

**Polifenóis dietéticos e função endotelial em adultos sem diagnóstico de doenças:
uma revisão sistemática de ensaios randomizados****Dietary polyphenols and endothelial function in adults without a disease
diagnosis: a systematic review of randomized trials**

DOI:10.34117/bjdv6n11-085

Recebimento dos originais: 05/10/2020

Aceitação para publicação: 05/11/2020

Gabriel Bastos dos Santos Lôbo

Graduando em Nutrição pela Universidade Católica do Salvador

Endereço: Avenida Professor Pinto de Aguiar, 2588 – Pituaçu, Salvador - BA, Brasil

E-mail: gabriel.lobo@ucsal.edu.br

Amanda Valente da Silva

Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde (Universidade Federal da Bahia)

Instituição: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia – Campus Senhor do Bonfim (BA)

Endereço completo: Estrada da Igara, s/n – Zona Rural, Senhor do Bonfim – Bahia, CEP:48.970-000

E-mail: amanda.valente@ifbaiano.edu.br

Gisele Barreto Lopes Menezes

Mestre em Patologia pela Universidade Federal da Bahia/FIOCRUZ-BA

Instituição: Universidade Católica do Salvador

Endereço: Avenida Professor Pinto de Aguiar, 2588 – Pituaçu, Salvador - BA, Brasil

E-mail: gisele.menezes@pro.ucsal.br

RESUMO

Introdução: Os polifenóis são um grupo de moléculas de origem vegetal. A ingestão dietética desses compostos advém, principalmente, de frutas, leguminosas, cereais e chás. Esses compostos possuem notáveis atividades, em destaque a ação antioxidante que possui atuação no estresse oxidativo (EO) e na patogênese das doenças cardiovasculares (DCV). A disfunção endotelial é gerada, principalmente, pelo EO, e trata-se de uma manifestação precoce de DCV. Objetivo: Revisar e sistematizar ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos do consumo de alimentos fontes de polifenóis sobre a função endotelial. Metodologia: foram feitas buscas sistematizadas nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO, utilizando *MeSH terms*. Foram incluídas intervenções em adultos sem diagnósticos clínicos de doenças e sem excesso de peso. Não houve limitações de idiomas ou data de publicação. Resultados: no total 22 estudos foram selecionados e foram agrupados de acordo com as características das intervenções em: cacau e derivados, café, chás, frutas, uva e derivados, oliva e derivados. A dilatação mediada por fluxo (FMD) foi a forma mais frequente de análise da função endotelial, presente em 81,8% das intervenções. Conclusão: a presente revisão demonstrou que os polifenóis presentes nos alimentos analisados, tem potencial de exercer um papel benéfico sobre a função endotelial, entretanto mais estudos de intervenção são necessários para elucidar essa hipótese.

Palavras chave: Alimentos. Polifenóis. Endotélio vascular. Função endotelial. Disfunção endotelial. Ensaio clínico. Doença cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: The polyphenols are a group of molecules of plant origin. The dietary intake of these compounds includes mainly fruits, vegetables, cereals and teas. These compounds have important activities, mainly the antioxidant action that has oxidative stress (EO) and pathogenic performance of cardiovascular diseases (DCV). The endothelial dysfunction is mainly caused by EO and is an early manifestation DCV. **Objective:** To review and systematize randomized clinical trials that evaluate the effects of consumption of food sources of polyphenols on the endothelial function. **Methodology:** systematized searches were made in the databases MEDLINE, LILACS and SciELO, using the Mesh terms. Adults without clinical diagnosis of diseases and without excess weight were included. There were no restrictions on languages or publication dates. **Results:** in totality 22 studies were selected and grouped according to the characteristics and variations in: cocoa and derivatives, coffee, teas, fruits, grapes and derivatives, olive and derivatives. The flow dilatation meditation (FMD) was the most frequent form of analysis of endothelial function, present in 81.8% of the results. **Conclusion:** The present review demonstrated that polyphenols present in the analyzed foods, have the potential to play a role beneficial on endothelial function, while further intervention studies are needed to elucidate this hypothesis.

Key words: Foods. Polyphenols. Vascular endothelium. Endothelial function. Endothelial dysfunction. Clinical trial. Cardiovascular disease.

1 INTRODUÇÃO

Os polifenóis são um grupo extenso de moléculas sintetizados por vegetais, que possuem em comum a presença de anéis polifenólicos. Dependendo da quantidade de anéis de fenol e dos elementos estruturais que os ligam, são classificados em diferentes grupos: flavonóides, ácidos fenólicos, taninos, estilbenos e lignanas. A ingestão dietética desses compostos advém de origem vegetal como frutas, leguminosas, cereais e chás. No organismo humano esses compostos possuem notáveis atividades, principalmente a ação antioxidante, sendo esta propriedade estudada pela sua atuação no estresse oxidativo (EO) e na patogênese das doenças cardiovasculares (DCV)^{1,2}.

O EO, é uma condição de desequilíbrio entre agentes pró-oxidantes e as defesas antioxidantes, prosperando os pró-oxidantes. Esse desequilíbrio gera danos celulares irreversíveis por oxidação em material genético, proteínas e lipídios^{3,4,5}. Além disso, leva à redução do óxido nítrico (NO) e à disfunção endotelial⁶. O NO, trata-se de uma substância vasodilatadora liberada pelo endotélio que em condições normais se difunde ao tecido e células adjacentes e exerce papel vasodilatador e cardioprotetor, os radicais livres como o superóxido, são agentes pró-oxidantes, que podem interagir com o NO formando o peroxinitrito, um poderoso oxidante prejudicial ao endotélio^{7,8}.

O endotélio é uma estrutura complexa e crucial para a homeostase e regulação vascular, que interage à estímulos físicos e químicos para gerar diversas moléculas mensageiras com capacidade de influenciar a resposta fisiológica do tecido vascular e fluxo sanguíneo, além de responder à ativação inflamatória. A disfunção endotelial é um termo que representa uma condição de atividade anormal do endotélio, incluindo desde produção de moléculas mensagerias e a expressão de

moléculas de adesão pró-inflamatórias, é causada, principalmente, pelo EO, sendo este um fator chave no desenvolvimento de estado pró-inflamatório e progressão do processo aterosclerótico, estando associado à maioria dos fatores de risco cardiovascular⁹⁻¹⁵.

As DCV são um conjunto de doenças crônicas que acometem o sistema cardiocirculatório, estas foram responsáveis por 31% dos óbitos mundiais em 2015¹⁶. Estudos prospectivos demonstraram que padrões alimentares ricos em polifenóis foram associados a menor risco para DCV¹⁷⁻²¹ e padrões com maiores consumo de frutas e vegetais foram atribuídos à melhor função endotelial quando comparados a grupos de menor consumo²²⁻²⁵.

À vista disso, o objetivo deste estudo é sistematizar estudos de ensaios clínicos, realizados em população adulta sem diagnóstico clínico de doenças, que tenham avaliado as consequências da ingestão de alimentos ricos em polifenóis sobre a função endotelial.

2 METODOLOGIA

O presente estudo foi conduzido sob forma de revisão sistemática da literatura, em acordo com as diretrizes do PRISMA²⁶. As buscas eletrônicas foram feitas por pesquisadores independentes nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO, utilizando os *MeSH terms* (*Cocoa; Tea; Coffee; Berries; Fruit; Wine; Grape; Olive Oil; Endothelium; Polyphenols; Polyphenol; Endothelium, Vascular; Clinical Trial*), combinados com o conectivo *AND*. O processo de busca foi finalizado em janeiro de 2020.

