

# AÇÃO ANTIOXIDANTE E PROPRIEDADES FUNCIONAIS DO MORANGO NO ORGANISMO HUMANO

## ACCIÓN ANTIOXIDANTE Y PROPIEDADES FUNCIONALES DE LA FRESA EN EL CUERPO HUMANO.

### ANTIOXIDANT ACTION AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF STRAWBERRY IN THE HUMAN BODY

Graziela Nunes\*  
grazielaznunes@gmail.com

Daiana Novello\*  
nutridai@gmail.com

\* Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil

---

#### Resumo

Objetivou-se realizar uma revisão de literatura sobre os potenciais efeitos do consumo de morango e seus compostos em patologias como câncer, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, doenças neurológicas e sistema imunológico. Trata-se de uma revisão de literatura de estudos publicados entre 2000 e 2019, indexados nas bases de dados BVS, SciELO, Lilacs, PubMed e ScienceDirect. O potencial anticarcinogênico do morango está associado à capacidade de seus compostos antioxidantes no bloqueio do ciclo celular envolvido na progressão do câncer. No diabetes mellitus, os compostos fenólicos e a vitamina C atuam na redução dos níveis de glicose circulante, devido à capacidade de estimular a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. Os compostos fenólicos do morango atuam na redução dos níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos. Assim, conclui-se que o morango é um fruto com elevado potencial preventivo e terapêutico em diversas patologias, o que ressalta a relevância desta revisão para a ciência e comunidade em geral. Ademais, sugere-se a produção de novos ensaios clínicos controlados com humanos, uma vez que observou-se maior número de publicações com testes realizados em animais.

**Palavras-chave:** Morango; Fitoquímicos; Antioxidantes; Patologia.

#### Abstract

The objective was to carry out a literature review on the potential effects of the consumption of strawberries and their compounds in pathologies such as cancer, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, neurological diseases and the immune system. This is a literature review of studies published between 2000 and 2019, indexed in the VHL, SciELO, Lilacs, PubMed and ScienceDirect databases. The anticarcinogenic potential of strawberries is associated with the ability of its antioxidant compounds to block the cell cycle involved in cancer progression. In diabetes mellitus, phenolic compounds and vitamin C act to reduce circulating glucose levels, due to the ability to stimulate insulin secretion by pancreatic  $\beta$  cells. The phenolic compounds in strawberries

work to reduce levels of total cholesterol, LDL and triglycerides. Thus, it is concluded that the strawberry is a fruit with high preventive and therapeutic potential in several pathologies, which highlights the relevance of this review for science and the community in general. In addition, it is suggested to produce new controlled clinical trials with humans, since there was a greater number of publications with tests performed on animals.

**Keywords:** Strawberry; Phytochemicals; Antioxidants; Pathology.

### Resumen

El objetivo fue realizar una revisión de la literatura sobre los posibles efectos del consumo de fresas y sus compuestos en patologías como el cáncer, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, enfermedades neurológicas y el sistema inmunológico. Esta es una revisión de la literatura de estudios publicados entre 2000 y 2019, indexada en las bases de datos VHL, SciELO, Lilacs, PubMed y ScienceDirect. El potencial anticancerígeno de las fresas está asociado con la capacidad de sus compuestos antioxidantes para bloquear el ciclo celular involucrado en la progresión del cáncer. En la diabetes mellitus, los compuestos fenólicos y la vitamina C actúan para reducir los niveles circulantes de glucosa, debido a la capacidad de estimular la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas. Los compuestos fenólicos en las fresas trabajan para reducir los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos. Por lo tanto, se concluye que la fresa es una fruta con alto potencial preventivo y terapéutico en varias patologías, lo que destaca la relevancia de esta revisión para la ciencia y la comunidad en general. Además, se sugiere producir nuevos ensayos clínicos controlados con humanos, ya que hubo un mayor número de publicaciones con pruebas realizadas en animales.

**Palabras clave:** fresa; Fitoquímicos; Antioxidantes; Patología

---

### INTRODUÇÃO

O morango é considerado um alimento funcional devido à sua notável capacidade antioxidante e potenciais benefícios para a saúde (SKROVANKOVA et al., 2015). As características farmacológicas do morango estão relacionadas à presença de flavonoides (antocianinas, flavonóis, flavanóis), ácidos fenólicos e a vitamina C. Esses compostos apresentam atividade anticarcinogênica e anti-inflamatória. Atuam por meio da remoção de radicais livres, o que limita a formação dessas substâncias e neutraliza o estresse oxidativo (FORBES-HERNANDEZ et al., 2015). Podem reduzir o risco de doenças degenerativas, obesidade, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doenças neurológicas e cânceres (AFRIN et al., 2016). Outra característica relevante dos compostos bioativos presentes em

morangos está relacionada ao grau de conversão, e absorção dessas substâncias ao longo do trato gastrointestinal (KOSINSKA-CAGNAZZO et al., 2015).

Os polifenóis são fitoquímicos presentes em elevados teores no morango (200 mg 100 g<sup>-1</sup> a 300 mg 100 g<sup>-1</sup>) (KIM et al., 2016), sendo as antocianinas os fenóis mais predominantes, contudo os polifenóis apresentam um teor de absorção pelo organismo de apenas 1% (WINK, 2016). São metabolizados na microbiota intestinal após atingir o ceco, resultando em uma menor biodisponibilidade. No entanto, as antocianinas são absorvidas rapidamente no estômago e no intestino delgado (ARIZA et al., 2016), o que aumenta sua utilização em processos antibacterianos, anti-inflamatórios e anticarcinogênicos. Além do mais, reduzem o risco de doenças cardiovasculares, já que restringem os níveis sanguíneos de colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade (LDL-Colesterol) (NILSSON et al., 2017), melhorando o perfil lipídico (ALVAREZ-SUAREZ et al., 2014). Também, apresentam efeitos apoptóticos em células cancerígenas (LÓPEZ DE LAS HAZAS et al., 2017) e limitam a atividade das enzimas  $\alpha$ -glucosidase e  $\alpha$ -amilase, responsáveis pela digestão de carboidratos (LYONS, 2012), o que reduz a glicemia sanguínea (PARK et al., 2016). Outro importante composto polifenólico presente no morango é o kaempferol (MISRAN et al., 2015), que pertence à classe dos flavonoides. Possui função antioxidante, reduz o estresse oxidativos e modula uma série de eventos relacionados à proliferação, metástase e morte de células cancerígenas (AZEVEDO et al., 2015; LEE et al., 2016; QIU et al., 2017).

A vitamina C (ácido ascórbico) é um micronutriente com potentes propriedades antioxidantes. É encontrada naturalmente em morangos com teores que variam de 18,2 mg 100 g<sup>-1</sup> (MAKSIMOVIC et al., 2015) a 145,15 mg 100 g<sup>-1</sup> (ANTUNES et al., 2014). A ingestão regular da vitamina C é necessária ao organismo, uma vez que possui um tempo de vida útil relativamente curto, devido à rápida depuração renal e sua solubilidade em água (WILSON et al., 2017). Dessa forma, as concentrações plasmáticas de vitamina C podem aumentar ou reduzir significativamente ( $p < 0,05$ ), dependendo do consumo (CHOI et al., 2017). Baixas concentrações plasmáticas de vitamina C estão associadas à resistência insulínica (DONIN et al., 2016), periodontite (LEE et al., 2017), neoplasia hematológica (LIU et al., 2016), câncer gástrico (HOANG et al., 2016) e diminuição da atividade locomotora (WARD et al., 2013). Quando em níveis normais, o ácido ascórbico pode atuar como fator retardante no desenvolvimento de leucemia (AGATHOCLEOUS et al., 2017), melhorar a função imunológica (BOZONET et al., 2015) e auxiliar no tratamento de inflamações (MOHAMMED et al., 2016) e diabetes mellitus (SHIVAVEDI et al., 2017). A suplementação

oral e/ou intravenosa acima de 2.000 mg (YOUNG; GARZA, 2000) de vitamina C pode provocar toxicidade cardíaca, metabólica (YUN et al., 2015; VAN DER REEST et al., 2016) e renal (THOMAS et al., 2013). Contudo, verifica-se a insuficiência de evidências conclusivas sobre os potenciais efeitos tóxicos do ácido ascórbico (VAN DER REEST et al., 2016).

