

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**COMPOSTOS FENÓLICOS DE FRUTAS TROPICAIS E SUAS
BIOATIVIDADES NA OBESIDADE E DIABETES TIPO II**

Giovanna Alencar de Carvalho

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Dr. Carlos Mario Donado Pestana

São Paulo

2021

RESUMO.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	6
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	12
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
3.1 Estratégia de pesquisa.....	13
3.2 Critérios de inclusão.....	13
3.3 Critérios de exclusão.....	13
3.4 Coleta e Análise de Dados.....	13
4. RESULTADOS.....	14
4.1 OBESIDADE E FATORES RELACIONADOS.....	14
4.2 OBESIDADE.....	15
4.3 DIABETES TIPO II.....	16
4.4 COMPOSTOS FENÓLICOS.....	18
4.4.1 CLASSIFICAÇÃO.....	18
4.4.1.1. Flavonoides.....	19
4.4.1.2. Ácidos fenólicos.....	22
4.4.1.3. Estilbenos, Lignananas e Xantonas.....	22

4.4.1.4. Taninos.....	24
4.5 FRUTAS TROPICAIS	25
4.5.1 Compostos fenólicos bioativos em frutas tropicais.....	25
4.6 BIOATIVIDADES DOS COMPOSTOS FENÓLICOS DE FRUTAS TROPICAIS NA OBESIDADE E DIABETES.....	28
4.6.1 AÇÃO DOS COMPOSTOS FENÓLICOS DE FRUTAS TROPICAIS NA OBESIDADE.....	29
4.6.2 AÇÃO DOS COMPOSTOS FENÓLICOS DE FRUTAS TROPICAIS NO DIABETES TIPO II	33
5. DISCUSSÃO.....	40
6. CONCLUSÃO	43
7. BIBLIOGRAFIA	44

RESUMO

CARVALHO, G.A. **Compostos Fenólicos De Frutas Tropicais E Suas Bioatividades Na Obesidade E Diabetes Tipo II.** 2021. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: phenolic compounds, obesity, type 2 diabetes, tropical fruits, subtropical fruits.

A obesidade e o diabetes são doenças crônicas multifatoriais com casos e projeções crescentes a cada ano, afetando a milhões de pessoas mundialmente. Essas condições conduzem a processos inflamatórios contínuos que causam prejuízos ao metabolismo. Evidências sugerem que compostos bioativos presentes na dieta, incluindo os compostos fenólicos, exercem efeitos benéficos contra a obesidade, diabetes e suas complicações associadas. Os compostos fenólicos são metabólitos secundários de plantas, que possuem atividades biológicas antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras e têm o potencial de serem aliados na redução do risco do desenvolvimento dessas doenças. Embora a maioria de estudos sobre as propriedades dos compostos fenólicos na obesidade e diabetes seja focado em frutas de clima temperado e/ou de relevância comercial como uva, maçã, pera, laranja, entre outras, frutas tropicais de menor impacto econômico e muitas vezes desconhecidas, podem representar uma fonte rica de fenólicos biologicamente ativos, por crescerem sobre condições ambientais adversas. OBJETIVO: Esta revisão busca analisar criticamente as recentes evidências científicas relacionadas às bioatividades de compostos fenólicos de frutas tropicais na fisiologia da obesidade e diabetes tipo II, bem como discutir os desafios futuros na promoção destas frutas como aliadas no combate destes distúrbios metabólicos. MATERIAIS E MÉTODOS: São analisados artigos em bases de dados que contenham as seguintes palavras-chaves: *polyphenols*, *phenolic compounds*, *obesity*, *Type 2 diabetes*, *Type II diabetes*, *insulin resistance*, *inflammation*, *flavonoids*, *tropical fruits*, *subtropical fruits*, *exotic fruits*. Os artigos selecionados consideram estudos *in vitro*, *in vivo*, estudos clínicos, bem como revisões bibliográficas (metaanálises e revisões sistemáticas). RESULTADOS: As análises de estudos pré-clínicos demonstraram que os compostos fenólicos de frutas tropicais

como jaboticaba (*Plinia jaboticaba* (Vell.) Berg), manga (*Mangifera indica* L.), cagaita (*Eugenia dysenterica* D.C), ameixa de Davidson (*Davidson pruriens*), entre outras, exercem efeitos anti-inflamatórios diretos atenuando quadros de inflamação exacerbada característica da obesidade, além de contribuir na prevenção da resistência à insulina, dislipidemia, do ganho de peso corporal e da adiposidade em modelos murinos de obesidade induzida pela dieta, bem como em estudos clínicos com indivíduos obesos. Em relação ao manejo do diabetes, os estudos realizados com frutas tropicais incluindo banana (*Musa* spp.), camu-camu (*Myrciaria dubia* Mc. Vaugh), mamão (*Carica papaya* L.), e cambuci (*Campomanesia phaea* (O. Berg.))e , levantaram evidências da ação dos compostos fenólicos na diminuição da hiperglicemia inibindo enzimas chaves do metabolismo de carboidratos, e na atenuação do estresse oxidativo ao facilitar a remoção e eliminação de radicais livres. CONCLUSÃO: Com este trabalho foi evidenciado o potencial do papel benéfico dos compostos fenólicos de frutas tropicais de menor relevância comercial em doenças crônicas como diabetes e obesidade. Há uma diversidade de estudos com intervenção na dieta disponíveis na literatura que demonstram as bioatividades de polifenóis no manejo de doenças, porém estudos são escassos na elucidação dos mecanismos de ação dos metabólitos produzidos quando ingeridos e no entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos nos efeitos observados. Este campo de pesquisa pode fornecer objetivas recomendações de consumo bem como fortalecer ainda mais a hipótese de que os compostos fenólicos de frutas tropicais subvalorizadas podem fazer parte de uma potencial terapia co-adjuvante na redução do risco de doenças crônicas e complicações associadas.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCK	Colecistocinina
DM2	Diabetes Melitus 2
ECG	Epicatequina galato
EGCG	Epigallocatequina galato
FAO	A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura
GAE	Equivalentes de Ácido Gálico
GLUT 4	Transportador de Glicose 4
HF/HS	High Fat High Sucrose diet
HFS	High-FatSucrose diet
IL-1	Interleucina 1
IMC	Índice de Massa Corporal
IR	Receptor de Insulina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PYY	Peptídeo YY
SGLT1	Co-transportador sódio-glicose 1
TNF	Fator de necrose tumoral

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Compostos bioativos (mg / 100 g de matéria fresca) de 18 frutas tropicais brasileiras não tradicionais. pp.26

Tabela 2: Coeficiente de correlação de Pearson entre compostos bioativos de camu-camu e inibição enzimática ($p < 0,05$) pp.34

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Estruturas químicas da (a) quercetina e (b) kaempferol. pp. 20
- Figura 2– Estruturas químicas da (a) apigenina e (b) luteolina pp. 20
- Figura 3 – Estrutura química comum entre as isoflavonas pp. 21
- Figura 4 – Estrutura química da (a) naringenina e (b) hesperetina. pp. 22
- Figura 5 – Estrutura química básica das antocianina pp. 22
- Figura 6 – Estrutura química básica dos flavanóis pp. 22
- Figura 7 – Estrutura química básica do resveratrol pp. 24
- Figura 8 – Estrutura química de duas principais lignanas (a) secoisolariciresinol e (b) matairesinol pp. 24
- Figura 9 – Estrutura química básica das xantonas pp. 25
- Figura 10 – Alguns efeitos anti-obesidade de compostos fenólicos pp. 31
- Figura 11 – Potenciais efeitos de compostos fenólicos como alternativas antidiabéticas pp. 36
- Figura 12 – Efeitos de água (Grupo 1); 0,1 mg / kg / dia de glibenclamida (Grupo 2), 100 mg (Grupo 3), 200 mg (Grupo 4) e 400 mg (Grupo 5) de extratos de semente de mamão / kg / dia na concentração (mg/dL) e variação (% Δ) de glicemia em jejum de ratos Wistar nos dias 1 e 31 do experimento. pp. 39

1. INTRODUÇÃO

Obesidade e sobrepeso são definidos como um acúmulo anormal e excessivo de gorduras no corpo que representa um risco à saúde. A obesidade é um dos principais problemas de saúde pública mundial, tanto pela prevalência que aumenta constantemente, como também por ser um importante fator de risco para diversas doenças crônicas (BOCCCELLINO; D'ANGELO, 2020). Estima-se que globalmente, existam 1,9 bilhões de adultos com sobrepeso, sendo que mais de 600 milhões são classificados como obesos (DUDLA, 2018). É de extrema importância que se tomem medidas para combater essa morbidade, já que pode levar a uma série de condições graves como: diabetes tipo II, doença hepática gordurosa, hipertensão, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, demência, osteoartrite, apneia obstrutiva do sono e vários tipos de câncer (BOCCCELLINO; D'ANGELO, 2020).

O tratamento da obesidade está sempre associado à redução de peso corporal, que pode ser alcançado por diversas estratégias que incluem dieta e exercício físico – com o objetivo de manter o equilíbrio energético do corpo –, métodos farmacológicos ou intervenções cirúrgicas. Em relação à dieta, estudos recentes mostram a influência de fatores dietéticos naturais sobre o peso corporal e, em particular, a ingestão de compostos fenólicos (também chamados de polifenóis) é destacada como uma ajuda na redução do ganho de peso. Esse tipo de intervenção tem surgido como uma estratégia promissora no controle da obesidade e outras doenças metabólicas (BOCCCELLINO; D'ANGELO, 2020).

Isso se dá devido ao fato dos compostos bioativos fenólicos, como exemplo a curcumina – presente na especiaria *Curcuma longa* –, exercerem benefícios contra a obesidade e complicações associadas através de vários mecanismos de ação incluindo: estímulo de lipólise e β -oxidação de ácidos graxos, aumento do gasto energético, regulação de processos de adipogênese e de diferenciação adipócita, bem como atuarem como reguladores nas respostas anti-inflamatórias e antioxidantes (WANG et al., 2014).

Além da obesidade, outra condição inflamatória na qual os compostos fenólicos da dieta podem exercer benefícios, é o diabetes do tipo II. Uma doença crônica de desregulação metabólica caracterizada pelo anormal metabolismo de

glicose, podendo ser acompanhada de outras co-morbidades incluindo doenças cardiovasculares, retinopatia, nefropatia, entre outras (KIM; KEOGH; CLIFTON, 2016). O diabetes é uma doença convencionalmente classificada com base no fato de o paciente ser dependente ou não de insulina, e de acordo com os mecanismos etiopatogenéticos em: a) Tipo IA: auto-imune; b) Tipo IB: idiopático; c) Tipo II: resistência à insulina; d) Gestacional; e) outras etiologias específicas, secundárias a outras doenças (SOLAYMAN et al., 2016). Esta doença é caracterizada pelo aumento de glicose no sangue, resultante de resistência de tecidos à insulina, secreção inadequada de insulina ou aumento de secreção de glucagon.

Estima-se que mais de 30% dos pacientes com diabetes tipo II usam medicina alternativa e complementar derivado em parte do interesse em compostos de origem natural no tratamento dessa doença e à menor presença de efeitos colaterais (DRAGAN et al., 2015). Nas últimas duas décadas, os fitoquímicos – substâncias químicas derivadas de plantas– ganharam o interesse da comunidade geral e científica por seu papel na manutenção da saúde e prevenção de doenças. Os compostos fenólicos derivados de muitos componentes da dieta humana estão entre os principais fitoquímicos e algumas de suas potenciais propriedades preventivas e terapêuticas têm sido estudadas extensivamente (MEYDANI, SYEDA, 2010).

Nas plantas, os compostos fenólicos podem ser encontrados usualmente na forma de éster glicosídico, mas também como agliconas livres, sendo os fitoquímicos mais abundantes na natureza. Estes compostos fazem parte do metabolismo secundário dos organismos vegetais e são essenciais no crescimento e desenvolvimento da planta atuando como agentes protetores contra patógenos, estresse (biótico e abiótico), luz ultravioleta, atraentes para polinizadores, ou na pigmentação (SHAHIDI; NACZK, 2006), e estão presentes em vários tipos de alimentos comuns da dieta como vegetais (brócolis e cebola), frutas (uvas, maçã, frutas silvestres), legumes (soja), cereais e derivados (KIM; KEOGH; CLIFTON, 2016).

Entre os alimentos da dieta, as frutas constituem uma fonte importante de compostos fenólicos. No entanto, a maioria de estudos encontrados na literatura reportam a composição fenólica e as bioatividades de frutas comumente cultivadas

em países com clima temperado como uva, maçã, pera, romã, *berries*, entre outras amplamente conhecidas (RINALDO et al., 2010). Por outro lado, apesar da produção e comercialização de frutas tropicais terem crescido mundialmente em recentes anos, os estudos são limitados em relação aos compostos fenólicos presentes nestas frutas (AHN et al., 2020; SEPTEMBRE-MALATERRE et al., 2016). As frutas tropicais usualmente crescem sobre condições ambientais adversas incluindo secas, inundações, exposição excessiva a luz solar e calor, e ataque de patógenos, representando uma fonte rica de metabólitos secundários, incluindo polifenóis biologicamente ativos, envolvidos na defesa das plantas contra diferentes estresses bióticos, abióticos e/ou ambientais (REYNERTSON et al., 2008).

Os compostos fenólicos são conhecidos por possuírem atividades antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora, anticâncer e de proteção cardiovascular nos organismos animais, e despertam interesse da pesquisa pela associação entre sua ingestão frequente na dieta e o risco reduzido de doenças crônicas não transmissíveis (FRAGA et al., 2019). Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado propriedades anti-inflamatórias dos compostos fenólicos destacando o potencial terapêutico benéfico em doenças agudas e crônicas (YAHFOUFI et al., 2018).

