

---

# COMPOSTOS BIOATIVOS

---

## E DOENÇAS

---

### CARDIOVASCULARES:

---

## REVISANDO AS EVIDÊNCIAS

---

### CIENTÍFICAS\*

---

TAYNARA NIELSEN RODRIGUES MELO BARBOSA, **DANIELA CANUTO FERNANDES**

*Resumo: o objetivo da pesquisa foi revisar sistematicamente as evidências científicas do efeito dos compostos bioativos na proteção cardiovascular. A partir dos estudos revisados, observou-se que, apesar dos benefícios dos antioxidantes, ainda não existem evidências conclusivas acerca da dose, duração do tratamento e forma ideal de ingestão (in natura, cápsulas, óleos ou em pó) para garantir os efeitos benéficos dos compostos bioativos na proteção cardiovascular.*

*Palavras-chave: Doença cardiovascular. Flavonóides. Resveratrol. Catequinas. Compostos organossulfurados.*

**D**entre as dez principais causas de morte nos países desenvolvidos estão as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), das quais se destaca as doenças cardiovasculares (DCV) e o câncer. As doenças cardiovasculares, incluindo a doença isquêmica do coração, doença cerebrovascular, hipertensão arterial, doença cardíaca, representam cerca de 106 mortes anuais. O impacto destas doenças multifatoriais em saúde pública tem estimulado diversas pesquisas no intuito de investigar os principais fatores de risco associados a estas doenças (HUANG; FROHLICH; IGNASZEWSKI, 2011).

Vale ressaltar que os principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares são a idade, hábito de fumar, exercício físico, fisiologia, fatores genéticos, condições ambientais e o estresse, assim como o estilo de vida e os hábitos alimentares inadequados (WALKER; REANY, 2009). Esses fatores influenciam na circulação do sangue, na distribuição do oxigênio nos tecidos, na disfunção endotelial, bem como no estresse oxidativo e na inflamação dos tecidos (MANACH; MAZUR; SHALBERT, 2005).

Quanto à alimentação cabe mencionar que a adoção de escolhas alimentares saudáveis representa um importante fator protetor, sobretudo no caso de frutas e hortaliças que contêm compostos bioativos (CBAs). O consumo de compostos bioativos pela dieta é um fator protetor adicional para se manter o equilíbrio do estado redox da célula. Este complexo sistema de proteção antioxidante, endógeno e exógeno interage entre si e atua sinergicamente para neutralizar os radicais livres (KALIORA; DEDOUSSIS, 2005). Os CBAs presentes nos alimentos podem agir de diferentes formas, tanto no que se refere aos alvos fisiológicos quanto aos mecanismos de ação. Destaca-se que estes compostos podem ter ação antioxidante, especialmente por causa do potencial de óxido-redução de determinadas moléculas, capacidade de competir por sítios ativos e receptores nas diversas estruturas celulares ou, ainda modular a expressão de genes que codificam proteínas envolvidas em mecanismos intracelulares de defesa contra processos oxidativos degenerativos de estruturas celulares. Outrossim, esses CBAs podem inibir a peroxidação de lipídios e, assim, prevenir o aparecimento de aterosclerose, infarto do miocárdio, dentre outras doenças (DAIMIEL; VASGAS, 2012).

Os CBAs não são denominados nutrientes, até o presente momento, por ainda não serem considerados essenciais ao crescimento e às funções vitais, necessitando de mais estudos a fim de evidenciar o potencial efeito desses compostos no organismo (DAIMIEL; VASGAS, 2012). Dentre os CBS, destacam-se os compostos fenólicos, tais como o resveratrol, encontrado em nozes e vinho tinto, e que tem sido investigado quanto à sua ação antioxidante, antitrombótica e propriedades anti-inflamatórias que inibem a carcinogênese e DCV. Ainda, o licopeno, um carotenóide antioxidante, pode atuar inibindo o crescimento de células tumorais, sendo muito estudado quanto à proteção contra o câncer de próstata (QIU *et al.*, 2013). Já os compostos organossulfurados, presentes principalmente no alho e na cebola, são ricos em enxofre, e possuem ações anticarcinogênicas em modelos experimentais, bem como efeitos cardioprotetores (WALKER; REANY, 2009).

Assim, considerando o potencial dos compostos bioativos na promoção da saúde, sobretudo na proteção contra doenças cardiovasculares, o presente artigo teve o objetivo de revisar sistematicamente as evidências científicas da relação entre compostos bioativos e fatores de risco para doenças cardiovasculares.