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre os potenciais efeitos do consumo de morango e seus compostos em patologias como câncer, diabete mellitus, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, doenças neurológicas, sistema imunológico, entre outras.

## **METODOLOGIA**

Caracteriza-se como uma revisão de literatura de estudos publicados entre 2000 e 2019. Como estratégia de busca para seleção dos estudos, foram consultadas a base de dados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe), PubMed e ScienceDirect. Foi realizada também uma busca reversa, pesquisando as listas de referências dos estudos, objetivando a identificação de artigos originais. Os seguintes descritores foram utilizados devido à sua recorrência na indexação de artigos envolvendo o tema: *strawberry, antioxidants, antioxidant potential, phytochemicals, cancer, diabetes mellitus, cardiovascular disease, vitamin C, anthocyanins* e *phenolic compounds*. Como estratégia de busca empregou-se o operador booleano *and* entre os termos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

As buscas resultaram em um total de 205.435 artigos (BVS: 2.091, SciELO: 73, Lilacs: 104, PubMed: 6.563, ScienceDirect: 177.713 e busca reversa: 12). Os artigos foram selecionados pelo título e resumo, de acordo com a adequabilidade do conteúdo ao tema proposto. Posteriormente realizou-se a leitura completa dos estudos que atenderam à temática proposta em cada tópico deste estudo, objetivando a compilação de informações relevantes para discussão, respeitando a fidelidade dos estudos originais. Ressalta-se a escassez de estudos publicados na literatura brasileira sobre o tema, o que justifica a predominância de referências internacionais nesta revisão. Ademais, observou-se maior número de publicações

com testes realizados em animais, destacando-se a demanda de ensaios clínicos controlados com seres humanos.

Os estudos encontrados na literatura demonstram que o morango apresenta efeitos positivos na redução do risco de desenvolvimento de doenças degenerativas, obesidade, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doenças neurológicas e cânceres. Isso porque, o morango possui elevado potencial antioxidante, intimamente associado à presença de flavonoides (antocianinas, flavonóis, flavanóis), ácidos fenólicos e vitamina C, em sua composição. Nesse contexto, a discussão deste estudo está organizando em tópicos que versam sobre os diferentes tipos de patologias, nas quais o consumo de morango apresenta-se como um fator preventivo e/ou terapêutico.

### ***Câncer***

O câncer caracteriza-se pelo descontrole no ciclo celular, o que leva à proliferação contínua das células cancerígenas e mutações genéticas irreversíveis (LIN et al., 2017). Em 2012, 14,1 milhões de novos casos de câncer foram diagnosticados e 8,2 milhões de óbitos foram registrados no mundo (TORRE et al., 2015). Substâncias como os fitoquímicos, encontrados em frutos como o morango, auxiliam no bloqueio do ciclo celular envolvido na progressão do câncer. Com isso, há uma regulação no processo tumorigênico, o que impede processos metastáticos e indução de morte celular (FORBES-HERNANDEZ et al., 2015; ISLAM et al., 2017). Os efeitos anticarcinogênicos dos morangos estão associados aos compostos antioxidantes, que atuam na eliminação de espécies reativas de oxigênio e substâncias carcinogênicas. No organismo, a produção excessiva de espécies reativas está associada à progressão e complicações de diferentes tipos de câncer (GASPARRINI et al., 2017). Nesse aspecto, os compostos antioxidantes presentes em morangos podem inibir a angiogênese de células cancerosas e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). Isso ocorre, porque as células cancerosas demonstram maior sensibilidade a apoptose induzida pelos polifenóis, em comparação as células normais. Os compostos antioxidantes também controlam e regulam o processo de transcrição do DNA em tumores (WINK, 2016).

As antocianinas possuem ação antioxidante, bloqueando a ação de radicais livres que podem provocar lesões na molécula de DNA e resultar em processo de carcinogênese (LIN et al., 2017). As antocianinas também atuam no processo apoptótico, induzindo a morte de células cancerígenas, por meio da ativação da pró-enzima caspase-3, que desempenha um

papel central na fase de execução da apoptose celular. Estudos *in vitro* que avaliaram o efeito de doses elevadas de um extrato de antocianina (até 500  $\mu\text{g ml}^{-1}$ ), concluíram que houve uma redução ( $p < 0,05$ ) da proliferação de células de câncer colorretal humano Caco-2. Além disso, ocorreu uma ativação da pró-enzima caspase-3, o que induziu as células Caco-2 ao processo apoptótico (ANWAR et al., 2016). De forma similar, Islam et al. (2017) verificaram um aumento no percentual de mortes de células de leiomioma uterino, após o tratamento das células com 250  $\mu\text{g ml}^{-1}$  de extrato de antocianina por 48 horas. Em outro estudo, as antocianinas também suprimiram a invasão e inibiram o crescimento de células de câncer de mama humano HER2-positivas, submetidas ao tratamento com 5  $\mu\text{g ml}^{-1}$  de antocianinas (cianidina-3-glicosídeo e peonidina-3-glicosídeo) por 24 horas (LI et al., 2016). Pesquisas *in vivo* também demonstraram efeitos benéficos das antocianinas na sinalização pró-inflamatória contra a carcinogênese de colo uterino. A administração de morango liofilizado em concentrações de até 10% de peso corporal em camundongos com câncer de colo uterino, durante 20 semanas, promoveu a redução de mediadores pró-inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6, COX-2 e iNOS) (SHI et al., 2015).

O kaempferol é um tipo de flavonoide natural que está presente em frutas e hortaliças. Esse fitoquímico atua como um antioxidante, além de diminuir o estresse oxidativo e reduzir o risco de diversos tipos de câncer (AZEVEDO et al., 2015; LEE et al., 2016; QIU et al., 2017). O kaempferol mostrou-se um potente inibidor da absorção de glicose em células MCF-7 de câncer de mama. As células *in vitro* foram tratadas com 100  $\mu\text{M}$  do composto isolado por até 24 horas, o que induziu a uma deficiência energética nas células cancerosas (AZEVEDO et al., 2015). Em ratos com câncer de bexiga, a aplicação intraperitoneal de 150  $\text{mg kg}^{-1} \text{ dia}^{-1}$  de kaempferol, durante 31 dias, reduziu significativamente o crescimento das células cancerosas. Esse composto atua na regulação das enzimas DNA metiltransferases, responsáveis pelo processo de metilação do DNA. Dessa forma, o kaempferol favorece a regulação dos genes e pode inibir o crescimento de células cancerosas (QIU et al., 2017). Lee e Kim (2016) também verificaram o potencial anticarcinogênico do kaempferol em células Miapaca-2, Panc-1 e SNU-213 de câncer pancreático. A viabilidade das células cancerígenas foi reduzida após 24 horas de tratamento *in vitro* com kaempferol (50  $\mu\text{M}$ ).

Embora muitas evidências comprovem os efeitos positivos do consumo de morangos na prevenção e melhora do prognóstico de diversos tipos de câncer, alguns efeitos controversos também foram relatados. Nimptsch et al. (2016) não verificaram nenhuma associação significativa entre o consumo de flavonoides e o risco de câncer de cólon. A

pesquisa foi realizada por meio de um questionário de frequência alimentar (QFA) aplicado ao longo de 4 anos, com mais de 100 mil indivíduos com idade entre 30 e 75 anos residentes nos EUA. Os autores associaram o efeito à baixa ingestão habitual de flavonoides dessa população (NIMPTSCH et al., 2016). De forma similar, Cassidy et al. (2014) não encontraram influência ( $p>0,05$ ) entre o consumo de flavonoides e o risco de desenvolvimento de câncer de ovário entre 171.940 mulheres adultas dos EUA. A diminuição do risco de câncer de endométrio também não foi associada ( $p>0,05$ ) à ingestão de flavonoides (ROSSI et al., 2013). Outra conclusão do estudo foi que as associações de proteção entre flavonoides e câncer de endométrio podem ser mais fortes em mulheres com baixos níveis de estrogênio.