Tendo em vista a grande prevalência de obesidade e diabetes, e o potencial de fitoquímicos nas plantas como coadjuvantes alternativos na prevenção e tratamento destas patologias, a atual revisão faz-se importante por levantar dados e informações atualizadas que possam contribuir para o entendimento do potencial bioativo dos compostos fenólicos de frutas tropicais, mas também subtropicais, no manejo dessas disfunções. Esta revisão focará no estudo de composição polifenólica destas frutas, das quais existem catalogadas mais de 800 espécies, sendo que apenas uma pequena parte delas é consumida (VÁSQUEZ-MANJARREZ et al., 2020).

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho de conclusão de curso são:

- Realizar uma análise crítica das recentes evidências científicas relacionadas às bioatividades de polifenóis de frutas tropicais na fisiologia da obesidade e diabetes tipo II.

- Analisar a relação das diferentes estruturas químicas dos polifenóis e os possíveis mecanismos de ação nas vias metabólicas destes distúrbios fisiológicos.

- Discutir o impacto e o destaque dos polifenóis de frutas tropicais na obesidade e diabetes em comparação a outras fontes alimentares amplamente estudadas.

- Discutir os desafios futuros a serem enfrentados na promoção de frutos tropicais como fontes de polifenóis com efeitos promissórios na obesidade e diabetes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Estratégia de pesquisa

Para o desenvolvimento deste Trabalho de Conclusão de Curso, a estratégia de pesquisa incluiu pesquisas bibliográficas de artigos em bases de dados científicas como PubMed e Web of Science, habilitadas pela rede da Universidade de São Paulo. A revisão foi realizada através das seguintes palavras-chaves (*keywords*): polyphenols, phenolic compounds, obesity, type 2 diabetes, type II diabetes, insulin resistance, inflammation, flavonoids, tropical fruits, subtropical fruits, exotic fruits, em todas as possíveis combinações mediante o uso de termos auxiliares como “or” ou “and” quando necessário.

3.2 Critérios de inclusão

Os artigos selecionados foram aqueles que possuíam texto completo disponível, e publicados entre 2010 e 2020, levando em consideração o fator de impacto das revistas bem como número de citações do artigo em questão. Os artigos avaliados para compor o banco de dados deste trabalho, consideraram estudos *in vitro*, *in vivo*, estudos clínicos, bem como revisões bibliográficas (metaanálises, revisões sistemáticas, etc.), dando destaque a estudos que avaliaram a elucidação de vias de sinalização impactantes nas patologias de obesidade e diabetes tipo II, às estruturas químicas, dose de uso, tempo de suplementação, e segurança.

3.3 Critérios de exclusão

Os artigos descartados foram aqueles que não possuíam texto completo disponível, com publicação anterior a 2010 e que foram irrelevantes para a construção do trabalho.

3.4 Coleta e Análise de Dados

Os trabalhos coletados totalizaram 107 artigos, dos quais 87 foram selecionados para compor a base deste trabalho e revisados para as análises de dados e informações sobre os estudos de compostos fenólicos de frutas tropicais em obesidade e diabetes.

4. RESULTADOS

4.1 OBESIDADE E FATORES RELACIONADOS

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, uma pessoa é considerada obesa quando apresenta um índice de massa corporal (IMC) acima de 30 kg/m² (OMS, 2020). Em 2020, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) publicou os dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, realizada em parceria com o Ministério da Saúde, e estimou que 60,3% da população adulta apresenta excesso de peso, ou seja, cerca de 96 milhões de pessoas apresentaram IMC \geq 25 kg/m². A obesidade foi observada em 25,9% da população, o que representa aproximadamente 41 milhões de pessoas (IBGE, 2020).

A obesidade é uma doença multifatorial que inclui fatores biológicos, comportamentais ou sociais, e é caracterizada pelo acúmulo anormal e excessivo de gorduras no corpo como resultado de um desequilíbrio entre a ingesta e o gasto energético. Entre os fatores associados com obesidade se incluem fatores genéticos e epigenéticos, falta de atividade física, disfunções endócrinas, privação de sono, microbiota intestinal, medicamentos, envelhecimento, gênero, nível de ingressos ou educativo, entre muitos outros (BLÜHER, 2019).

Os fatores genéticos podem, por exemplo, determinar o acúmulo de tecido adiposo no corpo ou induzir alterações no comportamento alimentar e o gasto energético. Em um estudo realizado por Li e colegas, foram estudados 12 loci genéticos associados com o IMC e observou-se que as variantes analisadas apresentaram um efeito cumulativo sobre as medidas de obesidade. Nesse estudo, identificou-se que cada alelo adicional é associado a um aumento de peso corporal de 444 g e incremento do risco de obesidade de 10,8% (LI et. al, 2010).

O estilo de vida sedentário desfavorece a queima de excesso de calorias ingeridas como também desregula a ingestão de alimentos (BOCCELINO; D'ANGELO, 2020). Esta ingestão pode, por sua vez, ser associada por fatores neuroendócrinos, tendo sua regulação gerenciada por sinais hormonais ocorridos entre o intestino e o sistema nervoso central (SNC). Alguns hormônios como glucagon, oxintomodulina, leptina, peptídeo YY (PYY), peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) e colecistocinina (CCK), têm funções de sinalização para áreas

importantes do SNC envolvidas no controle do apetite. As concentrações destes hormônios regularmente são proporcionais à ingestão calórica e à composição de uma determinada refeição (SIMPSON et al., 2012; BATAILLE; DALLE, 2014).

Pesquisas nos últimos anos têm dado destaque ao microbioma humano no contexto de obesidade. O microbioma é composto por bactérias, archaea, vírus e micróbios eucarióticos e tem um potencial enorme de impactar nossa fisiologia, tanto no estado saudável quanto em doença ou distúrbios fisiológicos, regulando funções metabólicas e interagindo com o sistema imune (APOVIAN, 2016). Turnbaugh e colaboradores demonstraram em um estudo que o microbioma intestinal humano tem influência no aproveitamento de energia captada da dieta verificando que o tipo de “microbioma obeso” tem uma maior capacidade de captação energética quando comparado com uma “microbioma magro”, resultando em um aumento exacerbado da gordura corporal total (TURNBAUGH et al., 2006). Um “microbioma obeso” tem sido caracterizado por uma menor abundância relativa de *Bacteroidetes* e uma maior abundância de *Firmicutes* quando comprado com “microbioma magro” (LEY et al., 2005).

4.2 OBESIDADE

O tecido adiposo foi, por muitos anos, visto classicamente apenas como um órgão que desempenhava um papel passivo como de depósito de calorías em excesso (CYPESS; KAHN, 2013). Entretanto, agora é reconhecido como um órgão metabólico e endócrino altamente ativo, capaz de regular processos fisiológicos e patológicos (FRAYN et al., 2003; FANTUZZI, 2005).

Durante o desenvolvimento da obesidade, o tecido adiposo é caracterizado pela hipertrofia dos adipócitos, por aumento da angiogênese, acúmulo de células imunes (como macrófagos) e superprodução da matriz extracelular, o que favorece a remodelação do tecido adiposo (ITOH et al., 2011). Essas mudanças no tamanho dos adipócitos e da camada de gordura levam a mudanças nas áreas ao seu redor e a modificações da função parácrina do adipócito, associadas com uma resposta inflamatória crônica caracterizada por uma produção anormal de citocinas e a ativação de vias de sinalização inflamatória (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2003). O acúmulo de macrófagos no tecido adiposo pode contribuir com o aumento da

inflamação crônica de "baixo grau" associada à obesidade, uma vez que macrófagos e adipócitos são células secretoras. Foi sugerido que o estado inflamatório de "baixo grau" está associado a complicações metabólicas da obesidade, incluindo diabetes e doenças cardiovasculares (CANCELLO; CLÉMENT, 2006).

A ingestão energética excessiva e prolongada associada ao baixo gasto energético desenvolve obesidade, armazenando o balanço energético positivo e o excesso de nutrientes no tecido adiposo mediante a hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos (EMANUELA et al., 2012). Evidências sugerem que, no estado obeso, a apoptose adipócita induzida pela hipertrofia das células é aumentada. O excesso de nutrientes bem como a remodelação do tecido adiposo induz a secreção de citocinas pelos adipócitos que atraem monócitos para o tecido adiposo, incluindo proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), leucotrieno B4 (LTB4), entre outros; por sua vez, esses monócitos tornam-se macrófagos. Os adipócitos hipertrofiados sofrem morte celular necrótica e são rodeados por macrófagos em estruturas semelhantes a coroa (OSBORN; OLEFSKY, 2012).

Estudos apontam para a heterogeneidade dos macrófagos no tecido adiposo sendo classificados em dois grupos principais com base em seus estados de polarização: M1 ou macrófagos classicamente ativados (pró-inflamatórios), que são induzidos por mediadores pró-inflamatórios, e M2 ou macrófagos alternativamente ativos (anti-inflamatórios) (SUGANAMI; OGAWA, 2010). As alterações fenotípicas dos macrófagos estão associadas à condição de tecido adiposo magro ou obeso. Os adipócitos no tecido adiposo de um indivíduo magro produzem fatores humorais que induzem a ativação de macrófagos M2, como a interleucina-4 (IL-4) e a interleucina-13 (IL-13), por sua vez, macrófagos alternativamente ativos M-2 secretam mediadores anti-inflamatórios como interleucina-10 (IL-10). Em contraste, adipócitos hipertrofiados em indivíduos obesos secretam citocinas pró-inflamatórias e ácidos graxos saturados que induzem a polarização de macrófagos M1. Em sequência, os macrófagos M1 classicamente ativados secretam citocinas pró-inflamatórias, acelerando a inflamação do tecido adiposo (ITOH et al., 2011).

4.3 DIABETES TIPO II

Os principais tipos de diabetes são o tipo I e tipo II. O tipo I é uma condição autoimune que leva à destruição de células β -pancreáticas comprometendo a produção de insulina. E o tipo II, que é o mais comum (responsável por 90-95% dos casos de diabetes), é uma condição relacionada à desregulação progressiva do metabolismo de glicose, combinado a resistência à insulina periférica e a disfunção de células β -pancreáticas (BLAIR, 2016; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020). O diabetes do tipo II também é caracterizado por uma produção exacerbada de radicais livres e pelo desequilíbrio das defesas antioxidantes.

Em 2019, a prevalência estimada de diabetes foi de 463 milhões de pessoas mundialmente, com uma projeção de mais de 700 milhões de diabéticos em 2045 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). Estima-se que mais de 30% dos pacientes com diabetes tipo II usam medicina alternativa e complementar, derivado em parte do interesse em compostos de origem natural no tratamento dessa doença e à menor presença de efeitos colaterais (DRAGAN et al., 2015).

A resistência à insulina é um evento precedente do diabetes melitus tipo II, (HERDER; RODEN, 2011). Além da resistência à insulina e da secreção prejudicada da insulina, alguns defeitos metabólicos são cruciais para o desenvolvimento da DM2: (1) aumento na secreção de glucagon e resposta reduzida à incretina; (2) expansão do tecido adiposo subcutâneo; (3) hiperadiponectinemia; (4) inflamação do tecido adiposo, e (5) aumento da produção endógena de glicose (MEIER; NAUCK, 2010) (UNGER; SCHERER, 2010).

De acordo com Solayman et al. (2016, pp. 550):

Alimentação excessiva, obesidade, estresse, tabagismo, hipertensão, ingestão de álcool, aumento do cortisol, anormalidade na secreção de hormônios sexuais, inatividade física, fatores genéticos, diabetes gestacional, restrição do crescimento intrauterino, envelhecimento, mudanças no estilo de vida e microbiota intestinal são considerados responsáveis pelo início da doença.

As complicações do diabetes podem ser separadas em duas categorias: microvascular e macrovascular. As complicações microvasculares são devidas a

danos em pequenos vasos sanguíneos e estão relacionadas a danos aos rins (nefropatia), olhos (retinopatia) e nervos (neuropatia). Já as macrovasculares envolvem doenças cardiovasculares como derrames, ataques cardíacos e insuficiência de fluxo sanguíneo para as pernas (BLAIR, 2016).

Tanto o aumento da inflamação sistêmica como o aumento da ativação inflamatória de células vasculares e lesionais foram postuladas para argumentar o processo aterosclerótico simultâneo à diabetes mellitus. Uma das vias de sinalização que se sugeriam ser ativadas em um contexto de DM2 seria a de janus-quinases/sinais de transdução e ativadores da via de transcrição. Essa via é normalmente ativada por intérferons, interleucinas e fatores de crescimento. Recio et al. demonstraram que a administração sistêmica de um supressor celular permeável do peptídeo sinalizador de citocina-1, contendo a região inibitória de quinase, reduziu as medidas de inflamação e aterosclerose em camundongos diabéticos com deficiência da apolipoproteína E. Dessa maneira, puderam sugerir que o bloqueio de janus quinase/sinais de transdução e de ativadores de inflamação mediada por transcrição diminui a formação de lesões (RECIO et al., 2014; KANTER, BORNFELDT, 2016).

4.4 COMPOSTOS FENÓLICOS

Os compostos fenólicos são um grupo de substâncias fitoquímicas que possuem em comum um anel aromático com pelo menos um grupo hidroxila e estruturas que variam de moléculas simples a polímeros complexos (DURAZZO et al., 2019).