Foram utilizados como critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados, realizados em população adulta sem diagnóstico clínico de doenças; estudos que tenham avaliado os efeitos do consumo de alimentos ricos em polifenóis de origem vegetal ou preparados a partir destes, na função endotelial. Excluiu-se os estudos que avaliaram populações com gestantes, lactantes, vegetarianos/veganos, fumantes e pessoas com excesso de peso; estudos duplicados nas diferentes bases de dados e os que não estavam relacionados com o tema. Foi utilizada a *Cochrane Risk of Bias Tool*²⁷ para analisar o risco de viés entre os estudos incluídos. Todas as imagens foram produzidas a partir da plataforma *Google Docs* e as tabelas em *Microsoft Word* 2016. Além disso, os estudos incluídos foram agrupados de acordo com as características de cada intervenção

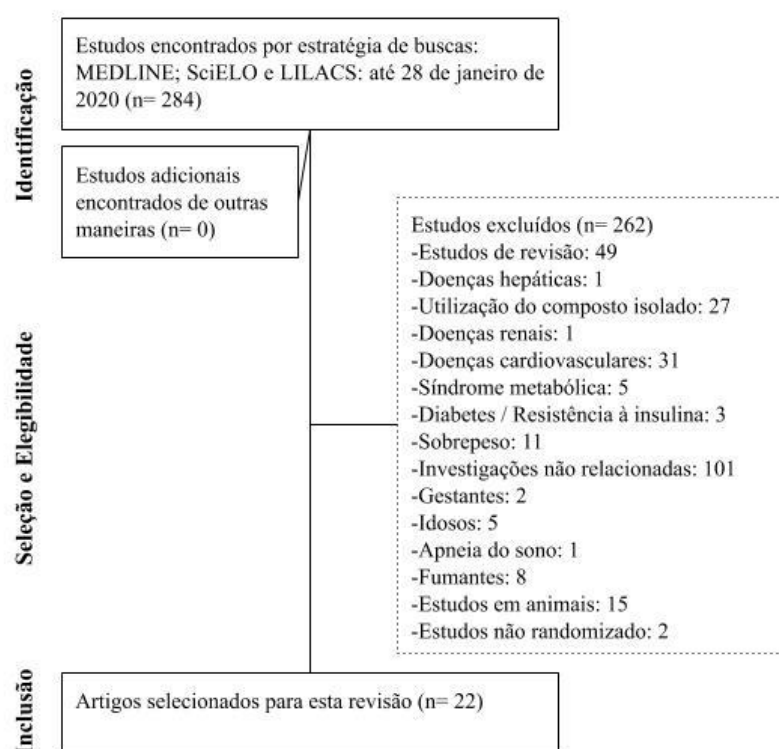
3 RESULTADOS

A partir da estratégia de busca utilizada na presente revisão, foram encontrados 284 estudos, destes 262 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de inclusão, restando assim, um total de 22 estudos, estes foram incluídos e anexados nesta revisão (figura 1).

A mais frequente forma utilizada para analisar a função endotelial foi a dilatação da artéria braquial mediada por fluxo ou *Flow-mediated dilation* (FMD), presente em 81,8% (18) das investigações. Metanálises demonstraram que essa medida é capaz de prever eventos adversos de DCV²⁸⁻³⁰. Essa verificação consiste numa técnica não invasiva, por imagem, que retrata uma dilatação mediada por NO, dependente do endotélio das artérias, em resposta a um aumento imposto no fluxo sanguíneo e no estresse local. Além disso, a FMD demonstra-se eficiente em examinar o impacto agudo e a longo prazo de intervenções fisiológicas e farmacológicas em seres humanos, ainda sendo altamente confiável quando realizada seguindo protocolos padronizados³¹.

Os ensaios incluídos na presente revisão estão apresentados e discutidos, divididos de acordo com suas características em diferentes grupos sendo, cacau e derivados com 5, café 5, chá 1, frutas 8, uva e derivados 2, e oliva e derivados 1 estudo.

Figura 1. Fluxograma de busca e seleção de estudos, baseado no modelo do proposto pelo PRISMA.



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.1 CACAU E DERIVADOS

Todos os estudos deste grupo analisaram derivados da semente do cacau (cacau em pó ou chocolate amargo), os principais tipos de polifenóis encontrado foram os flavonóides, principalmente flavonóis e derivados. Ao todo 5 estudos investigaram o consumo de alimentos preparados a partir da semente de cacau: chocolate amargo^{32,33}, cacau em pó^{34,35} e sorvete à base

de cacau em pó, extratos de avelã e chá verde³⁶ totalizando uma população de 90 pessoas, sendo 52 do sexo masculino e 38 do feminino.

O cacau (*Theobroma cacao*) é uma fruta originária da América Central e do Sul³⁷. A semente do cacau é a base para a produção do chocolate, seu principal derivado, e é rica em polifenóis, sendo os mais presentes os grupos dos taninos e flavonóides, dentre esses os mais abundantes são as catequinas e epicatequinas, porém o processamento da semente para a produção tradicional do chocolate leva a redução dos polifenóis que concedem o sabor amargo ao produto³⁸. As principais características das intervenções de cacau e derivados estão apresentadas em (tabela 1).

Tabela 1. Cacau e derivados, características dos ensaios incluídos.

Autor	Preparação / Composição de polifenóis	Controle / tempo de intervenção	População (sexo / idade)	Principais desfechos	
36	Sorvete (cacau em pó, extratos de avelã e chá verde) 100 g / 181,7mg de polifenóis totais, 910mg de epicatequinas, 105mg de catequinas	Placebo / Aguda	7 masc. / 7 femin. / 38 ± 3 anos	Aumento FMD: (p <0,001) Aumento polifenóis séricos: correlação com FMD (r=0.697, p <0,001)	Aumento biodisponibilidade de NOx (p< 0,001) Redução d-Roms (p <0,001) e H2O2 (p <0,001)
34	Cacau em pó (i), (ii), (iii) e (iv) / (i):80mg de flavonóides totais, 17mg de epicatequinas; (ii):200mg de flavonóides totais, 42mg de epicatequinas; (iii): 500mg de flavonóides totais, 105mg de epicatequinas; (iv):800mg de flavonóides totais, 168mg de epicatequinas	Placebo / crônica (1 x dia durante 1 semana)	20 mas. / 53,8 ± 8,9 anos.	Aumento FMD: Cacau (i), (ii), (iii) e (iv) Vs controle (p <0,0001), e aumento dependente da dose Redução Endotelina-1: dependente da dose (p <0,05 para tratamento)	Redução VOP aórtica: Dose dependente, controle Vs cacau (iv) (p < 0,0001) Redução dose dependente: PAS (p <0,0001 para tratamento) e a PAD (p <0,0011 para tratamento)
32	Chocolate amargo (46 g) / Procianidinas 213mg, e epicatequinas 46mg	Placebo / Crônico (2x dia por 2 semanas)	ativo: 6 masc. / 5 femin. / 31 ± 8,32 anos Placebo: 5 masc. / 5 femin. / 32,5 ± 2,9 anos	Aumento FMD: Chocolate Vs placebo (p = 0,024)	Aumento polifenóis séricos: Chocolate (p < ou = 0,001) Vs controle (p = 0,99)
33	Chocolate amargo (100 g) / Procianidinas 2,62g	Placebo / aguda	12 masc. / 5 femin. / 28,9 anos	Aumento FMD: Chocolate (p <0,001);	Aumento no diâmetro da artéria braquial em

				chocolate Vs placebo em 60 min (p = 0,005);	repouso e hiperemia: (p <0,001 ambos)
35	Cacau em pó (9,18 g) / Flavonóis totais: 918 mg, sendo epicatequinas 120,25mg e catequinas 29,37mg	Placebo / aguda, concomitante a refeição hiperlipídica	2 masc. 16 femin. 25.2 ± 2,5 anos	Aumento FMD: Em 2h cacau Vs placebo (p =0,001) e em 4h cacau Vs placebo (p =0,012)	

d-ROMS: determinação de metabólitos reativos de oxigênio, femin: feminino, FMD: Dilatação mediada por fluxo, g: gramas, h: horas, masc: masculino, mg: miligrama, mL: mililitro; No: Óxido nítrico; PA: pressão arterial, PAD: pressão arterial diastólica, PAS: pressão arterial sistólica, PP: pressão de pulso, Vs: comparado à; VOP aórtica: velocidade de onda de pulso da arterial carótida-femoral. Fonte: Dados da pesquisa.

3.2 CAFÉ

Um total de 5 intervenções com café foram incluídas nesta revisão³⁹⁻⁴³, todos os estudos realizaram intervenções agudas, entretanto Ochoa et al. (2016) também analisou os efeitos de forma crônica⁴³. Ao total uma população de 137 pessoas, sendo 76 do sexo masculino e 61 do feminino.