### ***Diabetes mellitus***

O diabetes mellitus é um distúrbio caracterizado por hiperglicemia resultante da secreção defeituosa de insulina e/ou resistência à sua ação. Em muitos casos podem ocorrer complicações decorrentes do diabetes mellitus, como doenças cardiovasculares, retinopatia, nefropatia e neuropatia (KIM et al., 2016). Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF, 2017), cerca de 425 milhões de adultos são portadores do diabetes e a projeção para o ano 2035 é de 592 milhões de indivíduos (GUARIGUATA et al., 2014).

É possível que frutas que contenham elevados teores de polifenóis possam reduzir a digestão e absorção de glicose sanguínea, o que poderia colaborar para a melhora da qualidade de vida de indivíduos portadores de diabetes mellitus. Os polifenóis inibem as enzimas  $\alpha$ -amilase salivar e pancreática e a  $\alpha$ -glicosidase do epitélio intestinal. Também, conferem proteção às células  $\beta$  pancreáticas contra a glicotoxicidade, que ocorre quando há um excesso de glicose circulante no organismo. Assim, os polifenóis agem retardando a resposta glicêmica, e reduzem a hiperglicemia. Estudos mostraram que os níveis de insulina e de glicose circulante pós-prandial foram normalizados ( $p<0,05$ ) após a ingestão de 150 g de purê de morangos (TORRONEN et al., 2013) em mulheres saudáveis e após o consumo de 40 g de extrato de morango (PARK et al., 2016) em adultos com resistência à insulina. De forma similar, Ogawa et al. (2013) concluíram que o consumo de um suplemento a base de polifenóis reduziu ( $p<0,05$ ) os níveis de glicose circulante em adultos pré-diabéticos, após um período de 8 semanas de intervenção. Margina et al. (2013) também relataram melhora na permeabilidade de células *in vitro* submetidas à altas concentrações de glicose (11,11  $\mu$ m a 53

$\mu\text{m}$ ), durante tratamento com polifenóis (2,5  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$ ) por um período de 4 horas. Os polifenóis também limitaram a liberação de fatores pró-inflamatórios, como os monócitos, indicando um potencial anti-inflamatório desses compostos.

Alguns compostos antioxidantes foram associados às propriedades hipoglicêmicas dos morangos (ABDULAZEEZ et al., 2016; MANDAVE et al., 2017). Os fenólicos, por exemplo, podem atuar de forma direta ou indireta sobre as células  $\beta$  pancreáticas, estimulando a secreção de insulina, o que facilita a absorção de glicose pelas células, como comprovado em estudos realizados com ratos durante um período de 45 dias (ABDULAZEEZ et al., 2016) e 50 dias (MANDAVE et al., 2017). Houve uma redução significativa dos níveis de glicose circulante, após a administração oral de 50 mg/kg (ABDULAZEEZ et al., 2016) e 2 g/kg (MANDAVE et al., 2017) de extrato de morango. A vitamina C também se destacou no tratamento do diabetes mellitus em ratos diabéticos. Houve redução dos níveis de glicose circulante ( $p < 0,05$ ) após a administração de ácido ascórbico via oral, durante 11 dias consecutivos (SHIVAVEDI et al., 2017). Donin et al. (2016) verificaram uma associação inversa entre as concentrações plasmáticas de vitamina C e a resistência à insulina em crianças com idade entre 9 e 10 anos. Apesar desses efeitos positivos, Montero et al. (2014) não verificaram redução nos níveis de glicose circulante em camundongos alimentados com 25 mg kg<sup>-1</sup> de peso de polifenóis (resveratrol e kaempferol) em curto prazo, somente após 1 ano de tratamento. Esses resultados podem estar relacionados também à redução na ingestão de alimentos e à diminuição do peso dos animais que ocorreu durante o estudo (MONTERO et al., 2014). Em uma pesquisa realizada com adultos saudáveis, os níveis glicêmicos também não foram normalizados após o consumo de 50 g de morango liofilizado, por um período de 4 horas. Dessa forma, sugeriu-se que a ingestão do fruto em longo prazo pode ser necessário para alterar significativamente os níveis glicêmicos (RICHTER et al., 2017).

### ***Doenças cardiovasculares***

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2017a), as doenças cardiovasculares representam 31% de todas as causas de morte, o que desencadeou cerca de 17,7 milhões de óbitos no ano de 2015. Fatores de risco como a obesidade, o diabetes mellitus e a síndrome metabólica são as principais patologias associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (GIAMPIERI et al., 2015). Isso porque, o aumento da adiposidade corporal e a resistência à insulina provocam um estado inflamatório, estimulando marcadores



de disfunção vascular endotelial e citocinas pró-inflamatórias (DJURICA et al., 2016). Essa disfunção vascular está intimamente associada ao desenvolvimento de placas de ateroma, condição que restringe o fluxo sanguíneo, resultando em complicações cardiovasculares (FORBES-HERNANDEZ et al., 2015). Sabendo-se disso, pesquisas já demonstraram que o consumo de frutas e hortaliças é um importante fator dietético, capaz de reduzir o risco de patologias cardiovasculares (DU et al., 2016a,b; MILLER et al., 2017).

Pesquisas já demonstraram que o consumo de morango e/ou suas substâncias funcionais pode ser eficaz para reduzir o risco de doenças cardiovasculares (ALVAREZ-SUAREZ et al., 2014; PONZO et al., 2015; DJURICA et al., 2016). Contudo, os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não foram completamente esclarecidos. Sugere-se que os compostos fenólicos sejam os principais responsáveis por alguns dos efeitos protetores da saúde cardiovascular (GIAMPIERI et al., 2015). Esses compostos atuam na redução da pressão arterial e auxiliam na melhora da função circulatória do endotélio vascular (SKROVANKOVA et al., 2015). Alvarez-Suarez et al. (2014), estudaram a suplementação de 500 g de morango, durante 30 dias, em indivíduos adultos saudáveis. Os resultados foram favoráveis, com aumento ( $p < 0,05$ ) da capacidade antioxidante do plasma, melhora da função plaquetária e redução dos níveis de colesterol total, triglicerídeos e da oxidação de LDL. Efeitos similares foram relatados por Djurica et al. (2016), que avaliaram adolescentes do sexo masculino após o consumo de 50 g de morango liofilizado durante 7 dias. Houve redução significativa dos níveis de colesterol total, LDL e aumento na concentração de lipoproteínas de alta densidade (HDL-Colesterol). Ratos diabéticos que receberam 50 mg kg<sup>-1</sup> de peso corporal de extrato de morango, por um período de 45 dias, também tiveram efeitos positivos, com normalização dos níveis de glicose circulante (ABDULAZEEZ et al., 2016). Ponzo et al. (2015) avaliaram o consumo de 148 alimentos consumidos por indivíduos saudáveis (45 - 64 anos) durante 12 anos, por meio do QFA. Os índices de risco cardiovascular foram significativamente maiores ( $p < 0,05$ ) em indivíduos que consumiam alimentos com menor teor de compostos fenólicos, especificamente os flavonoides.

