

Antocianinas, catequinas e quercetina: evidências na prevenção e no tratamento das doenças cardiovasculares

Anthocyanins, catechins and quercetin: evidences in the prevention and treatment of cardiovascular disease

Maína Hemann Strack¹
Carolina Guerini de Souza²

Unitermos:

Doenças cardiovasculares. Suplementos dietéticos. Alimento funcional.

Key words:

Cardiovascular diseases. Dietary supplements. Functional food.

Endereço para correspondência:

Carolina Guerini de Souza
Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia-
Prédio 12, 8º andar
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Avenida Ipiranga 6681, Partenon – Porto Alegre – Rio
Grande do Sul, RS, Brasil – CEP: 90619-900
E-mail: carolguerini@hotmail.com ; carolina.souza@
puers.br

Submissão

29/10/2011

Aceito para publicação

14/12/2011

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares são responsáveis por 30% do total de mortes no mundo, sendo a principal causa de morte no Brasil. Os fitoquímicos, compostos presentes em frutas, vegetais e cereais, têm sido alvo de pesquisas visando à obtenção de benefícios à saúde e novas estratégias terapêuticas. **Objetivo:** Este trabalho objetivou revisar evidências científicas que demonstrem efeito positivo dos fitoquímicos antocianinas, catequinas e quercetina no tratamento e/ou prevenção das doenças cardiovasculares. **Resultados:** Foram encontradas 7, 16 e 9 referências, respectivamente, em relação às antocianinas, catequinas e quercetina. Os principais efeitos observados em relação aos fitoquímicos estudados foi redução da pressão arterial e do dano oxidativo em relação às antocianinas; aumento da dilatação endotelial fluxo-mediada, redução da pressão arterial diastólica, níveis séricos de colesterol LDL, parâmetros de gordura corporal e níveis séricos de ICAM, MCP-1 e radicais livres, em relação às catequinas; e redução da pressão arterial sistólica, aumento da dilatação endotelial fluxo-mediada, redução da agregação plaquetária e inibição da ativação do NF- κ B através do consumo de quercetina. Todavia, embora exista um número representativo de estudos sobre os compostos avaliados percebem-se limitações como tamanho amostral pequeno, ausência de homogeneidade e reprodutibilidade quanto às populações estudadas, fontes alimentares dos fitoquímicos, formas de administração, dosagens e tempos de tratamento. **Conclusão:** A implementação de novas opções terapêuticas com o uso de fitoquímicos pode possibilitar melhor acesso e custo inferiores às terapias atuais, porém mais estudos são necessários para determinar fontes alimentares e não alimentares desses compostos, bem como doses seguras e eficazes.

ABSTRACT

Introdução: Cardiovascular diseases are responsible for 30% of all deaths worldwide and is the leading cause of death in Brazil. Phytochemicals, which are compounds present in fruits, vegetables and cereals, have been targets of research with the purpose to obtaining health benefits and new therapeutic approaches. **Objective:** This study aimed to review scientific evidence demonstrating the positive effect of the phytochemicals anthocyanins, catechins and quercetin in the treatment or prevention of cardiovascular diseases. **Results:** It was found 7, 16 and 9 references related respectively to anthocyanins, catechins and quercetin. The main effects observed was reduction of blood pressure and oxidative damage in relation to anthocyanins, increased flow-mediated endothelial dilation, reduction of diastolic blood pressure, serum LDL cholesterol, body fat parameters and serum ICAM, MCP-1 and free radicals by catechins, and reduced systolic blood pressure, increased flow-mediated endothelial dilation, reduce platelet aggregation and inhibition of activation of NF- κ B with consumption of quercetin. Although there are a representative number of studies about these compounds some observed limitations of them are small sample size, lack of homogeneity and reproducibility of the studied populations and different dietary sources, forms of administration, dosages and treatment times. **Conclusion:** The implementation of new therapeutic options with the use of phytochemicals may improve access and lower costs to current therapies, but more studies are needed to determine food and non food sources of these compounds, as well as safe and effective doses.

