadeia principal, etapa catabolizada pela enzima elongase-5, gerando o ácido dihomo- $\gamma$ -linolênico (DGLA) (INNES; CALDER, 2018). A conversão de GLA em DGLA ocorre rapidamente e resulta em baixos níveis de GLA circulantes no organismo humano (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). O DGLA é metabolizado nas vias cicloxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX), resultando em eicosanoides anti-inflamatórios, antiproliferativos e antiagregantes, como prostaglandinas de classe E1, leucotrienos e tromboxanos (PONTES-ARRUDA; ARAGÃO; ALBUQUERQUE, 2006; TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018).

De efeito oposto e competitivo, o DGLA pode sintetizar o ácido araquidônico (AA) como consequência da ação da enzima  $\Delta$ -5-dessaturase, adicionando insaturações à cadeia carbônica. O AA é substrato das vias COX e LOX, como o DGLA, porém, produz eicosanoides pró-inflamatórios e agregantes plaquetários. A conversão de GLA em AA parece ocorrer em menor

escala se comparado à conversão em DGLA e estudos demonstram que o efeito anti-inflamatório prevalece com a ingestão de óleos fontes de GLA (INNES; CALDER, 2018; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). A Figura 2 demonstra a cascata de metabolização dos  $\omega$ -6.

A dieta rica em produtos como carnes e ovos, aumenta os níveis plasmáticos de AA e, por consequência, exacerba a inflamação e desequilibra a razão AA/DGLA (VANCE, 1998). A relação AA/DGLA é um fator crítico para os processos inflamatórios que ocorrem no plasma, tecidos e células (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