## METODOLOGIA

### Seleção de Bases de Dados e Critérios de Busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases de resumos (MEDLINE) e bases referenciais (Pubmed, Web of Science, Scopus), no período de fevereiro a outubro de 2013. Estas bases foram selecionadas, pois constituem fontes de informação científica atualizada e pertinente à área da Nutrição. Igualmente, a busca bibliográfica também foi realizada em bases de periódicos da área, assim como no Portal de Evidências da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS – [www.bireme.br](http://www.bireme.br)).

As buscas bibliográficas foram realizadas no módulo avançado, por meio da combinação de palavras-chave em cada base de dados com os limites estabelecidos

como critérios, conforme mostrado na Tabela 1. O recorte temporal usado na pesquisa compreendeu os anos de 2006 a 2013. Algumas referências publicadas anteriormente ao recorte estabelecido foram citadas para fins de definição teórica do assunto ou por constituírem pesquisas pertinentes à temática do estudo.

### Análise Crítica dos Artigos

Após a pesquisa e seleção de artigos nas bases de dados, estes foram submetidos à avaliação e análise crítica, por meio de uma planilha contendo 10 critérios (avaliação geral: clareza, objetividade, lógica, consistência, coerência e coesão; título; resumo; introdução; material e tipo de estudo; métodos; resultados; discussão; conclusão e referências). Em seguida, somente os artigos avaliados com nota superior ou igual a sete (7,0) foram incorporados a presente revisão.

Tabela 1: Estratégias de pesquisa nas bases de dados

Base	Critérios		Estratégia
	Palavra-chave	Recorte temporal	
Pubmed	compostos bioativos, metabolismo de lipídios, catequinas, flavonóides, resveratrol, glicosinolatos e doenças cardiovasculares	2006-2013	Utilização de aspas para otimizar a busca
Web of Science	compostos bioativos, metabolismo de lipídios, catequinas, flavonóides, resveratrol, glicosinolatos e doenças cardiovasculares	2006-2013	Uso dos operadores de proximidade SAME e NEAR
Scopus	compostos bioativos, metabolismo de lipídios, catequinas, flavonóides, resveratrol, glicosinolatos e doenças cardiovasculares	2006-2013	Uso da ferramenta refinar após a busca para selecionar os artigos de interesse
Portal de Evidências	compostos bioativos, metabolismo de lipídios, catequinas, flavonóides, resveratrol, glicosinolatos e doenças cardiovasculares	2006-2013	Uso da ferramenta refinar após a busca para selecionar os artigos de interesse

## EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO EFEITO DOS COMPOSTOS BIOATIVOS NA PROTEÇÃO CONTRA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

### Flavonóides

Os compostos fenólicos ou polifenóis caracterizam-se por apresentar uma estrutura química com pelo menos um anel aromático ligado a um ou mais grupos hidroxila. De acordo com a estrutura química, os polifenóis podem ser classificados em: flavonóides, ácidos fenólicos, lignanas e estilbenos (CROZIER; JAGANATH; CLIFFORD, 2009).

Os flavonóides constituem um grupo de compostos aromáticos com quinze carbonos no esqueleto básico. Essas substâncias representam o grupo mais numeroso de polife-

nóis, sendo relativamente comuns na dieta humana e encontrados, sobretudo em frutas e hortaliças (ATHERNE; O'BRIEN, 2002; IBERN-GOMEZ *et al.*, 2000).

Vale ressaltar que estes compostos possuem diferentes atividades biológicas que, por sua vez, podem explicar suas potenciais propriedades cardioprotetoras, sobretudo os efeitos antioxidante e anti-inflamatório (FROUMBAUM *et al.*, 2013). Além disso, os flavonóides desempenham a função de regulação gênica de diversas moléculas e enzimas envolvidas na aterogênese, promovem a inibição da oxidação de LDL-c e a redução da peroxidação lipídica e da extensão da lesão aterosclerótica (KALIORA; DEDOUSSIS, 2005).

Nesse sentido, Guilan *et al.* (2013), em um estudo transversal, observaram que os níveis dietéticos de ingestão de flavonóides estão associados tanto com o aumento dos níveis de HDL-c, quanto com a redução na concentração sérica de TG. Cabe destacar que a melhora no perfil lipídico está relacionada ao poder antioxidante dos flavonóides, que atuam impedindo a oxidação de LDL-c e, assim, previnem danos ao endotélio e o processo de aterosclerose (WHALLEY; STEPHENS; CONSTANTINI, 2009).