1. Especialista em Doenças Crônicas e Aterosclerose – Instituto de Educação e Pesquisa, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Mestre em Bioquímica – UFRGS; professora dos Cursos de Especialização em Nutrição do Instituto de Educação e Pesquisa, Hospital Moinhos de Vento; professora do Curso de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares são responsáveis por 30% do total de mortes no mundo, sendo a principal causa de morte no Brasil¹. Atualmente, sugere-se que mais de 80% dos casos de morte por doenças cardiovasculares estejam associados a fatores de risco já conhecidos, como má alimentação, sedentarismo, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, hiperlipidemia e hipertensão arterial¹.

Em virtude da grande prevalência das doenças cardiovasculares e seu impacto sobre a saúde pública e a economia, pesquisadores em todo o mundo têm voltado a sua atenção para as causas do crescimento no número de doenças cardiovasculares, como, por exemplo, as modificações alimentares que têm ocorrido ao longo dos anos. O que se observou foi uma grande discrepância entre a dieta contemporânea e a do período Paleolítico - período que compreende desde o aparecimento do homem até o início da prática agrícola e da domesticação de animais. A alimentação nesse período consistia basicamente em carne magra proveniente da caça, raízes, frutos, nozes e vegetais não grãos e a mudança ocorrida para o padrão alimentar do homem moderno contribuiu, dessa forma, para a etiologia das chamadas “doenças da civilização”, tais como aterosclerose, doenças cardiovasculares, resistência à insulina, diabetes mellitus, síndrome metabólica, osteoporose, hipertensão e alguns tipos de câncer².

O período que se seguiu ao Paleolítico corresponde a 1% do tempo evolutivo do gênero *Homo*, sendo um tempo insuficiente para que a evolução natural redesenhasse o cerne metabólico e fisiológico de uma forma significativa para responder às mudanças ocorridas no padrão alimentar. Neste sentido, a constatação de que dietas ricas em vegetais, como a da população mediterrânea contemporânea e da população asiática, reduzem o risco de doenças crônicas é que impulsionaram as pesquisas a identificarem substâncias nutrientes e não nutrientes atuantes em alvos fisiológicos específicos e que, dessa forma, interferissem nos processos patogênicos dessas doenças².

Os fitoquímicos constituem uma ampla classe de compostos bioativos não-nutrientes encontrados nas frutas, vegetais e cereais³. Esses compostos têm recebido cada vez mais a atenção dos pesquisadores devido ao crescente número de evidências comprovando efeitos benéficos à saúde, principalmente relacionados ao estresse oxidativo, envolvido na etiologia de uma ampla gama de doenças crônicas²⁻⁴. Dessa forma, os fitoquímicos têm sido considerados também compostos nutracêuticos por definição. Nutracêutico é todo alimento ou parte de um alimento que proporciona benefícios à saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de doenças. Tais produtos podem abranger desde os alimentos a compostos isolados, suplementos dietéticos na forma de cápsulas até os produtos geneticamente modificados⁵. Os mais de 5000 fitoquímicos já identificados podem ser classificados como carotenoides, compostos fenólicos, alcaloides, compostos contendo nitrogênio e compostos organosulfurados³.

Baseado na busca de compostos bioativos que servissem como alvo terapêutico para doenças cardiovasculares e nos inúmeros papéis desempenhados pelos fitoquímicos em relação às mesmas, o presente trabalho objetivou revisar estudos com humanos que demonstrem efeito positivo no uso dos fitoquímicos da classe dos flavonoides: antocianinas, catequinas e quercetina no tratamento e/ou prevenção das doenças cardiovasculares.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre a utilização de antocianinas, catequinas e quercetina no tratamento e/ou prevenção das doenças cardiovasculares e/ou seus fatores de risco. Optou-se por restringir a pesquisa a esses três compostos com intuito de direcionar o estudo, em virtude do número elevado de fitoquímicos presentes na natureza e de seus vários efeitos biológicos.

Para o levantamento, foi utilizado o banco de dados da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) da *National Library of Medicine*, com os seguintes limites de busca: artigos publicados nos últimos 10 anos, realizados com humanos, nas línguas inglesa ou espanhola, com indivíduos do sexo masculino e/ou feminino. Baseado nos termos de indexação da base de dados e nos termos apresentados na literatura foram determinadas as palavras a serem utilizadas na busca e sua forma de combinação: *cardiovascular diseases* para as doenças cardiovasculares combinado, separadamente, aos fitoquímicos: *anthocyanins*, *catechin* e *quercetin*.