4.4.1 CLASSIFICAÇÃO

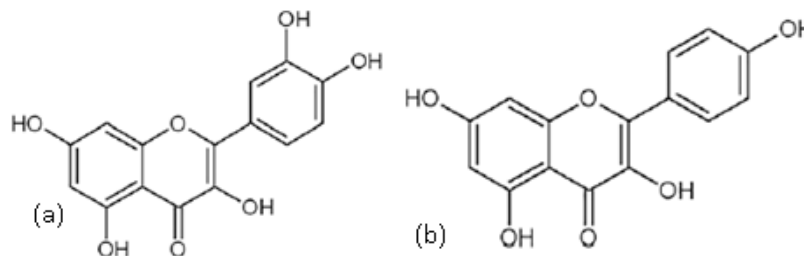
Essas substâncias podem ser classificadas em diversos grupos de acordo com a sua estrutura. Comumente são divididos em flavonoides e não flavonoides, sendo que o grupo dos flavonoides ainda é dividido em outros seis subgrupos incluindo flavonóis, flavanóis, flavanonas, antocianidinas, flavonas e isoflavonas. Já o grupo dos não-flavonoides é constituído por compostos derivados de ácidos cinâmicos e benzoico e também por xantonas, estilbenos, lignanas e taninos (DURAZZO et al., 2019).

4.4.1.1. Flavonoides

Os flavonóides são moléculas com uma estrutura benzopirano fenólica e estão presentes nas plantas predominantemente como glicosídeos. Os flavonoides podem ser divididos em seis subclasses como uma função do tipo heterocíclico envolvido: flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavanonas, antocianidinas e flavanóis (EL GARRAS, 2009).

Os flavonóis são os compostos mais presentes nos alimentos e os principais representantes dessa classe são a quercetina e o kaempferol (Fig. 1). Dentre das fontes ricas deste tipo de compostos encontram-se as cebolas, couve, alho-poró, brócolis e mirtilo (MANACH et al., 2004). Esses compostos se encontram comumente nas formas glicosiladas na natureza, sendo ligados a uma molécula de açúcar, frequentemente glicose ou ramnose, mas outros açúcares também podem estar presentes (por exemplo, galactose, arabinose, e xilose) (EL GARRAS, 2009).

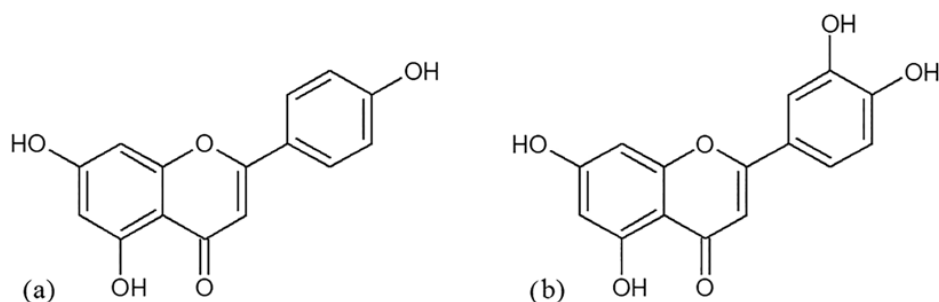
Figura 1 – Estruturas químicas da (a) quercetina e (b) kaempferol.



Fonte: DURAZZO et al. (2019, pp. 4)

Dentre as flavonas, cuja estrutura básica consiste em dois anéis benzênicos ligados a um anel pirano; a luteolina e apigenina (Fig. 2) nas formas glicosiladas, são os principais compostos encontrados nos alimentos da dieta. Exemplos de fontes de alimentos comuns são acerola, damasco, caju, feijão, repolho, dente de leão, aipo, maçã, alcachofra, manga, mamão e cebola (DURAZZO et al., 2019).

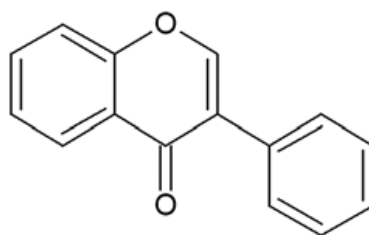
Figura 2– Estruturas químicas da (a) apigenina e (b) luteolina.



Fonte: DURAZZO et al. (2019, pp. 5)

As isoflavonas (Fig. 3) são compostos biologicamente ativos com propriedades estrogênicas, muitas vezes referidas como fitoestrógenos e são quase exclusivamente encontradas em leguminosas, como a soja, podendo estar presentes como agliconas ou glicosídeos, dependendo do preparo da soja para o consumo. Os principais componentes representativos deste subgrupo são genisteína e daidzeína (DURAZZO et al., 2019; EL GARRAS, 2009).

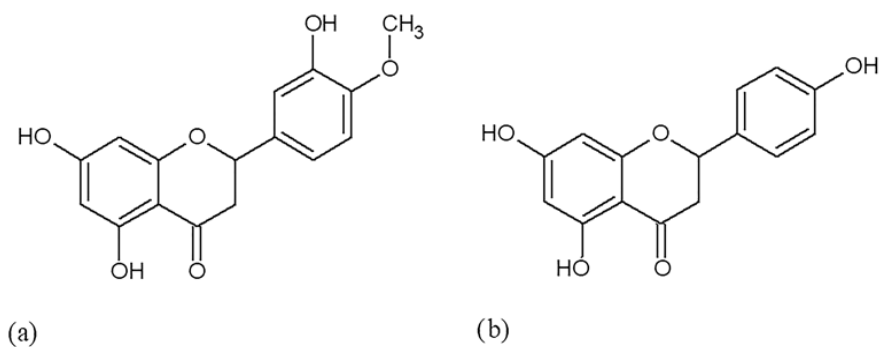
Figura 3 – Estrutura química comum entre as isoflavonas



Fonte: DURAZZO et al. (2019, pp. 6)

Já as flavononas são encontradas em vegetais como o tomate, especiarias como menta e alecrim e frutas como limão, laranja, morango, framboesa e ameixa (DURAZZO et al. 2019). As principais agliconas (formadas da hidrólise das flavononas glicosídicas) são naringenina encontradas em toranja, hesperetina em laranjas e eriodictiol em limões (Fig. 4) (EL GARRAS, 2009). A naringenina é uma das flavononas mais estudadas e é reconhecida pela capacidade de aumentar os níveis circulantes das lipoproteínas de alta densidade, bem como inibir a captação de glicose (ORHAN et al., 2015).

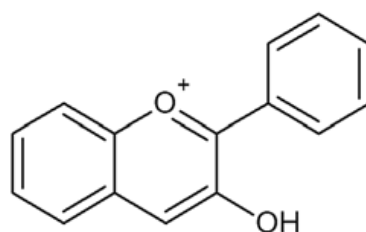
Figura 4 – Estrutura química da (a) naringenina e (b) hesperetina.



Fonte: DURAZZO et al. (2019, pp. 3)

As antocianinas são polifenóis solúveis responsáveis pela coloração de flores e frutas, variando de vermelho a violeta. A estrutura básica de uma antocianina é composta pelo íon flavilium (Fig. 5) e a maioria das antocianinas são aciladas por um ácido orgânico através de ligações ésteres (ZHAO et al., 2017). Os representantes mais comuns dessa subclasse são: cianidina, delphinidina, malvidina, e peonidina que são encontradas em groselha preta, framboesa vermelha, sabugueiro, morango, ameixas, romãs, feijão, repolho e cebola roxa (DURAZZO, et al., 2019).

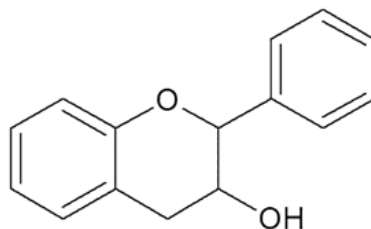
Figura 5 – Estrutura química básica das antocianinas



Fonte: DURAZZO et al. (2019, pp. 3)

Por último, os flavanóis (Fig. 6), que existem tanto em formas monoméricas como as catequinas, tanto em forma polimérica representada pelas proantocianidinas – conformando por sua vez o grupo dos taninos condensados. Catequina e epicatequina são os mais conhecidos e os principais flavanóis de frutas. Os flavanóis podem formar conjugados de ácido gálico, como galato de epicatequina, epigalocatequina e galato de epigalocatequina. Algumas fontes desses bioativos são cacau, uvas e amoras, maçãs, feijão, amêndoa, pistache e vinho tinto (DURAZZO et al., 2019) (EL GARRAS, 2009).

Figura 6 – Estrutura química básica dos flavanóis



Fonte: DURAZZO et al. (2019, pp. 5)

4.4.1.2. Ácidos fenólicos

Ácidos fenólicos são compostos não-flavonoides caracterizado por um grupo carboxila ligado ao anel benzênico e são derivados de dois principais compostos fenólicos: ácido benzoico e ácido cinâmico (DURAZZO et al., 2019).

Os ácidos hidroxicinâmicos são mais comuns do que os ácidos hidroxibenzoicos e consistem principalmente dos ácidos *p*-cumárico, caféico, ferúlico e sinápico. Raramente são encontrados na forma livre em alimentos *in natura* e as formas glicosiladas são derivados de ésteres de ácido quínico, ácido chiquímico e ácido tartárico. Os ácidos caféico e quínico se combinam para formar ácido clorogênico, que é encontrado em muitos tipos de frutas e em altas concentrações no café (EL GARRAS, 2009).

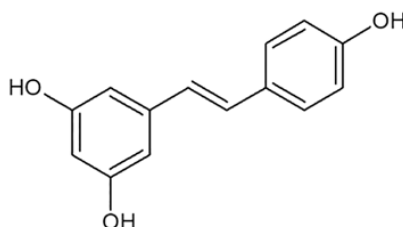
4.4.1.3. Estilbenos, Lignanas e Xantonas

Estilbenos, lignanas e xantonas pertencem ao grupo dos não flavonoides e são compostos com pelo menos dois anéis aromáticos na estrutura (DURAZZO et al. 2019).

Estilbenos são moléculas constituídas basicamente por dois anéis benzênicos ligados por ligação dupla, sendo que o isômero E é o mais comum. O estilbeno mais conhecido e estudado é o resveratrol (Fig. 7) cujas propriedades observadas em estudos clínicos randomizados demonstraram uma redução significativa de peso, índice de massa corporal e massa gorda e aumento significativo da massa magra (TABRIZI ET AL., 2018). Este composto também tem sido associado com a proteção contra estresse oxidativo em doenças comuns relacionadas com a idade (REINISALO, 2015). Estilbenos como o resveratrol são encontrados amplamente em

uvas, amêndoas, feijão, mirtilos, cranberries, amoreiras, ameixa e vinho (DURAZZO et al, 2019).

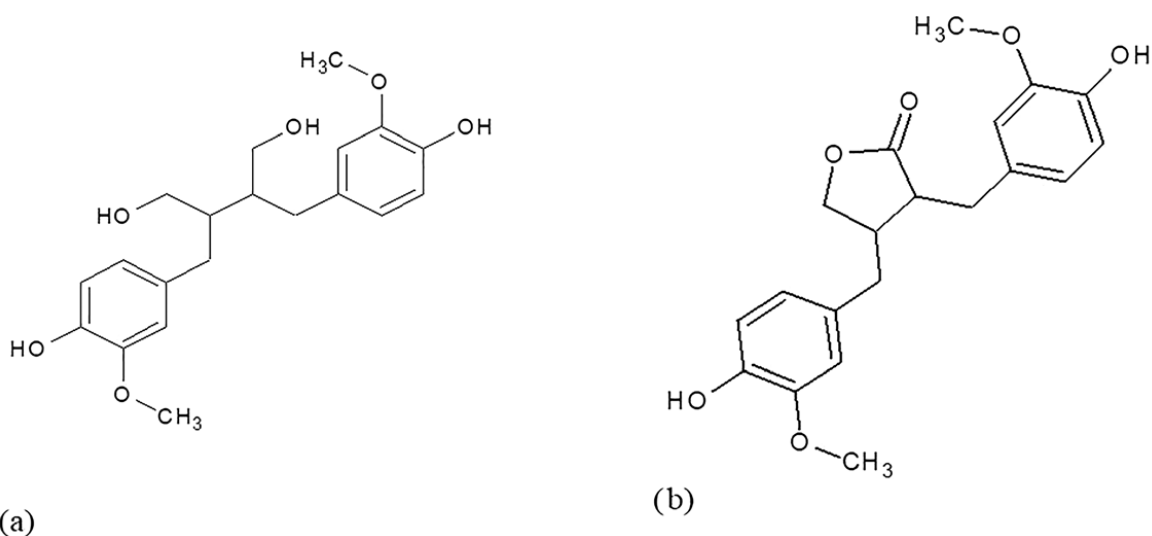
Figura 7 – Estrutura química básica do resveratrol



Fonte: DURAZZO et al. (2019, pp. 7)

Lignanas são compostos difenólicos derivados da via biosintética do ácido chiquímico. A ingestão de lignanas tem sido relacionada à sua possível ação quimiopreventiva e na prevenção de doenças cardiovasculares (ANANDHI SENTHILKUMAR et al., 2018; XIAO et al., 2018). As principais fontes de lignanas da dieta são as sementes oleaginosas (linhaça, soja, e gergelim), cereais inteiros (trigo, aveia, centeio e cevada), legumes, e frutas (especialmente frutas vermelhas). As principais lignanas presentes na natureza e comuns na dieta são secoisolariciresinol, matairesinol, lariciresinol, pinoresinol, medioresinol e siringaresinol (Fig. 8) (DURAZZO et al., 2018).

