

PERFIL ANTIOXIDANTE DA LUTEÍNA E ANÁLISE DE VISUALIZAÇÃO

Data de submissão: 16/04/2024

Data de aceite: 02/05/2024

Antonia Joana Darque Silva Campos

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/6327385561234405>

Carlos Alonso Leite dos Santos

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/6096221607515189>

Luciene Ferreira de Lima

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/8238587720435802>

José Weverton Almeida-Bezerra

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Química Biológica,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/5570296179611652>

Jácia Santos Oliveira Ramos

Faculdade de Juazeiro do Norte, Juazeiro
do Norte, CE
<http://lattes.cnpq.br/0120693704062820>

Janaína Esmeraldo Rocha

Universidade Estadual do Ceará,
Fortaleza, CE
<http://lattes.cnpq.br/4919818595808096>

Marcos Aurélio Figueirêdo dos Santos

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/8643818710205791>

Ademar Maia Filho

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/9570480278376163>

Murilo Felipe Felício

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/0285588115722707>

Adrielle Rodrigues Costa

Universidade Federal do Cariri, Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/1260333044819626>

Antônia Eliene Duarte

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/0724941739025687>

Luiz Marivando Barros

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/7040134412713009>

RESUMO: A luteína, carotenoide dihidroxilado pertencente à classe das xantofilas de coloração amarela, atua como antioxidante protegendo as células dos danos oxidativos e, conseqüentemente, reduz o risco de desenvolvimento de algumas doenças crônicas degenerativas, uma vez que o stress oxidativo e a atuação dos radicais livres são os maiores fatores associados à iniciação e propagação do desenvolvimento destas doenças. O trabalho objetivou avaliar o perfil antioxidante da luteína e análise de visualização onde foram feitos teste DPPH e ORTOFENANTROLINA (quelação e redução de ferro) que teve como resultado evidenciado a ação antioxidantes da luteína sobre a oxidação causado por radicais livres, de modo que, o grupo luteína demonstrou um IC_{50} de $0,2 \mu\text{g/mL}$, semelhante ao IC_{50} do ácido ascórbico de $0,2 \mu\text{g/mL}$, mostrando ser um potente antioxidante natural o aumento na concentração do Fe^{2+} e Fe^{3+} mostrou a inibição na redução dos estresses oxidativos. Para a validação desses resultados foi feito um estudo cientométrico e as análises de visualização de redes de descritores como uma estratégia de pesquisa e teve também testes de DPPH, avaliação quelante de ferro e seu poder redutor no composto luteína e como citado, um estudo cientométrico e análise de dados que teve quelação e antioxidante e estresse oxidativo como referências e foram pesquisados nos campos de pesquisa na Plataforma scopus (Elsevier) contendo um grande número de estudo publicado entre os ano de 2011 a 2021 a avaliação cientométrica, foi possível observar a evolução das publicações ao longo dos últimos 10 anos e com destaque dos anos que mais tiveram estudos publicados.

PALAVRAS-CHAVE: Quelação, antioxidante, estresse oxidativo.

LUTEIN ANTIOXIDANT PROFILE AND VISUALIZATION ANALYSIS

ABSTRACT: Lutein, a dihydroxylated carotenoid belonging to the class of yellow-colored xanthophylls, acts as an antioxidant, protecting cells from oxidative damage and, consequently, reduces the risk of developing some chronic degenerative diseases, since oxidative stress and the action of free radicals are the major factors associated with the initiation and spread of the development of these diseases. The work aimed to evaluate the antioxidant profile of lutein and visualization analysis where DPPH and ORTHOPHENANTHROLINE (chelation and iron redaction) tests were carried out, which resulted in evidence of the antioxidant action of lutein on oxidation caused by free radicals, so that the lutein group demonstrated an IC_{50} of $0.2 \mu\text{g/mL}$, similar to the IC_{50} of ascorbic acid of $0.2 \mu\text{g/mL}$, showing that it is a potent natural antioxidant. The increase in the concentration of Fe^{2+} and Fe^{3+} showed inhibition in the reduction of oxidative stress. To validate these results, a scientometric study and visualization analyzes of descriptor networks were carried out as a research strategy and there were also DPPH tests, iron chelating evaluation and its reducing power in the compound lutein and, as mentioned, a scientometric study and data analysis that had chelation and antioxidant and oxidative stress as references and were researched in the research fields on the Scopus Platform (Elsevier) containing a large number of studies published between the years 2011 and 2021. scientometric evaluation, it was possible to observe the evolution of publications over the last 10 years and highlighting the years that had the most studies published.