Foram incluídos os estudos do tipo Ensaio Clínico, cujo enfoque foi a utilização dos fitoquímicos supracitados em doenças cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, doenças coronárias isquêmicas agudas, angina pectoris, doença cardiovascular aterosclerótica e outras doenças coronárias isquêmicas crônicas. Além disso, foram incluídos estudos originais nos quais os fitoquímicos foram utilizados como agentes de modificação dos fatores de risco para o processo de doença cardiovascular, como, por exemplo, hipertensão, dislipidemia, diabetes e obesidade. Foram excluídos estudos de coorte, experimentais com animais, *in vitro*, artigos de revisão, outros tipos de publicações que não fossem estudos originais e estudos cujo enfoque não contemplou os objetivos propostos.

O levantamento bibliográfico resultou em 7 referências em relação aos termos “*anthocyanins and cardiovascular diseases*”, 16 referências para “*catechin and cardiovascular diseases*” e 9 referências para “*quercetin and cardiovascular diseases*”.

RESULTADOS

1. Antocianinas

As antocianinas são uma subclasse dos flavonoides e conferem as cores vermelha, azul e roxo a muitas frutas e vegetais, com níveis particularmente altos nas bagas dos frutos⁶. As principais fontes alimentares incluem amora, morango, groselha, uva vermelha e cereja⁷. Dentre os potenciais benefícios

observados em estudos *in vitro* estão inibição da liberação de espécies reativas de oxigênio, redução da peroxidação lipídica mediada por radicais livres, além da redução da oxidação das partículas de LDL. Em estudos realizados com animais, observou-se a diminuição dos níveis séricos de colesterol total e sua fração LDL⁸. Os principais resultados encontrados sobre as antocianinas podem ser observados na Tabela 1.

2. Catequinas

As catequinas, também denominadas flavanóis, são outra subclasse dos flavonoides e incluem a epicatequina, epigallocatequina, epicatequina-3-galato, epigallocatequina-3-galato¹³. Essa classe de compostos é encontrada principalmente nas folhas de alguns chás, como o preto e o verde, que são provenientes da mesma planta *Camellia sinensis*. Apesar de a *Camellia sinensis* ser a principal fonte de catequinas, esta subclasse de fitoquímicos também é encontrada no suco de uva, vinho tinto, cacau, maçã, cebola, feijões, damasco, cereja e pêssego¹⁴. Dentre os seus possíveis efeitos benéficos estão no redução da pressão arterial, melhora da função vascular,

inibição da captação de LDL-colesterol oxidado, redução da reatividade plaquetária, melhora da sensibilidade à insulina e efeitos antiinflamatórios¹⁴. Os principais resultados encontrados sobre as catequinas estão apresentados na Tabela 2.

3. Quercetina

A quercetina também é um dos compostos da subclasse dos flavonóis, sendo a mais amplamente distribuída na natureza. Está presente em alimentos como maçãs, cebolas, frutas vermelhas e vinho tinto^{30,31}. Estudos *in vitro* têm demonstrado ação antioxidante, antiinflamatória, antitrombótica, vasodilatadora, redução da expressão de moléculas de adesão como a *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) e *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), e inibição da expressão gênica do *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) – moléculas chave tanto no processo de inflamação quanto de aterogênese^{32,33}. Já estudos com animais observaram redução da pressão arterial e propriedades vasodilatadoras após o seu consumo³⁰. Os principais resultados encontrados sobre a quercetina podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 1 - Principais efeitos encontrados nos estudos com antocianinas (7 estudos avaliados).