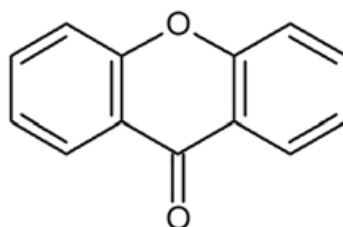
Figura 8 – Estrutura química de duas principais lignanas (a) secoisolariciresinol e (b) matairesinol



Fonte: DURAZZO et al. (2019, pp. 8)

Xantonas são moléculas com estrutura química estável (Fig. 9) que fazem parte de compostos O-heterocíclicos simétricos. As principais fontes naturais de xantonas na dieta são o mangostim e a manga. As xantonas têm sido estudadas recentemente por conta da sua estrutura química que permite a interação com diferentes alvos farmacológicos relacionados à apoptose, ciclo celular e metástase (DURAZZO et al., 2019; GUTIERREZ-OROZCO, 2013). Além disso, sua estrutura tricíclica aromática oferece uma grande variedade de propriedades fisiológicas com um potencial protetor como anticâncer, antibacteriano, anti-inflamatório e anti-diabético (DURAZZO et al., 2019).

Figura 9 – Estrutura química básica das xantonas



Fonte: DURAZZO et al. (2019, pp. 6)

4.4.1.4. Taninos

Os taninos são classificados em dois grandes grupos: taninos hidrolisáveis e não-hidrolisáveis (também chamados de taninos condensados ou proantocianidinas) e se encontram em diversos legumes como feijões, frutas e nozes (DURAZZO et al, 2019; EL GARRAS, 2009). Taninos hidrolisáveis são divididos entre galotaninos e elagitaninos e alguns estudos já demonstraram as atividades biológicas relacionadas aos produtos da hidrólise deste tipo de taninos (DURAZZO et al, 2019). Por outro lado, as proantocianidinas, são oligômeros e polímeros que consistem de mais de 200 monômeros de flavan-3-ol, particularmente importantes devido à sua ampla distribuição em plantas, conformando principalmente a estrutura de cascas e sementes como no caso da uva (EL GARRAS, 2009).

4.5 FRUTAS TROPICAIS

O mundo tropical abriga uma grande variedade de espécies de frutas, sendo que algumas delas foram domesticadas por populações nativas. Essa riqueza de espécies está associada às características geográficas da região tropical incluindo a diversidade de tipos de solos, clima, entre outros fatores, bem como a heterogeneidade da flora. Uma lista de frutas dos trópicos, incluindo América, Ásia, Austrália e África, menciona mais de 2.000 espécies catalogadas (RUFINO et al., 2010).

O Brasil é o décimo maior produtor de frutas tropicais no mundo, com uma produção estimada de 593.429 toneladas no ano de 2018 (FAO, 2019). Um país de proporções continentais, com seus 8,5 milhões km² que ocupam quase a metade da América do Sul e abarcam diferentes zonas climáticas – como o trópico úmido no Norte, o semi-árido no Nordeste e áreas temperadas no Sul –, evidentemente levam a grandes variações ecológicas, formando distintas zonas biogeográficas ou biomas. A variedade de biomas reflete a enorme riqueza da flora e da fauna brasileiras, sendo o Brasil o país que abriga a maior biodiversidade do planeta. Esta abundante variedade de vida – que se traduz em mais de 20% do número total de espécies do planeta terra – eleva o Brasil ao posto da principal nação entre os 17 países com maior biodiversidade (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2021).

Muitas das espécies brasileiras são endêmicas, e algumas possuem uma relevância econômica mundial como o abacaxi, caju, carnaúba, amendoim, e a castanha do Brasil (ou do Pará) (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2021).

4.5.1 Compostos fenólicos bioativos em frutas tropicais

Como previamente descrito, frutos tropicais possuem uma ampla variedade de substâncias fitoquímicas como compostos fenólicos, carotenoides, e fitoesteróis, algumas com atividades antioxidantes. Entre os compostos fenólicos, diferentes classes e concentrações têm sido reportados em frutas tropicais. Em um estudo por Rufino e colaboradores (2010) foram caracterizados extratos de compostos fenólicos e a capacidade antioxidante obtidos de 18 frutas tropicais brasileiras não-tradicionais (Tab. 1). Neste estudo, frutos como a juçara (*Euterpe edulis*) e o puçá-preto (*Mouriri pusa*) apresentaram elevadas concentrações de flavonoides, bem como de

antocianinas junto com o açaí (*Euterpe oleracea*). Contudo, quando avaliado o conteúdo de compostos fenólicos totais, frutas como a acerola (*Malpighia emarginata*) e o camu-camu (*Myrciaria dúbia*) mostraram as maiores concentrações de compostos fenólicos totais, provavelmente associados a outras substâncias inferentes da técnica analítica como vitaminas hidrossolúveis presentes no extrato aquoso obtido dos frutos, principalmente vitamina C.

Tabela 1: Compostos bioativos (mg / 100 g de matéria fresca) de 18 frutas tropicais brasileiras não tradicionais. (Adaptado de RUFINO et al, 2010).

Frutas	Nome científico	Compostos fenólicos totais (mg GAE/100g)	Antocianinas totais	Vitamina C	Flavonoides
Açaí	<i>Euterpe oleracea</i>	454 ± 44,6	111 ± 30,4	84,0 ± 10	91,3 ± 20,6
Acerola	<i>Malpighia emarginata</i>	1063 ± 53,1	18,9 ± 0,9	1357 ± 9,5	9,6 ± 1,4
Bacuri	<i>Platonia insignis</i>	23,8 ± 0,7	0,3 ± 0,2	2,4 ± 0,3	16,9 ± 1,7
Cajá	<i>Spondias mombin</i>	72,0 ± 4,4	-	26,5 ± 0,5	7,1 ± 0,7
Caju	<i>Anacardium occidentale</i>	118 ± 3,7	9,5 ± 4,6	190 ± 5,7	63,8 ± 26,5
Camu-camu	<i>Myrciaria dúbia</i>	1176 ± 14,8	42,2 ± 17,0	1882 ± 43,2	20,1 ± 4,4
Carnaúba	<i>Copernicia prunifera</i>	338 ± 36,4	4,1 ± 0,1	78,1 ± 2,6	66,4 ± 2,3
Gurguri	<i>Mouriri guianensis</i>	549 ± 22,2	3,3 ± 0,2	27,5 ± 0,2	41 ± 1,5
Jaboticaba	<i>Myrciaria cauliflora</i>	440 ± 9,9	58,1 ± 0,9	238 ± 2,2	147 ± 42,5
Jambolão	<i>Syzygium cumini</i>	185 ± 3,8	93,3 ± 3,4	112 ± 5,8	70,9 ± 1,2
Juçara	<i>Euterpe edulis</i>	755 ± 8,3	192 ± 43,2	186 ± 43,3	375 ± 87,6
Mangaba	<i>Hancornia speciosa</i>	169 ± 21,5	0,4 ± 0,11	190 ± 1,91	15 ± 1,1
Murici	<i>Byrsonima dealbata</i>	n.d.	0,5 ± 0,1	148 ± 4,0	13,8 ± 0,5
Murta	<i>Blepharocalyx salicifolius</i>	610 ± 17,7	143 ± 0,5	181 ± 1,8	207 ± 8,2
Puçá-coroa-de-frade	<i>Mouriri elliptica</i>	268 ± 4,8	3,7 ± 0,8	41,1 ± 6,7	17,7 ± 2,0
Puçá-preto	<i>Mouriri pusa</i>	868 ± 51,0	103 ± 21,6	28,9 ± 1,4	143 ± 12,6
Umbu	<i>Spondias tuberosa</i>	90,4 ± 2,2	0,3 ± 0,2	18,4 ± 1,8	6,9 ± 1,7

Uvaia	<i>Eugenia pyriformis</i>	127 ± 3,3	1,13 ± 0,1	39,3 ± 5,2	17,5 ± 1,6
--------------	---------------------------	-----------	------------	------------	------------

^a Valor médio ± desvio padrão; n = 3; n.d = não determinado; GAE = equivalente de ácido gálico.

Fonte: Adaptado de RUFINO et al, 2010, pp. 998).

Um estudo avaliando seis frutos tropicais incluindo banana, lichia, manga, mamão, maracujá e abacaxi, cultivados na região da Ilha da Reunião, localizada no continente africano e banhada pelo oceano Índico, destacou que as quantidades de fitoquímicos variam dependendo da matriz do alimento, sendo os compostos fenólicos as substâncias antioxidantes mais abundantes quando comparados com carotenoides e vitamina C, e presentes em uma maior concentração no maracujá entre os diversos frutos (SEPTEMBRE-MALATERRE et al., 2016).

Entre as subclasses de compostos fenólicos de frutos tropicais, flavonóis do tipo quercetina, kaempferol, rutina, miricetina e isoramnetina têm sido catalogados na maioria de frutas tropicais. Por sua vez, flavan-3-óis (do mesmo grupo dos flavonóis) como epicatequina e catequina têm sido identificados em frutas tropicais ou subtropicais como maqui (*Aristotelia chilensis*), goji (*Lycium barbarum*), camu-camu, jabuticaba, acerola. Em frutos de açaí têm sido identificados compostos fenólicos da subclasse dos flavononóis como orientina, isovitexina, taxifolina e isoorientina, assim como do tipo das flavonas incluindo apigenina, luteolina e seus derivados (CHANG; ALASALVAR; FERREDOON SHAHIDI, 2019).

Na mesma ordem, ácidos fenólicos como ácidos derivados do ácido hidroxicinâmico e derivados do hidroxibenzoico também estão presentes comumente em frutos tropicais. Nesta lista, destacam-se ácidos caféico, clorogênico, cinâmico, *p*-cumárico, ferúlico, gálico, e vanílico (CHANG et al., 2019). O ácido elágico e seu derivados, principalmente na forma de taninos hidrolisáveis como os elagitaninos, são comumente presentes em frutos tropicais da família das Mirtáceas como jabuticaba, cambuci, cagaita e camu-camu (DONADO-PESTANA et al., 2018). Elagitaninos como casuariina, pedunculagina, strictinina e telimagrandina I tem sido identificado em frutos da jabuticaba do tipo Sabará amplamente comercializado no mercado brasileiro de frutos nativos tropicais (RODRIGUES et al., 2021). Em frutos de cambuci (*Campomanesia phaea* (O. Berg.)), um fruto nativo brasileiro originário

da Mata Atlântica, foram identificados elagitaninos como telimagrandina II e pedunculagina (DONADO-PESTANA et al., 2021). O fruto amazônico camu-camu (*Myrciaria dubia*) apresenta elagitaninos do tipo casuariina, castalagina, vescalagina, pedunculagina e tellimagrandina II (ANHÊ et al., 2018; FUJITA et al., 2015).

Por sua vez, procianidinas tais como procianidina A2, B1, dímeros e trímeros, têm sido identificados em frutos tropicais como açaí, acerola e jabuticaba. Da mesma forma, antocianinas como cianidina, delfidina, malvidina e seus derivados tem sido reportados em frutos tropicais (GARZÓN et al., 2017; PACHECO-PALENCIA; DUNCA; TALCOTT, 2009; DA SILVA et al., 2014).

4.6 BIOATIVIDADES DOS COMPOSTOS FENÓLICOS DE FRUTAS TROPICAIS NA OBESIDADE E DIABETES

Evidências clínicas e epidemiológicas sugerem que o consumo regular de frutas e vegetais é um dos fatores que contribui com a prevenção e a redução de risco de doenças crônicas (HUANG et al., LIU, 2003, ROSSI et al., 2010). Estes efeitos biológicos são parcialmente atribuídos à presença de compostos fenólicos que auxiliam na proteção celular contra o estresse oxidativo reduzindo o risco de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, obesidade, diabetes e câncer (BASTIANETTO; QUIRION, 2008; KOH; MITCHELL, 2008). No entanto, os compostos fenólicos podem ter diversas propriedades biológicas pleiotrópicas, apesar deles serem amplamente conhecidos como antioxidantes protegendo contra o dano oxidativo (GORLACH; FICHNA; LEWANDOWSKA, 2015).

A inflamação crônica associada à obesidade é capaz de induzir a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS, *reactive oxygen species*), e os compostos fenólicos podem oferecer uma alternativa coadjuvante de benefícios para a saúde pela sua habilidade de agir com antioxidantes e supressores do oxigênio molecular singleto inibindo, portanto, os efeitos destrutivos de ROS e a inflamação característica no desenvolvimento de obesidade (WANG et al., 2014). Além dessas atividades antioxidantes, evidências sugerem que os compostos fenólicos e seus metabólitos exercem efeitos modulatórios nas células através de ações seletivas sobre diferentes componentes da cascata de sinalização intracelular que é vital para

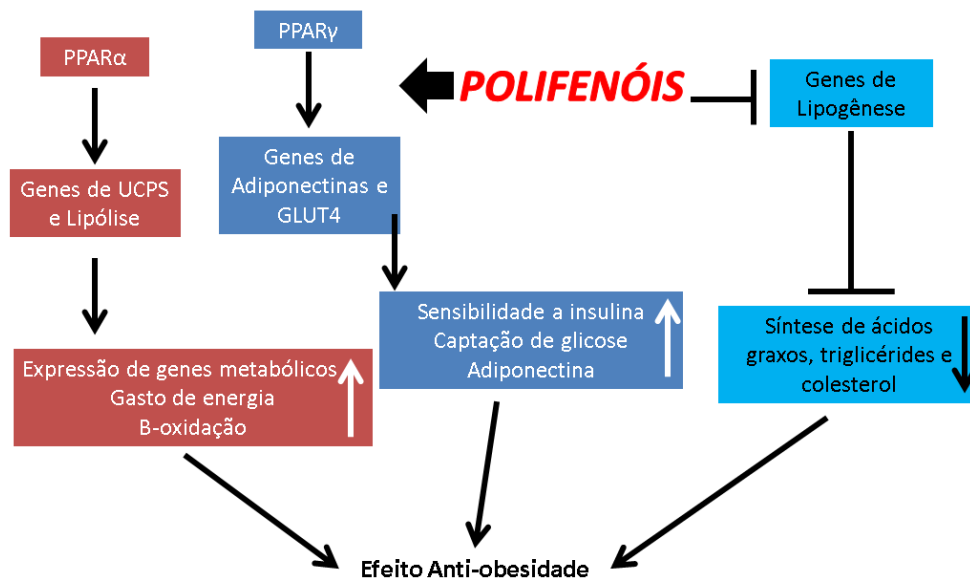
as diferentes funções celulares como crescimento, proliferação e apoptose (CROZIER, JAGANATH, CLIFFORD, 2009). Neste contexto, tem sido relatada que o consumo de regular de alimentos ricos em compostos fenólicos na dieta pode reduzir o risco de obesidade e diabetes.