KEYWORDS: Chelation, antioxidant, oxidative stress.

INTRODUÇÃO

A luteína é um carotenoide a qual desenvolve um papel de grande relevância por atuar protegendo as células de danos oxidativos e, conseqüentemente, reduzir o risco de desenvolvimento de algumas doenças crônicas degenerativas, uma vez que o estresse oxidativo e a atuação dos radicais livres são os maiores fatores associados à iniciação e propagação do desenvolvimento destas doenças. (ALVES-RODRIGUES, 2004; LEERMAKERS et al., 2016;).

Portanto, sendo a luteína uma macular de pigmentação amarela, a qual é considerada um dos principais carotenóides dihidroxilados pertencente à família das xantofilas, atua como um potente antioxidante que previne danos causados por radicais livres nos tecidos. A correlação entre altos níveis de carotenóides e benefícios à saúde apareceu na década de 70 (FRASER, 2004; TEXEIRA, 2022).

Dessa forma, de acordo com Bakó et al. (2002), a luteína além de atuar como precursores de vitaminas, a mesma também desempenha funções fisiológicas, tais como prevenção de doenças degenerativas como câncer e outras infecções de pele. A luteína apresenta a capacidade de proteger moléculas de lípidos, proteínas, lipoproteínas de baixa densidade, membrana plasmática e DNA contra o ataque de radicais, tendo um papel essencial na proteção de doenças, notadamente na redução do risco de a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), cataratas e diabetes (STRINGHETA, 2006).

Por conseguinte, compostos naturais contendo duplas ligações conjugadas, atuam por seu efeito antioxidante na eliminação de radicais livres (ALVES-RODRIGUES, 2004). Dos principais benefícios associados à luteína, além das evidências da redução do risco de desenvolvimento da DMRI, destacam-se os efeitos benéficos na proteção e contra outras doenças degenerativas. Estudos realizados com animais e humanos demonstram que a concentração de luteína no sangue e nos tecidos está estreitamente relacionada com o consumo de alimentos ricos neste carotenoide (STRINGHETA, 2006; PEREIRA, 2021).

Estudos toxicológicos têm confirmado que a luteína não oferece riscos à saúde, e que o enriquecimento de alimento pode ser realizado com êxito sem que ocorram mudanças nos demais ingredientes e sem nenhum impacto às propriedades sensoriais do produto final. Assim a ingestão de alimento enriquecido com luteína pode elevar o consumo diário de luteína a níveis suficientes para redução das doenças degenerativas (KRUGER et al., 2002)

Tendo-se conhecimento da importância da luteína na defesa do organismo contra doenças degenerativas e que sua capacidade protetora está intimamente relacionada ao seu consumo, esse trabalho teve como objetivo avaliar o perfil antioxidante da luteína e análise de visualização, compilar informações da literatura, por meio de análises centimétricas e visualizações de rede, no banco de dados da “Scopus”, de forma a fornecer dados sobre o perfil da luteína. Assim como também foi analisada a eficácia da cafeína com estudos *in vitro* utilizando os métodos de DPPH e ortofenantrolina (quelação e redução de ferro).

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes

O composto luteína foi adquirido na farmácia de manipulação Ecofarma (Juazeiro do norte-CE, Brasil), para preparação das soluções usadas nos ensaios antioxidantes foi utilizado 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), 1,10-fenantrolina, ácido ascórbico, álcool etílico, cloreto férrico, sulfato de ferro, salina, TRIS (hidroximetil) e ácido ascórbico.