Autores	Tipo de estudo	Amostra (n)	Intervenção	Resultados
Spormann et al., 2008 ⁷	Ensaio clínico	Hemodiálise 3x/semana, clinicamente estáveis (21)	- 200 mL/dia de suco mix de frutas rico em antocianinas, 10 semanas	Redução do dano oxidativo ao DNA, peroxidação proteica e lipídica, atividade do NF-κβ e aumento do nível de glutathione. Sem alteração em triglicerídeos plasmáticos.
Sumner et al., 2005 ⁹	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Doença arterial coronariana estável (45)	240 mL/dia de suco de romã, 3 meses	Redução da isquemia induzida por estresse e episódios de angina. Sem alteração de pressão arterial, perfil lipídico, glicemia e peso corporal.
Duthie et al., 2006 ⁸	Ensaio clínico randomizado	Mulheres saudáveis ≥ 18 anos e ≤ 40 anos (20)	750 mL/dia suco de cranberry, 2 semanas	Sem alteração de parâmetros indicativos de dano oxidativo ao DNA, níveis séricos de colesterol total, frações HDL e LDL, triglicerídeos e homocisteína.
Herrera-Arellano et al., 2004 ¹⁰	Ensaio clínico randomizado	Hipertensão leve à moderada sem tratamento (90)	9,62 mg de antocianinas de extrato seco de <i>Hibiscus</i> em 500 mL de água/dia - Controle: 25 mg captopril 2x/dia, 4 semanas	Aumento significativo na excreção de sódio urinário. Redução significativa da pressão arterial. Sem diferença no efeito hipotensor, efetividade anti-hipertensiva e tolerabilidade entre os tratamentos.
Curtis et al., 2009 ⁶	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Mulheres pós-menopausa < 70 anos, sem terapia de reposição hormonal por ≥ 6 meses (52)	Cápsulas 500 mg antocianinas/dia, 12 semanas	Sem alteração nos biomarcadores de risco para doença cardiovascular, função renal e hepática.
Herrera-Arellano et al., 2007 ¹¹	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Hipertensão estágios I ou II (171)	Extrato seco de <i>Hibiscus</i> (250 mg de antocianinas/dia) - Controle: 10 mg Lisinopril, 4 semanas	Redução da pressão arterial de 12,21% com efetividade terapêutica de 65,12% e tolerabilidade e segurança de 100%. Inibição da atividade da Enzima Conversora de Angiotensina, tendência à redução dos níveis séricos de sódio.
Aviram et al., 2004 ¹²	Ensaio clínico randomizado	Estenose carotídea, ≥ 65 anos e ≤ 75 anos (19)	50 mL suco de romã (384 mL/L antocianinas)/dia, 3 anos	Redução da espessura da íntima carotídea e da pressão arterial sistólica sem alteração sérica de glicemia, colesterol-HDL e LDL. Aumento de triglicerídeos séricos. Aumento da capacidade antioxidante total sérica, com redução dos níveis de LDL oxidado.

Tabela 2 - Principais efeitos encontrados nos estudos com catequinas (16 estudos avaliados).