O café é uma das bebidas mais consumidas no mundo⁴⁴. Seu principal polifenol é o ácido clorogênico (CGA), um ácido fenólico, encontrado principalmente no grão de café verde. As principais características das intervenções estão em (tabela 2).

Tabela 2. Café, características dos ensaios incluídos.

Autor	Preparação / Composição de polifenóis	Controle / tempo de intervenção	Popula- ção (sexo / idade)	Principais desfechos	
39	Café (i): comum Café (ii): descafeinado / Café (i): 300 mg de CGA; Café (ii): 287 mg de CGA	Água quente / aguda	7 femin. e 5 masc. / 59.4 ± 6.4 anos	Aumento FMD: Café (i) Vs café (ii) Vs controle (p <0,001)	Polifenóis séricos (CGA): Não foram significativam ente diferentes
43	Café (i) e (ii) / Café (i): 310 mg de CGA; Ou café (ii): 89mg de CGA	Placebo / aguda	15 masc. / 26,3 ± 1,6 anos	Aumento FMD: Ambos cafés em 1h: (p <0,05) e 5h café (i), café (ii) Vs controle (p <0,0001) Correlação polifenóis séricos e FMD: Positiva durante todo o período do estudo (r = 0,21, p= 0,005 correlação de Pearson)	Aumento nos polifenóis séricos: Bifásico com pico em 1h e 5h. Efeito em relação ao tempo (p <0,05) e ao tratamento (p <0,001)

43	Café (i) e (ii): ambos pobres em cafeína e diterpenos / (i): 780 mg de CGA (ii): 420 mg de CGA	Placebo / Aguda e crônica 1x dia durante 8 semanas)	38 masc. / 37 femin. / 38,5 ± 9 anos	Intervenção aguda: FMD: Não realizada Aumento na capacidade antioxidante plasmática: Café (ii) e café (i), diminuiu em controle, (p <0,05)	Intervenção crônica: FMD: Não diferiu entre os grupos Capacidade antioxidante plasmática: Não diferiram entre os grupos
41	Expresso comum (CC): 25 mL; Descafeinado (CD): 25 mL. / composição não analisada	- / Aguda	10 masc. / 10 femin. / 31±2 anos	FMD: Redução progressiva em CC, (p<0,05) Aumento não significativo em CD (p = 0,115)	Aumento PAS: em 30 minutos (p <0,05) e 60 minutos (p <0,05), após CE Aumento PAD: em 30 min (p <0,05) e 60 minutos (p <0,05), após CC
40	Café expresso italiano descafeinado: 25 mL e 50 mL / composição não analisada	- / Aguda	8 masc. / 7 femin. / 29±3 anos	Aumento FMD: em 50 mL (p <0,001) Vs 25 mL: (p = 0,037 para tempo × efeito do tratamento)	Redução PAS: Após (50 mL) (p <0,001) Aumento PAD: Após (25 mL) (p <0,001) Redução PP: Após (25 mL) (p =0,028)

CGA: ácido clorogênico, FMD: dilatação mediada por fluxo, femin: feminino, masc: masculino, mL: mililitro, PA: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PP: pressão de pulso, Vs: comparado à. Fonte: Dados da pesquisa.

3.3 CHÁS

Apenas 1 estudo referente ao consumo de chá foi incluído nesta revisão, e este foi relacionado ao chá preto⁴⁵. Essa bebida obtida a partir da infusão de folhas processadas da *Camellia sinensis* é popularmente consumida em todo mundo⁴⁶. As principais características das intervenções com chás estão apresentadas em (tabela 3).

Tabela 3. Chás, características dos ensaios incluídos.

Autor	Preparação / Composição de polifenóis	Controle / tempo de intervenção	Popula- ção (sexo / idade)	Principais desfechos	
45	chá preto (i), (ii), (iii) e (iv) / (i) 100 mg de flavonóides totais; (ii) 200 mg de flavonóides totais; (iii) 400 mg de flavonóides totais; e (iv) 800 mg de flavonóides totais	Placebo / Crônica (2x/dia, durante 1 semana)	19 masc. 32,9 ± 10,2 anos	Aumento FMD Chá (i): (p =0,0013) Aumento dependente da dose (p=0,0001) Redução índice de rigidez Doses Vs controle: (p = 0,0159)	Redução PAS Doses Vs controle: (p = 0,0007) Redução PAD: Doses Vs controle: (p = 0,006)

FMD: dilatação mediada por fluxo, masc: masculino, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, Vs: comparado à.

Fonte: Dados da pesquisa.

3.4 FRUTAS

Ao total 8 estudos foram incluídos neste agrupamento, destes, 7 estudos (87,5%) tiveram resultados positivos de melhora na função endotelial. Dentre as intervenções encontradas, 6 avaliaram as frutas preparadas em forma de sucos, como amora⁴⁷, framboesa⁵⁰, laranja⁴⁹, mirtilo^{50,51} e groselha⁵², além destes, encontrou-se também intervenções com morango liofilizado em pó adicionados a refeição⁵³, mirtilo batido⁵⁴ e pão de mirtilo⁵¹.

Tabela 4. Frutas, características dos ensaios incluídos.

Autor	Preparação / Composição de polifenóis	Controle / tempo de intervenção	Popula- ção (sexo / idade)	Principais desfechos	
53	Morango liofilizado em pó 40g / 195,58 mg de polifenóis totais, sendo 158,76 mg de Pelargonidina-3- glucósido	Placebo / aguda, juntamente a uma refeição hiperlipídica	17 masc. 13 femin / masc. 28,2 ± 2 anos; femin. 8,1±2,7 anos	FMD: não avaliada A intervenção não alterou a função vascular: em PAD, PAS e Índice de rigidez arterial; Não houveram alterações em estresse oxidativo	
47	Suco de amora com 25.1%, 48.2%, 75.8%, 94% e 117% de concentração / respectivamente: 409 mg, 787 mg, 1238 mg, 1534 mg e 1910 mg de polifenóis totais, dentre	Placebo / aguda	10 masc. 24 ± 2 anos	Aumento FMD: Dependente da dose com efeito máximo na bebida de 75.8% de concentração em 1, 2, 3, 4, 6 8 h, (p = 0,0455, 0,0173,	Redução AIX (%): Níveis basais Vs suco de 1534 mg de polifenóis em 1,5 e 6h (p = 0,0306 e 0,0483,

	eles ácidos fenólicos, flavan-3-ol, flavanóis e antocianinas.			0,0140, 0,0058, respectivamente). Pico máximo: em 4 h. Dose média efetiva: 436 mg (95% CI 226, 841 mg)	respectivamente) Correlação polifenóis plasmáticos e FMD: entre 0 e 8h (Pearson r = 0,510, p < 0,0001)
48	Suco de framboesa vermelha com 200 e 400 g da fruta / 200g: 201 mg de polifenóis totais, sendo 164 mg de antocianinas e 30 mg de elagitaninos; e 400 g: 403 mg de polifenóis totais, sendo 328 mg de antocianinas e 60 mg de elagitaninos	Placebo / aguda	10 masc. / 27 ± 3 anos	Aumento FMD: Em 2h, 1,6% e 1,2% em 200 e 400 g de framboesa, respectivamente Vs controle (p<0,001) Em 24h aumento de 1.0% (95% CI 0.6%, 1.2%) e 0.7% (95% CI 0.2%, 0.9%), para 200 e 400 g. Ambas dosagens não diferiram de forma significativa	Correlação polifenóis plasmáticos e FMD: 2h ácido elágico para 200 g (p=0,01) e 400 g (p=0,02) às 24h urolitina-A-3-glucuronida e a urolitina-A-sulfato (p=0,05 e p=0,01, respectivamente) para de 200 g
52	Suco de groselha nas concentrações de 6,4% e 20% / 6,4%: (27,3 mg/100 mL de polifenóis totais, 4mg/100 mL de antocianinas); 20%: (81,5 mg/100 mL de polifenóis totais, 14,3 mg/100 mL de antocianinas)	Placebo / crônica (4 vezes ao dia, durante 6 semanas)	43 masc. / 2 femin. / 53 anos	Aumento FMD: Suco de alta concentração (p = 0,022) Vs grupo placebo	Redução F2-isoprostanos plasmáticos: Suco de alta concentração Vs suco de baixa concentração (p = 0.002) e no grupo placebo (p = 0,003)
51	Pó de mirtilo liofilizado em 3 pães e 1 bebida ambos com 34 g de mirtilo / bebida: 692 ± 13 mg de polifenóis totais, 339 ± 6.1 mg de antocianinas totais e 111 ± 4.1 mg de procianidinas totais; pães (3x): 637 ± 28 mg de polifenóis totais, 196 ± 7.7 mg de antocianinas totais e 140 ± 7.4 de procianidinas totais.	Placebo / aguda	10 masc. / 27 ± 1 anos.	Aumento FMD: Suco em 1, 2 e 6h (p < 0,05) Pães em 1 e 2h (p < 0,05) pico máximo: de (6 ± 0,4%), sendo pães em 2h e bebida em 1h Controle sem alterações	Correlação polifenóis plasmáticos e FMD: (pães): 1 e 2h os ácidos vanílico (r=0,64, p=0,007) e ácido ferúlico (r =0,67, p = 0,004); (bebida): Em 1 e 2h os ácidos benzóico (r=0,49, p=0,004) e o ácido vanílico (r=0,60, p=0,0136)
54	Mirtilo batido (300g) / Em cada 100g: 242.4 ± 23.9 mg de polifenóis totais, 116.1 ± 6.9 mg de	Placebo / aguda	9 masc. / 20.8 ± 1.6 anos.	FMD: Não avaliada. Redução nível de dano ao DNA	Metabólitos plasmáticos de polifenóis:

	antocianinas; 30.1 ± 1.2 mg de CGA			induzido por H2O2: 1h mirtilo (p ≤ 0,01) Vs controle (p = 0,84)	Aumento nos metabólitos de antocianinas em 1h e 2h (p <0,001)
50	Estudo A: Suco de mirtilo (i), (ii) e (iii) / Suco (i): 766 mg de polifenóis totais; Suco (ii) 1278 mg de polifenóis totais; e Suco (iii) 1791 mg de polifenóis totais (equivalente a 240, 400 e 560 g de mirtilos frescos, respectivamente) Estudo B (dependência da dose): suco de mirtilo (i), (ii), (iii), (iv) e (v) / Suco (i) 319 mg de polifenóis totais; suco (ii) 637 mg de polifenóis totais; suco (iii) 766 mg de polifenóis totais; suco (iv) 1278 mg de polifenóis totais; e suco (v) 1791 mg de polifenóis totais, (equivalentes a 100g, 200g, 240g, 400g e 560 g de mirtilos frescos, respectivamente)	Ambos placebos / agudo	Estudo A: 10 masc. 27 ± 1,3 anos Estudo B: 11 masc. 27 ± 1,0 anos	Estudo A: Aumento FMD: Bebida (i): 1,2 e 6h (p<0,05) Bebidas (ii) e (iii) não foram estatisticamente diferentes da bebida (i). Metabólitos Plasmáticos de polifenóis: 32 metabólitos identificados. Mirtilo Vs controle (p=0,004) Neutrófilos NADPH oxidase: Reduziu em 1, 2 e 6h (p > 0,001)	Estudo B: Aumento FMD: pico máximo em FMD às 1h após suco (iii) Efeitos semi-máximos: calculados e podem ser encontrados em 482 mg de polifenóis totais, equivalente a 152 g de mirtilos frescos
49	Suco de laranja (OJ), Suco de laranja rico em flavona (FROJ), Suco de laranja inteira (WO) / OJ: 128 mg de flavonas totais; FROJ: 272 mg de flavonas totais; WO: 452 mg de flavonas totais.	Placebo / aguda, concomitante a 2 refeições ricas em gorduras as 0 e 5,5h	28 masc. / 48 anos.	FMD: Às 2h diminuiu em controle (p <0,0001) e as 3 intervenções (p <0,05). Controle Vs níveis basais: suprimido às 5h (p<0,05) e 7h (p <0,0001). Recuperação dos níveis basais em grupos ativos em 5h JO; FROJ; e WO. Aumento às 7h OJ (p <0,05), FROJ (p <0,01) e WO (p<0,01)	

AIX: índice de aumento; mL: mililitro; FMD: dilatação mediada por fluxo; masc: masculino; femin: feminino; Vs: comparado à.

Fonte: Dados da pesquisa.

3.5 UVA E DERIVADOS

Apenas 2 dos estudos incluídos trataram de analisar os efeitos do consumo de uva e/ou derivados sobre a função endotelial. Os achados foram intervenções com partes sólidas e sementes da uva⁵⁵, e vinho champagne⁵⁶. As principais características das intervenções com uvas e derivados estão apresentadas em (tabela 5).

Tabela 5. Uvas e derivados, características dos ensaios incluídos.

Autor	Preparação / Composição de polifenóis	Controle / tempo de intervenção	Popula- ção (sexo / idade)	Principais desfechos
55	Sólidos da uva e sementes em cápsula 800 mg / Sólido da uva: 550 mg de sólidos de vinho continham 18,8 mg de antocianinas, 6,9 mg de ácidos fenólicos, 4,0 mg de catequinas, 0,4 mg de flavonóis e 0,1 mg de estilbenos; Sementes: 250 mg de suco de uva continham 118,5 mg de antocianinas, 2,7 mg de ácidos fenólicos, 0,2 mg de catequinas, 0,5 mg de flavonóis e 0,1 mg de estilbenos	Placebo / crônica: 6 cápsulas/dia durante 2 semanas	35 masc. / 31,4 ± 9,0 anos	FMD: sem alterações Não houveram alterações significativas na função endotelial pelos parâmetros analisados
56	Vinho champagne (375mL) / (mg / L): ácido gálico 0,74, ácido protocatecúico 0,4, ácido p-hidrobenczoico 0,05, ácido cafárico 17,69, tirosol 20,12, catequina 2,68, ácido coumárico 1,77, ácido cafeico 7,65, epicatequina 1,63, ácido ferrárico 0,7, galato de etil 3,36, ácido p- cumárico 2,67, ácido ferúlico 0,69, triptopol 0,89, resveratrol 0,11, café etilico 0,38 e coumarato de etil 0,1	Placebo / aguda, juntamente com café da manhã e almoço padrão	15 masc. e femin. / 39,5 ± 4,3 anos	FMD: não avaliada. Reatividade dependente do endotélio (Doppler a laser com iontoforese): Aumento grupo ativo (p= 0,030) e controle (p =0,045), em 4 h Redução Capacidade oxidante total: 11% ativo Vs placebo (p <0,01) Excreção urinária de metabólitos de polifenóis: aumento após o consumo do vinho champanhe (p <0,05) Metaloproteinase da matriz (MMP-9): redução em 1h após intervenção em grupo ativo (p <0,05)

FMD: dilatação mediada por fluxo, femin: feminino, g: grama, h: hora(s), L: litro, masc: masculino, mg: miligrama, Vs: comparado à.

Fonte: Dados da pesquisa.

3.6 OLIVA E DERIVADOS

Encontramos apenas 1 estudo que avaliou os efeitos do consumo de oliva e/ou derivados sobre a função endotelial⁵⁷. As principais características da intervenção com oliva e derivados estão apresentadas no (tabela 6).

Tabela 6. Oliva e derivados, características dos ensaios incluídos.

Autor	Preparação / Composição de polifenóis	Controle / tempo de intervenção	Popul a-ção (sexo / idade)	Principais desfechos
57	Azeite de oliva / Azeite (i): 124 ppm de compostos fenólicos; azeite (ii): 490 ppm de compostos fenólicos; e azeite (iii): 487 ppm compostos fenólicos	- / Crônica, (30 mL/dia, dividido em 3x, durante 3 semanas)	27 masc. e 26 femin. / azeite(i) : 32 ± 2 anos; azeite (ii): 29 ± 2 anos; e azeite (iii): 28 ± 2 anos.	FMD: não avaliada Redução Endotelina-1: azeites (i), (ii) e (iii) (p=0,006, p=0,006 e p=0,014, respectivamente) Redução PAS: azeite (i) (p =0,019); aumentou em azeite (iii) Vs azeite (i) (p =0,001) HDLc: aumento após azeite (ii) (p =0,041) exclusivo sexo femin. (p =0,005)

Femin: feminino, HDL-c: HDL colesterol, masc: masculino, mL: mililitro, PAS: pressão arterial sistólica, ppm: partes por milhão, Vs: comparado à.