4.6.1 AÇÃO DOS COMPOSTOS FENÓLICOS DE FRUTAS TROPICAIS NA OBESIDADE

Inúmeros estudos *in vivo*, principalmente com modelos murinos, têm demonstrado que a suplementação de extratos de compostos fenólicos é uma estratégia nutricional potencialmente viável para a prevenção e a redução do risco da obesidade. A pesquisa científica também tem se concentrado na experimentação clínica, estudando a ação biológica de polifenóis individuais e/ou misturas polifenólicas em indivíduos com sobrepeso ou obesidade (BOCCELINO; D'ANGELO, 2020).

Estudos laboratoriais com animais indicam que os principais efeitos anti-obesidade das dietas ricas em polifenóis podem ser atribuídas à capacidade dos polifenóis de interagir, direta ou indiretamente, com vias moleculares dos tecidos adiposos (pré-adipócitos, células-tronco adiposas, células dos tecidos adiposos branco e marrom, e células do sistema imunológico) (WANG et al., 2014). Os mecanismos envolvidos nos efeitos anti-obesidade onde há influência dos compostos fenólicos são: a ativação de processos de β -oxidação de ácidos graxos, indução de saciedade, estimulação de gasto energético, inibição da diferenciação de adipócitos, promoção de apoptose de adipócitos, aumento da lipólise e atenuação dos distúrbios do metabolismo lipídico (Fig.10) (BOCCELINO; D'ANGELO, 2020).

Figura 10 – Alguns efeitos anti-obesidade de compostos fenólicos



Fonte: Adaptado de BOCELLINO, D'ANGELO (2020, pp. 15).

Dentre dos frutos tropicais brasileiros mais estudados em alterações metabólicas associados com obesidade, a jabuticaba tem demonstrado que os extratos ricos em compostos fenólicos obtidos do fruto possuem propriedades hipoglicemiantes, mas também atuam na prevenção de dislipidemia e do ganho excessivo de peso, bem como no estresse oxidativo em modelos animais de obesidade (MOURA et al., 2018; ALEZANDRO; GRANATO; GENOVESE; 2013).

Rodrigues e equipe corroboraram que os compostos fenólicos de jabuticaba administrados por gavagem, diminuíram o peso corporal em camundongos alimentados com dietas hiperlipídicas quando comparado com animais recebendo água como controle. Os efeitos anti-obesogênicos do extrato rico em fenólicos demonstraram ser independentes da ingestão calórica, que foi semelhante entre os grupos recebendo ou não os extratos, e sugeriu que o ganho de peso reduzido nos camundongos recebendo os extratos de jabuticaba não foi causado pela redução do apetite ou a menor ingestão de energia. Na mesma ordem, os extratos de jabuticaba evitaram a adiposidade excessiva, conforme evidenciado pelo menor acúmulo de gorduras inguinal, retroperitoneal e epididimal nos animais (RODRIGUES et al., 2021).

Uma observação importante dos extratos de jabuticaba ricos em antocianinas como cianidina e delphinidina, além de derivados de ácido elágico (principalmente elagitaninos), foi o fato deles reduzirem a endotoxemia (a presença de endotoxinas no sangue, principalmente lipopolisacarídeos), responsável por promover resistência insulínica. Estes efeitos foram associados a uma atenuação do status inflamatório intestinal no cólon dos animais obesos pela *down*-regulação de mediadores inflamatórios como TNF- α , TLR-4 e NF- κ B (RODRIGUES et al., 2021).

A manga é uma das frutas tropicais mais reconhecidas e de relevância econômica no comércio mundial. Originária de países do sul e sudeste asiático, a manga provê uma importante fonte de compostos bioativos entre os quais se destacam compostos fenólicos como mangiferina, ácido gálico e quercetina (USDA, 2021). Um estudo clínico realizado com indivíduos obesos (com um índice de massa corporal variando entre 30 e 45 kg/m²) avaliou a suplementação de polpa de manga liofilizada por 12 semanas em medições antropométricas, parâmetros bioquímicos e composição corporal. Os participantes do estudo foram orientados a consumir uma quantidade de 10 g de polpa liofilizada (equivalente a 100g de manga fresca) por dia durante 12 semanas. Também foi requerido que mantivessem hábitos de alimentação e estilos de vida normais que não alterassem significativamente o impacto do estudo (EVANS et al., 2014).

Neste estudo, a avaliação dos parâmetros bioquímicos demonstrou que a suplementação de manga reduziu os níveis de glicose no sangue nos indivíduos obesos, o que é de extrema importância visto que essa população apresenta risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes na condição de obesidade. Apesar destes resultados promissórios, o estudo não observou uma redução significativa do peso corporal nos sujeitos de pesquisa, o que pode sugerir que a suplementação de manga atue na homeostase glicêmica independentemente das alterações do peso corporal ou da gordura corporal (EVANS et al., 2014). Em um estudo com camundongos conduzido pelo mesmo grupo de pesquisa foi observado uma redução do peso corporal dos animais alimentados com dietas hiperlipídicas (LUCAS et al., 2011). Estas discrepâncias podem derivar da necessidade de um maior tempo da suplementação que possa induzir um efeito biológico significativo na composição corporal em ensaios clínicos, ou provavelmente a suplementação seja mais eficaz

em prevenir o aumento de gordura corporal (como abordado no estudo com animais), mas não em reduzir a gordura uma vez que ela se acumulou no corpo (EVANS et al., 2014).

Outro fruto tropical brasileiro originário do bioma Cerrado é a cagaita, um fruto comestível, esférico e de coloração amarela-alaranjada com um sabor adocicado e levemente adstringente, muito usado em preparações regionais como geleias, sorvetes, licores e sucos. Além disso, polpa e folhas são utilizadas em preparações medicinais por comunidades locais para tratamento de diarreias, diabetes e icterícia (CARDOSO et al., 2011; LIMA et al., 2010).

Em um estudo *in vivo* com camundongos C57BL6 foi demonstrado que a administração diária de um extrato rico em fenólicos da fruta cagaita (elaginatinos, proantocianidinas, ácido elágico, quercetina e kaempferol) protegeram parcialmente os animais das alterações metabólicas associadas à obesidade induzida pela ingestão de dieta hipercalóricas (DONADO-PESTANA; BELCHIOR, GENOVESE, 2015).

Os principais resultados desta pesquisa demonstraram que o peso corporal dos animais foi reduzido significativamente naqueles do grupo que recebeu a maior dose de compostos fenólicos (14 mg equivalente em ácido gálico/kg de peso corporal) no final do período experimental de oito semanas. Buscando possíveis razões para a redução do peso corporal e da adiposidade, foram medidos os lipídios fecais após a administração dos compostos fenólicos e detectou-se que a excreção lipídica foi maior nos grupos alimentados com a dieta HF/HS recebendo o extrato rico em fenólicos, quando considerado os níveis excretados de triglicerídeos fecais, mas não de lipídeos totais ou colesterol (DONADO-PESTANA; BELCHIOR, GENOVESE, 2015).

Em modelos animais de obesidade já induzida, os compostos fenólicos de cagaita não demonstraram eficácia em reverter o ganho de peso corporal e adiposidade em camundongos obesos, contudo os extratos atenuaram o quadro inflamatório hepático bem como a dislipidemia característica da condição de obesidade (DONADO-PESTANA et al., 2018).

A ameixa de Davidson (*Davidson pruriens*) é uma fruta tropical nativa da Austrália, com uma textura mais firme e um tamanho maior do que outras ameixas comuns. Esta fruta contém compostos fenólicos da subclasse das antocianinas como cianidina, delphinidina, peonidina, pelargonidina e malvidina, bem como flavonoides incluindo quercetina e derivados como rutina (KONCZAK ET AL., 2009; NETZEL ET AL., 2007). Em um estudo com ratos Wistar com sintomas de síndrome metabólica induzida pelo consumo de dietas altas em carboidratos e lipídeos, a suplementação da dieta com polpa liofilizada da ameixa de Davidson (25 g/kg de dieta equivalente a uma dose aproximada de 8 mg de antocianinas/kg de peso corporal/dia) durante oito semanas, promoveu o aumento do gasto energético e atenuou dislipidemia ao reduzir os níveis circulantes de triglicerídeos e ácidos graxos livres sugerindo uma estimulação dos processos de lipólise e β -oxidação de ácidos graxos. Estes efeitos se traduziram em um menor acúmulo de gorduras viscerais nos animais, menor hipertrofia adipócita e diminuição da infiltração de células inflamatórias. Em adição, a suplementação com ameixa de Davidson na dieta favoreceu a modulação da microbiota intestinal reduzindo a população de *Clostridiaceae* spp. e aumento da população de *Akkermansia muciniphila* (JOHN et al., 2019).

4.6.2 AÇÃO DOS COMPOSTOS FENÓLICOS DE FRUTAS TROPICAIS NO DIABETES TIPO II

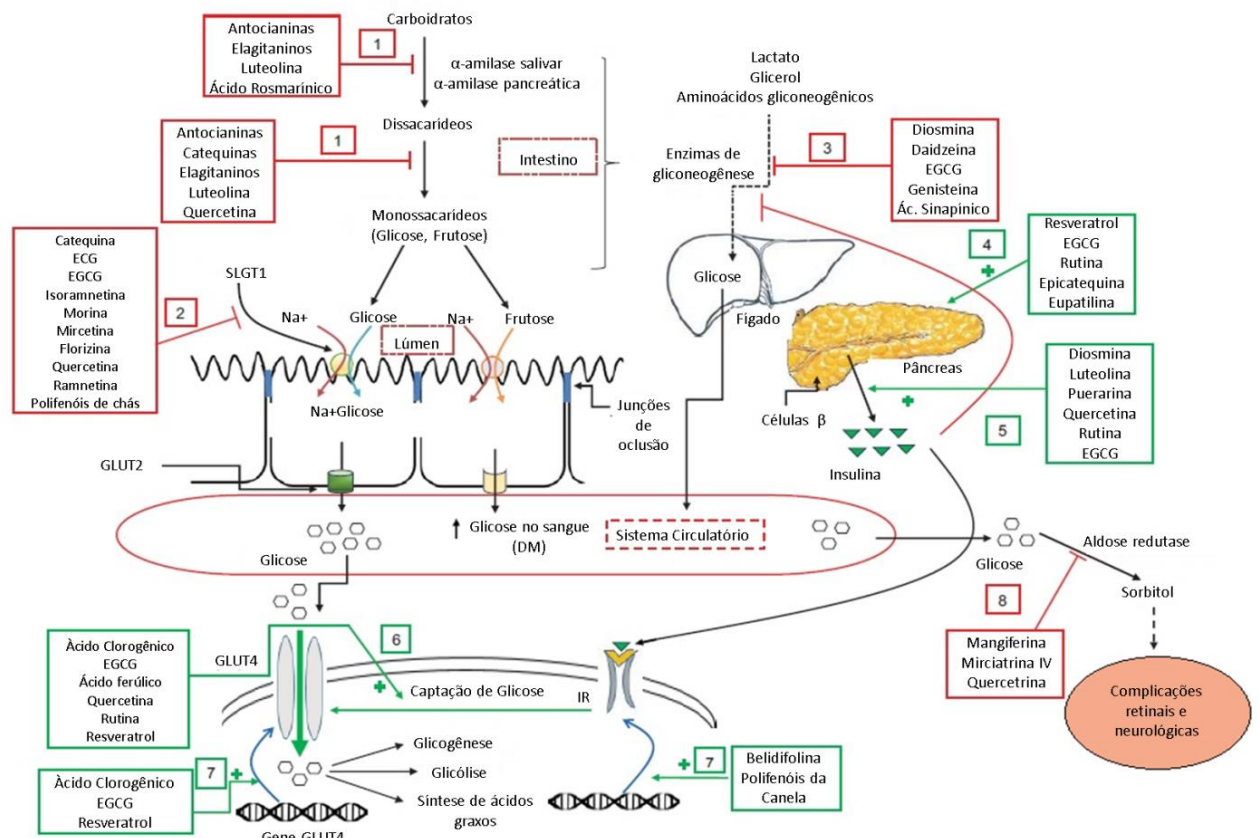
Os compostos fenólicos podem exercer propriedades biológicas com efeitos antidiabéticos (DRAGAN et al., 2015), modulando o metabolismo de carboidratos por diversos mecanismos incluindo a diminuição da digestão de carboidratos ao inibir as atividades de α -amilase e α -glicosidase salivar e pancreática no trato gastrointestinal e pela inibição da absorção de glicose, ou por estimular a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas. Além disso, os polifenóis podem suprimir a liberação de glicose pelo fígado e aumentar a captação de glicose periférica por tecidos através da modulação de sinalização intracelular (KIM; KEOGH; CLIFTON, 2016).