Autores	Tipo de estudo	Amostra (n)	Intervenção	Resultados
Kurita et al., 2010 ¹⁵	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Hipertensão estágio I sem tratamento (29)	- 4 Cápsulas de chá Benifuuki (20 mg epigallocatequina-3-O-galato + 5 mg galocatequina-3-O-galato)/dia - 4 Cápsulas de extrato de chá verde/dia - 4 Cápsulas de dextrina/dia, 8 semanas	Redução da pressão arterial diastólica com tendência de maior redução após consumo de chá Benifuuki do que chá verde.
Frank et al., 2009 ¹⁶	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Homens \geq 18 anos e \leq 55 anos (35)	714 mg polifenóis/dia e 670 mg catequinas/dia, 3 semanas	Redução da taxa Colesterol total:HDL. Sem alteração da reatividade vascular dependente e independente do endotélio.
Matsuyama et al., 2008 ¹⁷	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Escolares japoneses \geq 6 anos e \leq 16 anos, com IMC \geq 28kg/m ² ou obesos (40)	1 lata chá verde/dia, (576 mg catequinas), 24 semanas	Redução do IMC, circunferência da cintura, percentual de gordura corporal e níveis séricos de colesterol HDL e LDL. Aumento da estatura, massa magra e peso corporal.
Inami et al., 2007 ¹⁸	Ensaio clínico randomizado	Adultos saudáveis (40)	500 mg catequinas em cápsulas/dia, 4 semanas	Sem alteração de colesterol total e frações LDL e HDL, triglicérides, e lipoproteína A. Redução do LDL-oxidado e do percentual de LDL-oxidado.
Hsu et al., 2007 ¹⁹	Ensaio clínico	Hemodiálise 3x/semana (44)	455 mg catequinas/dia, 7 meses	Redução dos níveis séricos de peróxido de hidrogênio, ácido hipocloroso, hidroperóxido fosfatidilcolina, PCR, ICAM-1, MCP-1, TNF- α .
Nagao et al., 2007 ²⁰	Ensaio clínico randomizado duplo cego	\geq 25 nos e \leq 55 anos, com IMC entre 24 e 30 kg/m ² e/ou com circunferência da cintura \geq 80 cm e \leq 94 cm. (240)	340 mL chá verde (600 mg catequinas)/dia - Controle: 340 mL chá verde (100mg catequinas)/dia, 14 semanas	Redução do peso, IMC, percentual de gordura, massa gorda, circunferência da cintura, circunferência do quadril, área gordura total, área gordura visceral, área gordura subcutânea e níveis séricos de colesterol-LDL. Sem correlação entre os parâmetros de gordura corporal e fatores de risco cardiovascular. Aumento pontual da dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo. Sem alteração na hiperemia reativa, níveis séricos de colesterol total e frações HDL e LDL, triglicérides, proteína C Reativa, ICAM-1, biomarcadores de função hepática, renal, da tireóide, creatina quinase e eletrólitos séricos.
Widlansky et al., 2007 ²¹	Ensaio clínico randomizado cruzado, duplo cego	Doença arterial coronariana estável (42)	300 mg epigallocatequina galato, 5 semanas	Aumento da vasodilatação fluxo-mediada e do número de células progenitoras endoteliais. Sem alteração na pressão arterial, frequência cardíaca, IMC, proteína C Reativa e fibrinogênio.
Kim et al., 2006 ²²	Ensaio clínico cego para o avaliador	Homens fumantes crônicos (fumam < 20 cigarros/dia) (20)	Chá verde em pó (8 g/dia), diluído em 1 litro de água quente, 2 semanas	Aumento da dilatação do endotélio fluxo-mediada na artéria braquial.
Lekakis et al., 2005 ²³	Ensaio clínico randomizado cego para o avaliador	Homens com doença cardiovascular documentada angiograficamente (30)	600 mg de extrato de polifenol de uva vermelha	Sem alteração de parâmetros indicativos de dano oxidativo ao DNA, colesterol total, frações HDL e LDL, triglicérides e homocisteína.
Duthie et al., 2006 ⁸	Ensaio clínico randomizado	Mulheres saudáveis entre 18 e 40 anos (20)	750 mL/dia suco de cranberry, 2 semanas	Sem alteração da capacidade antioxidante do plasma e de biomarcadores de dano ao DNA e de peroxidação lipídica.
Widlansky et al., 2005 ²⁴	Ensaio clínico randomizado	Doença arterial coronariana clinicamente estável, comprovada angiograficamente (66)	900 mL chá preto/dia (12,9 mg/dL catequinas e 150 mg/dL polifenóis)	Redução da concentração urinária de biomarcador de estresse oxidativo. Aumento da dilatação dependente do endotélio na artéria braquial de fumantes. Sem alteração da pressão arterial, frequência cardíaca, lípidos plasmáticos e glicemia.

Tabela 2 - Continuação.

Autores	Tipo de estudo	Amostra (n)	Intervenção	Resultados
Nagaya et al., 2004 ²⁵	Ensaio clínico randomizado cruzado	Homens, fumantes, saudáveis (20)	400 mL chá verde	Aumento da vasodilatação periférica e aumento da vasodilatação em resposta à isquemia.
Fisher et al., 2003 ²⁶	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Indivíduos saudáveis (27)	920 mL/dia bebida de cacau rico flavonoides, 4 dias	Associação do aumento dose-dependente das concentrações plasmáticas de epicatequinas com a capacidade antioxidante do plasma e redução na oxidação lipídica.
Wang et al., 2000 ²⁷	Ensaio clínico randomizado	Indivíduos saudáveis ≥ 20 anos e ≤ 56 anos (20)	Chocolate: - 46 mg epicatequina - 90,2 mg epicatequina - 136,3 mg epicatequina ≥ 20 anos e ≤ 56 anos (20)	Aumento da dilatação fluxo-mediada na artéria braquial após consumo de 580mg catequinas/dia, bem como aumento nos níveis séricos de compostos de NO.
Oyama et al., 2010 ²⁸	Ensaio clínico randomizado	Homens fumantes saudáveis (30)	340 mL chá verde/dia: - 0 mg catequinas - 80 mg catequinas - 580 mg catequinas, 2 semanas	Redução do inibidor endógeno da óxido nítrico sintase, de biomarcadores de peroxidação lipídica, MCP-1, MIF, PCR-us, sCD40L - parâmetros associados com aterosclerose.
Reddy et al., 2005 ²⁹	Ensaio clínico cruzado	Homens saudáveis (9)	- 350 mL chá preto com água (203 mg catequinas). - 350 mL chá preto com leite (196 mg catequinas)	A adição de leite não elimina a possibilidade de o chá preto modular a capacidade antioxidante plasmática. O consumo de chá preto com ou sem leite previne o dano oxidativo.

