

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Maria Wanessa Lopes da Silva Oliveira

**O PAPEL DA CIANIDINA-3-O-GLICOSÍDEO, UMA ANTOCIANINA, NA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Recife

2024

MARIA WANESSA LOPES DA SILVA OLIVEIRA

**O PAPEL DA CIANIDINA-3-O-GLICOSÍDEO, UMA ANTOCIANINA, NA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Curso de
Graduação em Nutrição da
Universidade Federal de Pernambuco
como requisito para obtenção de grau
de Nutricionista.
Área de concentração: Nutrição Clínica

Orientador(a): Tássia Karin Ferreira Borba

Recife

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Oliveira , Maria Wanessa Lopes da Silva .

O papel da cianidina-3-O-glicosídeo, uma antocianina, na prevenção e tratamento das doenças do sistema nervoso: uma revisão integrativa / Maria Wanessa Lopes da Silva Oliveira . - Recife, 2024.

48, tab.

Orientador(a): Tássia Karin Ferreira Borba

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Nutrição - Bacharelado, 2024.

9,0.

1. doenças . 2. sistema nervoso. 3. antocianinas. 4. cianidina-3-O-glicosídeo .
I. Borba, Tássia Karin Ferreira . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

MARIA WANESSA LOPES DA SILVA OLIVEIRA

**O PAPEL DA CIANIDINA-3-O-GLICOSÍDEO, UMA ANTOCIANINA, NA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO: uma
revisão integrativa**

Monografia apresentada ao Curso de
Graduação em Nutrição da
Universidade Federal de Pernambuco
como requisito para obtenção de grau
de Nutricionista.

Área de concentração: Nutrição Clínica

Aprovado em: 19 / 03 / 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Tássia Karin Ferreira Borba (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Maria da Conceição Chaves (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Alda Verônica Souza Livera (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

“Uma andorinha só não faz verão”, já diria o ditado. Pois o que seria do ser humano, desse ser com a cabeça voante e os pés fincados ao chão, sem outros semelhantes tão complexos quanto ele?

Esse trabalho foi fruto da contribuição de diversas andorinhas que passaram no jardim da minha vida e deixaram sementes, algumas muito boas e outras nem tanto, mas todas elas foram necessárias para compor esse caminho.

Agradeço ao par de passarinhos que decidiram aumentar o seu ninho e me deram a vida. Eles que me ensinaram a voar, que cuidaram das minhas asas nas minhas quedas, que me aninharam nas noites frias, que me repreenderam por confundi um pedregulho com uma semente, mas que indubitavelmente sempre estiveram ao meu lado me apoiando para alçar voos cada vez mais altos.

Sou muito grata a todos e todas que estiveram comigo durante este percurso: à Deus, que sempre escutou meus pios e cantos; à minha família, aos amigos que fiz durante esses 4 longos verões e também aos dos verões passados; ao meu namorado, que se uniu para voar junto comigo; à minha orientadora, que me auxiliou grandemente, e aos professores e tutores que fizeram com que esse trabalho fosse possível. Que esse seja apenas mais um fruto colhido dos vários que ainda irei colher.

“Tudo que nós tem é nós.”

“Quem dera você pudesse me devolver a saúde e com ela a memória que tanto da saúde depende e que tanto a ela fere. Pois nada adoce mais do que lembrar. Mas, ainda assim, pode estar certa, não lembrar mata” (Madeira, 2018, pg. 37).

RESUMO

O aumento da expectativa e o estilo de vida da população promovem o aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis, como as que afetam o sistema nervoso. Sob essa condição, intervenções que visam mudanças dietéticas e nos hábitos alimentares demonstram papel importante no combate dessas comorbidades. Entre elas o aumento do consumo de antocianinas na dieta pode auxiliar na prevenção de doenças e melhoria da qualidade de vida do indivíduo. Uma das antocianinas mais difundidas entre os vegetais é a cianidina 3-O-glicosídeo (C3G), que pode ser encontrada em grande quantidade em frutas tropicais brasileiras como açaí, jussara, jambo e jabuticaba. O processo de degradação da C3G no organismo gera metabólitos que estão associados com benefícios à saúde dos indivíduos. A atual pesquisa tem como objetivo realizar uma pesquisa integrativa acerca dos estudos que abordam sobre o papel da C3G no sistema nervoso, como forma de prevenção e/ou atenuação dos sintomas relacionados com doenças do sistema nervoso. A metodologia empregada como escopo para avaliar a hipótese de ação da C3G sobre o sistema nervoso foi realizada através do banco de dados PUBMED, SciELO e LILACS. Foram utilizados os descritores e suas combinações na língua portuguesa e inglesa: "Cianidina-3-O-glicosídeo" e "Doenças do Sistema Nervoso"; "*Cyanidin-3-O-glucoside*" e "*Nervous System Diseases*". Foram encontrados ao total 19 estudos dos quais 05 estudos foram selecionados. Os resultados obtidos demonstraram efetividade da ação da C3G sobre a modulação de processos oxidativos e inflamatórios. Os estudos selecionados avaliaram esses mecanismos sobre doenças como Alzheimer, acidente vascular encefálico e processos neuroinflamatórios. Por isso, são necessários estudos com humanos para avaliar os mecanismos de ação e seus efeitos.

Palavras-chave: doenças; sistema nervoso; antocianinas; cianidina-3-O-glicosídeo.

ABSTRACT

Increased expectations and the population's lifestyle promote an increase in the incidence of chronic non-communicable diseases, such as those that affect the nervous system. Under this condition, interventions that aim to change diet and eating habits play an important role in combating these comorbidities. Among them, increasing the consumption of anthocyanins in the diet can help prevent diseases and improve the individual's quality of life. One of the most widespread anthocyanins among vegetables is cyanidin 3-O-glucoside (C3G), which can be found in large quantities in Brazilian tropical fruits such as açai, jussara, jambo and jaboticaba. The C3G degradation process in the body generates metabolites that are associated with health benefits for individuals. The current research aims to carry out integrative research on studies that address the role of C3G in the nervous system, as a way of preventing and/or alleviating symptoms related to diseases of the nervous system. The methodology used as a scope to evaluate the hypothesis of C3G's action on the nervous system was carried out using the PUBMED, SciELO and LILACS database. The descriptors and their combinations in Portuguese and English were used: "Cyanidin-3-O-glucoside" and "Nervous System Diseases"; "Cyanidin-3-O-glucoside" and "Nervous System Diseases". They were found in total 19 studies of which 05 studies were selected. The results obtained demonstrated the effectiveness of the action of C3G on the modulation of oxidative and inflammatory processes. The selected studies evaluated these mechanisms on diseases such as Alzheimer's, stroke and neuroinflammatory processes. Therefore, they are necessary studies with humans to evaluate the mechanisms of action and their effects.

Keywords: diseases; nervous system; anthocyanins; cyanidin-3-O-glucoside.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1	As antocianinas e a cianidina-3-O-glicosídeo	14
2.2	Digestão e metabolização das antocianinas	19
2.3	Atuação da C3G no Sistema Nervoso Central e suas potencialidades terapêuticas	22
3	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivo Geral	27
3.2	Objetivos Específicos	27
4	METODOLOGIA	28
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO	35
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

As doenças do sistema nervoso são aquelas que podem afetar nervos, encéfalo, medula espinhal, terminações nervosas e demais componentes que constituem o sistema nervoso. Dentre os principais distúrbios que afetam este sistema, pode-se destacar: a doença de Alzheimer, transtorno do espectro autista, paralisia cerebral, depressão, epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, esquizofrenia, lesão espinhal e acidente vascular encefálico (Bear, Connors, Paradiso; 2017). Dados da Organização Mundial da Saúde (2022) alertam sobre os cuidados com a saúde do sistema nervoso, visto que, estima-se que 1 em cada 3 pessoas irá desenvolver doenças neurológicas no curso da vida. Assim, essas doenças se tornam uma das maiores causas de incapacidade e a segunda maior causa de morte. Nesse sentido, cabe avaliar intervenções dietéticas na prevenção e tratamento de doenças do sistema nervoso, como a utilização da cianidina-3-O-glicosídeo (C3G).

Grande parte das doenças que acometem o sistema nervoso estão associadas diretamente a processos de oxidação e inflamação (Heneka, Kummer, Latz, 2014; Amor *et al.*, 2010). A neuroinflamação aguda pontual é benéfica para regeneração do sistema nervoso central (SNC), contudo o processo de inflamação crônica de baixo grau ao longo do tempo torna-se excessivo e pode incrementar o desenvolvimento de doenças neurológicas, uma vez que, durante o processo de envelhecimento há uma diminuição na capacidade de eliminação de componentes oxidantes de produção endógena, que podem acumular em regiões do sistema nervoso e causar danos (López-Valdés, Martínez-Coria, 2016). Por isso, nesse período da vida há maior incidência de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (Dekaban *et al.*, 1978).

O processo inflamatório é geralmente desencadeado pela ação das células imunes inatas, que identificam dano tecidual. As células do sistema nervoso, em especial as microglias e os astrócitos são responsáveis pela sinalização e controle da neuroinflamação. Este processo fica evidente em algumas doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson, por exemplo, que muitas vezes está associada com neuroinflamação devido ao aumento de marcadores

inflamatórios (TNF- β) liberados por microglias e astrócitos presentes na substância negra e incrementados por outras substâncias pró-inflamatórias (COX-2) (Martínez-Coria, 2023; López-Valdés, Martínez-Coria, 2016).

Nesse sentido, é válido ampliar os mecanismos de prevenção de doenças do sistema nervoso por meio de intervenções nutricionais, através da implementação dietética de alimentos que tenham a capacidade de reduzir os processos neuroinflamatórios por serem ricos em elementos antioxidantes e anti-inflamatórios, como os flavonóides, em especial as antocianinas, por exemplo (Yang *et al.*, 2018). As antocianinas são definidas como subgrupo dos flavonoides que promovem coloração azul, roxa e vermelha em diversos vegetais. Com isso, podem ser encontradas em diferentes vegetais como mirtilo, jambo e batata doce (Figueiredo, 2015; Wu *et al.*, 2006).

A antocianina mais difundida entre os vegetais é a C3G, que é metabolizada principalmente no intestino e os produtos da metabolização desse composto são associados com benefícios para a saúde do indivíduo (Fang, 2014). A C3G é capaz de atravessar diretamente a barreira hematoencefálica e alcançar com facilidade várias regiões encefálicas. Essa capacidade faz com que a C3G possa agir sobre o SNC reduzindo os riscos de desenvolvimento ou sintomas de doenças ligadas a este sistema (Zhang, 2019). De fato, a C3G demonstra ampla ação sobre o sistema nervoso, incluindo seu papel anti-inflamatório e também contra a morte de células presentes no SNC como as hipocampais (Yang *et al.*, 2018).