Fonte: Dados da pesquisa.

4 DISCUSSÃO

Na presente revisão, todos os estudos incluídos no grupo Cacau e derivados, demonstraram melhorias na função endotelial, avaliada por FMD, em indivíduos adultos sem diagnósticos clínicos de doenças. Esses resultados são análogos às intervenções em populações com diagnósticos de DCV e Diabetes Mellitus 2 (DM2)⁵⁸⁻⁶⁰. O consumo por 4 semanas de 40g de cacau em pó em pacientes com alto risco de DCV, foi capaz de modular mediadores inflamatórios com redução nas moléculas de adesão solúvel derivadas endotélio P-selectina e moléculas de adesão intercelular⁵⁸. Mellor et al. (2013) demonstraram que o consumo pontual de chocolate amargo reverteu a disfunção endotelial induzida por hiperglicemia em pacientes com DM2⁵⁹, e também agudamente melhorou a função endotelial avaliada por FMD em pacientes com insuficiência cardíaca⁶⁰.

Em consonância a isso, uma recente metanálise Sun et al. (2019) também evidenciaram que os polifenóis de cacau e derivados melhoram a FMD⁶¹. A partir das evidências apresentadas é possível concluir que tanto o cacau em pó quanto o chocolate amargo são alimentos aliados à saúde endotelial e que a presença de polifenóis está relacionada a esse efeito protetor.

Os resultados das intervenções com café, incluídas, foram diversos. Mills et al. (2017) demonstraram aumento na FMD associado a elevação nos polifenóis plasmáticos em café comum com alta e baixas quantidades de CGA⁴². O consumo agudo de café comum reverteu a disfunção endotelial aguda gerada por hiperglicemia, mas não o café descafeinado, ambos com quantidades semelhantes de CGA³⁹.

Em contraste a isso, a ingestão aguda de 25 mL de café expresso levou a disfunção endotelial, mas 25 mL de café expresso descafeinado não gerou impactos⁴¹. Ainda, concordantemente Buscemi et al. (2009) demonstraram que 25 mL de café expresso descafeinado não impactou a FMD, mas 50mL levou ao aumento, atestando um possível efeito dependente da dose⁴¹. Entretanto em ambos estudos Buscemi et al. (2009; 2010) não quantificaram os polifenóis presentes nas intervenções^{40,41}. Ademais o consumo agudo de café comum foi capaz de aumentar a capacidade antioxidante plasmática, entretanto nenhum efeito por consumo crônico foi encontrado⁴³.

É importante salientar que a presente revisão analisou ensaios realizados em populações adultas e sem diagnóstico de doenças, para avaliar populações intra estudos homogêneas e, assim, diminuir possíveis fatores de confundimento entre distintas intervenções. Entretanto, os resultados referentes ao consumo de café na função endotelial foram diversos. Ao revisar os efeitos do café como um todo sobre a função endotelial, Higashi (2019), denomina essa discordância nos resultados como “paradoxo do café”⁶².

Contradições nos resultados entre distintas intervenções, também acontece quando avaliamos ensaios que utilizaram os CGA isoladamente em adultos sem diagnósticos de doenças. Utilizando a suplementação de CGA, Mubarak et al. (2012) encontraram melhoras na pressão arterial (PA), mas não em FMD⁶³. De forma semelhante, Ward et al. (2016), em ensaio duplo cego com controle positivo de 200 mg de catequinas e placebo, não encontraram aumento na FMD, após 450 mg e 900 mg de CGA⁶⁴. Entretanto, os resultados tendem a melhorar a função endotelial quando ingeridos concomitantemente à macronutrientes⁶⁵⁻⁶⁷.

A partir das evidências encontradas, é possível afirmar que o café se trata de uma bebida rica em polifenóis, especificamente os CGA, entretanto, seus efeitos sobre a função endotelial ainda são inconclusivos. Vale lembrar que o café é uma bebida popularmente consumida⁴⁵. Dada sua relevância, torna-se necessário a realização de mais e maiores estudos, para avaliar seus efeitos na função endotelial, não apenas dos polifenóis do café, mas também a relação da cafeína e dos múltiplos compostos que compõem a bebida.

No tangente ao grupo de intervenções com chás, apenas um estudo incluído avaliou o consumo de chá, onde foi demonstrado que a ingestão de chá preto, com 4 diferentes quantidades de polifenóis (100, 200, 400 e 800 mg de flavonóides totais), durante uma semana foi capaz de gerar aumentos na FMD, redução da PA diastólica e sistólica e do índice de rigidez⁴⁵. Também, em indivíduos com doença arterial coronariana (DAC) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), verificou-se que o chá preto se demonstrou benéfico à função endotelial^{68,69}. As evidências encontradas sugerem que o consumo dessa bebida, rica em polifenóis, pode ser favorável à saúde endotelial, entretanto mais estudos com maiores populações são necessários para confirmar essa hipótese.

Em relação ao grupo que envolve ensaios realizados com diferentes frutas, um total de 9 estudos foram incluídos, destas 3 intervenções envolveram o mirtilo, nas formas liofilizada⁵¹, suco⁵⁰ e batido⁵⁴. Além de suco de amora⁴⁷, de framboesa⁴⁸, de laranja⁴⁹, de groselha⁵³ e a morango liofilizado em pó⁵³.

Referente as intervenções com mirtilo, foram utilizadas porções que continham de 692 mg a 1791 mg de polifenóis totais, sendo seu principal polifenol as antocianinas, todas as intervenções foram agudas e demonstraram melhoras na função endotelial^{50,51,54}. De forma semelhante, em estudo randomizado duplo cego, Stull et al. (2015) encontraram melhoras na função endotelial avaliada por índice de hiperemia reativa em pessoas com Síndrome Metabólica, após 6 semanas consumindo *smoothie* de mirtilo, contendo 773,6 mg de polifenóis totais, sendo 290,3 mg de antocianinas⁷⁰. As evidências encontradas na presente revisão demonstraram que o consumo de mirtilo parece melhorar a função endotelial em indivíduos saudáveis, entretanto, mais estudos são necessários para avaliar esses efeitos a longo prazo e em diferentes populações.

Como descrito anteriormente, Rendeiro et al. (2016) demonstraram que suco de laranja, com diferentes quantidades de flavonas, foi capaz de reverter a disfunção endotelial pós prandial gerada por lipidemia⁴⁹. O consumo de suco de 500 mL/dia por 4 semanas de suco de laranjas, contendo 341,9 mg de flavonoides totais, sendo 292 mg de hesperidina e 47,5 mg de narirutina, geraram redução da PA e da reatividade endotelial em adultos e idosos com excesso de peso⁷¹. E em pessoas com alto risco para DCV, o consumo de 500 mL/dia contendo 209,5 mg de hesperidina e 21,5 mg de narirutina, por 1 semana levou a aumentos na FMD e redução da proteína C reativa (PCR) e fator de necrose tumoral alfa⁷². A hesperidina é um flavonóide presente na laranja, trata-se especificamente de uma flavona, assim como a narirutina⁷¹. Essas evidências demonstram que o consumo de suco de laranja parece contribuir para a saúde endotelial, entretanto, mais estudos são necessários para avaliar esses efeitos a longo prazo e em diferentes populações.

Apenas um estudo incluído avaliou o uso de morango liofilizado, juntamente a uma refeição rica em gorduras, e não foi capaz de reduzir a disfunção endotelial pós prandial gerada por lipidemia⁵⁵. Apesar da escassez de estudos que avaliem os efeitos dos polifenóis do morango na função endotelial, alguns estudos demonstraram que o consumo de pó de morango liofilizado, como fonte de antocianinas, é capaz de modular o estresse oxidativo e resposta inflamatória pós prandial e durante 6 semanas^{73,74}. A partir disso, faz-se importante mais estudos de intervenção para avaliar não só os efeitos inflamatórios e oxidativos, como também os efeitos do consumo de morango liofilizado sobre o endotélio vascular.