Em um estudo com enfermeiras, com idade entre 30 e 55 anos, durante 12 anos (1990-2002) foi analisada a relação entre a ingestão dietética de flavonóides e flavonas e os riscos de infarto do miocárdio não fatal ou doença coronária fatal. Os autores relataram que não houve redução do risco de infarto do miocárdio não fatal ou morte por doença coronária, quando foi avaliada a ingestão total de flavonóides. No entanto, quando os autores analisaram a ingestão de flavonóides individualmente, como o kaempferol, houve uma redução do risco de morte por doença coronária (LIN *et al.*, 2007).

É válido ressaltar que estudos observacionais em humanos sobre a associação entre a ingestão de flavonóides e risco de doença coronária fatal são escassos, sendo que o metabolismo desses compostos é bastante estudado em animais (BATHIA; JAIN, 2004). Igualmente, alguns estudos com humanos não encontraram associação inversa entre o consumo de flavonóides e a redução do risco cardiovascular (LIN *et al.*, 2007).

Nessa perspectiva, em pesquisa experimental *in vivo* com coelhos ateroscleróticos induzidos pela dieta que receberam flavonóides totais extraídos da planta chinesa denominada astragalus (*Astragalus gummifer*), foi observado efeito protetor contra os danos a cardiomiócitos induzidos por hipóxia e por inflamação viral, tendo sido observado melhora da aterosclerose, da vasodilatação e redução da pressão arterial (WANG *et al.*, 2012). Esses autores relataram ainda que a planta astragalus reduziu significativamente os níveis plasmáticos de colesterol total e de LDL-c, e aumentou os níveis de HDL-c, além de diminuir a camada gordurosa da aorta o que, conseqüentemente, atua na inibição da formação de aterosclerose.

Assim, embora grande parte dos estudos relatem efeitos positivos após a ingestão de flavonóides, tanto em humanos quanto em animais, ressalta-se que a partir dos estudos revisados, as evidências epidemiológicas dos efeitos cardiovasculares de dietas ricas em flavonóides ainda é controversa, necessitando de mais pesquisas para elucidar os efeitos desses compostos, assim como definir as doses ideais de consumo.

## Catequinas

As catequinas constituem um grupo de flavonóides denominado flavonóis. Esses compostos, principais componentes bioativos do chá verde, exercem uma variedade de

ações fisiológicas, tais como ação antioxidante, anti-inflamatórias, anti-hipertensivas, anti-diabéticas, anti-mutagênicas, anti-bacterianas e anti-virais. Alguns estudos relatam que o chá verde pode exercer efeitos protetores contra as DCV e vários tipos de câncer (HIGDON; FREI, 2003; KHAN; MUKHTAR, 2007).

Em um estudo de base populacional realizado entre os anos de 1995 e 2005, envolvendo mais de 40 mil japoneses de meia-idade, foi relatado que aqueles que bebiam mais de duas xícaras de chá verde por dia reduziram o risco de morte por DCV de 22 a 33 %, em comparação com aqueles que beberam menos de meia xícara de chá verde por dia (KURIYAMA *et al.*, 2006).

Já um estudo transversal conduzido com 2.416 indivíduos chineses elegíveis (48,4 % homens) de indivíduos que consumiam de 120-600 mL de chá verde por dia, durante pelo menos um ano, os autores observaram redução do risco de desenvolvimento de hipertensão em 46% dos indivíduos, sendo que a redução foi 1,4 vezes maior nos indivíduos que consumiam 600 mL por dia (YANG *et al.*, 2004).

O consumo de 8g de chá verde em pó por dia durante duas semanas aumenta o fluxo de dilatação dos vasos sanguíneos em fumantes crônicos, o que sugere que o consumo de chá verde pode prevenir futuros problemas cardiovasculares em fumantes (KIM *et al.*, 2006).

A Epigallocatequina galato (EGCG) é um polifenol que compõe 30% dos sólidos do chá verde (YANG *et al.*, 1998). Em alguns estudos epidemiológicos, o consumo de chá verde está associado à redução do risco de doença cardiovascular (NAKACHI *et al.*, 2000). Potenza *et al.* (2007) realizaram um estudo experimental com ratos de 9 semanas de idade, portadores de SHR (Modelo de síndrome metabólica com hipertensão, resistência à insulina e excesso de peso) com objetivo de investigar os efeitos da EGCG na melhora do tratamento na função cardiovascular, os quais foram tratados por via oral durante 3 semanas com EGCG (200 mg kg<sup>-1</sup>. dia<sup>-1</sup>), enalapril (30 mg kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>) ou veículo. Os autores relataram que tanto a EGCG quanto o enalapril reduziram significativamente a pressão arterial sistólica (PAS) em SHR. A EGCG no tratamento de SHR reduziu notoriamente o tamanho do infarto do miocárdio, com melhora da função cardíaca.