Diante do que foi exposto anteriormente, depreende-se que a C3G exibe um papel anti-inflamatório e neuroprotetor, com possível potencial terapêutico ou de reduzir riscos de desenvolvimento de doenças do sistema nervoso. Sob essa perspectiva, a atual revisão possui como principal objetivo realizar uma pesquisa integrativa acerca dos estudos já publicados sobre o papel da C3G no sistema nervoso. Com isso, como o emprego de extrato vegetal rico em C3G na dieta pode auxiliar na melhoria funcional do sistema nervoso?

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 As antocianinas e a cianidina-3-O-glicosídeo

Os flavonóides são fitoquímicos amplamente difundidos na natureza e atuam nas plantas, como metabólitos secundários, fornecendo desde a coloração até a proteção contra a luz ultravioleta. Essas moléculas são classificadas nos seguintes subgrupos: antocianinas, chalconas, flavanóis (ou catequinas), flavonas, flavanonas, flavonóis e isoflavonóides (Figura 1) (Martinez-Coria *et al.*, 2023). Dentre esses subgrupos destaca-se as antocianinas que são encontradas na forma de glicosídeos (Tian *et al.*, 2019).

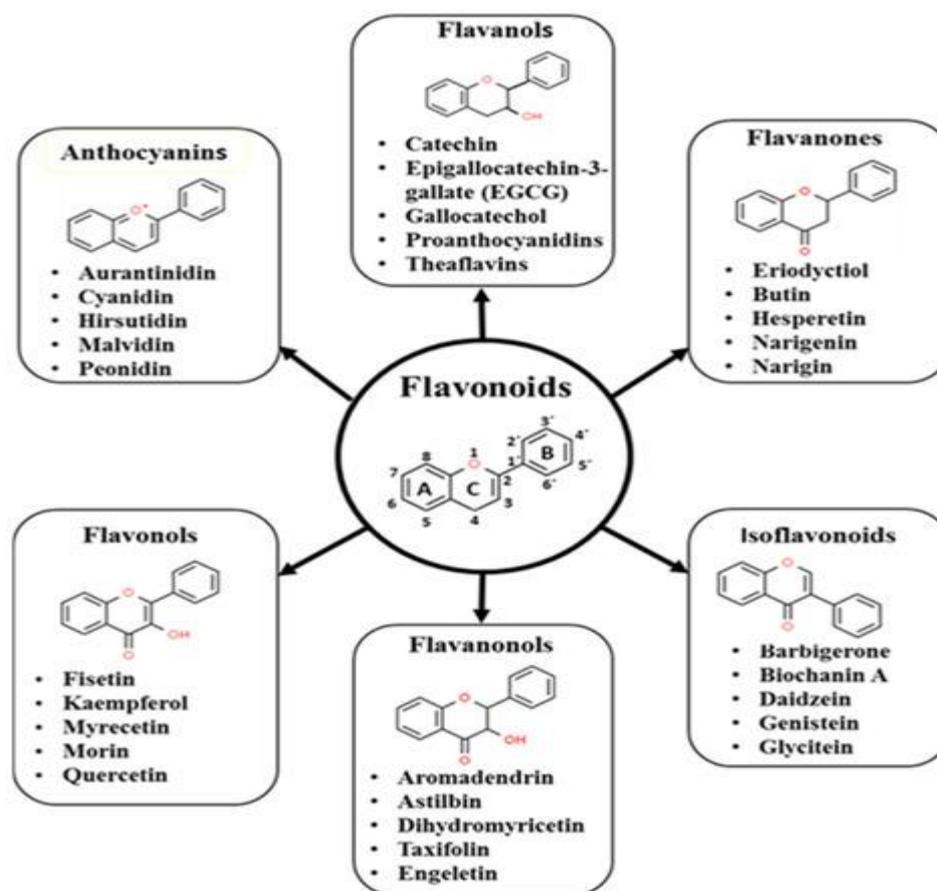
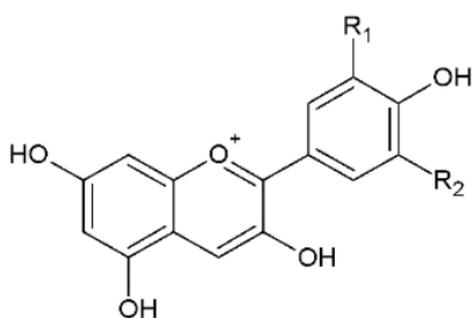


Figura 1: Representação dos subgrupos dos flavonóides, entre eles a antocianina. Figura extraída de Martínez-Coria *et al.* (2023).

As antocianinas são pigmentos vegetais hidrossolúveis que conferem coloração azul, vermelha e roxa às plantas (Araújo *et al.*, 2020; Chaves, 2014). Esses compostos são representados por uma aglicona, a antocianidina, que está

conectada a mais dois anéis, sendo um heterocíclico e o outro aromático (Figura 2). A aglicona é hidrofóbica e a ligação com açúcares aumenta a sua solubilidade em água, porém dificulta a difusão passiva (Kay, 2006). A antocianidina não é bem difundida entre os vegetais devido à baixa estabilidade, sendo encontrada isolada em extratos vegetais, enquanto que as antocianinas são derivadas das antocianidinas, cuja diferença se dá pela presença da ligação com um açúcar (Figura 3).

A glicosilação confere maior estabilidade ao composto através da formação de ligações de hidrogênio intramoleculares. A principal diferença entre as antocianidinas se dá de acordo com a posição da hidroxila ou da metoxila do agrupamento. Estes compostos podem ser encontrados em 30 formas diferentes, porém a maior parte das antocianinas possuem como base a cianidina, delphinidina, pelargonidina e, em menor quantidade, a peonidina, malvidina e petunidina (Figura 2) (Andersen e Markham, 2006; Pereira *et al.*, 2009; Saito *et al.*, 2003; Chaves, 2014).



	Substituintes	
	R ₁	R ₂
Delfinidina	OH	OH
Cianidina	OH	H
Petunidina	OCH ₃	OH
Peonidina	OCH ₃	OH
Malvidina	OCH ₃	OCH ₃
Pelargonidina	H	H

Figura 2: Representação da estrutura da antocianidina e os ligantes de acordo com as diferentes formas em que se apresenta. Figura extraída de Chaves (2014).

Os diferentes tipos de antocianinas variam quanto ao número de açúcares ligados, tipo do açúcar e a posição em que estão conectados à aglicona. Em geral, os açúcares ligados são: glicose, galactose, arabinose e xilose. As antocianinas normalmente possuem em torno de um a três açúcares ligados à aglicona através de ligações do tipo O-glicosídicas e, em alguns casos, as do tipo C-glicosídica menos encontradas (Andersen e Markham, 2006 ; Chaves, 2014; Do Prado

Cherbele, 2020).

A conformação das antocianinas é alterada de acordo com o pH. Essa característica difere a antocianina dos outros compostos do subgrupo dos flavonoides (Chaves, 2014), pois a estabilidade desses compostos é influenciada pelas condições do meio como pH, luz, temperatura e a sua estrutura (Khoo *et al.*, 2017). Parte significativa das antocianinas são encontradas com a presença de um cátion flavílio, quando em ambiente ácido (pH entre 1 e 2), que confere maior estabilidade ao composto, além disso, nessas condições possuem coloração que varia do vermelho ao roxo. Outras formas estruturais menos comum que podem ser encontradas de acordo com a variação do pH são: a forma de base quinoidal (pH entre 3 e 4, com coloração azul) e a forma de carbinol pseudobase mais uma chalcona (pH entre 5 e 6, isenta de coloração) (Del Rio, Borges e Crozier, 2010; Chaves, 2014). Em ambiente no qual o pH está entre 4 e 6, a antocianina pode assumir as 4 formas ao mesmo tempo. Quando o pH encontra-se acima de 7 há degradação das antocianinas e formação de um ácido fenólico e um aldeído (Brouillard e Dubois, 1977; Bueno *et al.*, 2012; Clifford, 2000; De Pascual-Teresa e Sanchez-Ballesta, 2008; Del Rio, Borges e Crozier, 2010; Chaves, 2014).

A cianidina confere a cor magenta (roxo-avermelhada) ao vegetal e é encontrada usualmente em bagas (frutos carnosos) (De Brito *et al.*, 2007), além de ser uma das antocianinas mais difundidas na natureza, sendo a C3G a mais comum (Reque, 2012). Uma das funções da C3G que ainda é investigada, corresponde à sua ação antioxidante. Acredita-se que esta função esteja atrelada a metabólitos formados, como o ácido protocatecuico (Tan *et al.*, 2019). A hipótese é de que as antocianinas podem agir doando elétrons ou hidrogênio aos radicais livres, além disso, também podem capturar os radicais livres (Bastos, 2009). Os radicais livres são espécies reativas de oxigênio (ERO) formados a partir de reações do organismo que envolvem o oxigênio (Bastos, 2009). Pressupõe-se que essa capacidade das antocianinas pode estar atrelada com as hidroxilas nas posições do primeiro e do último anel (Figura 3), pois promovem estabilidade. Quanto maior o número de hidroxilas, maior a capacidade de capturar ou doar elétrons da antocianina (Canuto, 2011). Assim, a conformação da antocianina dependerá do pH, metilação, acilação dos grupos hidroxilas presentes no anel A e no B (Navarro, 2021).

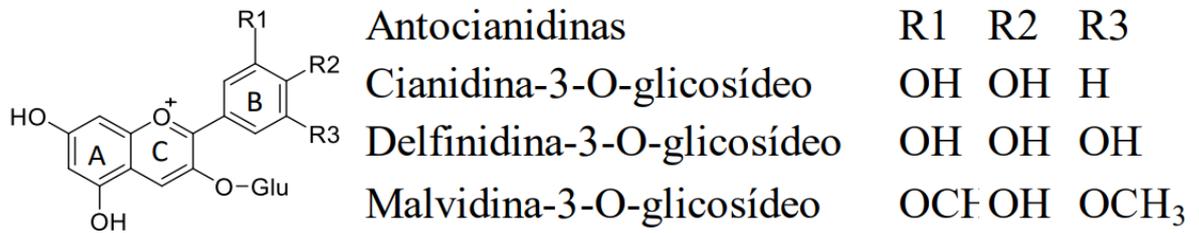


Figura 3: Representação da estrutura química das antocianinas e as posições das hidroxilas no anel A e B. Figura extraída e modificada de Navarro (2021).