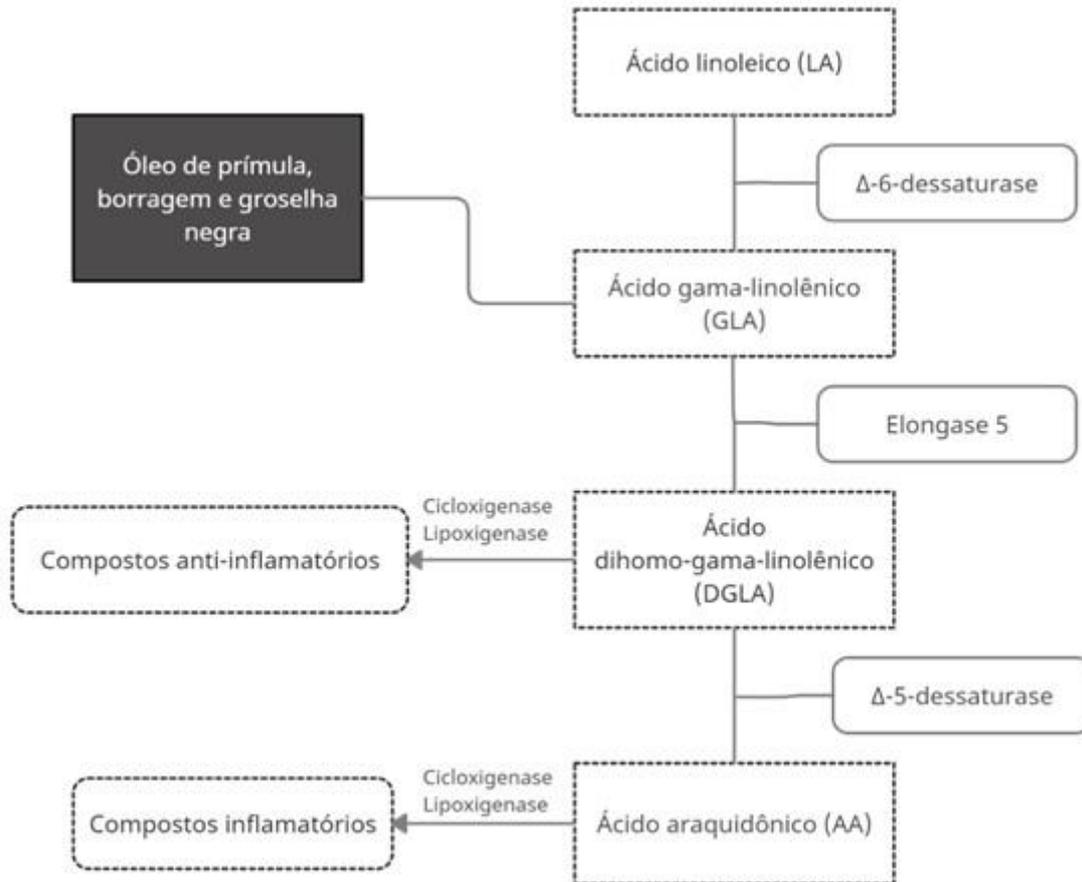
## 6. Aplicações farmacológicas do GLA

Os sintomas comuns associados a processos inflamatórios são vermelhidão, edema, dor, calor e perda de funções. O estudo da função anti-inflamatória do GLA teve início nos anos 1980. Vegetais com quantidades significativas de GLA passaram a ser avaliados como eficazes para tratamento de doenças como artrite reumatoide e dermatites atópicas (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

O aumento da produção de DGLA e, conseqüentemente, de prostaglandinas de classe E1, afeta a quimiotaxia dos leucócitos, reduz a aderência dessas células aos vasos sanguíneos e inibe a ativação plaquetária (BELCH; HILL, 2000; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). Outro fator importante da suplementação de GLA inclui a diminuição da metabolização de AA em leucotrienos pró-inflamatórios (BELCH; HILL, 2000).

### 6.1. Síndrome pré-menstrual

A síndrome pré-menstrual é uma condição que afeta 85% das mulheres e está associada a sintomas emocionais e comportamentais durante a menstruação, incluindo ansiedade, depressão, fadiga, cefaleia, mastalgia e irritabilidade (WANG; CHEN; LIU, 2008). Além dos sintomas físicos, a síndrome pré-menstrual pode ocasionar impacto econômico (WATANABE *et al.*, 2005). Acredita-se que a deficiência dos AGs essenciais causa a diminuição dos níveis de prostaglandinas de classe E1 e aumenta a sensibilidade à prolactina (WANG; CHEN; LIU, 2008).



**Figura 2.** Metabolismo do GLA.

A suplementação com fontes de GLA pode ser ferramenta para amenizar a síndrome pré-menstrual, sendo o óleo de prímula um dos tratamentos mais populares (MAHBOUBI, 2019; WATANABE *et al.*, 2005). Em 1994, foi publicada a primeira meta-análise que comprova a eficácia do uso de óleo de prímula na melhora dos sintomas, porém os estudos incluídos mostraram limitações de execução ou reduzido número de pacientes (MAHBOUBI, 2019).

O efeito do GLA no manejo da síndrome pré-menstrual ainda não foi totalmente esclarecido. Mulheres sintomáticas mostraram menores níveis plasmáticos de GLA e DGLA previamente à suplementação. Após a ingestão de cápsulas 180mg de GLA, provindo de óleo de prímula, durante a fase lútea, foram aumentados os níveis de metabólitos anti-inflamatórios, resultando em melhora clínica (WATANABE *et al.*, 2005).

A mastalgia acomete mulheres por meio do surgimento de dores de mama durante a segunda metade do ciclo menstrual e redução da dor no início da menstruação (SAIED; KAMEL; DESSOUKI, 2007). O gerenciamento da mastalgia está relacionado a intervenções medicamentosas e, em casos extremos, cirúrgicas (BLOMMERS *et al.*, 2002; KATARIA *et al.*, 2014). Estudo confirma que pacientes acompanhadas de mastalgia possuíam níveis reduzidos de prostaglandina E1 e aumentados de prolactina, justificando as tentativas de inserção de AGPICL para melhora clínica (ROCHA FILHO *et al.*, 2011).

No Reino Unido, em 2002, cápsulas de óleo de prímula passaram a ser comercializadas para amenizar dores de mama, porém a licença de comercialização foi revogada devido à revisão de sua eficácia (GOYAL; MANSEL, 2005). Apesar do benefício da suplementação na mastalgia ainda não ser evidente, pesquisadores relatam o benefício do uso do óleo de prímula no gerenciamento de dor na mama, em prioridade quanto às drogas sintéticas (BLOMMERS *et al.*, 2002; MAHBOUBI, 2019).