Alguns resultados contraditórios do consumo de morango e seus compostos bioativos sobre as doenças cardiovasculares já foram relatados pela literatura científica. Cassidy et al. (2013) observaram que a ingestão de flavonoides não se associou à redução do risco de infarto do miocárdio. A investigação ocorreu por meio da aplicação de um QFA, com 93.600 mulheres adultas residentes em 11 estados dos EUA, por um período de 18 anos. Do mesmo modo, Tuberoso et al. (2013) não verificaram efeitos vasodilatadores de uma elevada dose de

néctar de morango ( $0,206 \text{ g L}^{-1}$ ), aplicada em aortas torácicas descendentes dissecadas de ratos saudáveis. As aortas receberam norepinefrina para indução de vasoconstrição e, em seguida, foram tratadas com o néctar de morango. Os resultados desfavoráveis foram atribuídos à baixa atividade vasodilatadora do ácido homogentísico, uma espécie de composto fenólico mais predominante no néctar. Em outro estudo, Richter et al. (2017) também não observaram efeitos benéficos do consumo de morango liofilizado (40 g), por indivíduos adultos, durante um período de 2 dias, sobre a redução dos níveis séricos de triglicerídeos. Além do colesterol, níveis elevados de triglicerídeos também são um importante fator de risco para o acúmulo de placas de gordura nas artérias e progressão de doenças cardíacas.

### ***Síndrome metabólica***

A síndrome metabólica caracteriza-se pela ocorrência simultânea de pelo menos três das seguintes condições: excesso de gordura central e/ou visceral, resistência à insulina, hipertensão arterial, níveis elevados de triglicerídeos e alterações dos níveis de colesterol LDL e HDL (COSMESCU et al., 2017). Essa síndrome é considerada um problema de saúde pública, e sua prevalência varia entre 10% e 84% da população mundial (KAUR, 2014; O'NEILL et al., 2015). Os hábitos alimentares são reconhecidos como um dos fatores ambientais determinantes para o desenvolvimento dessa síndrome. O consumo excessivo de carboidratos simples e gorduras saturadas, associado ao sedentarismo, costumam agravar o quadro da síndrome metabólica (AHOLA et al., 2017). Isso, porque esses fatores podem colaborar para o aumento da massa gordurosa visceral e dos níveis circulantes de colesterol e triglicerídeos e da resistência à insulina (VEUM et al., 2017). Contudo, o consumo habitual de frutas já demonstrou efeitos positivos no controle da doença (GIAMPIERI et al., 2015; PARK et al., 2015; STULL et al., 2015). Evidências científicas comprovaram os potenciais benefícios da ingestão de morango no manejo terapêutico de hiperglicemia e hipertensão, *in vitro* e *in vivo*. Os efeitos sobre o quadro de hiperglicemia já foram descritos anteriormente no tópico sobre diabetes mellitus, dessa forma serão abordados nesse item apenas os efeitos sobre a hipercolesterolemia e os processos hipertensivos.

Os compostos fenólicos presentes em morangos, especificamente as antocianinas, podem ativar a proteína AMPK (proteína quinase ativada por adenosina monofosfato), que inibe a enzima HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A), responsável pela síntese de colesterol. Assim, quando a HMG-CoA redutase está inativa, há uma consequente

redução dos níveis de colesterol circulante (WALLACE et al., 2016). Nilsson et al. (2017) avaliaram a ingestão de 450 g por dia de um mix de frutas vermelhas (incluindo morango) por indivíduos adultos saudáveis, durante 5 semanas. Houve uma redução dos níveis sanguíneos de colesterol total e LDL ( $p < 0,05$ ). Contudo, Davinelli et al. (2015) não observaram efeitos significativos sobre os níveis plasmáticos de colesterol total, LDL e triglicerídeos em indivíduos adultos que receberam suplementação de cápsulas de extrato de antocianinas (162 mg), administradas 3 vezes ao dia durante 4 semanas.

Dentre os efeitos conhecidos das antocianinas, destaca-se sua atuação na melhora do fluxo sanguíneo, já que aumentam as espécies circulantes de óxido nítrico, provocando a dilatação das artérias. Além disso, participam da conversão da enzima angiotensina I, responsável pela redução da pressão arterial sanguínea (LAJOUS et al., 2016). Na pesquisa de Igwe et al. (2017), indivíduos adultos receberam 300 mL de suco concentrado de antocianinas. Verificou-se uma redução significativa dos níveis pressóricos, com uma diferença média de 12,83 mm Hg da linha de base. Em um estudo de coorte (25 anos) (LAJOUS et al., 2016), a incidência de hipertensão foi menor ( $p < 0,05$ ) em mulheres adultas com maior ingestão de flavonoides e antocianinas. Nesse trabalho, as participantes responderam um questionário sobre características reprodutivas, estilos de vida, doenças diagnosticadas recentemente e consumo alimentar. Apesar desses resultados, Richter et al. (2017) e Feresin et al. (2017) não obtiveram mudança significativa na pressão arterial de adultos saudáveis e de mulheres hipertensas pós-menopáusicas, respectivamente, após o consumo de 50 g de morango liofilizado. Os ensaios tiveram a duração de 1 dia, com consumo de uma única dose de morango (RICHTER et al., 2017) e consumo diário durante 8 semanas (FERESIN et al., 2017). Resultados similares, sem alteração na pressão arterial, foram relatados em adultos com adiposidade abdominal e lipídios séricos elevados, após ingestão diária de até 50 g de morango liofilizado, durante 12 semanas (BASU et al., 2014).

### ***Doenças neurológicas***

As patologias do Sistema Nervoso Central (SNC) podem ser provocadas por lesões traumáticas, agentes tóxicos, degeneração neural, acúmulo de citocinas, neurotransmissores e radicais reativos (COSTA et al., 2016). Estima-se que 43% da população mundial sejam portadoras de algum tipo de transtorno neurológico. Além disso, aproximadamente 20% dos indivíduos com idade entre 60 e 80 anos sofrem de uma ou mais doença neurológica (WHO,

2017b). Comumente, as patologias neurológicas envolvem processos neuroinflamatórios (SPAGNUOLO et al., 2017) e neurodegenerativos, que podem resultar na perda lenta e progressiva das células neuronais em regiões específicas do cérebro e da coluna vertebral (COSTA et al., 2016). Essas condições comprometem a integridade funcional e o equilíbrio pró-inflamatório e reparador do SNC (SPAGNUOLO et al., 2017). Com isso, pode ocorrer progressão de doenças como Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla, doença de Huntington e esclerose lateral amiotrófica, dentre outras.

Os flavonoides foram reconhecidos como compostos bioativos capazes de influenciar a plasticidade sináptica, resultando em efeitos neuroprotetores (RENDEIRO et al., 2015). Essas substâncias alcançam o SNC com facilidade, atravessam a barreira hematoencefálica (FARIA et al., 2014) e podem auxiliar na proteção dos neurônios contra o estresse oxidativo (FARIA et al., 2014; POGAČNIK et al., 2016). Também, melhoram significativamente o desempenho comportamental cognitivo a curto e longo prazo em ratos (WANG et al., 2014) e humanos (MASTROIACOVO et al., 2014). No estudo de Lamport et al. (2015), com indivíduos saudáveis (55 e 65 anos), houve um aumento da perfusão cerebral ( $p < 0,05$ ) até 2 horas após a ingestão de uma bebida contendo 494 mg de flavonóis. Os resultados foram atribuídos aos flavonoides, já que podem ativar a enzima óxido nítrico sintase, responsável por catalisar a produção de óxido nítrico. O óxido nítrico é um gás solúvel altamente lipofílico, que promove o relaxamento do músculo liso, provocando a vasodilatação (FAN et al., 2016). Dessa forma, há uma melhora da perfusão de sangue cerebral, o que pode prevenir o envelhecimento e outros distúrbios neurológicos, intimamente envolvidos no desenvolvimento de demência (RENDEIRO et al., 2015). Em contrapartida, Mastroiacovo et al. (2015) não observaram alterações no teste de estado mental, realizado com idosos sem evidência clínica de disfunção cognitiva. Os participantes ingeriram diariamente uma bebida contendo elevado conteúdo de flavonoides (993 mg), durante 8 semanas. Os autores sugeriram que o consumo habitual de flavonoides pode reduzir algumas medidas de disfunção cognitiva relacionada à idade. As funções cognitivas de adultos saudáveis (40 - 65 anos) também não sofreram modificações significativas ( $p > 0,05$ ) após a suplementação diária de uma bebida contendo 500 mg de polifenóis, durante 30 dias (PASE et al., 2013).