Como já apresentado, algumas bebidas de frutas vermelhas foram capazes de melhorar a função endotelial, como sucos de amora⁴⁷, framboesa⁴⁸ e groselha⁵². Entretanto o número de

estudos que avaliaram essas frutas é reduzido, apesar dos mesmos demonstrarem potenciais efeitos em melhorar a função endotelial, a partir disso, mais estudos de intervenção, com cada específico alimento, tornam-se necessários para melhor elucidar os benefícios desses alimentos ricos em polifenóis na saúde do endotélio.

As uvas e seus derivados, como os vinhos, são ricos em polifenóis, principalmente o resveratrol, que é um potente antioxidante⁷⁵. Nesta revisão foram incluídos dois estudos referentes a derivados da uva, com casca e sementes da uva⁵⁵ e com vinho champanhe⁵⁶.

Após duas semanas de consumo de cápsulas contendo casca e sementes da uva vermelha, depois da ingestão de café da manhã com baixo teor de gordura ou almoço rico em gordura, não houve efeito na função endotelial avaliada por FMD⁵⁵. Já Vaisman e Niv (2015) encontraram aumentos na FMD e diminuição da peroxidação lipídica após intervir com 200 ou 400 mg de extrato em pó de uvas vermelhas ou placebo, durante 12 semanas, em pessoas com pré-hipertensão e HAS leve⁷⁶. Ainda Lekakis et al. (2005) também encontraram aumentos na FMD após intervenção aguda com 600 mg extrato de uvas vermelhas igualmente em pessoas com pré-hipertensão e HAS⁷⁷.

Como já citado, o consumo agudo de vinho champanhe foi capaz de melhorar a função endotelial, diminuir o estado oxidativo e reduzir a metaloprotease da matriz 9 (MMP-9)⁵⁶. A MMP-9 é uma enzima proteolítica e quando se encontra aumentada está associada a presença de placas ateroscleróticas⁷⁸ e também durante o processo de ruptura da placa⁷⁹. De forma análoga, Whelan et al. (2004) encontraram aumentos na FMD quase 3 vezes maiores que os níveis basais, em pessoas com DAC, após consumo agudo de (4 mL/kg) de vinho branco e tinto⁸⁰. Entretanto, o consumo de (3 mL/kg) de vinho tinto associado a uma refeição rica em gorduras, não foi capaz de reverter a disfunção endotelial gerada por lipidemia⁸¹.

A partir dos resultados variados encontrados nas intervenções com derivados de uvas incluídas não é possível chegar a uma conclusão clara sobre os efeitos dos derivados de uva sobre a função endotelial. Entretanto, tendo em vista as variáveis como quantidades de polifenóis, espécie e parte da uva utilizada, além da presença ou não do álcool, reforçamos que mais estudos, com maiores populações e com variadas intervenções são necessários para avaliar e concluir os efeitos do consumo de derivados da uva sobre a função endotelial.

Somente um estudo avaliou o consumo de azeite de oliva foi incluído nesta revisão. Como descrito anteriormente, Rodriguez et al. (2018) demonstraram melhoras no HDL colesterol em mulheres e diminuição de endotelina-1 (ET-1), após o consumo de 30 mL/dia, durante 3 semanas, de três tipos de azeites que diferiam nas quantidades de polifenóis totais e triterpenos⁵⁷. A ET-1 trata-se de um potente vasoconstritor coronário, sua elevação está associada ao dano tecidual em doenças do miocárdio⁸².

De forma semelhante, pacientes hipercolesterolêmicos, após consumirem pontualmente duas refeições padrão, juntamente com azeite de oliva contendo 400 ppm de ácidos fenólicos, obtiveram melhora na função endotelial e aumento na concentração de NO, quando comparados ao grupo que consumiu o azeite contendo 80 ppm de ácidos fenólicos⁸³. Ainda em estudo cruzado e randomizado, com dieta controlada, mulheres com HAS que consumiram 30 mL/dia de azeite de oliva contendo 53,191 mg de polifenóis totais tiveram redução significativa da PA sistólica e diastólica, diminuição em lipoproteína de baixa densidade oxidada e PCR plasmática, além de aumento nos nitratos plasmáticos quando comparadas ao grupo que consumiu azeite de oliva isento de polifenóis⁸⁴. Essas evidências sugerem que os polifenóis presentes no azeite de oliva parecem melhorar a função endotelial, entretanto poucos estudos com esse tipo de intervenção foram encontrados, portanto, mais intervenções são necessárias para confirmar essa hipótese.

No tocante a presente revisão, é importante frisar alguns pontos, pois esta possui algumas limitações que devem ser consideradas. Em primeiro lugar, todos os ensaios clínicos randomizados analisados tiveram um pequeno tamanho amostral, que variou de 12 a 75 pessoas, logo são necessários mais estudos com maiores populações. Segundo, apenas 27,3% (6), dos estudos intervieram de forma crônica, o restante realizou intervenções agudas, ou seja, em um único momento, o que limita a análise e extrapolação para o consumo frequente. Terceiro, no geral encontrou-se poucos estudos especialmente avaliando chás, framboesa, amora, morango, groselha, uvas e azeite de oliva, o que limitou a análise.

Entretanto, esta revisão apresenta múltiplos pontos fortes. Primeiro, não se limitou a estudos por data de publicação ou idioma. Segundo, excluiu aqueles que utilizaram suplementação de polifenóis isolados e analisou especificamente alimentos fontes desses compostos. E terceiro, com exceção do café e derivados de uva, não houve heterogeneidade de resultados, demonstrando que os resultados são confiáveis.

5 CONCLUSÕES

Os polifenóis estão presentes em alimentos vegetais e possuem notável ação antioxidante¹. Esta revisão demonstrou que os polifenóis presentes nos alimentos analisados, possuem potencial de exercer um papel benéfico sobre a função endotelial, entretanto, existe uma variedade múltipla de alimentos e polifenóis presentes na natureza e questões de biodisponibilidade que não foram aqui analisadas. A partir disso, esta revisão reforça a necessidade de mais e maiores estudos de intervenção que analisem os efeitos de alimentos ricos em polifenóis sobre a função endotelial, nos alimentos apresentados e em outros, para assim, poder auxiliar no tratamento e prevenção da disfunção endotelial e consequentemente das DCV.

REFERÊNCIAS

1. Ignat I, Volf I, Popa VI. A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food Chem.* 2011 Jun 15;126(4):1821-1835.
2. Vizzotto M, Krolow A, Teixeira F. *Alimentos Funcionais: Conceitos Básicos*. Embrapa clima Temperado: Pelotas, RS. 2010: 14p.
3. Sies, Helmut. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology.* 2015 Abr; 1(2): 180-183.
4. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 6501046.
5. Jorge G Farias, Víctor M Molina, Rodrigo A Carrasco, Andrea B Zepeda, Elías Figueroa, Pablo Letelier, Rodrigo L Castillo. Antioxidant Therapeutic Strategies for Cardiovascular Conditions Associated with Oxidative Stress. *Nutrients.* 2017 Sep 1;9(9). pii: E966.
6. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial Dysfunction as a Target for Prevention of Cardiovascular Disease. *Diabetes Care.* 2009 Nov; 32 Suppl 2:S314-21.
7. James F Curtin, Maryanne Donovan, Thomas G Cotter. Regulation and Measurement of Oxidative Stress in Apoptosis. *J Immunol Methods.* 2002 Jul 1;265(1-2): 49-72.
8. Katarzyna Goszcz, Garry G Duthie, Derek Stewart, Stephen J Leslie, Ian L Megsoncorresponding. Bioactive polyphenols and cardiovascular disease: chemical antagonists, pharmacological agents or xenobiotics that drive an adaptive response? *Br J Pharmacol.* 2017 Jun; 174(11): 1209–1225.
9. Brocq M, Leslie J, Milliken P, Megson L. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2008 Sep;10(9):1631-1674.
10. Hamburg M, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 May 13; 117(19): 2467-2474.
11. Storch A, Mattos J, Alves R, Galdino I, Rocha H. Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2017 Jun; 30(3): 262- 273.
12. Brocq M Le, Leslie SJ, Milliken P, Megson IL. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2008 Set; 10(9): 1631-1674.
13. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, Li H, Lamas S, Münzel T. *Br J Pharmacol.* 2017 Jun;174(12):1591-1619.
14. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012 Aug 7; 126(6): 753-767.
15. Panza A, Quyyumi A, Brush, Epstein E. Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Patients with Essential Hypertension. *N Engl J Med.* 1990 Jul 5; 323(1): 22-27.
16. Organização Mundial da Saúde; Organização Pan-Americana da Saúde. [Internet]. Doenças cardiovasculares. (acesso em 01/03/2019). Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096>.
17. Cassidy A, Bertoia M, Chiuve S, Flint A, Forman J, Rimm B. Habitual intake of anthocyanins and flavanones and risk of cardiovascular disease in men. *Am J Clin Nutr.* 2016 Sep; 104(3): 587-594.
18. Dower J, Geleijnse J, Hollman P, Muthu S, Kromhout D. Dietary epicatechin intake and 25-y risk of cardiovascular mortality: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr.* 2016 Jul; 104(1): 58-64.
19. Goetz M, Judd E, Safford M, hartman J, McClellan M, Vaccarino V. Dietary flavonoid intake and incident coronary heart disease: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Clin Nutr.* 2016 Nov; 104(5): 1236-1244.