## 6.2. Artrite reumatoide

A artrite reumatoide refere-se a uma condição autoimune onde há concentração celular de macrófagos e células T no líquido sinovial. Esta proliferação resulta em inflamação das articulações, podendo causar destruição da camada cartilaginosa e óssea (DAWCZYNSKI *et al.*, 2011). O tratamento convencional da artrite reumatoide é realizado com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, os quais podem causar efeitos adversos importantes, como úlceras, hemorragias no trato gastrointestinal, problemas renais e aumento da pressão arterial (KUMAR *et al.*, 2008).

Produtos que não promovam estas complicações são estudados e óleos de sementes de vegetais são uma opção segura. Óleos de prímula, borragem, groselha negra e de peixe são investigados como suplementos para uso em artrite reumatoide. O óleo de borragem se mostrou eficaz no controle das dores em pacientes acometidos por inflamações, incluindo a artrite reumatoide, sendo capaz de reduzir as doses dos medicamentos convencionais (KUMAR *et al.*, 2008).

Estudos ainda avaliaram o sinergismo entre os óleos de peixe e prímula. Como desfecho, houve aumento de precursores anti-inflamatórios plasmáticos, fator correlacionado a melhora clínica (VASELINOVIC *et al.*, 2017). AGPICL combinados à minerais e vitaminas não mostraram efeito positivo em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide (REMANS *et al.*, 2004).

### 6.3. Dermatite atópica

Atopia é um termo médico usado para identificar doenças de hipersensibilidade como asma, rinite alérgica, alergias, enxaqueca e eczema (MANKU *et al.*, 1982). A dermatite atópica, sinônimo de eczema atópico, é uma doença crônica e complexa que resulta na inflamação da pele (FOSTER *et al.*, 2010; LEHMANN *et al.*, 1995). Nos países desenvolvidos, a incidência da doença em crianças está em ascensão. As causas relacionadas ao desenvolvimento da patologia são multifatoriais e envolvem uma complexa relação entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos (FOSTER *et al.*, 2010).

O metabolismo anormal de  $\omega$ -6 é considerado um dos possíveis mecanismos responsáveis pela evolução de dermatite atópica. Os indivíduos apresentam baixos níveis plasmáticos de  $\omega$ -6, assim como nas membranas eritrocitárias e células do sistema imune. Níveis aumentados de LA são observados no leite materno de mães de crianças que desenvolvem a condição e também em fosfolípidios plasmáticos de crianças e adultos com dermatite atópica. As observações indicam possível redução da ação da enzima D6D, resultando em diminuição da formação de GLA e seus metabólitos (FOSTER *et al.*, 2010; LEHMANN *et al.*, 1995; SIMON *et al.*, 2014; THIJIS *et al.*, 2000).

O equilíbrio da razão entre AA/DGLA parece ser um fator determinante para a progressão da doença. O AA é componente essencial das membranas da pele, porém em níveis exacerbados resulta em inflamação e piora dos sintomas da patologia. A suplementação com fontes de GLA aumenta a produção de DGLA, amenizando a inflamação sem comprometer o funcionamento normal das células da pele (FOSTER *et al.*, 2010).

O leite materno é uma alternativa para a proteção de crianças com alto risco de apresentar a dermatite atópica. Suplementar as mães e adicionar GLA às fórmulas infantis pode ser uma alternativa viável para o gerenciamento da

doença (THIJS *et al.*, 2000; WOLTIL *et al.*, 1999). A ingestão de suplementos pode modular as características da pele, como observado em mulheres que receberam doses de óleo de borragem (SPIRT *et al.*, 2009). O aumento dos níveis de metabólitos do GLA pode ocorrer com a administração de cápsulas de óleo de prímula, influenciando a atividade da doença (SIMON *et al.*, 2014). Estudos sugerem que grandes efeitos clínicos com a suplementação de óleo de borragem são improváveis, porém pode ser uma alternativa para pacientes com sintomas menos graves (FOSTER *et al.*, 2010).