### ***Sistema imunológico***

O sistema imunológico é o principal responsável por conferir proteção ao organismo humano contra lesões e patógenos, atuando no combate às infecções. A inflamação é uma resposta do sistema imune e pode ocorrer de maneira crônica em virtude de estímulos como, endotoxinas, vírus, espécies reativas de oxigênio, agentes cancerígenos, excesso de gordura corporal e má alimentação (GIAMPIERI et al., 2015). Esse estresse inflamatório crônico provoca a secreção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, o que pode contribuir com o aparecimento de patologias (JOSEPH et al., 2014) como o diabetes mellitus, Alzheimer e doenças cardiovasculares (GIAMPIERI et al., 2015). Nesse contexto, modular a expressão de citocinas pró e anti-inflamatórias pode ser uma estratégia eficiente para evitar doenças imunes. Segundo a American Autoimmune Related Diseases Association (2018), cerca de 50 milhões de indivíduos no mundo são acometidos por algum tipo de enfermidade do sistema imunológico. No Brasil, quase 5% da população é portadora de alguma condição clínica proveniente de alterações no sistema imunológico (SBI, 2018).

Os compostos fenólicos presentes no morango atuam como substâncias anti-inflamatórias e antioxidantes, exercendo papel protetor na etiopatogenia de patologias crônicas relacionadas à inflamação. Isso ocorre devido à modulação da secreção celular de citocinas pró e anti-inflamatórias, impulsionada por esses compostos (GIAMPIERI et al., 2017). Liu et al. (2013) estudaram macrófagos peritoneais e esplenócitos extraídos de camundongos tratados com extratos isolados de compostos fenólicos (0, 10, 250 e 1000 µg/ml) durante 48 horas. Houve uma redução significativa na secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) e um aumento na expressão de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) nessas células. Outros estudos *in vitro*, que avaliaram macrófagos RAW264.7 com estado inflamatório estimulado por endotoxinas lipopolissacarídeo (LPS), comprovaram uma redução significativa na expressão de enzimas pró-inflamatórias (DIA et al., 2014) e na produção de espécies reativas de oxigênio, o que estimulou a atividade antioxidante endógena (GASPARRINI et al., 2017). Os macrófagos extraídos de ratos saudáveis, foram tratados com uma única dose de 400 µg/mL de suco de morango hidrolisado (DIA et al., 2014) e 1 µg/mL de extrato de morango (GASPARRINI et al., 2017), durante 24 horas. Dessa forma, é possível que os compostos fenólicos possam promover diversos benefícios também à saúde humana. Nesse caso, reduzindo o estresse inflamatório e oxidativo nas células (GASPARRINI et al., 2017).

Apesar dos resultados favoráveis já relatados do consumo de morango, ou de seus compostos, sobre o estresse inflamatório, alguns estudos não obtiveram efeitos conclusivos. Amini et al. (2017) testaram os efeitos de um extrato de antocianina (pelargonidin-3-O-glucoside - Pg-3-glc) derivada do morango, na produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, por monócitos e neutrófilos. Foram administradas diferentes concentrações (0,08, 0,31, 1,25 e 5  $\mu\text{mol/L}$ ) do extrato de Pg-3-glc nas células leucocitárias, durante 4 horas, após estímulo com *Escherichia coli*. Não houve efeito significativo de nenhuma das doses na produção de citocinas IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ou IL-8. Em outro estudo, *in vitro*, também não foi verificado efeito na secreção de citocinas pró e anti-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 ou IL-10) de monócitos THP-1 (AMINI et al., 2018). Os monócitos foram estimulado por LPS e receberam tratamento com um extrato isolado de antocianinas (0  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$ ), por 24 horas. Os autores sugeriram efeitos positivos apenas em concentrações mais elevadas de antocianinas (> 20  $\mu\text{m}$ ), as quais não seriam alcançadas *in vivo* (AMINI et al., 2018). Destaca-se a escassez de estudos recentes que investigaram os potenciais efeitos do consumo de morangos sobre a saúde *in vivo*. A maioria das pesquisas foi desenvolvida *in vitro* e/ou em roedores. Nesse contexto, outros ensaios que avaliem o efeito do consumo de morangos em diferentes tipos de patologias presentes em humanos são recomendados, com intuito de comprovar o possível benefício de fitoquímicos e/ou metabólitos específicos como agentes protetores e promotores da saúde.

### ***Outras patologias***

Recentemente, a ingestão de morangos e seus compostos foram investigados para avaliar sua eficácia em patologias como periodontite, nefropatia diabética e insuficiência renal (IBRAHIM; EL-MAKSOU, 2015; ELKHADRAGY et al., 2017; LEE et al., 2017). A vitamina C, por exemplo, mostrou-se um potente fator dietético preventivo de periodontite em adultos coreanos (LEE et al., 2017). Nessa pesquisa, dez mil novecentos e trinta indivíduos foram questionados sobre sua higiene bucal, condições de saúde e consumo alimentar. A ingestão de vitamina C em níveis mais baixos (< 75 mg/dia) demonstrou elevar em 1,16 vezes a chance do surgimento de periodontite. Além de atuar como um antioxidante, a vitamina C induz a diferenciação osteogênica das células progenitoras do ligamento periodontal, o que melhora o prognóstico da periodontite. Estudos realizados com roedores comprovaram que o morango também possui efeitos positivos sobre a função renal. Ratos com nefropatia

diabética receberam diferentes doses de extrato de folha de morango (50, 100 e 200 mg/kg), durante 30 dias, na pesquisa de Ibrahim e El-Maksoud (2015). Os resultados demonstraram uma redução nos níveis plasmáticos de nitrogênio ureico, de creatinina e da molécula de lesão renal - 1. Em ratos com insuficiência renal induzida por cloreto de cádmio, também se observou uma menor ( $p < 0,05$ ) concentração de cádmio no tecido renal e nos níveis plasmáticos de ácido úrico, ureia e creatinina, após ingestão de extrato de morango (250 mg/kg), por 5 dias (ELKHADRAGY et al., 2017). Os autores afirmam que os compostos fenólicos presentes no morango atuam como quelantes de metais tóxicos, acelerando sua remoção pelos rins. Apesar desses efeitos positivos, o morango não apresentou interferência significativa em funções hepáticas. Giampieri et al. (2017) investigaram os efeitos da administração oral de morango liofilizado (150 g/dia) sobre as funções hepáticas de ratos saudáveis, durante 2 meses. O tratamento não foi capaz de reduzir os biomarcadores plasmáticos de lesões hepáticas (alanina transferase, aspartato aminotransferase e alcalina fosfatase). O resultado foi atribuído à idade avançada dos ratos utilizados na pesquisa (entre 19 e 21 meses). Nesse período, a ativação da enzima AMPK, responsável por diversas cascatas celulares no fígado, fica comprometida, o que pode ter influenciado de forma negativa.

## CONCLUSÃO

O potencial anticarcinogênico do morango está associado à capacidade de seus compostos antioxidantes no bloqueio do ciclo celular envolvido na progressão do câncer. Especificamente as antocianinas e o kaempferol inibem a angiogênese e atuam no processo apoptótico das células de câncer colorretal, câncer de mama, câncer de bexiga, câncer pancreático e leiomioma uterino. No diabetes mellitus, os compostos fenólicos e a vitamina C atuam na redução dos níveis de glicose circulante, devido à capacidade de estimular a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas.

Os compostos fenólicos do morango atuam na redução da pressão arterial e auxiliam na melhora da função circulatória do endotélio vascular, o que reduz o risco de doenças cardiovasculares. Esses compostos também atuam na redução dos níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos. Além disso, os compostos fenólicos reduzem o estresse inflamatório e oxidativo nas células, devido à diminuição da secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumento na expressão de citocinas anti-inflamatórias. Na função renal, esses compostos

atuam como quelantes de metais tóxicos, acelerando sua remoção pelos rins, o que melhora o prognóstico na insuficiência renal. As antocianinas do morango melhoram o fluxo sanguíneo e promovem a redução da pressão arterial sanguínea. Os flavonoides atuam na plasticidade sináptica e na proteção dos neurônios contra o estresse oxidativo. Também, melhoram significativamente o desempenho comportamental cognitivo a curto e longo prazo.