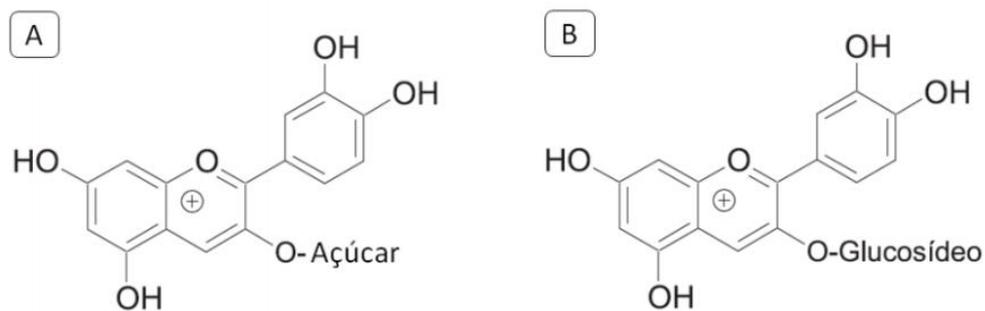


Figura 4: A - estrutura das antocianinas. B - estrutura da cianidina-3-O-glicosídeo. Figura extraída de Do Prado Cheberle (2020).

A concentração de antocianinas varia de acordo com cada espécie vegetal. Quando se analisa frutas tropicais como acerola, jambolão, jussara e guajiru, observa-se presença substancial de antocianinas nos frutos, sendo por ordem decrescente, quanto ao valor em miligramas de antocianinas em 100 gramas de amostra: jussara, guajiru, jambolão e a acerola (De Brito *et al.*, 2007). Quanto à influência da temperatura, em pesquisa com antocianinas presentes em vinho tinto, notou-se que o tratamento térmico à 35°C diminuiu a quantidade total de antocianinas da uva em mais da metade quando comparado com o grupo controle à 25°C, pois, as antocianinas apresentam menor estabilidade quando expostas à temperaturas elevadas (Mori *et al.*, 2007). Estes estudos deixam evidente que a quantidade de antocianinas nos alimentos depende da espécie vegetal e do processamento que eles passaram antes de serem consumidos.

Frutas como açaí, araçá, jabuticaba apresentam concentrações importantes de compostos fenólicos e são tradicionalmente consumidas em diversas regiões do país, possuindo assim potencial econômico e também terapêutico para algumas

doenças (Marins *et al.*, 2021). O açaí (*Euterpe oleracea*), por exemplo, através de técnicas para contabilizar o teor de antocianinas que compõe o fruto, notou-se que este apresenta valores consideráveis, principalmente da C3G, com alto grau de pureza (Peris *et al.*, 2018; Gouvêa *et al.*, 2012).

O extrato de jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*) e duas espécies de jambo (*Syzygium cumini* e o *Syzygium malaccense*), por exemplo, inseridos em cultura de células de adenocarcinoma de cólon humano, foram capazes de atenuar a proliferação de células cancerígenas. Sendo a família *Myrtaceae*, grupo que inclui frutas como jaboticaba, jambo, araçá, mais efetivas no efeito de inibição da proliferação. Tal efeito pode ser atribuído a maior concentração de antocianinas no extrato de jaboticaba quando comparado com os demais (Simas Frauches *et al.*, 2021).

O gênero *Syzygium*, constituintes da família *Myrtaceae*, está presente em diversas plantas que são utilizadas tanto na medicina tradicional quanto moderna como: *Syzygium alternifolium*, *S. anisatum*, *S. aqueum*, *S. aromaticum*, *S. australe*, *S. cumini*, *S. jambos*, *S. malaccense* entre várias outras plantas. Esses vegetais são utilizados de diferentes formas e demonstram efetividade para o tratamento de diversas enfermidades. A atividade anti-inflamatória destas plantas através de seus compostos ativos são capazes de agir sobre o sistema nervoso central e atuar sobre centros de dor e de inflamação (Uddin, 2022).

Diante disso, percebe-se diversas possibilidades de fontes de C3G na flora tropical brasileira, bem como diferentes maneiras de consumo, desde *in natura* ao extrato seco, por exemplo. Estes compostos vêm sendo amplamente estudados devido aos seus efeitos medicinais no tratamento adjuvante de diversas doenças inflamatórias. Desta maneira, a extração de antocianinas de vegetais comestíveis demonstra aplicabilidade farmacêutica (Khoo *et al.*, 2017). Todavia, é válido ampliar tal estudo para que se possa observar os benefícios do consumo de vegetais comestíveis integrais ricos em antocianina, visto que, essa dinamização facilitaria o acesso da população aos benefícios proporcionados por este componente com base em mudanças dietéticas possíveis.

2.2 Digestão e metabolização das antocianinas

As antocianinas apresentam um alto valor biológico, entretanto possuem uma baixa biodisponibilidade no organismo (Han, 2021). Apesar da baixa absorção, as antocianinas apresentam capacidade antioxidante considerável, tal relação pode ser atrelada a deposição dessas moléculas em órgãos como cérebro, fígados e olhos (Quatrin, 2019; Bitsch *et al.*, 2004; Kalt *et al.*, 2008).

O processo de digestão das antocianinas é iniciado na boca onde são parcialmente degradadas na saliva por meio da microbiota oral, em seguida, já no estômago a C3G permanece estável. Apesar da característica do estômago como sítio absorptivo, grandes quantidades de C3G são encontradas no intestino distal (Tan *et al.*, 2019). Nesse sentido, compreende-se que parte da C3G é degradada no estômago e no intestino delgado para posteriormente ser absorvida. No intestino delgado a C3G é hidrolisada em aglicona, também denominada de genina, porção não glicídica que compõe um glicosídeo. A C3G é degradada em compostos fenólicos pela microbiota intestinal (Tian *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2019).

Ainda no intestino delgado, a absorção dos glicosídeos, um dos metabólitos das antocianinas, parece possuir 2 possíveis mecanismos: através dos transportadores SGLT1 (transportador dependente de sódio) e GLUT2 (transportador facilitado independente de sódio exclusivo para glicose) e, a outra via, através da hidrólise extracelular das antocianinas na região em borda em escova do intestino por meio da ação da lactato florizina hidrolase e a difusão passiva da aglicona. Após o processo de absorção, esses compostos são metabolizados no intestino, fígado e rins por enzimas de fase II em que sofrem metilação, glucuronidação e sulfatação (Kay, 2006; Tian *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2019).

A microbiota intestinal apresenta papel importante na metabolização das antocianinas não absorvidas (Tian *et al.*, 2018). Este processo ocorre por meio de bactérias como a *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.*, além da ação enzimática, pois as antocianinas são substratos para diversas enzimas localizadas no intestino delgado, cólon e fígado (Tian *et al.*, 2018). A participação da microbiota intestinal também engloba parte das reações de fase II, onde pode haver a conjugação com o ácido glucurônico através da atividade β -glucosidase de bactérias

(Kay, 2006; Tian *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2019).

O catabolismo da C3G ainda pode acontecer no intestino distal e grosso onde sofre descarboxilação e forma metabólitos que chegam ao rim e fígado por meio da corrente sanguínea (Tan *et al.*, 2019). As antocianinas, ácidos fenólicos e porções conjugadas da mesma podem ser excretadas pela urina, em baixa dose, pelas fezes, através da respiração e bile, neste último caso pode ser reciclada, retornando ao intestino por meio da circulação entero-hepática. Contudo, ainda não é bem esclarecido na literatura como se dá esse processo em humanos (Kay, 2006; Vitaglione *et al.*, 2007; Tian *et al.*, 2018).

Alguns dos principais metabólitos bioativos da C3G apresentam características antioxidantes e/ou anti-inflamatória quando empregados em estudos experimentais com animais e células *in vitro*, como o ácido protocatecuico (PCA), floroglucinaldeído (PGA), ácido vanílico (VA) e ácido ferúlico (FA) (Tan *et al.*, 2019). A formação desses metabólitos ocorre na última etapa de degradação das antocianinas (Figura 5), após a quebra do anel aromático e a remoção da porção glicídica (desglicosilação) (Costa *et al.*, 2022). Dentre estes componentes mencionados, o principal metabólito da C3G é o PCA, que se apresenta moderadamente solúvel em água e sua estrutura é semelhante ao ácido vanílico (Kakkar e Bais, 2014). Este metabólito foi detectado no plasma humano após 2 horas do consumo de antocianinas, assim é possível que tenha sido formado através da metabolização pela microbiota intestinal, devido ao longo período para ser identificado na corrente sanguínea (Vitaglione, 2007). O PCA extraído de grãos de *Alpinia oxyphylla*, espécie nativa de gengibre asiático, foi capaz de proteger células (PC12) cultivadas contra a toxicidade induzida por peróxido de hidrogênio (H₂O₂), além disso estimulou a proliferação e neuroproteção de células-tronco neurais e células progenitoras cultivadas (Guan *et al.*, 2006).

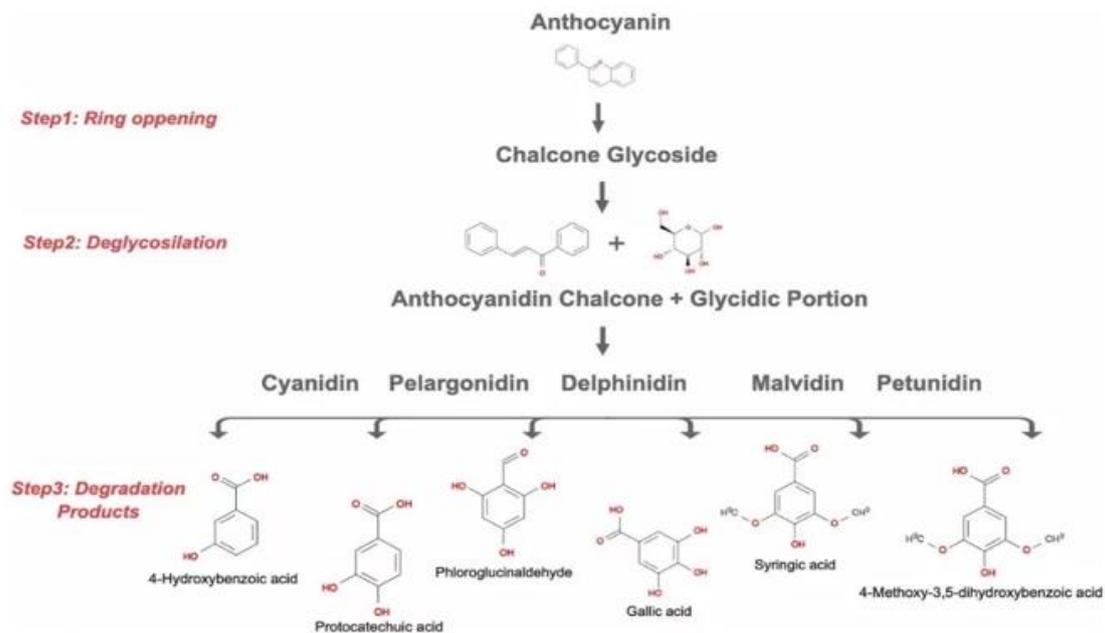


Figura 5: Etapas para formação dos metabólitos das antocianinas. Figura extraída e modificada de Costa *et al.* (2023).