O GLA também é estudado em doenças atípicas como a asma (ARM *et al.*, 2013). A suplementação com óleo de sementes de vegetais com elevadas concentrações de LA e GLA apresentam possível potencial terapêutico, quando prescrito de maneira personalizada, em estudos com quantidade moderada de pacientes (ARM *et al.*, 2013; KAZANI *et al.*, 2014).

A suplementação alimentar com produtos vegetais, como óleos de prímula, borragem e groselha negra podem ser alternativa segura para manejo de síndromes e doenças inflamatórias. O DGLA plasmático é fator importante de estudo para determinar os aspectos fisiológicos e a regulação da inflamação por meio da suplementação de GLA. Estudos clínicos com quantidades adequadas de indivíduos são necessários para conclusão da atividade deste AGPICL.

## 7. Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## 8. Referências

ABEDI, E.; SAHARI, M. A. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. **Food Science & Nutrition**, v. 5, n. 2, p. 443–463, 2014.

ARM, J. P. *et al.* Impact of botanical oils on polyunsaturated fatty acid metabolism and leukotriene generation in mild asthmatics. **Lipids in Health and Disease**, v. 12, n. 1, p. 1–11, 2013.

ASADI-SAMANI, M.; BAHMANI, M.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of *Borago officinalis*: A review. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 7, n. 1, p. S22–S28, 2014.

BARHAM, J. B. *et al.* Addition of eicosapentaenoic acid to  $\gamma$ -linolenic acid-supplemented diets prevents serum arachidonic acid accumulation in humans. **Journal of Nutrition**, v. 130, n. 8, p. 1925–1931, 2000.

BELCH, J. J. F.; HILL, A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 35, p. 352–356, 2000.

BLOMMERS, J. *et al.* Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: A randomized, double-blind, controlled trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 6, n. 28, p. 1389–1394, 2002.

BRASIL, A. Instrução normativa - IN N° 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2018, n. 2, 2018b. Disponível em: <[https://www.in.gov.br/materia//asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380639/do1-2018-07-27-instrucao-normativa-in-n-28-de-26-de-julho-de-2018-34380550](https://www.in.gov.br/materia//asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380639/do1-2018-07-27-instrucao-normativa-in-n-28-de-26-de-julho-de-2018-34380550)>. Acesso em: 20 jul. 2021.

BRASIL, A. Instrução Normativa - IN N° 87, DE 15 de março DE 2021. Estabelece a lista de espécies vegetais autorizadas, as designações, a composição de ácidos graxos e os valores máximos de acidez e de índice de peróxidos para óleos e gorduras vegetais. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2021, p. 6, 2021. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-87-de-15-de-marco-de-2021-309008143>>. Acesso: 20 jul. 2021

BRASIL, A. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 243, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre requisitos sanitários dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2018, n. 2, 2018a. Disponível em: <[https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-)

resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-243-de-26-de-julho-de-2018-34379917#wrapper>. Acesso em: 20 jul. 2021.

DAS, U. Essential Fatty Acids - A Review. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 7, n. 6, p. 467–482, 2006.

DAS, U. n-3 fatty acids, gamma-linolenic acid, and antioxidants in sepsis. **Critical Care**, v. 17, n. 312, p. 1–8, 2013.

DAWCZYNSKI, C. *et al.* Incorporation of n-3 PUFA and  $\gamma$ -linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis - a randomized controlled human intervention trial Incorporation of. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 130, p. 2–12, 2011.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. **Dietary Supplement Products and Ingredients**, 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/food/dietary-supplements/dietary-supplement-products-ingredients>. Acesso em: 13 jul. 2021.

FOSTER, R. H. *et al.* Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. **Nutrition**, v. 26, n. 7, p. 708–718, 2010.

GOLAPAN, A. *et al.* Food & Function The health benefits of blackcurrants. **Food & Function**, v. 3, n. 1, p. 795–809, 2014.

GONZÁLEZ, S. Dietary bioactive compounds and human health and disease. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 10–12, 2020.