Nesse contexto, conclui-se que o morango é um fruto com elevado potencial preventivo e terapêutico em diversas patologias como câncer, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e insuficiência renal. O morango também atua no fortalecimento do sistema imunológico e na proteção do sistema neurológico. Pautando-se nessas informações, ressalta-se a relevância desta revisão para a ciência e comunidade em geral. Isso porque, o presente estudo caracteriza como um compilado de comprovações científicas sobre os benefícios do consumo de morango em diversas patologias com elevada incidência nas últimas décadas. Ademais, sugere-se a produção de novos ensaios clínicos controlados com humanos, uma vez que observou-se maior número de publicações com testes realizados em animais.

## REFERÊNCIAS

- AARDA. Autoimmune Disease Statistics. Disponível em: <<https://www.aarda.org/news-information/statistics/#1488234345468-3bf2d325-1052>>. Acesso em: 20 fev. 2018.
- ABDULAZEEZ, S. S.; PONNUSAMY, P. Antioxidant and hypoglycemic activity of strawberry fruit extracts against alloxan induced diabetes in rats. **Pak. J. Pharm. Sci**, v. 29, n. 1, p. 255–260, 2016.
- AFRIN, S. et al. Promising health benefits of the strawberry: a focus on clinical studies. **J. Agric. Food Chem**, v. 64, n. 22, p. 4435–4449, 2016.
- AGATHOCLEOUS, A. et al. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. **Nature**, v. 549, n. 7673, p. 476–481, 2017.
- AHOLA, A.J. et al. The association between macronutrient intake and the metabolic syndrome and its components in type 1 diabetes. **British Journal of Nutrition**, v. 117, p. 450–456, 2017.
- ALVAREZ-SUAREZ, J. M. et al. One-month strawberry-rich anthocyanin supplementation ameliorates cardiovascular risk, oxidative stress markers and platelet activation in humans. **J. Nutr. Biochem.**, v. 25, n. 3, p. 289–294, 2014.
- ALVAREZ-SUAREZ, J.M. et al. One-month strawberry-rich anthocyanin supplementation ameliorates cardiovascular risk, oxidative stress markers and platelet activation in humans.



**Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 25, n. 3, p. 289–294, 2014.

AMINI, A.M.; MUZS, K.; SPENCER, J.P.E.; YAQOOB, P. Pelargonidin-3-O-glucoside and its metabolites have modest anti-inflammatory effects in human whole blood cultures. **Nutrition Research**, v. 46, n. 1, p. 88–95, 2017.

AMINI, A.M.; SPENCER, J.P.E.; YAQOOB, P. Effects of pelargonidin-3-O-glucoside and its metabolites on lipopolysaccharide-stimulated cytokine production by THP-1 monocytes and macrophages. **Cytokine**, v. 103, n. 1, p. 29–33, 2018.

ANTUNES, M. C.; CUQUEL, F. L.; ZAWADNEAK, M.A.C.; MOGOR, Á. F.; RESENDE, J.T.V. Postharvest quality of strawberry produced during two consecutive seasons. **Horticultura Brasileira**, v. 32, n. 2, p. 168–173, 2014.

ANWAR, S.; FRATANTONIO, D.; FERRARI, D.; SAIJA, A.; CIMINO, F.; SPECIALE, A. Berry anthocyanins reduce proliferation of human colorectal carcinoma cells by inducing caspase-3 activation and p21 upregulation. **Molecular Medicine Reports**, v. 14, n. 2, p. 1397–1403, 2016.

ARIZA, M. T. et al. Strawberry achenes are an important source of bioactive compounds for human health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 7, p. 1–14, 2016.

AZEVEDO, C.; CORREIA BRANCO, A.; ARAÚJO, J. R.; GUIMARÃES, J. T.; KEATING, E.; MARTEL, F. The chemopreventive effect of the dietary compound kaempferol on the mcf-7 human breast cancer cell line is dependent on inhibition of glucose cellular uptake. **Nutr. Cancer.**, v. 67, p. 504–513, 2015.

BASU, A.; BETTS, N.M.; NGUYEN, A.; NEWMAN, E.D.; FU, D.; LYONS, T. Freeze-Dried Strawberries Lower Serum Cholesterol and Lipid Peroxidation in Adults with Abdominal Adiposity and Elevated Serum Lipids. **The Journal of Nutrition**, v. 144, n. 6, p. 830–837, 2014.

BOZONET, S.M.; CARR, A.C.; PULLAR, J.M.; VISSERS, M. Enhanced Human Neutrophil Vitamin C Status, Chemotaxis and Oxidant Generation Following Dietary Supplementation with Vitamin C-Rich SunGold Kiwifruit. **Nutrients**, v. 7, n. 4, p. 2574–2588, 2015.

ROSSI, M. et al. Proanthocyanidins and other flavonoids in relation to endometrial cancer risk: a case–control study in Italy. **British journal of cancer**, v. 109, n. 1, p. 1914–1920, 2013.

CASSIDY, A.; MUKAMAL, K.J.; LIU, L.; FRANZ, M.; ELIASSEN, A.H.; RIMM, E. B. High Anthocyanin Intake Is Associated With a Reduced Risk of Myocardial Infarction in Young and Middle-Aged Women. **Circulation**, v. 127, n. 2, p. 188–196, 2013.

CASSIDY, A.; HUANG, T.; RICE, M.S.; RIMM, E.B., TWOROGGER, S.S. Intake of dietary flavonoids and risk of epithelial ovarian cancer. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, n. 5, p. 1344–1351, 2014.

CHOI, J.; KIM, D.Y.; CHOUE, R.; LIM, H. Effects of Vitamin C Supplementation on Plasma and Urinary Vitamin C Concentration in Korean Women. **Clin Nutr Res**, v. 6, n. 3, p. 198–205, 2017.

COSMESCU, A.; FELEA, D. P67 Metabolic syndrome: case report. **Archives of Disease in Childhood**, v. 102, n. 2, p. A59–A60, 2017.

COSTA, S. L. et al. Impact of Plant-Derived Flavonoids on Neurodegenerative Diseases. **Neurotoxicity Research**, v. 30, n. 1, p. 41–52, 2016.

DAVINELLI, S.; BERTOGLIO, J.C.; ZARRELLI, A.; PINA, R.; SCAPAGNINI, G.A. Randomized Clinical Trial Evaluating the Efficacy of an Anthocyanin–Maqui Berry Extract (DelphinolÒ) on Oxidative Stress Biomarkers. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 34, n. S1, p. 28–33, 2015.

DIA, V.P.; BRINGE, N.A.; MEJIA, E.G. Peptides in pepsin-pancreatin hydrolysates from commercially available soy products that inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation in macrophages. **Food Chem.**, v. 152, n. 1, p. 423–431, 2014.

DJURICA, D.; HOLT, R.R.; REN, J.; SHINDEL, A.W.; HACKMAN, R.M.; KEEN, C.L. Effects of a dietary strawberry powder on parameters of vascular health in adolescent males. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 04, p. 639–647, 2016.

DONIN, A.S. et al. Fruit, vegetable and vitamin C intakes and plasma vitamin C: cross-sectional associations with insulin resistance and glycaemia in 9-10 year-old children. **Diabetic Medicine**, v. 33, n. 3, p. 307–315, 2016.

DU, H.; LI, L.; CHEN, Z. Fruit Consumption and Cardiovascular Disease in China. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 5, p. 489, 2016.

DU, H. et al. Fresh Fruit Consumption and Major Cardiovascular Disease in China. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 14, p. 1332–1343, 2016.

ELKHADRAGY, M.F.; AL-OLAYAN, E.M.; AL-AMIERY, A.A.; ABDEL MONEIM, A.E. Protective Effects of *Fragaria ananassa* Extract Against Cadmium Chloride-Induced Acute Renal Toxicity in Rats. **Biological Trace Element Research**, v. 181, p. 378–387, 2017.