20. McCullough L, Peterson J, Patel R, Jacques F, Shah R, Dwyer T. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Clin Nutr.* 2012 Feb;95(2): 454-464.
21. Ponzio V, Goitre I, Fadda M, Gambino R, De Francesco A, Soldati L. Dietary flavonoid intake and cardiovascular risk: a population-based cohort study. *J Transl Med.* 2015 Jul; 8(13): 218
22. Bussel BC, Henry RM, Ferreira I, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Twisk JW, Feskens EJ. A healthy diet is associated with less endothelial dysfunction and less low-grade inflammation over a 7-year period in adults at risk of cardiovascular disease. *J Nutr.* 2015 Mar;145(3):532-540.
23. Sijtsma FP, Meyer KA, Steffen LM, Van Horn L, Shikany JM, Odegaard AO, Gross MD. Diet quality and markers of endothelial function: the CARDIA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014 Jun;24(6):632-8.
24. Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, Hu FB. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004 Oct;80(4):1029-35.
25. Laar RJ, Stehouwer CD, van Bussel BC, te Velde SJ, Prins MH, Twisk JW, Ferreira I. Lower lifetime dietary fiber intake is associated with carotid artery stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jul;96(1):14-23.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21; 6(7): e1000097.
27. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [Internet]. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.
28. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010 Aug; 26(6): 631-640.
29. Ras TR, Streppel TM, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *International Journal of Cardiology.* 2013 Set; 168(1): 344-351.
30. Shechter Michael MA, Schechter A, Morag KN, Feinberg SM. Usefulness of Brachial Artery Flow-Mediated Dilation to Predict Long-Term Cardiovascular Events in Subjects Without Heart Disease. *The American Journal of Cardiology.* 2014 Jan; 113(1): 162-167.
31. Thijssen HJD, Bruno R, Mil A, Holder MS, Fata F, Greyling A, Zock LP, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. 2019 Agos; 40(30): 2534-2547.
32. Engler MB, Engler MM, Chen CY, Brwne A, Chiu EY, Kwak HK, Milbury P, et al. Flavonoid-Rich Dark Chocolate Improves Endothelial Function and Increases Plasma Epicatechin Concentrations in Healthy Adults. *Journal of the American College of Nutrition,* 2004 Jun; 23 (3): 197-204.
33. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Alexopoulos N, Economou E, Andreadou I, Stefanadis C. Effect of Dark Chocolate on Arterial Function in Healthy Individuals. *American Journal of Hypertension,* 2005 jun; 18 (6): 785-791.
34. Grassi D, Draijer R, Schalkwijk C, Desideri L, D'angeli U, Franca S, Mulder T, Ferri C. Black Tea Increases Circulating Endothelial Progenitor Cells and Improves Flow Mediated Dilatation Counteracting Deleterious Effects from a Fat Load in Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Study. *Nutrients.* Nov; 8 (11): 727.
35. Westphal S, Luley C. Flavanol-rich cocoa ameliorates lipemia-induced endothelial dysfunction. *Heart Vessels.* 2011 Sep;26(5): 511-515.

36. Sanguigni V, Manco M, Sorge R, Gnessi L, Francomano D. Natural antioxidant ice cream acutely reduces oxidative stress and improves vascular function and physical performance in healthy individuals. *Nutrition*, 2017 jan; 33 (1): 225-233.
37. Medeiros M, Lannes, S. Propriedades físicas de substitutos do cacau. *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, Campinas, 2010 mai; 30 (1): 243-253.
38. Efraim P, Alves AB, Jardim DCP. Revisão: Polifenóis em cacau e derivados: teores, fatores de variação e efeitos na saúde. *Braz. J. Food Technol.* Campinas, jul./set. 2011; 14(3): 181-201.
39. Boon EAJ, Croft KD, Shinde S, Hodgson JM, Ward NC. The acute effect of coffee on endothelial function and glucose metabolism following a glucose load in healthy human volunteers. *Food Funct.* 2017 Sep; 8(9): 3366-3373.
40. Buscemi S, Verga S, Batsis JA, Tranchina MR, Belmonte S, Mattina A, et al. Dose-dependent effects of decaffeinated coffee on endothelial function in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Oct; 63(10): 1200-5
41. Buscemi S, Verga S, Batsis JA, Donatelli M, Tranchina MR, Belmonte S, et al. Acute effects of coffee on endothelial function in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2010 May; 64(5): 483-489.
42. Mills CE, Flury A, Marmet C, Poquet L, Rimoldi SF, Sartori C. Mediation of coffee-induced improvements in human vascular function by chlorogenic acids and its metabolites: Two randomized, controlled, crossover intervention trials. *Clin Nutr.* 2017 Dec; 36(6): 1520-1529.
43. Ochoa GM, Pulgarín-Zapata IC, Velásquez-Rodríguez CM, Duque-Ramírez M, Naranjo-Cano M, Quintero-Ortiz MM, et al. Coffee Consumption Increases the Antioxidant Capacity of Plasma and Has No Effect on the Lipid Profile or Vascular Function in Healthy Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2016 Mar; 146(3): 524-531.
44. Alves RC, Casal S, Oliveira B. Benefícios do café na saúde: mito ou realidade?. *Quím. Nova*, São Paulo, 2009, setemb; 32(8): 2169-2180.
45. Grassi D, Mulder TP, Draijer R, Desideri L, Molhuizen HO, Ferri C. Black tea consumption dose-dependently improves flow-mediated dilation in healthy males. *J Hypertens.* 2009 Apr; 27(4): 774-781.
46. Lima JD, Mazzafera P, Moraes W, Silva R. Chá: aspectos relacionados à qualidade e perspectivas. *Ciência Rural.* 2009. Mar; 39(4): 1258-1266.
47. Mateos RA, Feliciano RP, Boeres A, Weber T, Dos Santos CN, Ventura MR, Heiss C. Cranberry (poly)phenol metabolites correlate with improvements in vascular function: A double-blind, randomized, controlled, dose-response, crossover study. *Mol Nutr Food Res.* 2016 Oct; 60(10): 2130-2140.
48. Istas G, Feliciano RP, Weber T, Garcia-Villalba R, Tomas-Barberan F, Heiss C, et al. Plasma urolithin metabolites correlate with improvements in endothelial function after red raspberry consumption: A double-blind randomized controlled trial. *Arch Biochem Biophys.* 2018 Aug; 1, 651: 43-51.
49. Rendeiro C, Dong H, Saunders C, Harkness L, Blaze M, Hou Y. Flavanone-rich citrus beverages counteract the transient decline in postprandial endothelial function in humans: a randomised, controlled, double-masked, cross-over intervention study. *Br J Nutr.* 2016 Dec; 116(12): 1999-2010.
50. Mateos RA, Rendeiro C, Bergillos-Meca T, Tabatabaee S, George TW, Heiss C, et al. Intake and time dependence of blueberry flavonoid-induced improvements in vascular function: a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study with mechanistic insights into biological activity. *Am J Clin Nutr.* 2013 Nov; 98(5): 1179-91.
51. Mateos RA, Garcia PDR, George WT, Diez VA, Heiss C, Spencer JPE. Impact of processing on the bioavailability and vascular effects of blueberry (poly)phenols. *Molecular Nutrition & Food Research.* 2014 Jun; 58(10): 1952–1961.