GOYAL, A.; MANSEL, R. E. A Randomized Multicenter Study of Gamolenic Acid (Efamast) with and without Antioxidant Vitamins and Minerals in the Management of Mastalgia. **The Breast Journal**, v. 11, n. 1, p. 41–47, 2005.

GRANDINI, N. A. *et al.* A ação de suplementos de óleo de peixe no reparo tecidual de camundongos lesionados. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 5, p. 26130–26143, 2020.

GUNSTONE, F. D. Gammar linolenic acid-occurrence and physical and chemical properties. **Progress in Lipid Research**, v. 31, n. 2, p. 145–161, 1992.

HORROBIN, D. F. Loss of delta-6-desaturase activity as a key factor in aging. **Medical Hypotheses**, v. 7, n. 9, p. 1211–1220, 1981.

HUANG, Y.-S.; ZIBOH, V. A. **Gamma-Linolenic Acid: Recent Advances in Biotechnology and Clinical Applications**. 1. ed. Champaign, Illinois: AOCS, 2001.

IJJIMA, S. *et al.* Oral supplementation with  $\gamma$ -linolenic acid extracted from *Mucor circinelloides* improves the deformability of red blood cells in hemodialysis patients. **Nephron**, v. 86, n. 2, p. 122–128, 2000.

INNES, J. K.; CALDER, P. C. Omega-6 fatty acids and inflammation. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 132, n. 21, p. 41–48, 2018.

KATARIA, K. *et al.* A Systematic Review of Current Understanding and Management of Mastalgia. **Indian Journal of Surgery**, v. 76, n. 3, p. 217–222, 2014.

KAZANI, S. *et al.* LTC<sub>4</sub> synthase polymorphism modifies efficacy of botanical seed oil combination in asthma. **Springer Plus**, v. 3, n. 1, p. 1–8, 2014.

KUMAR, P. *et al.* The effects of borage oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirements in patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1–9, 2008.

LEE, J. M. *et al.* Fatty acid desaturases, polyunsaturated fatty acid regulation, and biotechnological advances. **Nutrients**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2016.

LEHMANN, B. *et al.* Effects of dietary  $\gamma$ linolenic acid-enriched evening primrose seed oil on the 5-lipoxygenase pathway of neutrophil leukocytes in patients with atopic dermatitis. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 6, n. 4, p. 211–218, 1995.

LINNAMAA, P. *et al.* Black currant seed oil supplementation of mothers enhances IFN- $\gamma$  and suppresses IL-4 production in breast milk. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 24, n. 6, p. 562–566, 2013.

LYASHENKO, S. *et al.* Ribes taxa: A promising source of  $\gamma$ -linolenic acid-rich functional oils. **Food Chemistry**, v. 301, n. 125309, p. 2–10, 2019.

MAHBOUBI, M. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Oil in Management of Female Ailments. **Journal of Menopausal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 74, 2019.

MANKU, M. S. *et al.* Reduced Level of Prostaglandins Precursors in the Blood of Atopic Patients: Defective Delta-6-Dessaturase Function as a Biochemical Basis of Atopy. **Prostaglandins Leukotrienes and Medicine**, v. 9, p. 615–628, 1982.

NAKHAL, S. A. *et al.* Assessment of pharmacy students' knowledge, attitude, and practice toward herbal dietary supplements. **Journal of American College Health**, v. 1, n. 1, p. 1–5, 2020.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

PONTES-ARRUDA, A.; ARAGÃO, A. M. A.; ALBUQUERQUE, J. D. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 9, p. 2325–2333, 2006.

RAMEZANI, M. *et al.* A Review on the Phytochemistry, Ethnobotanical Uses and Pharmacology of. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 26, n. 20, p. 110–128, 2020.

REMANNS, P. H. J. *et al.* Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: Clinical and biochemical effects. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, n. 6, p. 839–845, 2004.

ROCHA FILHO, E. A. *et al.* Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: A randomized, double blind, placebo-controlled study. **Reproductive Health**, v. 8, n. 1, p. 2–9, 2011.