Os compostos fenólicos das frutas podem desempenhar um papel importante na proteção contra os desarranjos na homeostase da glicose associados com diabetes e síndrome metabólica (CHERNIACK, 2011). Em uma revisão, Solayman e colaboradores reuniram e discutiram o potencial dos compostos fenólicos exercendo

seus efeitos em vários mecanismos patogênicos do diabetes (Fig. 11); pode-se esperar que frutas tropicais sejam uma fonte emergente de descoberta e desenvolvimento de alternativas coadjuvantes antidiabéticas (SOLAYMAN et al. 2016).

Figura 11 – Potenciais efeitos de compostos fenólicos como alternativas antidiabéticas

(1) Inibição de alfa-amilase e alfa-glucosidase por antocianina, elagitanino, luteolina, ácido rosmarínico e quercetina; (2) Inibição de SGLT1 por catequina, ECG, EGCG, isoramnetina, morina, mircetina, floridzina, quercetina, ramnetina e polifenóis do chá; (3) Inibição de enzimas gluconeogênicas por diosmina, daidzeína, EGCG e ácido sinapínico; (4) Proteção de células por resveratrol, EGCG, rutina, epicatequina e eupatilina; (5) Aumento da secreção de insulina por diosmina, luteolina, puerarina, quercetina, EGCG e rutina; (6) Aumento da captação de glicose através do GLUT4 por ácido clorogênico, EGCG, ácido ferúlico, quercetina, rutina e resveratrol; (7) Aumento da expressão de GLUT4 e IR por ácido clorogênico, EGCG, resveratrol e belidifolina e polifenóis da canela; (8) Bloqueio da atividade da enzima aldose redutase pela mangiferina, mirciatrina IV e quercitrina.



Fonte: Adaptado de SOYLAMAN et al. (2020, pp. 551)

O papel das enzimas α -amilase e α -glicosidase na digestão de carboidratos solúveis e no metabolismo de glicose já é bem conhecido e a inibição dessas enzimas é uma estratégia que auxilia a reduzir os níveis de glicose pós-prandial no sangue (ANHÊ et al., 2013). Em um estudo *in vitro* realizado por Fujita e colegas, as atividades inibitórias sobre essas enzimas digestivas foram investigadas através do uso de extratos aquosos de camu-camu (*Myrciaria dubia* Mc. Vaugh), um fruto tropical Amazônico. O estudo avaliou amostras de camu-camu de dois estados brasileiros, Amazonas e São Paulo, e observou diferentes correlações entre os teores de compostos fenólicos e a capacidade de inibir as enzimas digestivas.

Nos extratos de camu-camu amazonenses, a inibição de α -amilase apresentou uma forte correlação significativa com todos os compostos fenólicos identificados. Entretanto, os pós de frutas paulistas apresentaram uma moderada correlação, excetuando mircetina (Tabela 2). Essas variações devem ter ocorrido devido às diferentes concentrações desses compostos presentes em ambos os pós, podendo ter afetado a inibição da enzima e o sinergismo entre eles, de forma diferente. A inibição de α -glicosidase teve uma correlação significativa com os

elagitaninos e o ácido elágico em ambos os pós. Por sua vez, o ácido serínico apresentou maior correlação para as frutas de São Paulo em detrimento às do Amazonas (Tabela 2) (FUJITA et al., 2015).

Tabela 2: Coeficiente de correlação de Pearson entre compostos fenólicos de camu-camu e inibição enzimática ($p < 0,05$).

Coeficiente de correlação de Pearson	Fruta do Amazonas	Fruta de São Paulo
Casuarictina × α -amilase	0.969	0.711
Ácido elágico × α -amilase	0.965	0.728
Ácido serínico × α -amilase	0.818	0.823
Mircetina × α -amilase	0.921	0.520
Casuarictina × α -glicosidase	0.675	0.708
Ácido elágico × α -glicosidase	0.697	0.715
Ácido serínico × α -glicosidase	0.570	0.834
Mircetina × α -glicosidase	0.679	0.491

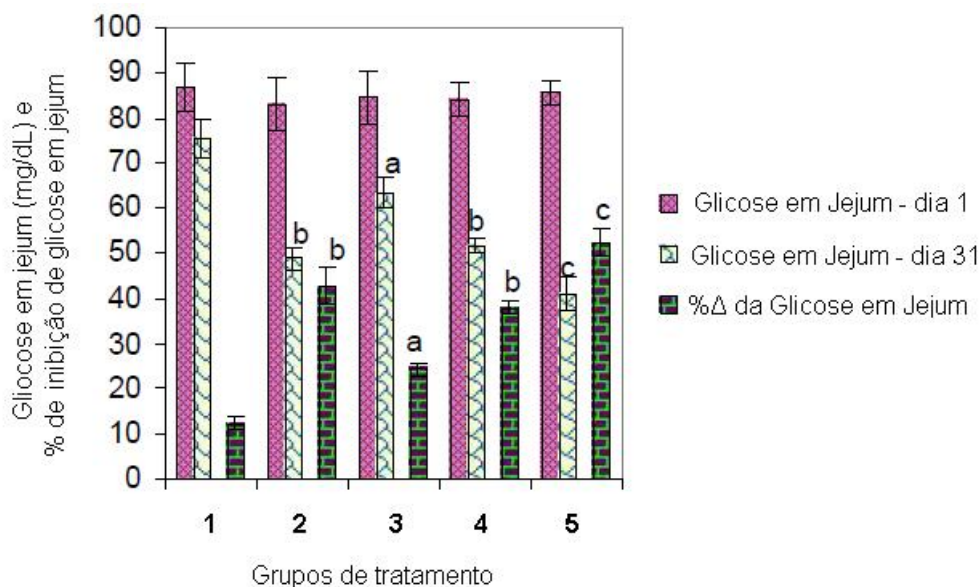
Fonte: Adaptado de FUJITA et al (2015).

Em um estudo realizado com o fruto do cambuci foram investigados os efeitos dos extratos fenólicos do fruto sobre a hiperglicemia, resistência à insulina e inflamação crônica periférica de camundongos alimentados com dietas hipercalóricas (DONADO-PESTANA et al, 2015). Os camundongos foram divididos em quatro grupos: 1) um grupo alimentado com ração com pouca gordura que recebeu uma administração diária de água por gavagem; 2) um grupo alimentado com dieta hipercalórica que recebeu diariamente administração de água por gavagem; 3) um grupo alimentado com a dieta hipercalórica que recebeu uma administração diária de extrato rico em fenólicos de cambuci por gavagem (18mg equivalente em ácido gálico/kg de massa corporal); e 4) um grupo alimentado com a dieta hipercalórica recebendo administração diária de extratos de cambuci por gavagem (32 mg equivalente em ácido gálico/kg de massa corporal). Neste estudo foi demonstrado que compostos fenólicos do cambuci tiveram um papel protetor contra os desarranjos na homeostase de glicose, aumentando a tolerância à glicose, reduzindo a hiperglicemia de jejum e a insulinemia (DONADO-PESTANA et al, 2015).

O mamão (*Carica papaya*) é uma fruta popular amplamente comercializada com uma produção concentrada nas regiões tropicais e subtropicais. De acordo com a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO), mais de 6,8 milhões de toneladas da fruta são produzidas no mundo anualmente. As Américas Central e do Sul, principalmente o Brasil, são responsáveis por 47% da produção de frutas, produzidas o ano todo, sendo uma importante fonte de nutrientes com baixo custo e grande disponibilidade no mercado (SANTANA et al., 2019). O mamão tem uma composição diversa em compostos bioativos que são usadas como estratégias alternativas no tratamento de várias doenças ao redor do mundo por populações locais.

A avaliação dos potenciais hipoglicêmico, hipolipidêmico e cardioprotetivo de extratos obtidos da semente do mamão, ricos em taninos e antocianosídeos, foi realizada em um estudo com ratos Wistar, em que foi administrado por gavagem o extrato aquoso de sementes de mamão (CPE). Os ratos tiveram livre acesso à alimentação e água e foram divididos em 5 grupos, que recebiam após jejum de 12-14 horas: (1) 10 ml/kg/dia de água destilada; (2) 0.1 mg/kg/dia de glibenclamida (agente antidiabético); (3) 100 mg/kg/dia; (4) 200 mg/kg/dia e (5) 400 mg/kg/dia do extrato por 30 dias (ADENEYE, OLAGUNJU, 2009). Os resultados demonstraram que o tratamento oral de ratos com glibenclamida e doses orais graduadas de CPE causou significativas e progressivas reduções nos níveis de glicose circulante nos ratos. A redução da glicemia em jejum obtidas com as concentrações de 200mg / kg / dia de extrato (Grupo 4, na Figura 12) foram comparáveis à dose de 0,1 mg / kg / dia de glibenclamida (Grupo 2) (ADENEYE, OLAGUNJU, 2009).

Figura 12 - Efeitos de água (Grupo 1); 0,1 mg / kg / dia de glibenclamida (Grupo 2), 100 mg (Grupo 3), 200 mg (Grupo 4) e 400 mg (Grupo 5) de extratos de semente de mamão / kg / dia na concentração (mg/dL) e variação (% Δ) de glicemia em jejum de ratos Wistar nos dias 1 e 31 do experimento.



Fonte: Adaptado de ADENEYE, OLAGUNJU (pp. 5, 2009).

A banana (*Musa sp.*) é uma das frutas tropicais mais cultivadas do mundo. Em todo o mundo mais de 1000 variedades de bananas são produzidas sendo que a mais comercializada é a *Musa Cavendish* (cerca de 45% do mercado global de banana) devido à sua alta produção por hectare e sua menor tendência a danos causados por mudanças ambientais (FAO, 2021). A espécie *Musa paradisiaca* é cultivada principalmente nas partes tropicais do sul da Ásia e a inflorescências da banana é usada como vegetal na parte sul da Ásia, especialmente no sul da Índia, Malásia, Taiwan e Srilanka, e em alguns dos países africanos. É usado tradicionalmente para o tratamento de disenteria, menorrágia e diabetes (IMAM, AKTER, 2011).

Estudos sugerem que a inflorescência de banana é uma potencial fonte de fitoquímicos com potencial antidiabético. Arun e grupo avaliaram o potencial antidiabético de extratos obtidos da inflorescência de *Musa paradisiaca*, explorando os mecanismos da capacidade de adsorção de glicose pela inibição das enzimas de digestão de carboidratos (α -glicosidase e α -amilase), as propriedades antioxidantes e capacidade de captação de glicose (ARUN et al, 2017).

Nos extratos da banana foram identificados compostos fenólicos como ácido gálico, elágico, clorogênico, caféico, assim como quercetina, kaempferol e apigenina. Os extratos exibiram capacidade inibitória das enzimas digestivas em

ensaio *in vitro*, aumentaram a absorção de glicose e diminuíram o estresse oxidativo induzido por peróxido de hidrogênio em linhas celulares L6 em uma relação dose-dependente. Em adição, os extratos mostraram uma atenuação na oxidação de colesterol LDL e na inibição da enzima conversora de angiotensina, demonstrando um potencial de proteção cardiovascular, co-morbidades frequentemente presentes em diabetes associados à obesidade no cluster patológico de síndrome metabólica (ARUN et al, 2017).

5. DISCUSSÃO

Frutos são componentes importantes da dieta humana contendo compostos bioativos benéficos para a saúde. Diversas frutas nativas espalhadas geograficamente no mundo tropical são uma potencial fonte de compostos bioativos e, em alguns casos, são usadas em terapias tradicionais por populações locais para o tratamento de problemas de saúde incluindo diabetes, gastrointestinais, icterícia, etc. (DEVALARAJA; JAIN; YADAVBABIO, 2011). No entanto, muitos destes frutos tropicais e o potencial de seus compostos fenólicos são desconhecidos para a comunidade global. A maioria da pesquisa básica e clínica dos benefícios de compostos fenólicos é conduzida em países não tropicais com frutos reconhecidos e amplamente comercializadas como *berries*, maçã, pera, entre outras. Assim sendo, é de extrema importância que a comunidade científica global direcione também o estudo do potencial de frutas nativas tropicais e seus constituintes como alternativas promissórias coadjuvantes na prevenção e a redução do risco de obesidade e diabetes, bem como outras doenças.

As análises dos estudos, predominantemente estudos pré-clínicos usando modelos murinos, demonstraram que os compostos fenólicos de frutas tropicais exercem efeitos protetivos contra o desenvolvimento de obesidade induzida por dietas hipercalóricas. Os dados encontrados revelaram que extratos obtidos de frutas tropicais contém uma diversidade de compostos fenólicos já descritos e catalogados em outras frutas ou outras matrizes alimentares, porém com divergências qualitativas e quantitativas da qualidade do perfil fenólico, possivelmente atribuído às características próprias do ambiente em que se desenvolvem.

Um acúmulo de estudos feitos nos últimos anos com jabuticaba, um fruto nativo brasileiro, tem demonstrado que os compostos fenólicos presentes no fruto integral (polpa, sementes, casca) como elagitaninos, antocianinas, proantocianidinas e ácido elágico, exercem efeitos anti-inflamatórios na condição de obesidade agindo em locais chaves da inflamação como intestino e fígado, e demonstraram a capacidade de prevenir o ganho de peso corporal e adiposidade, bem como em proteger contra dislipidemia e resistência à insulina.