52. Khan F, Ray S, Craigie AM, Kennedy G, Hill A, Barton KL. Lowering of oxidative stress improves endothelial function in healthy subjects with habitually low intake of fruit and vegetables: a randomized controlled trial of antioxidant- and polyphenol-rich blackcurrant juice. *Free Radic Biol Med*. 2014 Jul; 72: 232-237.
53. Richter CK, Skulas-Ray AC, Gaugler TL, Lambert JD, Proctor DN, Kris-Etherton PM. 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. *Am J Clin Nutr*. 2017 Feb; 105(2): 313-322.
54. Del Bó C, Riso P, Campolo J, Møller P, Loft S, Klimis-Zacas D, Brambilla A, Rizzolo A, Porrini M. A single portion of blueberry (*Vaccinium corymbosum* L) improves protection against DNA damage but not vascular function in healthy male volunteers. *Nutr Res*. 2013 Mar; 33(3): 220-227.
55. Mierlo LA, Zock PL, van der Knaap HC, Draijer R. Grape polyphenols do not affect vascular function in healthy men. *J Nutr*. 2010 Oct; 140(10): 1769-1773.
56. Vauzour D, Houseman EJ, George TW, Corona G, Garnotel R, Jackson KG. Moderate Champagne consumption promotes an acute improvement in acute endothelial-independent vascular function in healthy human volunteers. *Br J Nutr*. 2010 Apr; 103(8): 1168-1178.
57. Rodriguez SE, Lima-Cabello E, Biel-Glesson S, Fernandez-Navarro JR, Calleja MA, Roca M. Effects of Virgin Olive Oils Differing in Their Bioactive Compound Contents on Metabolic Syndrome and Endothelial Functional Risk Biomarkers in Healthy Adults: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Nutrients*. 2018 May 16; 10(5). pii: E626
58. Monagas M, Khan N, Andres-Lacueva C, Casas R, Urpí-Sardà M, Llorach R, et al. Effect of cocoa powder on the modulation of inflammatory biomarkers in patients at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov; 90(5): 1144-50.
59. Mellor DD, Madden LA, Smith KA, Kilpatrick ES, Atkin SL. High-polyphenol chocolate reduces endothelial dysfunction and oxidative stress during acute transient hyperglycaemia in Type 2 diabetes: a pilot randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2013 Apr; 30(4): 478-483.
60. Flammer AJ, Sudano I, Wolfrum M, Thomas R, Enseleit F, Périat D. Cardiovascular effects of flavanol-rich chocolate in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2012 Sep; 33(17): 2172-2180.
61. Sun Y, Zimmermann D, De Castro CA, Actis-Goretta L. Dose-response relationship between cocoa flavanols and human endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Food Funct*. 2019 Oct 16; 10(10): 6322-6330.
62. Higashi Yukihito. Coffee and Endothelial Function: A Coffee Paradox? *Nutrients*. 2019 Sep; 11(9): 2104.
63. Mubarak A, Bondonno CP, Liu AH, Considine MJ, Rich L, Mas E, Croft KD, Hodgson JM. Acute effects of chlorogenic acid on nitric oxide status, endothelial function, and blood pressure in healthy volunteers: a randomized trial. *J Agric Food Chem*. 2012 Sep 12; 60(36): 9130-9136.
64. Ward NC, Hodgson JM, Woodman RJ, Zimmermann D, Poquet L, Leveques A, Actis-Goretta L, Puddey IB, Croft KD. Acute effects of chlorogenic acids on endothelial function and blood pressure in healthy men and women. *Food Funct*. 2016 Mai; 7(5): 2197-2203.
65. Jokura H, Watanabe I, Umeda M1, Hase T, Shimotoyodome A. Coffee polyphenol consumption improves postprandial hyperglycemia associated with impaired vascular endothelial function in healthy male adults. *Nutr Res*. 2015 Oct; 35(10): 873-881.
66. Ochiai R, Sugiura Y, Shioya Y, Otsuka K, Katsuragi Y, Hashiguchi T. Coffee polyphenols improve peripheral endothelial function after glucose loading in healthy male adults. *Nutr Res*. 2014 Feb; 34(2): 155-159.
67. Ochiai R, Sugiura Y, Otsuka K, Katsuragi Y, Hashiguchi T. Coffee bean polyphenols ameliorate postprandial endothelial dysfunction in healthy male adults. *Int J Food Sci Nutr*. 2015 May; 66(3): 350-354.

68. Stephen J. Duffy, John F. Keaney Jr, Monika Holbrook, Noyan Gokce, Peter L. Swerdloff, Balz Frei, and Joseph A. Vita. Short- and Long-Term Black Tea Consumption Reverses Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2001 Jul; 104 (2): 151-156.
69. Davide Grassi, Richard Draijer, Casper Schalkwijk, Giovambattista Desideri, Anatolia D'Angeli, Sandro Francavilla, Theo Mulder, and Claudio Ferri. Black Tea Increases Circulating Endothelial Progenitor Cells and Improves Flow Mediated Dilatation Counteracting Deleterious Effects from a Fat Load in Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Study. *Nutrients*. 2016 Nov; 8(11): 727.
70. Stull AJ, Cash KC, Champagne CM, Gupta AK, Boston R. Blueberries improve endothelial function, but not blood pressure, in adults with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*. 2015 Mai; 7(6): 4107-4123.
71. Morand C, Dubray C, Milenkovic D, Lioger D, Martin JF, Scalbert A, Mazur A. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jan; 93(1): 73-80.
72. Buscemi S, Rosafio G, Arcoleo G, Mattina A, Canino B, Montana M, Verga S, Rini G. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*. 2012 May; 95(5): 1089-1095.
73. Edirisinghe I, Banaszewski K, Cappozzo J, Sandhya K, Ellis CL, Tadapaneni R, et al. Strawberry anthocyanin and its association with postprandial inflammation and insulin. *Br J Nutr*. 2011 Sep; 106(6): 913-922.
74. Burton-Freeman B, Linares A, Hyson D, Kappagoda T. Strawberry modulates LDL oxidation and postprandial lipemia in response to high-fat meal in overweight hyperlipidemic men and women. *J Am Coll Nutr*. 2010 Feb; 29(1): 46-54.
75. Sousa S, Pereira A. Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de polifenóis de uvas e vinho tinto na aterosclerose. *Rev. bras. plantas med*. 2013 mai; 15(4): 617-626.
76. Vaisman N, Niv E. Daily consumption of red grape cell powder in a dietary dose improves cardiovascular parameters: a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Int J Food Sci Nutr*. 2015 Mai; 66(3): 342-349.
77. Lekakis J, Rallidis LS, Andreadou I, Vamvakou G, Kazantzoglou G, Magiatis P, et al. Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005 Dez; (6): 596-600.
78. Galis Z, Sukhova G, Lark M, Libby P. Increased Expression of Matrix Metalloproteinases and Matrix Degrading Activity in Vulnerable Regions of Human Atherosclerotic Plaques. *J. Clin. Invest*. 1994 Dez; 194(6): 2493-2503.
79. Ian M Loftus, AR Naylor, PRF de Bell, MM Thompson. Matrix Metalloproteinases and Atherosclerotic Plaque Instability. *Br J Surg*. 2002 Jun; 89(6): 680-694.
80. Whelan AP, Sutherland WHF, McCormick MP, Yeoman DJ, De Jong SA, Williams MJA. Effects of white and red wine on endothelial function in subjects with coronary artery disease. *Internal Medicine Journal*, 2004 Mai; 34(5): 224-228.
81. Djoussé L, Ellison RC, McLennan CE, Cupples LA, Lipinska I, Tofler GH, et al. Acute effects of a high-fat meal with and without red wine on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1999 Set 15; 84(6): 660-664.
82. Zouki C, Baron C, Fournier A, Filep JG. Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells: role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol*. 1999 Jun; 127(4): 969-979.
83. Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Perez-Martinez P, et al. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15; 46(10): 1864-1868.
84. Moreno-Luna R, Muñoz-Hernandez R, Miranda ML, Costa AF, Jimenez-Jimenez L, Vallejo-Vaz AJ, et al. Olive oil polyphenols decrease blood pressure and improve endothelial function in young women with mild hypertension. *Am J Hypertens*. 2012 Dec; 25(12): 1299-1304.