Em resumo, os efeitos na saúde atribuídos aos compostos fenólicos são atrelados majoritariamente aos seus metabólitos. Desse modo, os compostos fenólicos são pouco absorvidos no intestino delgado (em torno de 5 a 10%), que dependerá da complexidade do composto. Nesse processo são absorvidos primeiramente os componentes menos complexos, os desglicosilados, que posteriormente sofrem transformações no fígado para em seguida alcançarem a corrente sanguínea e serem distribuídos para os outros órgãos do corpo. Enquanto os mais complexos são absorvidos no cólon (Araújo *et al.*, 2020).

É importante salientar que uma cota do C3G ingerido não é metabolizado no trato gastrointestinal sendo absorvido no jejuno na forma de glicosídeo (Han, 2021). Após a absorção, as antocianinas são capazes de transpassar a barreira hematoencefálica e alcançar diversas regiões cerebrais. Por essa razão a C3G parece estar correlacionada com a atenuação de riscos relacionados a algumas doenças do sistema nervoso central, como isquemia cerebral, doença de Alzheimer e doença de Parkinson (Zhang, 2019).

2.3 Atuação da C3G no Sistema Nervoso Central e suas potencialidades terapêuticas

O intestino possui papel importante nas doenças que afetam o sistema nervoso, visto que é o órgão responsável pela absorção de substâncias que podem atuar sobre o SNC. Além disso, estudos demonstraram que doenças como Parkinson, depressão, ansiedade, transtorno do espectro autista, distúrbios do humor e afeto podem resultar em disfunções intestinais que comprometem o processo de digestão e absorção adequados. No processo de digestão dos macronutrientes há a formação de metabólitos que são capazes de alcançar a barreira hematoencefálica e podem interferir em aspectos neurológicos, é o exemplo dos ácidos graxos de cadeia curta, metabólito produzido após a digestão de fibras solúveis da dieta (Barber *et al.*, 2021; Caputi, 2018; Fattorusso *et al.*, 2019; Huang *et al.*, 2019).

De forma semelhante se dá a ação das antocianinas, que podem atuar por meio do acúmulo nos órgãos e a passagem dos seus metabólitos através da barreira hematoencefálica (Quatrin, 2019; Bitsch *et al.*, 2004; Kalt *et al.*, 2008). As antocianinas atravessam rapidamente esta barreira e se depositam em regiões encefálicas como o hipocampo, córtex, cerebelo e corpo estriado (Youdim, K.A. *et al.*, 2003; Andres-Lacueva, C. *et al.*, 2005; El Mohsen, M.A. *et al.*, 2006; Winter e Bickford, 2019). Isto pôde ser evidenciado em idosos saudáveis suplementados, de forma crônica, com morango em pó que apresentaram aumento de antocianinas e seus metabólitos no sangue, refletindo a capacidade de acúmulo destes componentes nos tecidos e órgãos (Sandhu *et al.*, 2018; Winter e Bickford, 2019).

Em estudos pré-clínicos, o acúmulo de antocianina e seus metabólitos nas regiões do encéfalo sugerem um possível mecanismo para melhora no desempenho de ratos em testes cognitivos e diminuição significativa da degeneração da região do córtex e hipocampo de ratos com Doença de Alzheimer (Baek *et al.*, 2023). A redução do volume das regiões hipocampais e córtex entorrinal são indicadores importantes do comprometimento cognitivo leve amnésico, sendo um fator que incrementa a predisposição ao desenvolvimento da doença de Alzheimer (Charchat-Fichman *et al.*, 2005). O período de senescência é bastante associado com as doenças, em especial as degenerativas, do SNC, visto que, durante o período de

envelhecimento há diminuição do volume cerebral e, com isso, aumento da incidência de demência neste momento da vida (Caputi e Giron, 2018; Cardoso, 2008; Bernhardt, 2005).

Uma das características principais da demência, como na doença de Alzheimer, é o relato da perda de memória. A queixa da perda de memória subjetiva é um parâmetro que pode ser influenciado por questões emocionais, entretanto pode ser um indicador importante para identificar um possível declínio cognitivo ou demência (Charchat-Fichman *et al.*, 2005). Assim, quando observado 48 pacientes coreanos com perda subjetiva da memória, com mais de 50 anos que consumiram a C3G do extrato de arroz preto por um período de 12 semanas, notou-se que aqueles que fizeram a ingestão apresentaram potencial de melhoria da memória quando comparado com o grupo controle. Foi constatado aperfeiçoamento da memória subjetiva dos participantes que realizaram o consumo do extrato, apesar de não haver uma diferença estatisticamente significativa (Joo, 2019).

Ao influenciar o funcionamento cognitivo, infere-se que a C3G possa agir sobre diferentes tipos celulares do encéfalo, entre eles as microglias. Estas células desempenham papel significativo na resposta imunológica no SNC, fazendo a identificação e fagocitose do agente patogênico causador do processo inflamatório. Elas possuem dois fenótipos principais, o M1 e o M2, o primeiro apresenta funções inflamatórias danosas e neurotóxicas, enquanto a segunda apresenta papel anti-inflamatório e de reparação (Martínez-Coria *et al.*, 2023; Guo, Wang, Yin, 2022). As doenças neurodegenerativas apresentam padrão de aumento de microglias do fenótipo M1. Nesse contexto, o aumento do fenótipo M1, amplia a liberação de citocinas pró-inflamatórias que culminam na apoptose das células neuronais, podendo resultar em neurodegeneração (Martínez-Coria *et al.*, 2023; Guo, Wang, Yin, 2022). São as microglias M2 que permitem a fagocitose da proteína β -amilóide, que está relacionada com os processos inflamatórios e posterior morte neuronal típicas da doença de Alzheimer. A C3G, por sua vez, atua neste mecanismo de polaridade entre os fenótipos M1 e M2 aumentando a expressão do tipo M2 através da sua ligação com receptores específicos, como o Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma (PPAR) (Sanjay *et al.*, 2022). Defende-se que o aumento das microglias M2 e consequente redução da quantidade de placas β -amilóides e inflamação, expliquem parte dos efeitos neuroprotetores da C3G contra

doenças neurodegenerativas (Sanjay *et al.*, 2022).

Quando se analisa a ação da cianidina presente no extrato de juçara sobre as células da microglia, induzidas ao processo inflamatório através do lipopolissacarídeo (LPS), observou-se que a capacidade das cianidinas presentes no extrato (a C3G e a cianidina-3-rutinosídeo) não foram suficientes para performar a ação antioxidante em ambiente com elevado teor de moléculas oxidantes. Essa relação parece estar associada com a quantidade insuficiente de antocianina em comparação com a dosagem elevada de LPS. Contudo, os grupos tratados com o extrato de juçara apresentaram diminuição de Fator de necrose tumoral α (TNF- α) e aumento da interleucina-10 (IL-10), mediadores anti-inflamatórios, quando comparado com o grupo controle. Ademais, a enzima catalase também apresentou aumento com o extrato de juçara, essa enzima possui papel importante para reduzir a ação tóxica do peróxido de hidrogênio no organismo e consequente redução dos radicais livres (Do Prado Cheberle, 2020).

O corpo humano possui mecanismos próprios para neutralizar os radicais livres gerados durante o processo oxidativo, para isso o organismo humano lança mão da produção endógena de substâncias como a glutathiona e a coenzima Q10 e as enzimas como a catalase e a superóxido dismutase. Todavia, em um contexto de neurodegeneração há diminuição das reservas dessas substâncias e redução da ação enzimática. Com isso, há o acúmulo de ERO e ERN que causam danos celulares, inclusive na cadeia respiratória mitocondrial (Winter e Bickford, 2019).

O aumento excessivo da produção de ERO e do estresse oxidativo em nível celular pode culminar na desregulação mitocondrial e consequente aumento da morte celular. As mitocôndrias desempenham um papel essencial no processo de apoptose devido ao citocromo c, enzima anexada a cadeia transportadora de elétrons pela cardiolipina, que quando liberado no citosol da célula pode induzir o processo de apoptose (Winter e Bickford, 2019). Assim, há uma hipótese de que a C3G poderia regular a liberação do citocromo c no citosol e impedir o início da morte celular da célula (Min *et al.*, 2011). Já que quando a cardiolipina não consegue fixar o citocromo c e este se torna disponível no citosol para induzir a morte celular programada ligada às caspases, responsáveis pela regulação da apoptose e inflamação celular para manutenção da homeostase (Winter e Bickford, 2019).

As EROS não são apenas produzidas pelo metabolismo fisiológico do organismo, mas também em decorrência de processos patológicos que envolvem excitotoxicidade, stress oxidativo e alta resposta inflamatória, como lesões isquêmicas e reperfusão. Nas isquemias e reperfusões, sabe-se que as EROS são amplamente reconhecidas como agentes capazes de lesionar os tecidos neurais por danificarem as estruturas dos lipídios, proteínas e DNA. Além disso, também alteram o funcionamento adequado do potencial de membrana mitocondrial (Bhuiyan *et al.*, 2011).

A capacidade de neuroproteção da C3G contra os agentes danosos ocorre devido à sua capacidade de agir por meio da diminuição do estresse oxidativo, tal resposta é capaz de promover proteção dos neurônios através da inibição da síntese de citocinas inflamatórias. Ademais, a inibição do estresse oxidativo é o principal mecanismo para proteção contra doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer, por exemplo (Han, 2021 apud Min *et al.*, 2011; Shin *et al.*, 2006; Pacheco *et al.*, 2018; Ali *et al.*, 2018). Embora não haja estudos na literatura que apontem os mecanismos exatos da participação da C3G na redução do estresse oxidativo, há evidências que os processos estejam relacionados com sua capacidade de doação de elétrons ou hidrogênio aos radicais livres, neutralizando-os (Bastos, 2009). Além disso, a C3G demonstra capacidade de proteger o potencial de membrana mitocondrial em ratos submetidos à excitotoxicidade por excesso de glutamato em células neuronais (Bhuiyan *et al.*, 2011).

A formação dos radicais livres também decorre de outros processos fisiológicos, como a ação enzimática. As monoaminas oxidases (MAO) são enzimas que estão presentes nas membranas mitocondriais de células neuronais e não neuronais, cuja função consiste em catalisar amina endógenas e exógenas do corpo, como dopamina, noradrenalina, adrenalina e serotonina. Essa reação gera subprodutos neurotóxicos como peróxido de hidrogênio, amônia e aldeídos. Assim, sugere-se que a ação excessiva por longo período da MAO, tanto da isoforma MAO-A quanto MAO-B, podem estar associadas ao estresse oxidativo, com danos mitocondriais e doenças neurodegenerativas (Saura, Richards, Mahy, 1994; Gupta, VP, Kumar, V., 2017; Zhang *et al.*, 2019).