Na mesma ordem, outro fruto brasileiro, o camu-camu, tem sido destacado como uma rica fonte de compostos fenólicos bioativos bem como de outros constituintes como vitaminas hidrossolúveis, principalmente vitamina C, fazendo-o um fruto abundante em termos de constituintes potencialmente saudáveis. Embora seja de origem Amazônica, sua emergente aceitação em mercados da indústria de polpas e alimentos processados tem fomentado sua produção em outras regiões do país. Assim sendo, estudos feitos visando à comparação entre frutos de camu-camu colhidos de diferentes regiões brasileiras demonstraram notáveis variações nas concentrações de compostos fenólicos, embora ambos os tipos de frutos tenham apresentado uma capacidade inibitória de enzimas digestivas em ensaios *in vitro* e, conseqüentemente, uma possível atividade anti-diabetes. Essa linha comparativa do estudo, facilita a adoção de estratégias focadas no manejo de cultivo e a manipulação de espécies em regiões não originárias, para se obter um melhor desenvolvimento agrônomo e um o maior valor nutricional e bioativo. Um abrangente estudo *in vivo*, demonstrou que o extrato obtido de camu-camu foi capaz de prevenir obesidade e síndrome metabólica em camundongos aumentando o gasto energético, regulando processos lipolíticos e de β -oxidação, e inibindo lipogênese. Em adição, estes extratos preveniram a endotoxemia metabólica e modularam benéficamente a microbiota intestinal dos animais.

Às essas frutas tropicais de alto valor nutricional e bioativo, atribuiu-se o termo “superfrutas”, visando sua popularidade e atenção nos últimos anos principalmente com uma estratégia de marketing para promover os benefícios para a saúde dessas frutas exóticas desconhecidas pela população geral e com potenciais mercados nacionais e internacionais.

Para a contínua promoção e incentivo de frutos tropicais como fonte de compostos fenólicos com efeitos promissores na saúde, a estratégia de implementação de alegações nutricionais e alegações de redução de risco de doenças, conforme a legislação permite, nas embalagens de alimentos compostos pelas “superfrutas” pode trazer grandes benefícios e resultados. Outra abordagem relevante nesse aspecto é a identificação dos usos de subprodutos dessas frutas como matéria-prima para o desenvolvimento de alimentos funcionais e nutracêuticos, popularizando o consumo com a intenção de melhorar a qualidade de

vida e prevenir doenças e, ainda, auxiliar na gestão de resíduos da indústria de alimentos.

No geral, os resultados demonstram que muitos compostos bioativos (incluindo os fenólicos) das frutas tropicais e exóticas ainda precisam ser totalmente identificados e caracterizados assim como são necessários outros estudos de pesquisa básica e clínica de grande escala que possam determinar os regimes dietéticos ideais para se atingir os efeitos benéficos para a saúde demonstrados em células e modelos animais.

Além da necessidade dos estudos avaliarem as doses e biodisponibilidade dos compostos de frutas, é importante que sejam levados em consideração fatores como etnia, genética e estilos de vida na concepção dos ensaios para confirmarem ainda mais os benefícios anti-obesidades e anti-diabéticos desses polifenóis e alimentos ricos nesses compostos bioativos. Os componentes de frutas tropicais são alvos promissores para a comunidade científica identificar e desenvolver novos compostos anti-diabéticos e anti-obesidades como coadjuvantes na prevenção dessas doenças potencialmente fatais.

6. CONCLUSÃO

As frutas tropicais contemplam mais de 800 espécies catalogadas sendo que somente uma pequena parte é comercializada e consumida. No Brasil, há diversos exemplares de espécies de frutas tropicais nativas, geralmente muito utilizadas pelas populações regionais na preparação de pratos típicos e até como medicina tradicional no tratamento de doenças.

A pesquisa relacionada neste trabalho demonstrou o potencial destas frutas principalmente por sua composição em quantidade e diversidade de compostos fenólicos com propriedades antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora e anticâncer. Contudo, uma extensa lista de estudos com compostos fenólicos de frutos na procura do entendimento das suas bioatividades é focada e frutas clima temperado, e o potencial benéfico à saúde das frutas tropicais é pouco explorado, principalmente na elucidação de mecanismos diretamente relacionados com as propriedades biológicas dos compostos fenólicos, bem como na avaliação de sua biodisponibilidade e/ou de biomarcadores de consumo e formação de metabólitos; elementos que são limitantes quando analisada a literatura relacionada neste trabalho.

Este trabalho de conclusão de curso reuniu estudos realizados com extratos de determinadas frutas tropicais ricas em compostos fenólicos, evidenciando o papel benéfico, preventivo e de tratamento em estágios de doenças crônicas como diabetes e obesidade. Há uma grande quantidade de estudos com intervenção na dieta disponíveis na literatura que demonstram a ação de polifenóis no manejo de doenças, sejam eles realizados com o consumo do alimento, extrato rico em fenólicos ou compostos isolados. Porém são necessários mais estudos para elucidar os mecanismos de ação dos metabólitos em diferentes modelos, principalmente na pesquisa clínica, que considere as variações interindividuais da metabolização dos compostos fenólicos, assim como entender os mecanismos moleculares envolvidos nos efeitos observados, demonstrando uma relação de dose-resposta.

Este campo de pesquisa pode fortalecer ainda mais a hipótese de que os compostos fenólicos de frutos tropicais, na forma de alimento ou de nutracêuticos, podem ser uma abordagem promissora como terapia coadjuvante na prevenção de doenças crônicas, como a diabetes e a obesidade e suas complicações associadas.

7. BIBLIOGRAFIA

ADA, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes. Disponível em: <https://www.diabetes.org/diabetes>. Acesso em 07 Out 2020.

ADENEYE, A. A.; OLAGUNJU, J. A.; Preliminary hypoglycemic and hypolipidemic activities of the aqueous seed extract of *Carica papaya* Linn. in Wistar rats. **Biology and Medicine**, v. 1, n. 1, pp. 1-10, 2009.

AHN, H.; CHO, H.; CHO, Y. Comparison of antioxidant effect and phenolic compounds in tropical fruits. **SN Applied Sciences**, v. 2, n. 1120, 2020.

ALEZANDRO, M. R., GRANATO, D., GENOVESE, M. I. Jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba* (Vell.) Berg), a Brazilian grape-like fruit, improves plasma lipid profile in streptozotocin-mediated oxidative stress in diabetic rats. **Food Research International**, v. 54, n. 1, pp. 650–659, 2013

ANANDHI SENTHILKUMAR, H.; FATA, J. E.; KENNELLY, E. J. Phytoestrogens: The current state of research emphasizing breast pathophysiology. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 9, pp. 1707–1719, 2018.

ANHÊ, F. F., DESJARDINS, Y., PILON, G., DUDONNÉ, S., GENOVESE, M. I., LAJOLO, F. M., MARETTE, A. Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review. **Pharma Nutrition**, v. 1, n. 4, pp. 105–114, 2013

ANHÊ F.F.; NACHBAR, R.T.; VARIN, T. V. TROTTIER, J.; DUDONNÉ, S.; BARZ, M. L.; FEUTRY, P.; PILON, G.; BARBIER, O.; DESJARDINS, Y.; ROY, D.; MARETTE, A. Treatment with camu camu (*Myrciaria dubia*) prevents obesity by altering the gut microbiota and increasing energy expenditure in diet-induced obese mice. **Gut**, n. 68 pp. 453-464, 2019.

APOVIAN, C. M. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden. **The American Journal of Managed Care**, v. 22, n. 7, pp. S176-S185, 2016.

APOVIAN, C. M.; ARONNE, L.J.; BESSESEN, D.H.; MCDONNELL, M.E.; MURAD, M.H.; PAGOTTO, U.; RYAN, D.H.; STILL, C.D.; Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. Endocrine Society. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 2, pp. 342-362, 2015.

ARUN, K. B., THOMAS, S., RESHMITHA, T.R., AKHIL, G.C., NISHA, P. Dietary fibre and phenolic-rich extracts from *Musa paradisiaca* inflorescence ameliorates type 2 diabetes and associated cardiovascular risks. **Journal of Functional Foods**, v. 31, pp. 198-207, 2017.

BASTIANETTO, S.; QUIRION, R. Phytochemicals and the aging brain. In: MESKIN, M.S.; BIDLACK, W.R.; RANDOLPH, R.E. (Ed.). **Phytochemicals: Aging and Health**. Boca Raton: CRC Press, 2008. chap. 6, p. 107-117.

BATAILLE, D.; DALLE, S. The forgotten members of the glucagon family. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 106, pp. 1-10, 2014.

BLAIR, M. Diabetes mellitus review. **Urologic Nursing**, v. 36, n. 1, pp.27-36, 2016.

BOCCELLINO, M.; D'ANGELO, S.; Anti-Obesity Effects of Polyphenol Intake: Current Status and Future Possibilities. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 5642, 2020.

CALDER, P.C. Fatty acids and inflammation: The cutting edge between food and pharma. **European Journal of Pharmacology**, v. 668, pp. 50-58, 2011.

CALDER, P.C.; AHLUWALIA, N.; ALBERS, R.; BOSCO, N.; BOURDET-SICARD, R.; HALLER, D.; HOLGATE, S.T.; JÖNSSON, L.S.; LATULIPPE, M.E.; MARCOS, A.; A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. **Brazilian Journal of Nutrition**, v. 109, pp. 1–34, 2013.

CANCELLO, R.; CLÉMENT, K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. **BJOG: An International Journal of Obstetric and Gynaecology**, v. 113, n. 10, pp. 1141-1147, 2006.

CARDOSO, L.D.; MARTINO, H.S.D.; MOREIRA, A.V.B.; RIBEIRO, S.M.R.; PINHEIRO-SANT'ANA, H.M. Cagaita (*Eugenia dysenterica* DC.) of the Cerrado of Minas Gerais, Brazil: Physical and chemical characterization, carotenoids and vitamins. **Food Research International**, v. 44, n. 7, pp. 2151–2154, 2011.

CHERNIACK, E.P. Polyphenols: Planting the seeds of treatment for the metabolic syndrome. **Nutrition**, v. 27, pp. 617–623, 2011.

CROZIER, A.; JAGANATH, I. B.; CLIFFORD, M. N. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. **Natural Product Reports**, v. 26, n. 8, p. 1001 - 1043, 2009.

DA SILVA, N. A., E. RODRIGUES, A. Z. MERCADANTE, AND V. V. DE ROSSO. Phenolic compounds and carotenoids from four fruits native from the Brazilian Atlantic forest. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, pp. 5072–5084, 2015.

DEVALARAJA, S.; JAIN, S.; YADAV, H. Exotic Fruits as Therapeutic Complements for Diabetes, Obesity and Metabolic Syndrome. **Food research international (Ottawa, Ont.)**, v. 44 n. 7, pp. 1856–1865, 2011.

DONADO-PESTANA, C.M.; BELCHIOR, T., FESTUCCIA, W. T., GENOVESE, M. I. Phenolic compounds from cambuci (*Campomanesia phaea* O. Berg) fruit attenuate glucose intolerance and adipose tissue inflammation induced by a high-fat, high-sucrose diet. **Food Research International**, v. 69, pp. 170–178, 2015.

DONADO-PESTANA, C.M.; BELCHIOR, T.; GENOVESE, M. I. Phenolic compounds from cagaita (*Eugenia dysenterica* DC.) fruit prevent body weight and fat mass gain induced by a high-fat, high-sucrose diet. **Food Research International**, v. 77. pp. 177-185, 2015.

DONADO- PESTANA, Carlos Mario; DONADO, Priscila Robertina dos Santos; RAMIREZ, Luis Daniel Daza; et al. Cagaita fruit (*Eugenia dysenterica* DC.) and obesity: role of polyphenols on already established obesity. **Food Research International**, Oxford, v. 103, p. 40-47, 2018.

DONADO-PESTANA, C. M.; MOURA, M. H. C.; DE ARAUJO, R. L.; DE LIMA SANTIAGO, G.; DE MORAES BARROS, H. R.; GENOVESE, M. I. Polyphenols from Brazilian native Myrtaceae fruits and their potential health benefits against obesity and its associated complications. **Current Opinion in Food Science**, v. 19, pp. 42–49, 2018.

DONADO-PESTANA, C. M.; PESSOA, É.; RODRIGUES, L.; ROSSI, R.; MOURA, M.; DOS SANTOS-DONADO, P. R.; CASTRO, É.; FESTUCCIA, W. T.; GENOVESE, M. I. Polyphenols of cambuci (*Campomanesia phaea* (O. Berg.)) fruit ameliorate insulin resistance and hepatic steatosis in obese mice. **Food chemistry**, v. 340, n. 128169, 2021.

DRAGAN, S.; ANDRICA, F.; SERBAN, M.C.; TIMAR, R. Polyphenols-rich natural products for treatment of diabetes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, pp. 14-22, 2015.

DURAZZO, A.; LUCARINI, M.; CAMILLI, E.; MARCONI, S.; GABRIELLI, P.; LISCIANI, S.; MARLETTA, L. Dietary lignans: definition, description and research trends in databases development. **Molecules**, v. 23 n. 12, 2018

DURAZZO, A.; LUCARINI, M.; SOUTO, E.B.; CICALA, C.; CAIAZZO, E.; IZZO, A.A.; NOVELLINO, E.; SANTINI, A.; Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. **Pythotherapy Research**, pp. 1- 23, 2019.

EL GHARRAS, H. Polyphenols: food sources, properties and applications – a review. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 44, pp. 2512-2518, 2009.

EMANUELA, F.; GRAZIA, M.; MARCO, De R.; PAOLA, L. M.; GIORGIO, F.; MARCO, B. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2012, pp. 1-7, 2012.