Já em um estudo de duplo cego randomizado com 42 indivíduos portadores de doença coronariana, nos quais foi avaliada a dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo por ultrassom vascular após os seguintes períodos: pré-tratamento com EGCG ou placebo, duas horas após uma dose inicial de EGCG (300 mg) ou com placebo, e após duas semanas de tratamento com EGCG (150 mg duas vezes ao dia) ou placebo. Os efeitos observados duas horas após o consumo de EGCG foram os mesmos observados para a ingestão após duas semanas de suplementação, com melhora significativa na função endotelial de humanos portadores de doença da artéria coronária (WIDLANSKY *et al.*, 2007). A hipótese de que o endotélio regula as propriedades estruturais e biomecânicas das artérias cerebrais (RIMM *et al.*, 1996). Consequentemente Bolduc *et al.* (2008) realizou um estudo com camundongos portadores de dislipidemia e moderadamente hipertensos, com 3 meses de idade, que foram tratados, durante 3 meses com catequinas e obtiveram um resultado positivo na melhora da função endotelial.

Nesse sentido, dentre as evidências pesquisadas na literatura científica, o consumo de catequinas promoveu diversas ações positivas, tais como a redução da pressão arterial

sistólica, a redução do infarto do miocárdio, melhora na função endotelial. Contudo, ainda não há consenso científico quanto ao tempo e dose ideais para a prevenção de DCV, o que justifica a realização de mais estudos.

## Resveratrol

O resveratrol é um composto fenólico presente principalmente na casca de uvas, vinho, nozes e cerejas, ao qual tem sido atribuído importante função no sistema cardiovascular, especialmente por sua ação na redução do estresse oxidativo, inibição da agregação plaquetária e proliferação de células espumosas, além de redução da inflamação vascular e melhora da função endotelial (CHACHAY *et al.*, 2011; SCHMITT; HEISS; DIRSCH, 2010).

Nesse sentido, o papel do resveratrol na função endotelial representa um fator crítico para seus benefícios vasculares. Sabe-se que moléculas de adesão celular intercelular (ICAM-1) e moléculas de adesão vascular (IVAM-1) são expressas nas células endoteliais e favorecem a migração de leucócitos para o endotélio vascular, o que pode iniciar o processo de inflamação e, conseqüentemente, a lesão aterosclerótica. Essas moléculas de adesão são consideradas marcadores da disfunção endotelial e da aterosclerose. Segundo Csiszar *et al.* (2006), o resveratrol em baixas doses (0,1 mol/L) pode inibir a adesão de monócitos às células endoteliais.

Em um estudo clínico triplo-cego randomizado com 75 pacientes em uso de estatina, os quais consumiram uma cápsula (350 mg) por dia durante 6 meses contendo extrato de resveratrol da uva enriquecido (GE-RES, Stilvid®), extrato de uva (GE, o conteúdo de polifenóis semelhante, mas não era composto por resveratrol) ou placebo (maltodextrina), foram observadas alterações nos níveis séricos de LDLc, apoB, LDLox nos indivíduos do grupo GE-RES, enquanto que a relação HDL-c / ApoB foi aumentada (MAGYAR *et al.*, 2012).

O mecanismo da redução dos lipídios séricos com administração de resveratrol parece ser semelhante ao das estatinas devido à sub-regulação da enzima HMG-CoA (CHO *et al.*, 2007). Neste contexto, a ingestão concomitante de estatina e resveratrol (dose de 11 mg/kg/dia) foi mais eficaz do que a estatina administrada isoladamente contra infarto do miocárdio em ratos com hipercolesterolemia (PENUMATHSA *et al.*, 2007).

Vários estudos experimentais têm investigado os efeitos do resveratrol e outros polifenóis do vinho tinto sobre a função endotelial.<sup>50</sup> Embora muitos autores relatassem uma melhoria significativa na função endotelial e hipertensão arterial, esses efeitos ainda são controversos, como pode ser observado nos estudos de Rusch *et al.* (2009) e de Thandapilly *et al.* (2010) nos quais não foram observadas alterações na pressão arterial de ratos hipertensos após tratamento crônico com resveratrol.

Tomé-Carneiro *et al.* (2013) realizaram em estudo com 35 indivíduos, do sexo masculino, portadores de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial, recebendo tratamento farmacológico conforme sua patologia. Receberam 8 mg/kg/dia de um suplemento enriquecido com resveratrol (RES), outro com extrato de uva (GE-RES) e o placebo (sem resveratrol) por 1 ano. Os autores relataram que o consumo da suplementação com GE ou GE-RES não afetou no peso corporal, pressão arterial, glicose sanguínea,

lipídios séricos, alguns marcadores inflamatórios, exceto uma redução significativa dos níveis de ALP e IL-6.