Teste de DPPH

A atividade de eliminação de radicais livres do composto da luteína foi medida com o radical estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), seguindo o método de Kamdem et al. (2012), com algumas modificações. Resumidamente, 50 μL do composto da luteína em diferentes concentrações (30-480 $\mu\text{g/mL}$) foram misturadas com 100 μL de solução DPPH recém-preparada (0,3 mM em etanol). Em seguida, a placa foi mantida no escuro à temperatura ambiente por 30 min. A redução do radical DPPH foi medida monitorando a diminuição da absorção em 517 nm usando um leitor de microplacas (SpectraMax, Sunnyvale, CA, EUA). Ácido ascórbico foi usado como o composto padrão (isto é, controle positivo). A eliminação do radical DPPH a capacidade foi medida usando a seguinte equação:

$$\text{Cálculo: \% inibição} = 100 - \frac{[(\text{Absorbância da amostra} - \text{Absorbância do branco})]}{\text{Absorbância do controle}} \times 100$$

Atividade quelante de ferro

A capacidade quelante do composto da luteína foi determinada de acordo com o método modificado de Kamdem et al. (2013). A mistura de reação contendo 58 μL de solução salina (0,9%, p/v), 45 μL de Tris-HCl (0,1 μM , pH, 7,5), 27 μL de extratos (64-1024 $\mu\text{g/mL}$) e 36 μL de 110 μM FeSO_4 foi incubado por 10 min a 37 °C. Em seguida, 34 μL de 1,10-fenantrolina (0,25%, p/v) foram adicionados e a absorbância do complexo de cor laranja formado foi medida em 0, 10, 20 e 30 min a 510 nm (contra soluções em branco das amostras) usando o leitor de microplacas (SpectraMax).

O mesmo procedimento foi realizado para o controle (ou seja, Fe^{2+}), mas sem o extrato. Para determinar o potencial quelante da luteína, determinamos a redução potencial de qualquer Fe^{3+} (que pode ser formado durante os períodos de incubação) adicionando após os 20 min da última leitura o agente redutor, ácido ascórbico (concentração final de 5 mM) à mistura de reação. A absorbância foi então determinada após 10, 20, 30 minutos após a adição de ácido ascórbico. Isso ocorre porque os extratos podem estar oxidando Fe^{2+} a Fe^{3+} , levando a uma diminuição na absorbância que não estava relacionada à quelação de Fe^{2+} .

Fe³⁺ Poder redutor do composto luteína

A propriedade redutora de Fe³⁺ da luteína foi determinada usando um método modificado de Kamdem et al. (2013). Uma mistura de reação contendo solução salina (58 µL, 0,9%, p/v), Tris-HCl (45 µL, 0,1 M, pH, 7,5), a luteína (27 µL, 64-1024 µg/mL), e FeCl (36 µg/mL, 110 µM) foi incubado por 10 min a 37 °C. Subsequentemente, 1,10-fenantrolina (34 µL, 0,25%, p/v) foi adicionada e a absorbância do complexo laranja formado foi medida em 0, 10, 20 e 30, min a 510 nm (contra soluções em branco das amostras) usando o leitor de microplacas SpectraMax (Molecular Devices, Orleans Drive Sunnyvale CA, EUA). Após os 30 minutos da última leitura, o agente redutor ácido ascórbico (concentração final de 5 mM) foi adicionado à mistura de reação. O mesmo procedimento foi realizado para o controle (ou seja, Fe³⁺).