EVANS, S.F., MEISTER, M., MAHMOOD, M., ELDOUMI, H., PETERSON, S., PERKINS-VEAZIE, P., CLARKE, S.L., PAYTON, M., SMITH, B.J., LUCAS, E.A. Mango supplementation improves blood glucose in obese individuals. **Nutrition and Metabolic Insights**, v. 7, pp 77-84, 2014.

FAO. Banana Facts and Figures. Disponível em: <http://www.fao.org/economic/est/est-commodities/bananas/bananafacts/en/#.XKzikZhKq2w> .Acesso em 14 Mai 2021.

FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2013. FAOSTAT database. Disponível em: <http://faostat.fao.org/site/291/default.aspx>. Acesso em 21 Abr 2021.

FRAGA, C.G.; CROFT, K.D.; KENNEDY, D.O., TOMÁS-BARBERÁN, F.A. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. **Food and Function**, v. 10, pp. 514–528, 2019

FUJITA, A.; SARKAR, D.; WU, S.;KENELLY, E.; SHETTY, E.; GENOVESE, M.I. Evaluation of phenolic-linked bioactives of camu-camu (*Myrciaria dubia* Mc. Vaugh) for antihyperglycemia, antihypertension, antimicrobial properties and cellular rejuvenation. **Food Research International**, v. 77, pp. 194-203, 2015.

GARZÓN, G. A.; NARVÁEZ-CUENCA, C. E.; VINCKEN, J. P.; GRUPPEN, H. Polyphenolic composition and antioxidant activity of açai (*Euterpe oleracea* Mart.) from Colombia. **Food chemistry**, v. 217, pp. 364–372, 2017.

GENOVESE, M.I., PINTO, M.D.S., GONÇALVES, A., LAJOLO, F.M. Bioactive compounds and antioxidant capacity of exotic fruits and commercial frozen pulps from Brazil. **Food Science and Technology International**, v. 14, n. 3, pp. 207–214, 2008.

GORLACH, S.; FICHNA, J.; LEWANDOWSKA, U. Polyphenols as mitochondria-targeted anticancer drugs. **Cancer Letters**, v. 366, n. 2, p. 141-149, 2015.

GUTIERREZ-OROZCO, F., & FAILLA, M. L. Biological activities and bioavailability of mangosteen xanthenes: A critical review of the current evidence. **Nutrients**, v. 5, pp. 3163–3183, 2013.

HERDER, C; RODEN, M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 41, pp. 679-92, 2011.

HUANG, W.-Y.; CAI, Y.-Z.; ZHANG, Y. Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: potential use for cancer prevention. **Nutrition and Cancer**, v. 62, n. 1, p. 1-20, 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA. **Pesquisa nacional da saúde 2019**: informações sobre domicílios acesso e utilização dos serviços de saúde. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.

IDF, International Diabetes Federation. Atlas, 2019. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>. Acesso em 05 Out 2020.

IMAM, M. Z., AKTER, S. Antioxidant activities of different parts of *Musa sapientum* L. ssp. *sylvestris* fruit. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 1, n. 5, pp. 14–20, 2011.

JOHN, O. D.; MOUATT, P.; PRASADAM, I.; XIAO, Y.; PANCHAL, S.; BROWN, L. The edible native Australian fruit, Davidson's plum (*Davidsonia pruriens*), reduces symptoms in rats with diet-induced metabolic syndrome. **Journal of Functional Foods**, v. 56, pp. 204-215, 2019.

KANTER, J. E.; BORNFELDT, K. E. Impact of Diabetes Mellitus. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 36, pp. 1049-1053, 2016.

KOH, E.; MITCHELL, A. E. Trends in the analysis of phytochemicals. Flavonoids and Carotenoids. In: MESKIN, M. S.; BIDLACK, W. R.; RANDOLPH, R. E. (Ed.). **Phytochemicals: Aging and Health**. Boca Raton: CRC Press, 2008. chap. 3, p. 39-76.

KONCZAK, I.; ZABARAS, D.; DUNSTAN, M.; AGUAS, P.; ROULFE, P.; PAVAN, A. Health benefits of Australian native foods—An evaluation of health-enhancing compounds. **Rural Industries Research and Development Corporation**, v. 133, n. 9, pp. 1440-6845, 2009.

KIM Y.; KEOGH J.B.; CLIFTON, P.M.; Polyphenols and Glycemic Control. **Nutrients**, v. 8, n. 17, pp. 1-27, 2016.

LEY, R. E.; BÄCKHED, F.; TURNBAUGH, P.; LOZUPONE, C. A.; KNIGHT, R. D.; GORDON, J. I. Obesity alters gut microbial ecology. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 31, pp. 11070–11075, 2005.

LI S.; ZHAO, J.H.; LUAN, J.; LUBEN, R.N.; RODWELL, S.A.; KHAW, K.T.; ONG, K.K.; WAREHAM, N.J.; LOOS, R.J. Cumulative effects and predictive value of common obesity-susceptibility variants identified by genome-wide association studies. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 1, pp. 184-90, 2010.

LIU, R. H. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 78, p. 3 - 6, 2003.

LUCAS, E. A.; LI, W.; PETERSON, S. K.; BROWN, A.; KUVIBIDILA, S.; PERKINS-VEAZIE, P.; CLARKE, S. L.; SMITH, B. J. Mango modulates body fat and plasma glucose and lipids in mice fed a high-fat diet. **The British journal of nutrition**, v. 106, n. 10, pp. 1495–1505, 2011.

LIMA, T.B.; SILVA, O.N.; SILVA, L.P.; ROCHA, T.L.; GROSSI-DE-SA, M.F.; FRANCO, O.L. In vivo effects of cagaita (*Eugenia dysenterica*, DC.) leaf extracts on diarrhea treatment. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, pp. 1–10, 2010.

MANACH, C.; SCALBERT, A.; MORAND, C.; REMESY, C; JIMENEZ, L. Polyphenols: food sources and bioavailability. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, pp. 727–747, 2004.

MEIER, J.J.; NAUCK, M.A. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired cell function? **Diabetes**, v. 59: pp. 1117-1125, 2010.

MEYDANI, M.; HASAN, S. Dietary Polyphenols and Obesity. **Nutrients**, v. 2, pp. 737-751, 2010.

MOURA, M. H. C., CUNHA, M. G., ALEZANDRO, M. R., GENOVESE, M. I. Phenolic-rich jaboticaba (*Plinia jaboticaba* (Vell.) Berg) extracts prevent high-fat-sucrose diet-induced obesity in C57BL/6 mice. **Food Research International**, v. 107, pp. 48–60, 2018.

Ministério do Meio Ambiente, Brasil, 2021. **Biodiversidade**. Disponível em: <https://antigo.mma.gov.br/biodiversidade/biodiversidade-brasileira.html>.. Acesso em 21 Abr 2021

NETZEL, M.; NETZEL, G.; TIAN, Q.; SCHWARTZ, S.; KONCZAK, I. Native Australian fruits - A novel source of antioxidants for food. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 8, pp. 339–346, 2007.

ORHAN, I. E.; NABAVI, S. F.; DAGLIA, M.; TENORE, G. C.; MANSOURI, K.; NABAVI, S. M. Naringenin and atherosclerosis: A review of literature. **Current Pharmacology Biotechnology**, v. 16, n. 3, pp. 245–251, 2015.

OSBORN, O.; OLEFSY, J. M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. **Nature Medicine**, v. 18, n. 3, p. 363-274, 2012.

PACHECO-PALENCIA, L.A.; DUNCAN, C.E.; TALCOTT, S. Phytochemical composition and thermal stability of two commercial açai species, *Euterpe oleracea* and *Euterpe precatoria*. **Food Chemistry**, v. 115, pp. 1199-1205, 2009.

REYNERTSON, K.A.; YANG, H.; JIANG, B.; BASILE, M.J.; KENNELLY, E.J. Quantitative analysis of antiradical phenolic constituents from fourteen edible Myrtaceae fruits. **Food chemistry**, v. 109, n. 4, pp. 883–890, 2008

RINALDO D.; MBÉGUIÉ-A-MBÉGUIÉ, D.; FILS-LYCAON, B. Advances on polyphenols and their metabolism in sub-tropical and tropical fruits. **Trends in Food Science & Technology**, v. 21, n. 12, pp.599-606, 2010.

RECIO, C.; OGUIZA, A.; LAZARO, I.; MALLAVIA, B.; EGIDO, J.; GOMEZ-GUERRERO, C. Suppressor of cytokine signaling 1-derived peptide inhibits Janus kinase/ signal transducers and activators of transcription pathway and improves inflammation and atherosclerosis in diabetic mice. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 34, pp 1953–1960, 2014.

REINISALO, M.; KÅRLUND, A.; KOSKELA, A.; KAARNIRANTA, K.; KARJALAINEN, R. O. Polyphenol stilbenes: molecular mechanisms of defence against oxidative stress and aging-related diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2015.

RODRIGUES, L.; DONADO-PESTANA, C.M.; MOURA, M. H. C.; SILVA, R. R.; PESSOA, E. V. M. GENOVESE, M. I. Phenolic compounds from jaboticaba (*Plinia jaboticaba* (Vell.) Berg) ameliorate intestinal inflammation and associated endotoxemia in obesity. **Food Research International**, v. 141, 2021.

ROSSI, M.; BOSETTI, C.; NEGRI, E.; LAGIOU, P.; LA VECCHIA, C. Flavonoids, proanthocyanidins, and cancer risk: a network of case-control studies from Italy. **Nutrition and Cancer**, v. 62, n. 7, p. 871-877, 2010.

RUFINO, M. S. M; ALVES, R.E.; BRITO, E.S; PÉREZ-JIMÉNEZ, J.; SAURA-CALIXTO, F.; MANCINI-FILHO, J. Bioactive compounds and antioxidant capacities of 18 non-traditional tropical fruits from Brazil. **Food Chemistry**, v. 21, n. 4. pp 996-1002, 2010.

SANTANA, L. F.; INADA, A. C.; ESPIRITO SANTO, B.; FILIÚ, W.; POTT, A.; ALVES, F. M.; GUIMARÃES, R.; FREITAS, K. C.; HIANE, P. A. Nutraceutical Potential of *Carica papaya* in Metabolic Syndrome. **Nutrients**, v. 11, n. 7, pp. 1-19, 2019

SHAHIDI, F.; NACZK, M. **Phenolics In Food And Nutraceuticals**. New York: CRC Press. pp. 576, 2006.

SEPTEMBRE-MALATERRE, A.; STANISLAS, G.; DOURAGUIA, E.; GONTHIER, M. P.; Evaluation of nutritional and antioxidant properties of the tropical fruits banana, litchi, mango, papaya, passion fruit and pineapple cultivated in Réunion French Island. **Food chemistry**, v. 212, pp. 225–233, 2016.

SOLAYMAN, M.; ALI, Y.; ALAM, F.; ISLAM, M.A.; ALAM, N.; KHALIL, I.; GAN, S.H; Polyphenols: Potential Future Arsenals in the Treatment of Diabetes. **Current Pharmaceutical Design**, v. 22, pp. 549-565, 2016.

SIMPSON, K.; PARKER, J.; PLUMER, J.; BLOOM, S. CCK, PYY and PP: the control of energy balance. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 209, pp. 209-230, 2012.

SUGANAMI, T.; OGAWA, Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 88, n. 1, pp. 33-39, 2010.

TABRIZI, R.; TAMTAJI, O. R.; LANKARANI, K. B.; AKBARI, M.; DADGOSTAR, E.; DABBAGHMANESH, M. H.; ASEMI, Z. The effects of resveratrol intake on weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Review in Food Science and Nutrition**, v. 13, pp. 1–16, 2018.

TURNBAUGH, P.J.; LEY, R.E.; MAHOWALD, M.A.; MAGRINI, V., MARDIS, E.R.; GORDON, J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, pp. 1027-1031, 2006.

UNGER, R.H.; SCHERER, P.E. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 21: pp. 345-352, 2010.

U.S. Department of Agriculture ARS. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 18; 2005. Disponível em: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>. Acesso em 13 Jun 2020.

VÁSQUEZ-MANJARREZ, N.; ULASZEWSKA, M.; GARCIA-ALOY, M.; MATTIVI, F.; PRATICÒ, G.; DRAGSTED, L.O.; MANACH, C.; Biomarkers of intake for tropical fruits. **Genes & Nutrition**, v. 15, pp. 1-21, 2020.

WANG, S.; MOUSTAID-MOUSSA, N.; CHEN, L.; MO, H.; SHASTRI, A.; SU, R.; BAPAT, P.; KWUN, I.; SHEN, C. L. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 25, pp. 1 – 18, 2014.

WHO, World Health Organization. **Obesity and Overweight**. Fact Sheets. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em 30 Set 2020.

XIAO, Y.; ZHANG, S.; TONG, H.; SHI, S. Comprehensive evaluation of the role of soy and isoflavone supplementation in humans and animals over the past two decades. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 3, pp. 384–394, 2018.

YAHFOUFI, N.; ALSADI, N.; JAMBI, M.; MATAR, C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. **Nutrients**, v. 10, n. 11, 2018.

ZHAO, C. L.; YU, Y. Q.; CHEN, Z. J.; WEN, G. S.; WEI, F. G.; ZHENG, Q.; XIAO, X. L. Stability: increasing effects of anthocyanin glycosyl acylation. **Food Chemistry**, v. 214, pp. 119–128, 2017.

Giovanna A. Carvalho

Assinatura do Aluno

Data: 17 / 06 / 2021

Carlos Donato Pestana

Assinatura do Orientador

Data: 17 / 06 / 2021