Em relação aos efeitos anti-inflamatórios, os ensaios clínicos são estudos limitados e não refletem os potenciais mecanismos moleculares ativados após a ingestão oral de resveratrol (TIMMERS; AUWERX; SCHRAUWEN, 2012).

Em suínos, um animal com semelhanças fisiológicas e genômica aos seres humanos o resveratrol exibiu efeitos diferentes (KUZMUK *et al.*, 2011). Nesse caso, suínos com elevada ingestão de gordura e que receberam 100 mg/kg de RES durante 7 a 11 semanas tiveram os níveis de colesterol, glicose sanguínea, IMC e pressão arterial sistólica reduzidos.

A partir da revisão sistemática da literatura, observou-se que grande parte dos estudos foram realizada com indivíduos portadores de doenças cardiovasculares e em animais com dieta aterogênica, tendo sido observada melhora significativa de parâmetros como o perfil lipídico, atenuação do estresse oxidativo e da inflamação, prevenção da disfunção endotelial e redução da pressão arterial sistólica. Entretanto, cabe discutir que a dose, tempo e forma de ingestão ideais ainda não estão claramente definidos na literatura. Ainda, de acordo com os estudos revisados, o resveratrol parece atuar mais no tratamento de DCV do que na prevenção destas doenças.

#### Compostos Organossulfúricos

O alho (*Allium sativum* L.) e a cebola (*Allium cepa* L.) são alimentos amplamente utilizados na culinária como especiarias e representam as principais fontes de compostos organossulfúricos importantes para a saúde. Nesse sentido, grande parte dos estudos revisados acerca do efeito protetor desses compostos na saúde cardiovascular são realizados considerando o consumo do alho ou da cebola (BANERJEE; MAULIK, 2002).

No caso do alho, alguns estudos já publicados na literatura investigaram o papel dos compostos bioativos presentes nesse alimento e sua relação com a prevenção de várias doenças, incluindo a síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, especialmente por causa do efeito deste composto na redução dos níveis séricos de lipídios, da pressão arterial e da glicemia, bem como do seu efeito antioxidante. Os principais benefícios do alho são atribuíveis ao seu elevado teor de compostos orgânicos de enxofre, produzidos quando o tecido é danificado, e os precursores inodoros são convertidos pela enzima alinase (WASQUEZ-PRIETO *et al.*, 2010).

Christopher *et al.* (2007) realizaram um estudo comparativo sobre o efeito do alho cru (4 g de alho cru misturado) e de dois suplementos comerciais de alho [Garlicin – 4 comprimidos (2 vezes a dose recomendada) e Kyolic-100 – 6 comprimidos (1,5 a 3 vezes a dose recomendada)] com distintas formulações sobre as concentrações de lipídios plasmáticos em adultos com hipercolesterolemia moderada, durante 6 meses. O teor de alicina do alho cru era semelhante ao do suplemento Garlicin e ligeiramente menor do que no suplemento Kyolic-100. A pesquisa foi realizada com 192 adultos, com idade entre 30 e 65 anos, que apresentavam níveis séricos de LDL-C de 130-190 mg/dL, níveis de triglicérides inferiores a 250 mg/dL e índice de massa corporal entre 19 kg/m<sup>2</sup> e 30 kg/m<sup>2</sup>. Os resultados mostraram que durante os 6 meses de estudo, nenhuma

das formas de alho utilizadas apresentaram efeitos estatisticamente significativos nas concentrações de LDL-C e triglicérides.

Por outro lado, em estudo com o extrato de alho em pó envelhecido (dose de 7,2 g por dia), durante 6 meses, utilizado em dois ensaios clínicos controlados, observou-se que, no primeiro ensaio clínico, realizado com indivíduos com concentração média de LDL-c de 160 mg/dL, houve redução de cerca de 5% nos níveis séricos dessa lipoproteína. Já no segundo ensaio clínico com paciente com concentrações médias de LDL-c de 170 mg/dL, foi observada uma redução de 10% nos níveis de LDL-c. Após a ingestão do extrato de alho, a discrepância entre os resultados e dos dois ensaios anteriores parece estar relacionada, não aos valores iniciais de LDL-c, mas a menor dose (1,8 g) oferecida no segundo ensaio. Dessa forma os referidos ensaios não devem ser generalizados a outras populações. O alho pode reduzir o LDL em populações específicas, tais como aqueles com concentrações mais altas de LDL, ou pode ter outros efeitos benéficos a saúde. Além disso, os efeitos podem surgir em doses mais elevadas a serem toleradas (WOLSKO *et al.*, 2005).