Estudo Cientométrico e Análise de Dados

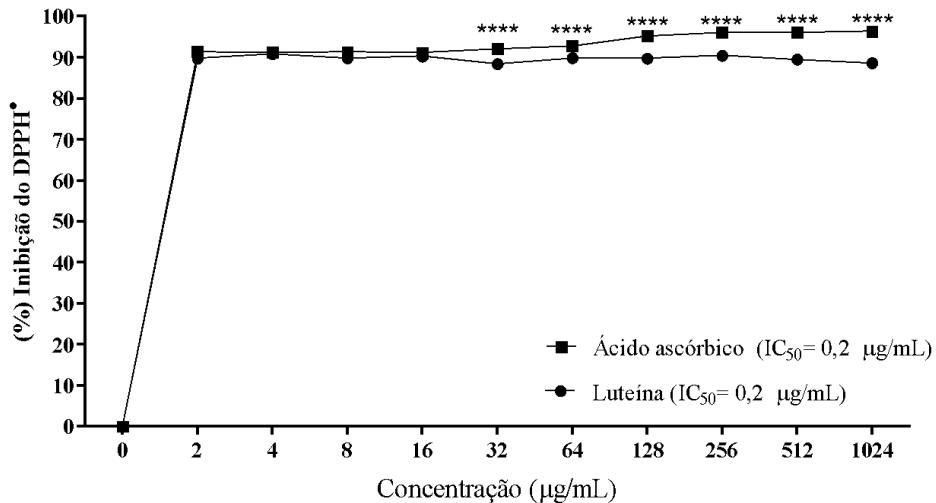
Um estudo cientométrico tem uma abordagem qualitativa onde foi utilizado como base de dados a “Elsevier Scopus”, o que possibilitou uma abordagem de cunho multidisciplinar e relevante para a elaboração de estudos cientométricos. Como descritores foram utilizados os seguintes termos aplicados na língua inglesa: lutein e chelation, (Luteína e Quelação) antioxidante e oxidative stress (antioxidante e estresse oxidativo). Inseridos aos campos de pesquisa de título, foram encontrados um total de mais de 200 publicações entre os anos de 2011 a 2021 sendo relacionados a artigos. Palavras-chave separadas pelo operador booleano AND. Nesta pesquisa buscou-se evidenciar a síntese anual de artigos publicados na base de dados, assim como as áreas de conhecimento a qual estão inseridas. As pesquisas foram realizadas e em seguida encaminhadas para o programa GraphPad Prism onde foram construídos gráficos para a organização dos dados obtidos para melhor entendimento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Efeitos da Luteína nos Radicais DPPH

Como demonstrado na figura 1, o efeito da luteína nos radicais de DPPH nas concentrações (32, 64, 128, 256, 512 e 1024 µg/mL), apresentaram resultados significativos ($p < 0,0001$) quando comparados ao grupo controle (ácido ascórbico), de modo que, o grupo luteína demonstrou um IC₅₀ de 0,2 µg/mL, semelhante ao IC₅₀ do ácido ascórbico de 0,2 µg/mL, mostrando ser um potente antioxidante natural (Figura 1).

O composto Luteína acompanhou o controle de vitamina C no qual sabemos que é um antioxidante natural, evidenciando assim uma potente atividade quando comparada a vit. C. A vitamina C é um componente hidrossolúvel capaz de reduzir a maioria das ROS/RNS fisiologicamente relevantes (HALLIWELL, 1999), além disto regenera o alfa-tocoferol participando também no mecanismo protetor contra lipoperoxidação (AMES, 2001).

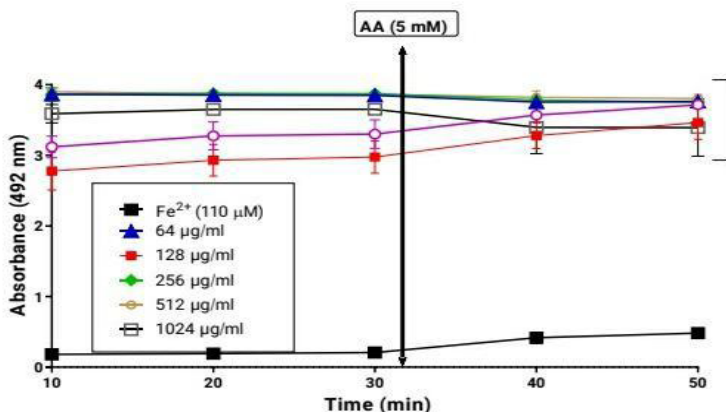


Legenda - Os valores representam a média \pm SEM de três experimentos que foram realizados em triplicata. **** $p < 0.0001$, quando comparado ao grupo controle (+).

Figura 01- Efeitos antioxidantes da luteína e do ácido ascórbico (controle positivo) nas diferentes concentrações testadas (2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 e 1024 $\mu\text{g/mL}$), demonstrado pela inibição do radical DPPH.