Atualmente há fármacos que agem através da inibição da MAO-A e MAO-B

para diminuir os sintomas de depressão no SNC e mesmo de algumas doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson (Reis, 2012; Zhang *et al.*, 2019). De forma semelhante, a C3G inibe a função enzimática da MAO, podendo exercer atenuação dos sintomas de depressão e ansiedade, ao agir sobre a isoforma MAO-A e, reduzem os sintomas de rigidez muscular e tremores na doença de Parkinson ao inibir a isoforma MAO-B. Ao inibir a ação destas enzimas, a C3G também pode contribuir para a redução da formação de EROS e conseqüentemente do estresse oxidativo (Saura, Richards, Mahy, 1994; Westlund *et al.*, 1988; Kumar, B., Gupta, VP, Kumar, V., 2017; Youdim e Bakhle, 2006; Dreiseitel *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2019) .

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a ação do antioxidante e anti-inflamatória da C3G pode agir sobre o sistema nervoso e amenizar o risco de desenvolvimento de doenças do sistema nervoso e auxiliar no tratamento.

3.2 Objetivos Específicos

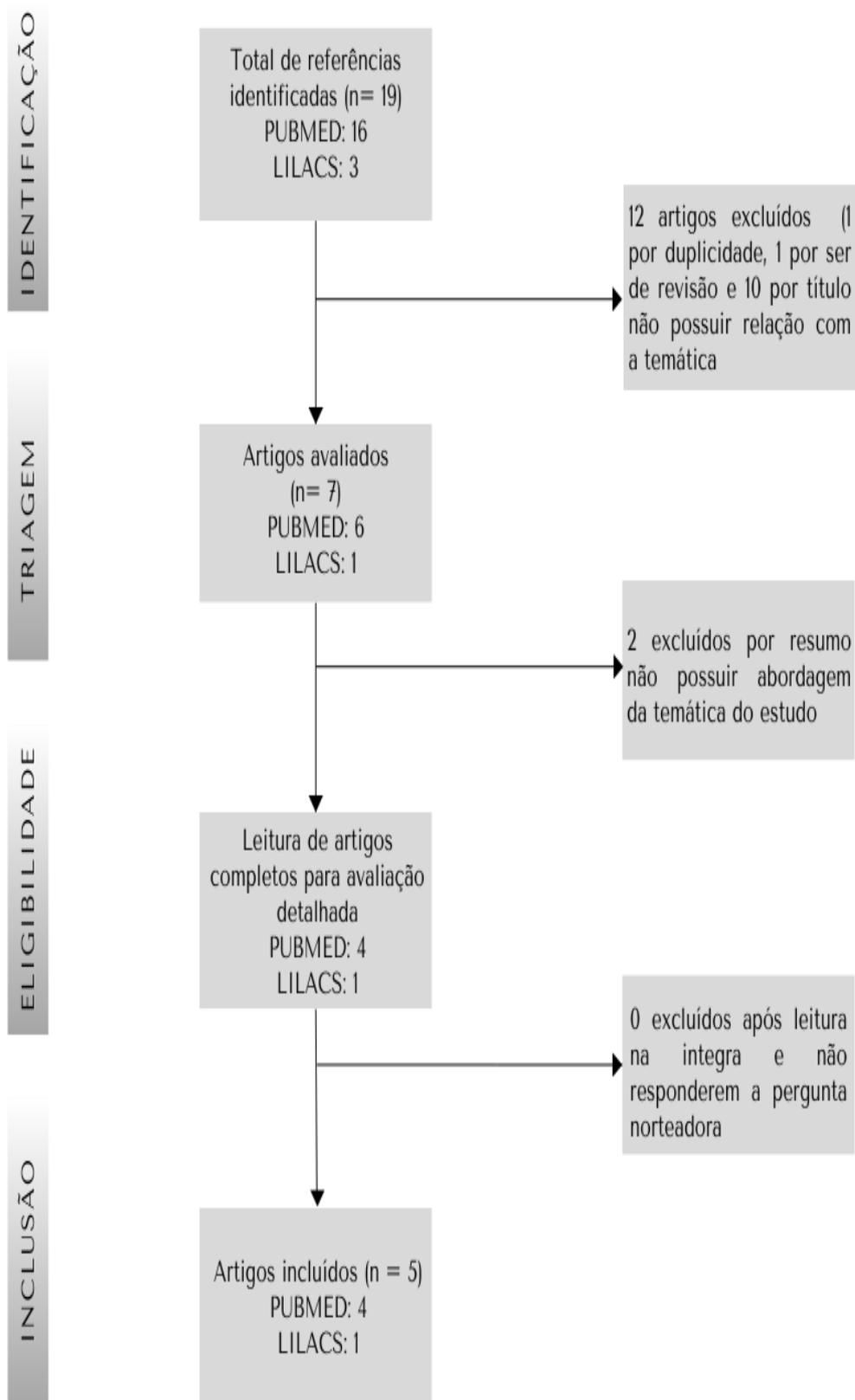
- Avaliar o papel do consumo da C3G presente nas plantas e os seus benefícios para o sistema nervoso;
- Analisar possíveis formas de como ocorre a ação protetiva sobre o SNC;
- Investigar quais as doenças do SNC que foram pesquisadas por apresentarem os riscos minimizados ou sintomas reduzidos pelo consumo de extrato vegetal rico em C3G.

4 METODOLOGIA

O atual estudo é uma revisão integrativa. O levantamento de artigos acadêmicos foi realizado nas bases de dados do PUBMED, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (Scientific Electronic Library Online), publicados nos últimos 10 anos, de 2004 a 2024. Foram empregados os descritores e suas combinações na língua portuguesa e inglesa: "Cianidina-3-O-glicosídeo" e "Doenças do Sistema Nervoso"; "*Cyanidin-3-O-glucoside*" e "*Nervous System Diseases*". Os descritores foram pesquisados no DeCS e MeSH. Os termos foram combinados entre si com o uso dos operadores booleanos "AND", "OR" e "NOT". Como critério de inclusão dos artigos utilizou-se: àqueles artigos publicados nos últimos 10 anos, estudos empregados com seres humanos e animais experimentais, artigos disponíveis na íntegra nas bases de dados, estudos com administração de extrato e outros veículos ricos em C3G. Foram excluídos artigos de revisão por apresentarem repetição de resultados e estudos que não apresentaram metodologia clara ou mal delineados.

Os artigos encontrados na busca foram selecionados mediante leitura do título, seguida da leitura do resumo e, por último, a leitura do artigo na íntegra. A análise e síntese dos dados foi realizada descritivamente, de forma que seja possível observar, contar, descrever e classificar os dados. Este processo foi realizado por meio de planilha com título do artigo, autores, ano da publicação, objetivos, delineamento, resultados e conclusão do estudo (Souza, Silva, Carvalho, 2010). Para organização, armazenamento e citação bibliográfica dos estudos foi utilizado o Mendeley.

No total foram encontrados 19 (dezenove) artigos, destes, 12 (doze) foram excluídos por ser revisão, possuir duplicidade e/ou inadequação temática. Após isso, 7 (sete) artigos foram triados e 2 (dois) foram descartados após leitura do resumo não apresentar objetivo referente ao eixo temático do estudo. Ao final, 5 artigos foram selecionados, sem exclusão após leitura do texto na íntegra. Essa representação está esquematizada no fluxograma da figura 6.



Fonte: autoria própria.

Figura 6: Fluxograma de seleção de artigos

5 RESULTADOS

O quadro a seguir corresponde aos artigos que passaram pelo processo de seleção descrita no tópico anterior e foram organizados no quadro 1, representado abaixo, conforme o título, autor, ano de publicação, objetivo do estudo, delineamento, resultados e conclusão.

Título do artigo	Autores	Ano	Objetivo	Delineamento	Resultados	Conclusão
Cyanidin-3-O-glucoside protects the brain and improves cognitive function in APPswe/PS1 Δ E9 transgenic mice model.	Baek <i>et al.</i>	2023	Estudar os efeitos da C3G, na DA nos cérebros de camundongos modelo de DA APPswe/PS1 Δ E9, sobre a via amiloidogênica, autofagia, fosforilação da tau, morte neuronal e plasticidade sináptica.	Estudo experimental com 3 grupos de camundongos separados aleatoriamente, sendo: controle com animais não transgênicos, animais com DA com administração de PBS por via oral e o grupo de camundongos transgênicos com 30 mg/kg/dia de C3G em PBS por 16 semanas. Ao final de 38 semanas os animais foram sacrificados e o córtex e hipocampo removidos para estudo.	A administração da C3G diminuiu a deposição de A β , reduziu a via amiloidogênica, melhorou a autofagia e marcadores anti-inflamatórios, inibiu a apoptose neuronal, atenuou a fosforilação da proteína tau e aprimorou a plasticidade sináptica.	A C3G parece desempenhar papel importante na melhoria da função cognitiva, através da diminuição da inflamação e ação antioxidante; mitigação da formação de placas A β , diminuição da fosforilação da proteína tau, aumento da autofagia e neuroplasticidade.

<p>Neuroprotective properties of anthocyanidin glycosides against H₂O₂-induced glial cell death are modulated by their different stability and antioxidant activity in vitro</p>	<p>Eremias <i>et al.</i></p>	<p>2017</p>	<p>Avaliar o efeito neuroprotetor, estabilidade e capacidade antioxidante de glicosídeos de antocianinas: delphinidina e cianidina 3-O-glicosídeo e 3-O-rutinosídeo; malvidina, peonidina e pelargonidina 3-O-glicosídeo</p>	<p>Todas as antocianinas foram dissolvidas em DMSO. Posteriormente foram aplicadas em culturas de células gliais C6 de ratos induzidas ao estresse oxidativo por H₂O₂.</p>	<p>C3G, Mv3G e Pg3G apresentaram melhor performance na proteção das células gliais contra o estresse oxidativo induzido por H₂O₂. C3G e Mv3G agiram sobre as células gliais de forma positiva impedindo a morte celular necrótica induzida por H₂O₂. Como também mantiveram o sistema antioxidante da glutathiona.</p>	<p>A C3G apresenta destaque quanto a sua capacidade de neuroproteção quando comparada aos demais glicosídeos.</p>
--	------------------------------	-------------	--	--	--	---

<p>Neuroprotective effect of cyanidin-3-O-glucoside anthocyanin in mice with focal cerebral ischemia.</p>	<p>Min <i>et al.</i></p>	<p>2011</p>	<p>O estudo propôs entender o mecanismo de neuroproteção da C3G, extraída de cerejas ácidas, sobre a oclusão permanente da artéria cerebral média (pMCAO) em camundongos.</p>	<p>Camundongos C57BL/6 foram expostos à pMCAO e receberam administração de C3G isolado dissolvido em solução salina normal a 0,9%. Após 24h do infarto foram avaliados o volume do infarto e do superóxido cerebral. Os animais foram distribuídos em grupos aleatórios com diferentes doses de C3G pré-tratamento, 1mg/kg, 2mg/kg e 5 mg/kg. A dose escolhida para avaliar o efeito da suplementação tardia (3 horas) foi de 2mg/kg. Também foi avaliado a liberação do citocromo c e a ativação do fator indutor de apoptose (AIF), correlacionado com o estresse oxidativo.</p>	<p>O volume do infarto foi reduzido em 27% nos animais pré-tratados com 2 mg/kg de C3G. Os ratos que receberam a suplementação tardia de C3G apresentaram redução de 25% do volume do infarto. Os animais tratados com C3G apresentaram níveis menores de superóxido cerebral. A C3G não interferiu na liberação do citocromo c, contudo inibiu parcialmente o AIF nas mitocôndrias.</p>	<p>A C3G desempenhou ação neuroprotetora no encéfalo frente à isquemia induzida pela pMCAO, possivelmente através da redução do superóxido e da atenuação da liberação do AIF.</p>
---	--------------------------	-------------	---	--	--	--