Os compostos organossulfúricos também foram estudados quanto os efeitos na pressão arterial. Em metanálise de estudos publicados entre 1955 e 2007, cujas pesquisas avaliaram o consumo isolado de alho e seu efeito na pressão arterial sistólica e/ou diastólica, foi observado que a suplementação com alho exerce um efeito hipotensor em comparação com o placebo, sobretudo nos indivíduos portadores de hipertensão arterial (SBP  $\geq 140$  mm de Hg, PAD  $\geq 90$  mm de Hg), com redução média de  $8,4 \pm 2,8$  mmHg para a PAS e  $7,3 \pm 1,5$  mm Hg para a PAD (RIED *et al.*, 2008).

Vale ressaltar que os efeitos da administração do alho na PAS e PAD são comparáveis aos efeitos hipotensores de medicamentos usados no controle da pressão arterial, tais como os beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e tipo 1 antagonistas dos receptores (BAGUET *et al.*, 2007). Esses resultados tem implicações para a população em geral, visto que uma redução de 4 mmHg a 5 mmHg no PAS e, de 2 mmHg a 3 mmHg, na PAD, pode reduzir o risco de morbidade e mortalidade de doença cardiovascular de 8-20 % (MCLANNES, 2005).

Os compostos organossulfúricos, presentes sobretudo no alho e na cebola, também podem atuar na modulação da expressão de moléculas de adesão, bem como de enzimas como a enzima óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS). Em um estudo experimental com trinta ratos Wistar machos (95-120 g) que receberam extratos aquoso de alho e cebola por via oral em doses de 150 mg/kg/dia e 400 mg/kg/dia, respectivamente, durante 14 semanas, foi observado que o extrato de alho e cebola reduziu o estresse oxidativo, aumentou a atividade da eNOS e também atenuou a expressão de VCAM-1 (VAZQUEZ-PRIETO *et al.*, 2011). Son *et al.* (2006) relataram que a alicina inibe as moléculas de adesão intracelular em células endoteliais vasculares humanas por meio da regulação negativa da via de sinalização da quinase (JNK). Outrossim, Ide e Lau (2001) em pesquisa, *in vitro*, relataram que o extrato de alho envelhecido e um dos seus principais compostos, a S- allilcisteína também inibiu o fator nuclear kappa- $\beta$  ativada por TNF- $\alpha$ .

As pesquisas científicas realizadas contribuiram para concluirmos de que os compostos organossulfúricos geram ações positivas na prevenção de DCV dentre as quais:

redução da pressão arterial sistólica e diastólica e do estresse oxidativo. Necessita-se de melhores esclarecimentos em relação a melhor forma de ingestão (isolada ou desidratado, *in natura*, cápsula, em pó), para melhor biodisponibilidade no organismo humano e esclarecer a melhor dose e tempo na prevenção DCV.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da revisão sistemática da literatura, apesar dos benefícios relatados nos estudos revisados, ressalta-se que muitas questões envolvidas na relação entre compostos bioativos e as doenças cardiovasculares precisam ser melhor elucidadas, a partir de estudos com delineamento experimental adequado e de boa qualidade científica. Alguns fatores ainda necessitam ser melhor evidenciados como: a dose e duração do tratamento, assim como, mais estudos devem ser realizados em humanos, a fim de elucidar a forma ideal de ingestão dos CBAs, ou seja, de forma isolada, pó, óleo ou associada algum tipo de alimento.

Cabe discutir ainda que, embora não existam evidências conclusivas acerca dos benefícios dos compostos bioativos na saúde cardiovascular, ressalta-se que a adoção de um estilo de vida adequado (prática de atividade física, abandono do tabagismo e controle do estresse) e uma alimentação saudável (rica em frutas, hortaliças, leguminosas, cereais, nozes e sementes comestíveis) constituem fatores de proteção importantes contra as doenças cardiovasculares.

## BIOACTIVE COMPOUNDS AND CARDIOVASCULAR DISEASE: REVIEWING THE SCIENTIFIC EVIDENCE

*Abstract: it was performed a literature systematic review of the effect of bioactive compounds on the cardiovascular protection. Besides the benefits of antioxidants, there are still no conclusive evidence on the dose, duration of treatment and ideal form of intake ( in natura, capsules, oils or powder) to ensure the beneficial effects of bioactive compounds in cardiovascular protection.*

*Keywords: Cardiovascular disease. Flavonoids. Resveratrol. Catechins. Organosulfur compounds.*

### Referências

ATHERNE, S. A.; OBIEN, N. M. Dietary flavonols: Chemistry, food content and metabolism. *Nutrition*, v. 18, n. 1, p. 75- 81, 2002.