Potencial Quelante e Redutor de Ferro (Ortofenantrolina)

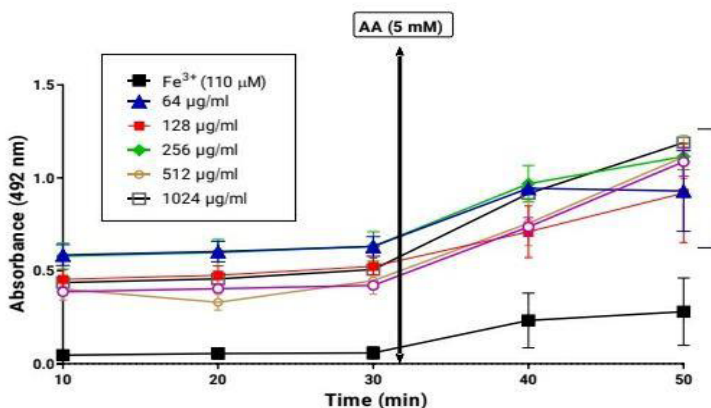
Conforme demonstrado na Figura 2, é possível demonstrar que a luteína causou redução da quantidade de Fe^{2+} e Fe^{3+} . O ferro é essencial para maioria dos sistemas biológicos, por ter uma variedade de funcionalidades fisiológicas importantes, como participação em processos metabólicos que incluem transporte de oxigênio, produção de energia, entre outras (ZHANG et al., 2018). No entanto, a sobrecarga de ferro provoca o estresse oxidativo, levando a oxidação de elementos celulares importantes ao bom funcionamento do organismo, provocando alterações na conformação de proteínas e neurodegeneração (FERNANDEZ, 2007).



Legenda - Os valores representam a média ± SEM de três experimentos que foram realizados em triplicata.

Figura 2 - Capacidade quelante/oxidante Fe²⁺ da luteína nas diferentes concentrações testadas (64, 128, 256, 512 e 1024 µg/mL) e controle (Fe²⁺ 110 µM), demonstrados pela absorvância do complexo orto-fenantrolina-Fe²⁺.

Como mostra a Figura 3, a redução de Fe²⁺ e Fe³⁺ foram semelhantes, mais em concentrações diferente, podendo assim observar a oxidação foi um pouco mais resistente nos respectivos tempos de verificação (10, 20, 30, 50 min), apresentando valores de absorvância maiores que os observados na curva de controle (Fe³⁺). As concentrações do composto demonstram alto poder redutor em todos os momentos analisados.



Legenda - Os valores representam a média ± SEM de três experimentos que foram realizados em triplicata.

Figura 3- Potencial redutor de Fe³⁺ a Fe²⁺ da luteína nas diferentes concentrações testadas (64, 128, 256, 512 e 1024 µg/mL) e controle (Fe³⁺ 110 µM), demonstrados pela absorvância do complexo orto-fenantrolina-Fe²⁺.

Segundo Dagnelie *et al.* (2000), a luteína apresenta propriedades anti-apoptoses “*in vitro*”, que auxiliam na prevenção de câncer de fígado, cólon entre outros. De acordo com Fraser & Bramley, (2004) os carotenóides *in vitro* inibem a proliferação e a transformação celular, a formação de micronúcleos, bem como a modulação da expressão de certos genes. A luteína e a zeaxantina protegem as células contra danos no DNA, estimulam a comunicação das células gap e reduzem o risco de câncer.

El-Agamey *et al.*, (2004), afirmam que as propriedades antioxidantes dos carotenóides são atribuídas à sua estrutura, pela presença de elevado número de duplas ligações alternadas. Estas permitem a absorção da energia das espécies reativas do oxigênio (EROs), canalizando-a através da longa cadeia de duplas ligações que se encontram em ressonância. A energia é finalmente liberada na forma de calor, regenerando a molécula de carotenóide ao seu estado inicial (SOUTHON, 2003).

Análise Centimétrica e Visualização de Redes (Vosviewer)

Apoiando esses resultados antioxidantes *in vitro* foi feito nos campos de pesquisa na web Scopus (Elsevier) um estudo cientométrico entre os anos de 2011 a 2021 onde tivemos um grande número de artigos encontrados relacionados a nossa pesquisa, usamos como referências palavras-chaves, lutein, chelation, antioxidante e oxidative stress.