<p>Protective effect of cyanidin 3-O-glucoside on beta- amyloid peptide-induced cognitive impairment in rats.</p>	<p>Qin L., Zhang e Qin M.</p>	<p>2012</p>	<p>Elucidar como a C3G atua sobre o estresse oxidativo, na deposição de peptídeos beta-amilóide (Aβ), na ativação da glicogênio sintase quinase 3β (GSK-3β) induzida pelo acúmulo de Aβ e a hiperfosforilação da proteína tau. Tais fatores estão correlacionados com a possível patogênese da DA.</p>	<p>Estudo com 24 ratos alocados aleatoriamente em 4 grupos: controle com simulação cirúrgica de injeção bilateral de Aβ no hipocampo, controle com simulação cirúrgica tratado com C3G, injeção bilateral de Aβ no hipocampo tratado com solução salina, e o grupo com veículo de Aβ tratado com C3G. Após operação foram administrados por 30 dias 0.5 mL de C3G ou 10 mg/kg de solução salina estéril. Para avaliação de memória e aprendizagem foi empregado o teste do Labirinto Aquático de Morris.</p>	<p>A C3G diminuiu o comprometimento da aprendizagem e memória de ratos com deposição de Aβ. Não houve diferença nestes aspectos quando aplicado no grupo controle. A C3G atenuou a hiperfosforilação da tau e hiperativação da GSK-3β.</p>	<p>A C3G apresenta capacidade terapêutica contra a DA, ao atenuar comprometimento cognitivo e modulação da GSK-3β e da tau nos animais com Aβ.</p>
---	-------------------------------	-------------	--	---	--	--

Cyanidin-3-O-Glucoside Regulates the M1/M2 Polarization of Microglia via PPAR γ and A β 42 Phagocytosis Through TREM2 in an Alzheimer's Disease Model.	Sanjay <i>et al.</i>	2022	Compreender como ocorre a ação da C3G sobre polarização de fenótipos M1/M2 da microglia, bem como a fagocitose do peptídeo beta-amilóide (A β 42), que está correlacionado com a doença de Alzheimer (DA), através do receptor TREM 2.	Estudo com células <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . As células humanas microgliais foram submetidas ao tratamento com A β 42. Os camundongos duplo-transgênicos para DA, APP ^{swe} /PS1 Δ E9, receberam oralmente 30 mg/kg/dia de C3G por 38 semanas.	Constatou-se redução significativa das citocinas inflamatórias e aumento da expressão de marcadores específicos do fenótipo M2 em camundongos com Alzheimer tratados com C3G. A C3G regulou de forma positiva a expressão do PPAR γ <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .	A C3G parece agir de forma positiva na atenuação da DA, através da regulação da polarização da microglia por meio da expressão do PPAR γ e fagocitose do A β 42 acumulado, por meio da regulação positiva do receptor TREM2.
---	----------------------	------	--	---	---	---

Fonte: autoria própria.

Quadro 1: Caracterização dos estudos selecionados

As principais doenças abordadas pelos estudos selecionados foram: a doença de Alzheimer, com 3 (três) artigos, seguido de 1 (um) sobre isquemia cerebral e 1 (um) sobre capacidade antioxidante de antocianinas sobre células gliais em ambiente estressor. Todos os estudos foram de caráter experimental.

6 DISCUSSÃO

Os estudos escolhidos apresentaram como alvo terapêuticos a doença Alzheimer, isquemia cerebral e a morte celular induzida por H_2O_2 . Os artigos tratam dos mecanismos antioxidante e anti-inflamatório da C3G como formas de intervenção contra o processo de dano cerebral atrelado com a apoptose de células neuronais.

As antocianinas possuem atuação importante em diversos aspectos no organismo, principalmente devido ao seu papel antioxidante e anti-inflamatório. A C3G, especificamente, é uma das antocianinas mais difundidas na natureza estando presentes em diversos tipos de frutas, bagas, arroz negro, batata roxa, feijões (Qin L., 2013; Baek et al., 2023). Além disso, sua ação possui destaque quando comparada com outros glicosídeos de antocianinas, como mostra o estudo de Eremias e colaboradores (2017). Nessa pesquisa foi comparada a ação dos glicosídeos de antocianinas, entre eles a C3G, no meio de cultura de células gliais de ratos induzidas à morte através da adição de H_2O_2 no meio. Foi constatado que a C3G e a malvidina-3-O-glicosídeo foram capazes de atenuar a apoptose das células, além de manter os níveis de glutathione no contexto de estresse oxidativo. A ação das antocianinas sobre a diminuição da produção de EROs parece estar associada tanto com a inibição direta quanto com a modulação dos mecanismos de defesa do organismo, como a glutathione (Eremias *et al.*, 2017).

Quando se compara as cianidinas estudadas com a delfinidina-3-O-glicosídeo (Dp3G) e delfinidina-3-O-rutinosídeo (Dp3R), percebeu-se que a C3G e a cianidina-3-O-rutinosídeo (C3R) apresentaram estabilidade semelhante, logo sugere-se que a presença de glicose ou rutinose no 3º anel não interfere na estabilidade dos glicosídeos de delfinidina e cianidina. Além disso, o estudo também avaliou a taxa respiratória mitocondrial em repouso (V_0), visto que a mitocôndria desempenha papel importante na formação de EROs (Eremias *et al.*, 2017). Nesse contexto, a C3G manteve os níveis de V_0 de células induzidas à apoptose com H_2O_2 , próximo do controle. Dado que o menor consumo de oxigênio demonstra a melhor eficiência mitocondrial para formação de adenosina trifosfato (ATP), com isso, taxas menores de V_0 sugerem uma redução na formação de EROs (Marzetti *et al.*, 2013). Uma vez

que o encéfalo consome em torno de 20% do oxigênio do organismo, a função mitocondrial adequada é essencial para o seu funcionamento (Marzetti *et al.*, 2013).

O estresse oxidativo é um dos principais mecanismos que desencadeiam lesão cerebral após uma isquemia, como apresentado por Min e colaboradores (2011), em que a administração de C3G antes e após a oclusão permanente da artéria cerebral média foi capaz de atenuar o volume do infarto cerebral e a produção de superóxido no encéfalo dos ratos. Os animais receberam diferentes doses de suplementação oral (1mg/kg, 2mg/kg e 5mg/kg). A dose escolhida de C3G isolada foi de 2mg/kg, já que apresentou resultado semelhante com a dose de 5mg/kg. Os animais pré-tratados com C3G demonstraram redução de 27% do volume do infarto, enquanto os que receberam suplementação 3 horas após o infarto exibiram redução de 25%. Quanto à avaliação dos níveis de superóxido, notou-se que houve diminuição estatisticamente significativa do grupo isquêmico suplementado com C3G, tanto antes quanto após a oclusão, quando comparado com o grupo controle. Assim, foi proposto que a diminuição da produção do superóxido pode ser um mecanismo de ação para redução da injúria isquêmica, uma vez que o aumento da produção de EROS ativa a sinalização de apoptose celular, como já apresentado por outros autores (Eremias *et al.*, 2017; Marzetti *et al.*, 2013).

Ademais, os pesquisadores avaliaram a capacidade da C3G de impedir a liberação do citocromo c e do fator indutor de apoptose, sugerindo uma possível correlação entre estes, pois o processo de estresse oxidativo gerado pela oclusão dificulta a permeabilidade mitocondrial que, por sua vez, libera componentes que induzem o processo apoptótico. Nesse contexto, o citocromo c é liberado do espaço intermembranar mitocondrial e o fator indutor de apoptose presente na mitocôndria migra para o núcleo para suceder a fragmentação do DNA. Contudo, a C3G não impediu a liberação do citocromo c, porém foi capaz de inibir parcialmente a migração do fator indutor de apoptose, o que sugere que ela atue em uma via independente (Min *et al.*, 2011; Susin *et al.*, 1999). Este mecanismo pode demonstrar que a conservação do volume encefálico após a isquemia promovida pela suplementação da C3G se deve ao seu efeito inibidor da apoptose (Min *et al.*, 2011).

A produção desbalanceada de EROs incita a neuroinflamação que gera danos em diversos componentes como mitocôndrias, DNA e proteínas (Eremias *et al.*,

2017). Dessa forma, a desregulação entre produção e neutralização de EROs parece promover o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. A cascata amiloidogênica, postulada como mecanismo da patogênese da doença de Alzheimer, propõe que a produção excessiva de β -amilóide induz a hiperfosforilação da tau que, por sua vez, provoca a formação de emaranhados neurofibrilares (Hooper, Killick, Lovestone, 2008; Sanjay *et al.*, 2022; Baek *et al.*, 2023).

A progressão dessa enfermidade propicia a morte de células neuronais e é a causa de $\frac{2}{3}$ dos casos de demência (Sanjay *et al.*, 2022). Nesse contexto, Qin L. e colaboradores (2012) propuseram que a ação da C3G contra a hiperfosforilação da proteína tau ocorre por meio da modulação da expressão da glicogênio sintase quinase 3β (GSK3 β). Esta enzima possui como substrato a proteína tau, e foi observado que a sua hiperatividade está relacionada com a hiperfosforilação da proteína tau, déficit de memória, aumento da produção de placas β -amilóide e ativação de resposta inflamatória pela microglia (Hooper, Killick, Lovestone, 2008). Dessa maneira, teorizou-se que o possível mecanismo da C3G contra a doença de Alzheimer ocorre por meio da regulação da via GSK3 β / tau. De forma consonante, Baek e col. (2023) constataram que o mecanismo de apoptose está atrelado não só com a GSK3 β , mas também com o mecanismo do fator intensificador nuclear kappa de cadeia leve de células beta ativadas (NF- κ B).

Neste estudo de Qin L., Zhang e Qin M (2012), camundongos foram induzidos à doença de Alzheimer através da injeção de proteínas β -amilóide nos lóbulos hipocâmpais, com o objetivo de avaliar os efeitos da suplementação via oral de C3G (10 mg/kg) administrada por gavagem uma vez ao dia por um período de 30 dias. Por conseguinte, os animais com doença de Alzheimer que receberam a suplementação oral de C3G, exibiram melhor desempenho nos testes cognitivos de aprendizado e memória quando comparados com os animais com a doença e sem a suplementação de C3G. Assim, a C3G performa melhora no padrão oxidativo e nos testes cognitivos de estudos com indução de um mecanismo patogênico, como foi apresentado por Min e col. (2011) e Qin L. e col. (2013).