FAN, W. et al. Regulatory effects of anesthetics on nitric oxide. **Life Sciences**, v. 151, p. 76–85, 2016.

FARIA, A. et al. Flavonoid metabolites transport across a human BBB model. **Food Chemistry**, v. 149, p. 190–196, 2014..

FERESIN, R.G. et al. Impact of daily strawberry consumption on blood pressure and arterial stiffness in pre- and stage 1-hypertensive postmenopausal women: a randomized controlled trial. **food & function**, v. 8, n. 11, p. 4139–4149, 2017.

FORBES-HERNANDEZ, T.Y. et al. The Healthy Effects of Strawberry Polyphenols: Which Strategy behind Antioxidant Capacity? **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 8398, n. October, p. S46–S59, 2015.

GASPARRINI, M. et al. Anti-inflammatory effect of strawberry extract against LPS-induced stress in RAW 264.7 macrophages. **Food and Chemical Toxicology**, v. 102, n. 1, p. 1–10, 2017.

GIAMPIERI, F. et al. Strawberry as a health promoter: an evidence based review. **Food & function**, v. 6, n. 5, p. 1386–1398, 2015.

- GIAMPIERI, F. et al. Data on body weight and liver functionality in aged rats fed an enriched strawberry diet. **Data in Brief**, v. 13, n. 2017, p. 432–436, 2017.
- GIAMPIERI, F. et al. The healthy effects of strawberry bioactive compounds on molecular pathways related to chronic diseases. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1398, n. 1, p. 62–71, 2017.
- GUARIGUATA, L.; WHITING, D.R.; HAMBLETON, I.; BEAGLEY, J.; LINNENKAMP, U.; SHAW, J.E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 103, n. 2, p. 137–149, 2014.
- HAZAS, M.C.L.L.; MOSELE, J.I.; MACIÀ, A.; LUDWIG, IA.; MOTILVA, M. J. Exploring the Colonic Metabolism of Grape and Strawberry Anthocyanins and Their in Vitro Apoptotic Effects in HT-29 Colon Cancer Cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, n. 31, p. 6477–6487, 2017.
- HOANG, B.V.; LEE, J.; CHOI, J.; KIM, Y-W.; RYU, K.W.; KIM, J. Effect of dietary vitamin C on gastric cancer risk in the Korean population. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 27, p. 6257–6267, 2016.
- IBRAHIM, D.S.; EL-MAKSoud, M.A.E. Effect of strawberry (*Fragaria × ananassa*) leaf extract on diabetic nephropathy in rats. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 96, n. 2, p. 87–93, 2015.
- IGWE, E.O.; CHARLTON, K.E.; ROODENRYS, S.; KENT, K.; FANNING, K.; NETZEL, M.E. Anthocyanin-rich plum juice reduces ambulatory blood pressure but not acute cognitive function in younger and older adults: a pilot crossover dose-timing study. **Nutrition Research**, v. 47, n. 1, p. 28–43, 2017.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. Disponível em: <<https://www.idf.org/>>. Acesso em: 22 de agosto de 2017.
- ISLAM, M. S. et al. An anthocyanin rich strawberry extract induces apoptosis and ROS while decreases glycolysis and fibrosis in human uterine leiomyoma cells. **Oncotarget**, v. 8, n. 14, p. 23575–23587, 2017.
- JOSEPH, S.V.; EDIRISINGHE, I.; BURTON-FREEMAN, B. M. Berries: anti-inflammatory effects in humans. **J. Agric. Food Chem**, v. 62, n. 18, p. 3886–3903, 2014.
- NIMPTSCH, K. et al. Habitual intake of flavonoid subclasses and risk of colorectal cancer in 2 large prospective cohorts<sup>12</sup>. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 1, p. 184–191, 2016.
- KIM, Y.A.; KEOGH, J.B.; CLIFTON, P.M. Polyphenols and glycémie control. **Nutrients**, v. 8, n. 1, p. 1–27, 2016.
- KOSINSKA-CAGNAZZO, A.; DIERING, S.; PRIM, D.; ANDLAUER, W. Identification of bioaccessible and uptaken phenolic compounds from strawberry fruits in in vitro digestion/Caco-2 absorption model. **Food Chem.**, v. 170, n. 1, p. 288–294, 2015.
- LAJOUS, M. et al. Flavonoid intake and incident hypertension in women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 4, p. 1091–1098, 2016.

LAMPORT, D.J. et al. The effect of flavanol-rich cocoa on cerebral perfusion in healthy older adults during conscious resting state: A placebo controlled, crossover, acute trial. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 17, p. 3227–3234, 2015.

LEE, J.H.; SHIN, M.S.; KIM, E.J.; AHN, K.B.; KIM, H. D. The association of dietary vitamin C intake with periodontitis among Korean adults: Results from KNHANES IV. **PLoS ONE**, v. 12, n. 5, p. 1–14, 2017.

LEE, J.H.; SHIN, M.S.; KIM, E.J.; AHN, Y.B.; KIM, H.D. The association of dietary vitamin C intake with periodontitis among Korean adults: Results from KNHANES IV. **PLoS ONE**, v. 12, n. 5, p. e0177074, 2017.

LEE, J.; KIM, J.H. Kaempferol Inhibits Pancreatic Cancer Cell Growth and Migration through the Blockade of EGFR-Related Pathway In Vitro. **PloS one**, v. 11, n. 5, p. 1–14, 2016.

LI, X. et al. Anthocyanins inhibit trastuzumab-resistant breast cancer in vitro and in vivo. **Molecular Medicine Reports**, v. 13, n. 5, p. 4007–4013, 2016.

LIN, B.W.; GONG, C.C.; SONG, H. F.; CUI, Y.Y. Effects of anthocyanins on the prevention and treatment of cancer. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1226–1243, 2017.

LIU, C.J.; LIN, J.Y. Anti-inflammatory effects of phenolic extracts from strawberry and mulberry fruits on cytokine secretion profiles using mouse primary splenocytes and peritoneal macrophages. **Int. Immunopharmacol.**, v. 16, p. 165–170, 2013.

LIU, M. et al. Vitamin C increases viral mimicry induced by 5-aza-2'-deoxycytidine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 37, p. 10238–10244, 2016.

BASU, A.; LYONS, T.J. Strawberries, blueberries, and cranberries in the metabolic syndrome: clinical perspectives. **J. Agric. Food Chem.**, v. 60, n. 23, p. 687–692, 2012.

MAKSIMOVIĆ, J.D.; POLEDICA, M.; MUTAVDŽIĆ, D.; MOJOVIĆ, M.; RADIVOJEVIĆ, D.; MILIVOJEVIĆ, J. Variation in Nutritional Quality and Chemical Composition of Fresh Strawberry Fruit: Combined Effect of Cultivar and Storage. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 70, n. 1, p. 77–84, 2015.

MANDAVE, P.; KHADKE, S.; KARANDIKAR, M.; PANDIT, V. Antidiabetic, Lipid Normalizing, and Nephroprotective Actions of the Strawberry: A Potent Supplementary Fruit. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 18, n. 124, p. 1–22, 2017.

MARGINA, D.; GRADINARU, D.; MANDA, G.; NEAGOE, I.; ILIE, M. Membranar effects exerted in vitro by polyphenols – quercetin, 3 epigallocatechin gallate and curcumin – on HUVEC and Jurkat cells, 4 relevant for diabetes mellitus. **Food and Chemical Toxicology**, v. 61, n. 1, p. 86–93, 2013.

MASTROIACOVO, D. et al. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) Study—a randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 3, p. 538–548, 2015.