As análises de visualização de redes de descritores como uma estratégia de pesquisa dos descritores de luteína Quelação e antioxidante e estresse oxidativo foram pesquisados nos campos de pesquisa na Plataforma Scopus (Elsevier). Onde nessa perspectiva um universo de mais de 200 documentos foram encontrados entre o ano de 2011 a 2021 destes os resultados das palavras-chave citadas no mesmo trabalho foram extraídos da Scopus e analisada nos VOSviewer que é um software importante para o estudo cientométrico, permitindo assim a criação de redes de visualizações baseadas em metadados nesse caso o método de visualização de similaridade do VOSviewer foi usado para analisar a ocorrência dos descritores que serão representadas nas Figuras 4 e 5.

Na Figura 4, foram pesquisadas palavras como Luteína atividade antioxidante e toxicidade onde no mostrou uma grande diversidade de estudo envolvendo as mesmas. O sistema identifica os clusters onde podemos observar que, embora cada cluster tenha seu tamanho, ele complementa as conexões de trabalhos com o mesmo objetivo de estudos.

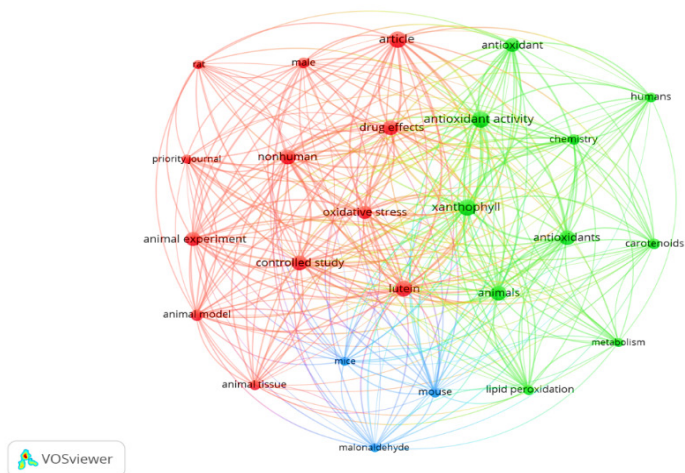


Figura 4 – Análise de palavras-chaves de ocorrência Luteína atividade antioxidante e toxicidade ocorrência de termos foi extraída de 2011–2021.

O tamanho do círculo ou nó de um termo é proporcional ao número de ocorrência desse termo, quanto mais finas as linhas de ligação, menos forte é a ligação, quanto maiores os nós, mais relevância eles possuem e os clusters são grupos que se formam por afinidade (KAMDEM, 2019). Na figura 5, foram usadas como descritores Luteína e quelatação onde se identifica três clusters que vão ao número de ocorrências do descritor sobre palavras chave encontradas nas pesquisas.

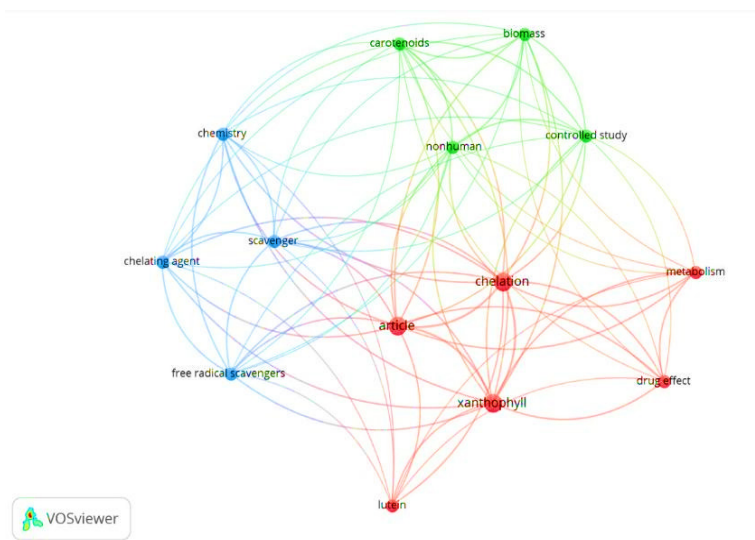


Figura 5 – Análise de palavras-chaves de ocorrência Luteína e quelatação. ocorrência de termos foi extraída de 2011–2021.