Ainda sobre o contexto da doença de Alzheimer, o estudo de Sanjay e colaboradores (2022) investigou a influência da C3G sobre a modulação dos

fenótipos contrastantes da microglia 1 (M1) e da microglia 2 (M2). O fenótipo M1 está ligado com neurotoxicidade, com produção de citocinas e marcadores pró-inflamatórios. Enquanto o M2 é associado com regulação da neuroinflamação por meio da produção de citocinas e marcadores anti-inflamatórios. O mecanismo neuroinflamatório interligado com a ação das microglias parece possuir relação com a patogênese de doenças neurodegenerativas diversas, por isso, a modulação da C3G sobre a polarização dos fenótipos da microglia é um aparato importante que pode auxiliar na diminuição do dano causado pela doença de Alzheimer.

A pesquisa mostrou ainda que a C3G aumentou a expressão do fenótipo M2 das microglias e, conseqüentemente, diminuiu a produção de citocinas pró-inflamatórias e a deposição de proteínas β -amilóide. Esses efeitos foram observados nos grupos de camundongos transgênicos com doença de Alzheimer (APP^{swe}/PS1 Δ E9) que receberam a suplementação de 30mg/kg/dia por 38 semanas. Esses resultados foram semelhantes aos observados em culturas de células humanas microgliais imortalizadas induzidas a processos inflamatórios semelhantes aos encontrados no Alzheimer, através da inoculação com proteínas β -amilóide. Dessa maneira, os resultados dos animais com a doença *in vivo* foram consistentes com os observados *in vitro* (Sanjay *et al.*, 2022).

Respostas semelhantes ao experimento de Sanjay e col. (2022) foram obtidas no estudo de Baek e col. (2023). Esse trabalho avaliou o impacto da administração de 30mg/kg/dia de C3G, em ratos transgênicos com doença de Alzheimer (APP^{swe}/PS1 Δ E9), por um período de 16 semanas. Os animais transgênicos suplementados com C3G desempenharam melhores resultados no teste do labirinto em Y, que avalia a capacidade cognitiva, de aprendizado e de memória dos animais. Notou-se que os ratos transgênicos que receberam C3G apresentaram melhor desempenho no teste quando comparado com o outro grupo transgênico não suplementado.

Ao avaliar as regiões corticais e hipocâmpais dos animais eutanasiados, constatou-se uma diminuição da deposição extracelular de proteína β -amilóide solúvel e insolúvel nos ratos suplementados com C3G, este resultado foi contrário ao que foi demonstrado nos estudos avaliados pelos autores, em que a C3G diminuía apenas a fração insolúvel. Ademais, a antocianina também diminuiu os níveis de citocinas pró-

inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), TNF- α e interleucina-1- β (Baek *et al.*, 2023).

Dessa forma, os estudos corroboram positivamente para a hipótese de que o consumo de extrato vegetal fonte de C3G na dieta pode auxiliar no desempenho funcional do sistema nervoso. Dado que o mecanismo de ação da C3G contra doenças que afetam o SNC, por meio do balanceamento da produção excessiva de EROS e citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, são capazes de auxiliar no controle do desencadeamento do processo oxidativo e inflamatório exacerbado devido ao acometimento das células neurais. Contudo, todos os estudos encontrados são de caráter experimental e, por isso, se faz necessário maiores investigações com humanos para compreender os mecanismos de ação da C3G no organismo humano.

7 CONCLUSÃO

Os dados obtidos na consulta bibliográfica realizada no atual estudo demonstraram que a C3G pode auxiliar no funcionamento do sistema nervoso e cognitivo, bem como no tratamento de doenças deste sistema. Tal fato confirma a hipótese formulada de que o consumo de extrato vegetal de C3G pode atenuar ou prevenir os sintomas de doenças neurológicas.

O ambiente estressor, com excessiva produção de EROS e de inflamação, é capaz de causar danos neurais ao longo do tempo e, com isso, promover a morte de células neuronais. O papel do consumo da cianidina nesse contexto pode beneficiar a saúde do indivíduo através da regulação da produção desbalanceada de radicais livres e de citocinas pró-inflamatórias, por exemplo.

Nesse sentido, intervenções dietéticas podem auxiliar no tratamento e prevenção de doenças que acometem o sistema nervoso. Dentre estas doenças, as mais abordadas nos estudos com suplementação de C3G, são aquelas que apresentam causa isquêmica e neurodegenerativa, como a doença de Alzheimer. As mudanças dietéticas, com inserção da suplementação do extrato vegetal de C3G inseridas em um contexto dietoterápico equilibrado, parecem atenuar os sintomas dessas doenças.

Contudo, carecem de estudos empregados com seres humanos para avaliação da aplicabilidade da C3G, bem como pesquisas para elucidar os seus mecanismos de ação da C3G no organismo humano. Por fim, conclui-se que a C3G apresenta potencial capacidade neuroprotetora e que a ingestão de extratos vegetais ricos em C3G podem ser benéficos para o sistema nervoso.

REFERÊNCIAS

- AMOR, S. *et al.* Inflammation in neurodegenerative diseases. **Immunology**. 129 154-169, 2010.
- ANDERSEN, O. M.; MARKHAM, K. R. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. USA: **Taylor & Francis**. 2006.
- Andres-Lacueva, C. *et al.* Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may improve memory. **Nutr. Neurosci.** 8 :111–120. 2005.
- ARAÚJO, FF. *et al.* Polifenóis e suas aplicações: Uma abordagem em química de alimentos e potencial de inovação. **Química Alimentar**. 2021;338:127535.
- BAEK H. *et al.* Cyanidin-3-O-glucoside protects the brain and improves cognitive function in APP^{swE}/PS1^{ΔE9} transgenic mice model. **Journal of Neuroinflammation**. 20(1), 2023.
- BARBER, T M. *et al.* Dietary Influences on the Microbiota-Gut-Brain Axis. **Int J Mol Sci**. 22(7):3502, 2021.
- BASTOS, Camila Travassos da Rosa Moreira. **Avaliação das taxas de absorção e excreção de compostos fenólicos do açaí (*Euterpe oleracea*) em humanos**. Tese (Mestrado). Universidade Federal do Pará, 2009.
- BATISTA, A. G. *et al.* Syzygium malaccense fruit supplementation protects mice brain against high- fat diet impairment and improves cognitive functions. **Journal Of Functional Foods**. v. 65, p. 1-10, 2020.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. Artmed editora. 2017.
- BERNHARDI, M. *et al.* Envejecimiento: cambios bioquímicos y funcionales del sistema nervioso central. **Revista chilena de neuro-psiquiatria**. v. 43, n. 4, p. 297-304, 2005.
- BITSCH, R. *et al.* Bioavailability and Biokinetics of Anthocyanins From Red Grape

Juice and Red Wine. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**. v. 5, p. 293–298, 2004.

BUENO, J. M. *et al.* Analysis and Antioxidant Capacity of Anthocyanin Pigments. Part II: Chemical Structure, Color, and Intake of Anthocyanins. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**. v. 42, n. 2, p. 126-151, 2012.

BHUIYAN, MI. *et al.* The Neuroprotective Potential of Cyanidin-3-glucoside Fraction Extracted from Mulberry Following Oxygen-glucose Deprivation. **Korean J Physiol Pharmacol**. 15(6):353-61, 2011.

BROUILLARD, R.; DUBOIS, J.E. Mechanism of the structural transformations of anthocyanins in acidic media. **Journal of the American Chemical Society**. v. 99, n. 5, p. 1359-1364, 1977.

CANUTO, G.A.B. **Caracterização, quantificação e estudo da relação retenção-propriedade antioxidante (QRPR) de antocianinas em extratos de morango (*Fragaria vesca*) por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência**. São Paulo, 2011. 235p.

CARDOSO, A. S. *et al.* O processo de envelhecimento do sistema nervoso e possíveis influências da atividade física. **Publicação UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 13, n. 3/4, 2007.

CAPUTI, V. e GIRON, M.C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. **Internacional J. Mol. Ciência**. 19:1689, 2018.

CHARCHAT-FICHMAN, H. *et al.* Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. **Brazilian Journal of Psychiatry**. v. 27, p. 79-82, 2005.

CELANO, R. *et al.* Casca de cebola: transformando um desperdício de alimentos em um recurso. **Antioxidantes (Basileia)**. 10(2):304, 2021.

COSTA, N.A.C *et al.* Anthocyanin as a functional ingredient: technological application applying microencapsulation. **Agron Science**, 2023. p. 394-404.

CLIFFORD, M. N. Anthocyanins—nature, occurrence and dietary burden. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 80, n. 7, p. 1063-1072, 2000.

CHAVES, V.C. et al. **Teor de antocianinas, compostos fenólicos e capacidade de captação de radicais livres de frutos de cultivares de morangueiro** (Fragaria x ananassa Duch.). Santa Catarina, 2014. 105p.

DO PRADO CHEBERLE, Ana Isabel. **Avaliação do potencial anti-inflamatório e antioxidante do extrato de juçara (Euterpe edulis Martius) em células neurais tratadas com Lipopolissacarídeo (LPS)**. Tese (Mestrado). Santos, 2020. 65 p.

DE BRITO, E.S. *et al.* Anthocyanins present in selected tropical fruits: acerola, jambolão, jussara, and guajiru. **J Agric Food Chem.** 2007; 14;55(23):9389-94.

DE PASCUAL-TERESA, S.; SANCHEZ-BALLESTA, M. T. Anthocyanins: From plant to health. **Phytochemistry Reviews.** v. 7, n. 2, p. 281-299, 2008.

DEL RIO, D.; BORGES, G.; CROZIER, A. Berry flavonoids and phenolics: bioavailability and evidence of protective effects. **British Journal of Nutrition.** v. 104 Suppl 3, p. S67-90, 2010.

DEKABAN, A.S.; SADOWSKY D. Changes in brain weights during the span of human life: Relation of brainweights to body heights and body weights. **Ann Neurol.** 4: 345–356, 1978.

DREISEITEL, A., KORTE, G., SCHREIER, P., OEHME, A., LOCHER, S., DOMANI, M., HAJAK, D., SAND, P.G. Berry anthocyanins and their aglycones inhibit monoamine oxidase A and B. **Pharmacol Res.** 59, 306–311, 2009.

ESPOSITO, D. *et al.* Black Currant Anthocyanins Attenuate Weight Gain and Improve Glucose Metabolism in Diet-Induced Obese Mice with Intact, but Not Disrupted, Gut Microbiome. **J Agric Food Chem.** Jul 15;63(27):6172-80, 2015.