BAGUET, J. P. et al. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clinical Drug Investigation*, v. 27, n.11, p. 735-753, 2007.

BANERJEE, S. K.; MAULIK, S. K. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Journal of Nutrition*, v. 1, n. 1, p. 1-4, 2002.

BHATIA, A. L.; JAIN, M. Spinacia oleracea, L. protects against gamma radiations: a

study on glutathione and lipid peroxidation in mouse liver. *Phytomedicine*, v. 11, p. 607- 15, 2004.

BOLDUC, F. V. et al. Excess protein synthesis in *Drosophila* Fragile X mutants impairs long-term memory. *Nature Neuroscience*, v. 11, n. 10, p. 1143-45, 2008.

CHACHAY, V. S. et al. Resveratrol-pills to replace a healthy diet? *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 72, n. 1, p. 27–38, 2011.

CHRISTOPHER, D. et al. Effect of raw garlic vs commercial garlic supplements on plasma lipid concentrations in adults with moderate hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine*, v. 167, n. 4, p. 346-53, 2007.

CHO, I. J. et al. Resveratrol attenuates the expression of HMG- CoA reductase mRNA in hamsters. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, v. 367, n. 1, p. 190-4, 2008.

CROZIER, A.; JAGANATH, I. B.; CLIFFORD, M. N. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Natural Products Reports*, v. 26, n. 8, p. 1001-43, 2009.

CSISZAR, A. K. et al. Resveratrol attenuates TNF- $\alpha$ -induced activation of coronary arterial endothelial cells: role of NF- $\kappa$ B inhibition. *American Journal of Physiology: heart and circulatory Physiology*, v. 291, p. H1694–H99, 2006.

DAIMIEL, L.; VASGAS, T.; MOLINA, A. R. Nutritional genomics for the characterization of the effect of bioactive molecules in lipid metabolism and related pathways. *Electrophoresis*, v. 33, p. 2266–89, 2012.

FROMBAUM, M. L. E. et al. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and \*NO bioavailability: potential benefits to cardiovascular diseases. *Biochimie*, v. 94, n. 2, p. 269-76, 2013.

GUILAN, L. I. et al. Estimated daily flavonoid and stilbene intake from fruits, vegetables, and nuts and associations with lipid profiles in chinese adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, v. 113, n. 6, p. 2212-72, 2013.

HIGDON, J. V.; FREI, B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Critical Review of Food Science and Nutrition*, v. 43, n. 1, p. 89-143, 2003.

HUANG, J.; FROHLICH, J.; IGNASZEWSKI, A. P. The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profile. *Canadian Journal of Cardiology*, Oakville, v. 27, n. 4, p. 488-505, 2011.

IBERN-GÓMEZ, M. et al. Resveratrol and piceid levels in natural and blended peanut butters. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 48, n. 12, p. 6352- 6354, 2000.

IDE, N.; LAU, B. H. S. Garlic compounds minimize intracellular oxidative stress and inhibit nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Journal of Nutrition*, v. 131, n. 3, p. 1020S– 21S, 2001.

KALIORA A. C.; DEDOISSIS, G. V. Z.; SCHMIDT, H. Dietary antioxidants in preventing atherosclerosis. *Atherosclerosis*, v. 187, p. 1-7, 2005.

KHAN, N.; MUKHTAR, H. Tea polyphenols for health promotion. *Life Science*, v. 81, n. 7, p. 519-33, 2007.

KIM, W. et al. Effect of green tea consumption on endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in chronic smokers. *Circulation Journal*, v. 70, p. 1052-57, 2006.

KURIYAMA, S. et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular di-

sease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *Journal of American Medical Association*, v. 296, n. 10, p. 1255-65, 2006.

KUZMUK, K. N. et al. A model for biomedical sciences. In: *The genetics of the pig. CAB International*, p. 426-44, 2011.

LIN, J. et al. Dietary intakes of flavonols and flavones and coronary heart disease in US women. *American Journal of Epidemiology*, v. 165, n. 11, p. 1305-13, 2007.

MAGYAR, K. et al. Cardioprotection by resveratrol: a human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, v. 50, n. 3, p. 179-87, 2012.

MANACH, C.; MAZUR, A.; SHALBERT, A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Current Opinion in Lipidology*, v. 16, n. 1, p. 77-84, 2006.