Avaliação cientométrica

A avaliação cientométrica foi realizada ao longo dos últimos 10 anos: 2011-2021 com dados obtidos em uma pesquisa bibliográfica, utilizando bancos de dados de acesso a documentos da ciência. “Elsevier Scopus”. A produtividade científica sobre a espécie foi avaliada por meio da avaliação de todos os documentos publicados e do número de publicações no período 2016 a 2021, o qual foram os anos que mais tiveram uma evolução de estudo produzidos. As palavras chave abordadas nessa busca envolvem a fórmula do composto C₄₀H₅₆O₂ luteína.

Nessa figura 6, podemos ver no gráfico os documentos por ano que vai identificar o crescimento que teve entre os anos 2016 a 2019 que foi de 1 documento para 7 Evidenciando assim que a luteína teve uma grande valorização tanto em estudos como em experimentos.

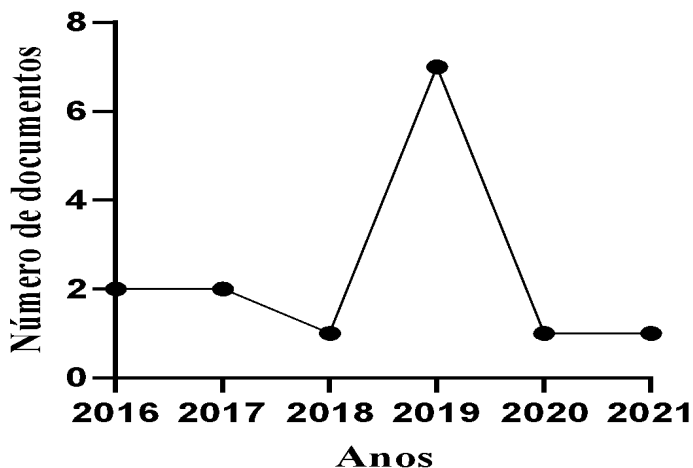


Figura 6 - Evolução das publicações ao longo dos anos: 2016-2021

Os documentos por áreas informam as áreas que estudam e usaram a luteína como antioxidante e suas porcentagens e colocações onde a luteína teve uma porcentagem maior na área agrícola com, 25.9% seguido nas áreas de química e medicina que tem 18.5%. A análise de publicações por países, indicam que os países que mais estudam e tem documentos com esse composto e sua ação antioxidante é a Polônia seguida do Brasil e México.

CONCLUSÕES

Resultados adquiridos de testes e estudos bibliográficos realizados fica evidenciado a ação antioxidantes da luteína sobre a oxidação causado por radicais livres, o aumento na concentração do Fe^{2+} e Fe^{3+} demonstra a inibição na redução dos estresses oxidativos. Estudos já publicados nos confirmam que a luteína tem a capacidade de combater o estresse oxidativo e a oxidação causado por Fe^{2+} e Fe^{3+} e de proteger as células contra doenças degenerativas.

Dos principais benefícios associados à luteína, além das evidências na redução do risco de desenvolvimento da DMRI, destacam-se os efeitos benéficos na proteção contra a aterosclerose, a catarata, o câncer e outras doenças. Nesse contexto, é importante que mais estudos sejam realizados para que possam ter mais resultados sobre esse antioxidante natural Luteína para a área da saúde e pesquisa.

REFERENCIAS

ALVES-RODRIGUES, A.; SHAO, A. The science behind lutein. **Toxicology letters**, v. 150, n.1, p. 57-83, 2004.

AMES, Bruce N. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. **Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis**, v. 475, n. 1-2, p. 7-20, 2001.

BAKÓ, E.; DELI, J.; TÓTH, G. HPLC study on the carotenoid composition of calendula products. **Journal of biochemical and biophysical methods**, v. 53, n. 1-3, p. 242-250, 2002.