EI MOHSEN, M.A. *et al.* Absorption, tissue distribution and excretion of pelargonidin and its metabolites after oral administration to rats. **Ir. J. Nutr.** 95 :51–58, 2006.

EREMINAS, G. *et al.* Neuroprotective properties of anthocyanidin glycosides against H₂O₂-induced glial cell death are modulated by their different stability and antioxidant activity in vitro. **Biomedicine and Pharmacotherapy.** 94, 188–196. 2017.

FANG, J. Bioavailability of anthocyanins. *Drug Metab Rev.* 2014 Nov;46(4):508-20.

FIGUEIREDO, H.; CARVALHO, V. Alimentos Funcionais: Compostos bioativos e seus efeitos à saúde. **FEPES MIG.** p:1. v:1, 2015.

FATTORUSSO A. *et al.* Transtornos do Espectro do Autismo e a Microbiota Intestinal. **Nutrientes.** 11:521, 2019.

FORNASARO, S. *et al.* Determination of cyanidin 3-glucoside in rat brain, liver and kidneys by UPLC/MS-MS and its application to a short-term pharmacokinetic study. **Science. Rep.** 6:22815, 2016.

GAN, Y. *et al.* Cyanidin-3-O-Glucoside and Cyanidin Protect Against Intestinal Barrier Damage and 2,4,6-Trinitrobenzenesulfonic Acid-Induced Colitis. **J Med Food.** 23(1):90-99, 2020.

GOUVÊA, A. C. M. S. *et al.* Anthocyanins standards (cyanidin-3-O-glucoside and cyanidin-3-O-rutinoside) isolation from freeze-dried açai (*Euterpe oleraceae* Mart.) by HPLC. **Food Science and Technology.** 32(1), 43–46, 2012.

GUAN, S. *et al.* Protective effect of protocatechuic acid from *Alpinia oxyphylla* on hydrogen peroxide-induced oxidative PC12 cell death. **European journal of pharmacology.** v. 538, n. 1-3, p. 73-79, 2006.

GUO, S., WANG, H., YIN, Y. Microglia Polarization from M1 to M2 in Neurodegenerative Diseases. **Front. Aging Neurosci.** 14 :815347, 2022.

HAN, H. *et al.* Anthocyanins are converted to anthocyanidins and phenolic acids and effectively absorbed in the jejunum and ileum. **J Agric Food Chem.** 69(3):992-1002, 2021.

HASSIMOTTO, Neuza Mariko Aymoto. **Atividade antioxidante de alimentos vegetais: Estrutura e estudo de biodisponibilidade de antocianinas de amora silvestre (*Morus sp.*).** Tese (Doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo. 2005, 176p.

HOOPER C., KILLICK R., LOVESTONE S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. **J Neurochem.** 104(6):1433-9, 2008.

HUANG, T.T. *et al.* Current understanding of the gut microbiota in mood disorders: an update on human studies. **Geneta Front.**10:98, 2019.

JOO, S.H. ET al. An Exploration of *Oryza sativa L.* Cyanidin-3-glucoside on Cognitive Function in Elderly People with Subjective Memory Impairment. **Psychiatric Investigation.** 16(10):759-765, 2019.

KALT, W. *et al.* Identification of anthocyanins in the liver, eye, and brain of blueberry-fed pigs. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.** v. 56, p. 705–712, 2008.

KAKKAR, S.; BAIS, S. A review on protocatechuic acid and its pharmacological potential. **International Scholarly Research Notices.** v. 2014, 2014.

KAY, C.D. Aspects of anthocyanin absorption, metabolism and pharmacokinetics in humans. **Nutrition research reviews.** v. 19, n. 1, p. 137-146, 2006.

KUMAR, B., GUPTA, VP, KUMAR, V. A perspective on the monoamine oxidase enzyme as a drug target: challenges and opportunities. **Curr. Drug targets.**18, 87–97. 2017.

KURNIANINGSIH, N. *et al.* Purple sweet potatoes from Indonesia's East Java revealed candidate macronutrient, anthocyanin compound and antidepressant activity. **Arco Med.**75(2):94-100, 2021.

LÓPEZ-VALDÉS H.E., MARTÍNEZ-CORIA H. The role of neuroinflammation in age-related dementias. **Rev Clín Órgão Hosp Enferm Nutr.** 68 :40–48, 2016.

MADEIRA, C. **A Natureza da Mordida.** ed Record. São Paulo. 2022. 240pg.

MATTIOLI, R.; FRANCISCO, A.; MOSCA, L.; SILVA, P. Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. **Molecules.** 21;25(17):3809, 2020.

MARTÍNEZ-CORIA, H. *et al.* Anti-Inflammatory Effects of Flavonoids in Common Neurological Disorders Associated with Aging. **International journal of molecular sciences.** 24,5 4297, 2023.

- MARINS, A. R. de *et al.* Bioactive Compounds in Brazilian Fruits: a review. In Bioactive compounds and their applications. **Mérida Publishers**. 321-360, 2021.
- MARCZYLO T.H. *et al.* Pharmacokinetics and metabolism of the putative cancer chemopreventive agent cyanidin-3-glucoside in mice. **Cancer Chemother Pharmacol**. 64(6):1261-8, 2009.
- HENEKA, M.T.; KUMMER M.P.; LATZ E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. **Nat Rev Immunol**. 14 463-477, 2014.
- MIN J. *et al.* Neuroprotective effect of cyanidin-3-O-glucoside anthocyanin in mice with focal cerebral ischemia. **Neuroscience Letters**. 500(3), 157–161, 2011.
- MOLONIA, MS. *et al.* Cyanidin-3-O-glucoside restores insulin signaling and reduces inflammation in hypertrophic adipocytes. **Arch Biochem Biophys**. 691:108488, 2020.
- MORI, K.; GOTO-YAMAMOTO, N.; KITAYAMA, M. *et al.* Loss of anthocyanins in red wine grapes under high temperature. **J Exp Bot**. 58(8): 1935 – 1945, 2007.
- NAVARRO, Jacqueline de Oliveira Sanches Valerio. **Caracterização de compostos fenólicos de frutas nativas brasileiras e atividade inibitória das enzimas digestórias α -amilase e α -glicosidase**. 2022. Universidade de São Paulo. 133p.
- NISHINO, R. *et al.* Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods. **Neurogastroenterol.Motil**. 25:521–528, 2013.
- PERIS, C. S. *et al.* Analysis of anthocyanins extracted from the acai fruit (*Euterpe oleracea*): A potential novel vital dye for chromovitrectomy. **Journal of Ophthalmology**. 2018.
- PEREIRA, D. M. *et al.* Phenolics: From Chemistry to Biology. **Molecules**, v. 14, n. 6, p. 2202-2211, 2009.
- QIN, L., ZHANG, J., & QIN, M. Protective effect of cyanidin 3-O-glucoside on beta-amyloid peptide-induced cognitive impairment in rats. *Neuroscience Letters*, 534(1), 285–288, 2013.

- QUATRIN, Andréia. **Casca de jabuticaba: metabolização e implicações na prevenção das complicações do diabetes**. Tese (Doutorado). Rio Grande do Sul, 2019. 264p.
- REIS, Telma Carina Tomé dos. **Avaliação biológica de inibidores da monoamina oxidase A e B: síntese de análogos promissores**. Tese (Mestrado). Lisboa, 2012.
- REQUE, P.M. **Frutos de mirtilo (*vaccinium spp.*) e produtos derivados: caracterização e estabilidade de suas propriedades bioativas**. Tese (Mestrado). Porto Alegre, 2012. 120p.
- SAURA, J., RICHARDS, J.G., MAHY, N. Differential age-related changes of MAO-A and MAO-B in mouse brain and peripheral organs. **Neurobiol.** 399–408. 1994.
- SAITO, N. *et al.* The first isolation of C-glycosylanthocyanin from the flowers of *Tricyrtis formosana*. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 36, p. 6821-6823, 2003.
- SANJAY *et al.* Cyanidin-3-O-Glucoside Regulates the M1/M2 Polarization of Microglia via PPAR γ and A β 42 Phagocytosis Through TREM2 in an Alzheimer's Disease Model. **Molecular Neurobiology**. 59(8), 5135 – 5148, 2022.
- SANDHU, A.K. *et al.* Metabolic fate of strawberry polyphenols after chronic ingestion in healthy elderly people. **Food Function**. 9 :96–106, 2018.
- SIMAS, F., *et al.* Antiproliferative activity on human colon adenocarcinoma cells and *in vitro* antioxidant effect of anthocyanin-rich extracts from peels of species of the myrtaceae family. **Molecules**. 26, 564, 2021.
- SOUZA, M.; SILVA, M.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer?. **Einstein**. 8 (1 Pt 1): 102-6, 2010.
- SUSIN, S.A. *et al.* Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. **Nature**. 379, 441–446, 1999.
- TAN, J. *et al.* The effects and mechanisms of cyanidin-3-glucoside and its phenolic metabolites in maintaining intestinal integrity. **Antioxidants (Basel)**. 8(10):479, 2019.

TIAN, L. *et al.* Metabolism of anthocyanins and consequent effects on the gut microbiota. **Crit Rev Food Sci Nutr.**59(6):982-991, 2018.

UDDIN, ABMN. *et al.* Traditional uses, pharmacological activities and phytochemical constituents of the genus *Syzygium*: A review. **Food Science & Nutrition.**10, 1789-1819, 2020.

VITAGLIONE, P. *et al.* Protocatechuic Acid Is the Major Human metabolite of cyanidinglucosides. **The Journal of Nutrition.** v. 137, p. 2043–2048, 2007.

WESTLUND, K. N. *et al.* Localization of distinct monoamine oxidase a and monoamine oxidase b cell populations in human brainstem. **Neuroscience.** v. 25, n. 2, p. 439–456, 1988.

WINTER, A.N.; BICKFORD, P.C. Anthocyanins and Their Metabolites as Therapeutic Agents for Neurodegenerative Disease. **Antioxidants (Basel).** 8(9):333, 2019.

YANG, J.S. *et al.* Cyanidin-3-glucoside inhibits amyloid β 25-35-induced neuronal cell death in cultured rat hippocampal neurons. **Korean J Physiol Pharmacol.** 22(6):689-696, 2018.

YANG, P. *et al.* Stability of Anthocyanins and Their Degradation Products from Cabernet Sauvignon Red Wine under Gastrointestinal pH and Temperature Conditions. **Molecules.** 23(2):354, 2018.

YOUDIM, K.A. *et al.* Interaction between flavonoids and the blood-brain barrier: in vitro studies. **J. Neurochemistry.** 85 :180–192, 2003.

YOUDIM, M.B.; BAKHLE, Y.S. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. **Ir. J. Pharmacol.** 147, S287–S296, 2006.

ZHANG, J. *et al.* Neuroprotective effects of anthocyanins and their main component cyanidin-3-O-glucoside (C3G) in the central nervous system: an outlined review. **Eur J Pharmacol.** 858:172500, 2019.