MCIANNES, G. T. Lowering blood pressure for cardiovascular risk reduction. *Journal of Hypertension Supplement*, v. 23, n. 1, p. 3-8, 2005.

NAKACHI, K. et al. Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: epidemiological evidence for multiple targeting prevention. *Biofactors*, v. 13, n. 1-4, p. 49-54, 2000.

PENUMATHSA, S. V. et al. Statin and resveratrol in combination induces cardioprotection against myocardial infarction in hypercholesterolemic rat. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 42, n. 3, p. 508-16, 2007.

POTENZA, M. A. et al. EGCG, a green tea polyphenol, improves endothelial function and insulin sensitivity, reduces blood pressure, and protects against myocardial I/R injury in SHR. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, v. 292, n. 5, p. E1378-87, 2007.

QIU, X. et al. Effects of lycopene on protein expression in human primary prostatic epithelial cells. *Earch*, v. 6, n. 5, p. 419-27, 2013.

RIED, K. et al. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 8, n. 13, p. 1-12, 2008.

RIMM, E. B. et al. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Annals of Internal Medicine*, v. 125, n. 5, p. 384-89, 1996.

RUSH, J. W. et al. Chronic resveratrol enhances endothelium-dependent relaxation but does not alter eNOS levels in aorta of spontaneously hypertensive rats. *Experimental Biology and Medicine*, v. 232, n. 6, p. 814-822, 2007.

SCHMITT, C. A.; HEISS, E. H.; DIRSCH, V. M. Effect of resveratrol on endothelial cell function: molecular mechanisms. *Biofactors*, v. 36, n. 5, p. 342-49, 2010.

SON, E. H. et al. Inhibition of ICAM-1 expression by garlic component, allicin, in gamma-irradiated human vascular endothelial cells via downregulation of the JNK signaling pathway. *International Immunopharmacology*, v. 6, n. 12, p. 1788-95, 2006.

THANDAPILLY, S. J.; WOJCIECHOWSKI, P.; BEHBAHANI, J.; LOUIS, X. L.; YU, L.; JURIC, D. et al. Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure. *American Journal of Hypertension*, v. 23, n. 2, p.192-96, 2010.

TIMMERS, S.; AUWERX, J.; SCHRAUWEN, P. The journey of resveratrol from yeast to human. *Aging*, v. 4, p. 146-58, 2012.

TOME-CARNEIRO, J. et al. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression

in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary. *Pharmacology Research*, v. 72, p. 69-82, 2013.

VAZQUEZ-PRIETO, M. A. et al. Aqueous garlic extracts prevent oxidative stress and vascular remodeling in an experimental model of metabolic syndrome. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 58, p. 6630-35, 2010.

VAZQUEZ-PRIETO, M. A. et al. Garlic and Onion Attenuates Vascular Inflammation and Oxidative Stress in Fructose-Fed Rats. *Journal of Nutrition and Metabolism*, v. 2011, p. 1-7, 2011.

WALKER, C.; REANY, B. V. Diets for cardiovascular disease prevention: what is the evidence? *American Family Physician*, v. 79, p. 571-8, 2009.

WANG, D. et al. Study of the effects of total flavonoids of astragalus on atherosclerosis formation and potential mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, p. 1-10, 2012.

WHALLEY, B. J.; STEPHENS, G. J.; CONSTANTINI, A. Investigation of the effects of the novel anticonvulsant compound carisbamate (RWJ-333369) on rat piriform cortical neurones *in vitro*. *British Journal of Pharmacology*, v. 156, p. 994-1008, 2009.

WIDLANSKY, M. E. et al. Acute EGCG supplementation reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Journal of American College of Nutrition*, v. 26, n. 2, p. 95-102, 2007.

WOLSKO, P. M. et al. Lack of herbal supplement characterization in published randomized controlled trials. *American Journal of Medicine*, v. 118, n. 10, p. 1087-93, 2005.

YANG, C. S. et al. Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, v. 7, n. 4, p. 351-54, 1998.

YANG, Y. C. et al. The protective effect of habitual tea consumption on hypertension. *Archives of Internal Medicine*, v. 164, n. 14, p. 1534- 40, 2004.

\* Recebido em: 15.02.2014      Aprovado em: 25.02.2014.

TAYNARA NIELSEN RODRIGUES MELO BARBOSA

Acadêmica do curso de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. *E-mail*: thata840\_@hotmail.com.

DANIELA CANUTO FERNANDES

Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos e Docente do curso de Nutrição, Departamento de Enfermagem, Nutrição, Fisioterapia e Gastronomia da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. *E-mail*: daninutufg@gmail.com.