DAGNELIE, G.; ZORGE, I.; McDONALD, T. M. Lutein improves visual function in some patients with retinal degeneration: a pilot study via the internet. **Optometry**, v. 71, p. 147-164, 2000.

EL-AGAMEY, A.; LOWE, G. M.; MCGARVEY, D. J.; MORTENSEN, A.; PHILLIP, D. M.; TRUSCOTT, T. G.; YOUNG, A. J. Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 430, n. 1, p. 37-48, 2004.

FERNANDEZ, L. L., FORNARI, L. H. T., BARBOSA, M. V., SCHRODER, N. A. D. J. A. Ferro e neurodegeneração. **Scientia Medica**, v. 17, n. 4, p. 218-24, 2007.

FRASER, P. D.; BRAMLEY, P. M. The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids. **Progress in lipid research**, v. 43, n. 3, p. 228-265, 2004.

HALLIWELL, B. Vitamin C: poison, prophylactic or panacea?. **Trends in biochemical sciences**, v. 24, n. 7, p. 255-259, 1999.

KAMDEM, J. P., ADENIRAN, A., BOLIGON, A. A., KLIMACZEWSKI, C. V., ELEKOFEHINTI, O. O., HASSAN, W., ATHAYDE, M. L. Antioxidant activity, genotoxicity and cytotoxicity evaluation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) ethanolic extract: Its potential role in neuroprotection. **Industrial Crops and Products**, v. 51, p. 26-34, 2013.

KAMDEM, J. P., DUARTE, A. E., LIMA, K. R. R., ROCHA, J. B. T., HASSAN, W., BARROS, L. M., TSOPMO, A. Research trends in food chemistry: A bibliometric review of its 40 years anniversary (1976–2016). **Food chemistry**, v. 294, p. 448-457, 2019.

KAMDEM, J. P., STEFANELLO, S. T., BOLIGON, A. A., WAGNER, C., KADE, I. J., PEREIRA, R. P., TEIXEIRA ROCHA, J. B. *In vitro* antioxidant activity of stem bark of *Trichilia catigua* Adr. Juss. **Acta Pharmaceutica**, v. 62, n. 3, p. 371-382, 2012.

KRUGER, C. L., MURPHY, M., DEFREITAS, Z., PFANNKUCH, F., HEIMBACH, J. An innovative approach to the determination of safety for a dietary ingredient derived from a new source: case study using a crystalline lutein product. **Food and Chemical Toxicology**, v. 40, n. 11, p. 1535-1549, 2002.

LEERMAKERS, E. T.; DARWEEESH, S. K.; BAENA, C. P.; MOREIRA, E. M.; MELO VAN LENT, D.; TIELEMANS, M. J.; FRANCO, O. H. The effects of lutein on cardiometabolic health across the life course: a systematic review and meta-analysis, 2. **The American journal of clinical nutrition**, v. 103, n. 2, p. 481-494, 2016.

PEREIRA, K. I. **Consumo de Carotenoides Segundo Inquéritos Nacionais e Associados aos Índices de Gini e de Desenvolvimento Humano**. Dissertação (Mestrado em Alimentos, Nutrição e Saúde) - Instituto de Saúde e Sociedade, Universidade Federal de São Paulo, Santos, 2021.

SOUTHON, S.; FAULKS, R. Carotenoids in food: bioavailability and functional benefits. In: SOUTHON, S.; FAULKS, R. **Phytochemical functional foods**. Chicago: Woodhead CRC LLC, 2003.

STRINGHETA, P., NACHTIGALL, A., OLIVEIRA, T., RAMOS, A. Luteína: propriedades antioxidantes e benefícios à saúde. **Alim. Nutr.**, v. 17, p. 229-238, 2006.

TEIXEIRA, G. A. B. **Desenvolvimento de sorvete de maracujá enriquecido com luteína nanoencapsulada**. (Tese de Doutorado) Universidade de São Paulo, 2022.

ZHANG, H.; ZHABYEYEV, P.; WANG, S.; OUDIT, G. Y. Role of iron metabolism in heart failure: From iron deficiency to iron overload. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1865, n. 7, p. 1925-1937, 2019.