- MASTROIACOVO, D. et al. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects : the Cocoa, Cognition, and Aging ( CoCoA ) Study — a randomized controlled trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 101, n. 3, p. 538–548, 2014.
- MILLER, V. et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 390, n. 10107, p. 2037–2049, 2017.
- MISRAN, A.; PADMANABHAN, P.; SULLIVAN, J. A.; KHANIZADEH, S.; PALIYATH, G. Composition of phenolics and volatiles in strawberry cultivars and influence of preharvest hexanal treatment on their profiles. **Canadian Journal of Plant Science**, v. 95, n. 1, p. 115–126, 2015.
- MOHAMMED, B.M. et al. Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms. **International Wound Journal**, v. 13, n. 4, p. 572–584, 2016.
- MONTERO, M.; FUENTE, S.; FONTERIZ, R.; MORENO, A.; ALVAREZ, J. Effects of Long-Term Feeding of the Polyphenols Resveratrol and Kaempferol in Obese Mice. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, p. e112825, 2014.
- NILSSON, A.; SALO, I.; PLAZA, M.; BJÖRCK, I. Effects of a mixed berry beverage on cognitive functions and cardiometabolic risk markers; A randomized cross-over study in healthy older adults. **PloS one**, v. 12, n. 11, p. 1–22, 2017.
- O'NEILL, S.; O'DRISCOLL, L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 1, p. 1–12, 2015.
- OGAWA, S.; MATSUMAE, T.; KATAOKA, T.; YAZAKI, Y.; YAMAGUCHI, H. Effect of acacia polyphenol on glucose homeostasis in subjects with impaired glucose tolerance: A randomized multicenter feeding trial. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 5, n. 6, p. 1566–1572, 2013.
- PARK, S.; HAM, J.O.; LEE, B. K. Effects of total vitamin A, vitamin C, and fruit intake on risk for metabolic syndrome in Korean women and men. **Nutrition**, v. 31, n. 1, p. 111–118, 2015.
- PARK E.; EDIRISINGHE I.; WEI H.; VIJAYAKUMAR L.P.; BANASZEWSKI K.; CAPPOZZO J.C., BURTON-FREEMAN, B. A dose-response evaluation of freeze-dried strawberries independent of fiber content on metabolic indices in abdominally obese individuals with insulin resistance in a randomized, single-blinded, diet-controlled crossover trial. **Mol. Nutr. Food Res.**, v. 60, n. 5, p. 1099–1109, 2016.
- PASE, M.P. et al. Cocoa polyphenols enhance positive mood states but not cognitive performance: A randomized, placebo-controlled trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 27, n. 5, p. 451–458, 2013.
- POGAČNIK, L. et al. Potential for brain accessibility and analysis of stability of selected flavonoids in relation to neuroprotection in vitro. **Brain Research**, v. 1651, p. 17–26, 2016.
- PONZO, V. et al. Dietary flavonoid intake and cardiovascular risk: a population-based cohort study. **Journal of Translational Medicine**, v. 13, n. 1, p. 218, 2015.

QIU, W. et al. Kaempferol Modulates DNA Methylation and Downregulates DNMT3B in Bladder Cancer. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 41, n. 4, p. 1325–1335, 2017.

REEST, J.V.D.; GOTTLIEB, E. Anti-cancer effects of vitamin C revisited. **Cell Research**, v. 26, n. 3, p. 269–270, 2016.

RENDEIRO, C.; RHODES, J.S.; SPENCER, J.P.E. The mechanisms of action of flavonoids in the brain: Direct versus indirect effects. **Neurochemistry International**, v. 89, n. 1, p. 126–139, 2015.

RENÉE, W. et al. Inadequate Vitamin C Status in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Associations with Glycaemic Control, Obesity, and Smoking. **Nutrients**, v. 9, n. 9, p. E997, 2017.

RICHTER, C.K.; SKULAS-RAY, A.C.; GAUGLER, T.L.; LAMBERT, J.D.; PROCTOR, D.N.; KRIS-ETHERTON, P.M. Incorporating freeze-dried strawberry powder into a high-fat meal does not alter postprandial vascular function or blood markers of cardiovascular disease risk: a randomized controlled trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 105, n. 2, p. 313–322, 2017.

SBI. **Sociedade Brasileira de Imunologia**. Disponível em: <<http://sbi.org.br/>>. Acesso em: 22 de outubro de 2017.

SHI, N. et al. Strawberry phytochemicals inhibit azoxymethane/ dextran sodium sulfate-induced colorectal carcinogenesis in Crj: CD-1 Mice. **Nutrients**, v. 7, n. 3, p. 1696–1715, 2015.

SHIVAVEDI, N.; KUMAR, M.; TEJ, G.N.V.C.; NAYAK, P. K. Metformin and ascorbic acid combination therapy ameliorates type 2 diabetes mellitus and comorbid depression in rats. **Brain Research**, v. 1, n. 1674, p. 1–9, 2017.

SKROVANKOVA, S.; SUMCZYNSKI, D.; MLCEK, J.; JURIKOVA, T.; SOCHOR, J. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries. **Int. J. Mol. Sci**, v. 16, n. 10, p. 24673–24706, 2015.

SPAGNUOLO, C.; MOCCIA, S.; RUSSO, G. L. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. **European Journal of Medicinal Chemistry**, p. 1–11, 2017.

STULL, A.J. et al. Blueberries improve endothelial function, but not blood pressure, in adults with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Nutrients**, v. 7, n. 6, p. 4107–4123, 2015.

THOMAS, L.D.; ELINDER, C.G.; TISELIUS, H.G.; WOLK, A.; AKESSON, A. Ascorbic Acid Supplements and Kidney Stone Incidence Among Men: A Prospective Study. **JAMA Internal Medicine**, v. 173, n. 5, p. 386–388, 2013.

TORRE, L.A.; BRAY, F.; SIEGEL, R.L.; FERLAY, J.; LORTET-TIEULENT, J.; JEMAL, A. Global cancer statistics, 2012. **CA-Cancer J. Clin**, v. 65, n. 2, p. 87–108, 2015.

TORRONEN, R.; KOLEHMAINEN, M.; SARKKINEN, E.; POUTANEN, K.; MYKKANEN, H.; NISKANEN, L. Berries reduce postprandial insulin responses to wheat and rye breads in healthy women. **J. Nutr.**, v. 143, n. 4, p. 430–436, 2013.

TUBEROSO, C.I.G.; BOBAN, M.; BIFULCO, E.; BUDIMIR, D.; PIRISI, F. M. Antioxidant capacity and vasodilatory properties of Mediterranean food: The case of Cannonau wine, myrtle berries liqueur and strawberry-tree honey. **Food Chemistry**, v. 140, n. 4, p. 686–691, 2013.

VEUM, V.L. et al. Visceral adiposity and metabolic syndrome after very high-fat and low-fat isocaloric diets: a randomized controlled trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 105, n. 1, p. 85–99, 2017.

WALLACE, T.C.; SLAVIN, M.; FRANKENFELD, C.L. Systematic review of anthocyanins and markers of cardiovascular disease. **Nutrients**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2016.

WANG, J. et al. Targeting multiple pathogenic mechanisms with polyphenols for the treatment of Alzheimer's disease-experimental approach and therapeutic implications. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 6, n. MAR, p. 1–10, 2014.

WARD, M.S.; LAMB, J.; JAMES, M.M.; FIONA, E. H. Behavioral and Monoamine changes following severe vitamin C deficiency. **J. Neurochem.**, v. 124, n. 3, p. 365–375, 2013.

WHO. **Cardiovascular diseases (CVDs)**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>. Acesso em: 11 fev. 2018.

WHO. **Atlas: country resources for neurological disorders – 2nd ed.** 2. ed. Geneva: World Health Organization, 2017.

WINK, M. **Alkaloids: Toxicology and Health Effects**. Oxford: Elsevier, 2016.

YOUNG, V.; GARZA, C. **Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids**. New York: Academic, 2000.

YUN, J. et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. **Science**, v. 350, n. 6266, p. 1391–1396, 2015.

Recebido em: 28/07/2019

Aceito em: 24/12/2019

Endereço para correspondência:

Nome Graziela Nunes

email: [graelaznunes@gmail.com](mailto:graelaznunes@gmail.com)



Esta obra está licenciada sob uma [Licença Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)