SAIED, G. M.; KAMEL, R. M.; DESSOUKI, N. Low intensity laser therapy is comparable to bromocriptine-evening primrose oil for the treatment of cyclical mastalgia in Egyptian females. **Tanzania health research bulletin**, v. 9, n. 3, p. 196–201, 2007.

SERGEANT, S.; RAHBAR, E.; CHILTON, F. H. Gamma-linolenic acid, Dihommo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes. **European Journal of Pharmacology**, v. 785, n. 15, p. 77–86, 2016.

SHAHIDI, F.; AMBIGAIPALAN, P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 9, n. 16,1–16,37, p. 345–381, 2018.

SIMON, D. *et al.* Gamma-Linolenic Acid Levels Correlate with Clinical Efficacy of Evening Primrose Oil in Patients with Atopic Dermatitis Gamma-Linolenic Acid Levels Correlate with Clinical Efficacy of Evening Primrose Oil in Patients with Atopic Dermatitis. **Advances in Therapy**, v. 32, n. 2, p. 180–188, 2014.

SLIMESTAD, R.; SOLHEIM, H. Anthocyanins from Black Currants (*Ribes nigrum* L.). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 432, p. 3228–3231, 2002.

SPIRT, S. DE *et al.* Intervention with flaxseed and borage oil supplements modulates skin condition in women British Journal of Nutrition British Journal of Nutrition. **British Journal of Nutrition**, v. 101, n. 1, p. 440–445, 2009.

THIJS, C. *et al.* Essential fatty acids in breast milk of atopic mothers: Comparison with non-atopic mothers, and effect of borage oil supplementation. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 54, n. 3, p. 234–238, 2000.

TIMOSZUK, M.; BIELAWSKA, K.; SKRZYDLEWSKA, E. Evening primrose (*Oenothera biennis*) biological activity dependent on chemical composition. **Antioxidants**, v. 7, n. 8, p. 1–11, 2018.

VACLAVIK, V. A.; CHRISTIAN, E. W. **Food Science Text Series Essentials of Food Science**. 4 ed. Estados Unidos da América: Springer, 2014.

VANCE, J. E. Eukaryotic lipid-biosynthetic enzymes: the same but not the same. **Elsevier Science**, v. 98, n. 1297–3, p. 423–428, 1998.

VASELINOVIC, M. *et al.* Clinical Benefits of n-3 PUFA and  $\gamma$ -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Nutrients**, v. 9, n. 325, p. 1–11, 2017.

WANG, W.; CHEN, H.; LIU, J. Evening Primrose Oil or other essential fatty acids for the treatment of pre-menstrual syndrome (PMS). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, n. 2, p. 1–7 2008.

WATANABE, S. *et al.* Efficacy of  $\gamma$ -linolenic Acid for Treatment of Premenstrual Syndrome, as Assessed by a Prospective Daily Rating System. **Journal of Oleo Science**, v. 54, n. 4, p. 217–224, 2005.

WATSON, J. *et al.* Cytokine and prostaglandin production by monocytes of volunteers and rheumatoid arthritis patients treated with dietary supplements of blackcurrant seed oil. **Rheumatology**, v. 32, n. 12, p. 1055–1058, 1993.

WOLTIL, H. A. *et al.* Does supplementation of formula with evening primrose and fish oils augment long chain polyunsaturated fatty acid status of low birthweight infants to that of breast-fed counterparts? **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 60, n. 3, p. 199–208, 1999.

ZHAO, F. L. *et al.* Efficacy of blackcurrant oil soft capsule, a Chinese herbal drug, in hyperlipidemia treatment. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 2, p. 209–213, 2010.

## **Autores**

Marcela Santos Ferreira, Keli Daiane Camargo Rocha, Carlos Eduardo Rocha Garcia

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Av. Prefeito Lothário Meissner, 632 - Jardim Botânico, Curitiba - PR, 80210-170, Curitiba, Brasil.

\* Autor para correspondência: [carlos.garcia@ufpr.br](mailto:carlos.garcia@ufpr.br)



[www.meridapublishers.com](http://www.meridapublishers.com)



PUBLICADO EM OUTUBRO DE 2021