DISCUSSÃO

O principal efeito observado em relação aos fitoquímicos estudados foi redução da pressão arterial e do dano oxidativo em relação às antocianinas; aumento da dilatação endotelial fluxo-mediada, redução da pressão arterial diastólica, níveis séricos de colesterol LDL, parâmetros de gordura corporal e níveis séricos de ICAM, MCP-1 e radicais livres, em relação às catequinas; e redução da pressão arterial sistólica, aumento da dilatação endotelial fluxo-mediada, redução da agregação plaquetária e inibição da ativação do NF- κ B – fator de transcrição envolvido na resposta imune e inflamatória de fase aguda – através do consumo de quercetina. De uma forma geral, a maioria dos estudos demonstrou efetividade do composto nos parâmetros estudados; as exceções observadas referem-se aos trabalhos de Duthie et al.⁸ e Curtis et al.⁶ em relação às antocianinas e de Duthie et al.⁸ e Inami et al.¹⁸, em relação às catequinas, sendo esses estudos desenvolvidos com indivíduos saudáveis, o que avança a possibilidade de efeito em indivíduos com doença cardiovascular.

Embora exista um número representativo de estudos sobre os compostos avaliados, percebem-se algumas limitações, tais como o tamanho amostral dos estudos, que em geral é pequeno, o qual representa a dificuldade que pesquisas envolvendo alimentos e/ou compostos alimentares enfrentam. Neste aspecto, destacam-se os estudos de Herrera-Arellano et al.¹¹, com 171 indivíduos com hipertensão arterial estágio I ou II, que demonstrou redução da pressão arterial através da administração de extrato seco de *Hibiscus* contendo 250 mg de antocianinas em comparação com o tratamento controle de Lisinopril,

com 65% de efetividade terapêutica e 100% de segurança e tolerabilidade. Estudo prévio dos mesmos autores, com desenho de pesquisa e população de estudo bastante semelhantes, porém com n amostral menor, demonstrou redução da pressão arterial com efeito hipotensor, efetividade anti-hipertensiva e tolerabilidade na mesma proporção que o tratamento controle de Captopril, utilizando-se de extrato seco de *Hibiscus*, contendo 9,62 mg de antocianinas. Embora se observe a efetividade das antocianinas no tratamento da hipertensão arterial, um importante fator de risco cardiovascular modificável, a não reprodutibilidade das mesmas condições de intervenção (tamanho do n e dose muito menor do composto empregado), dificulta o estabelecimento de doses a serem utilizadas.

Em relação às catequinas, o estudo de Nagao et al.²⁰ destaca-se por apresentar dados de 240 indivíduos com pré-obesidade que ingeriram 340 mL de chá verde ao dia, contendo 600 mg de catequinas ao dia durante 14 semanas e que demonstraram redução nos parâmetros de gordura corporal. Entretanto, tal redução não obteve correlação com os fatores de risco para doença cardiovascular. Enquanto a maioria dos estudos observados com catequinas demonstrou efeitos benéficos para fatores de risco e para doença cardiovascular, os mesmos não aferiram parâmetros corpóreos que pudessem fornecer substrato comparativo quanto à efetividade do composto tanto antropométrica quanto bioquimicamente.

Já entre os estudos que fizeram uso de quercetina, merecem destaque o de Larmo et al.³⁴ (n = 229) e de Egert et al.³² (n = 93), cujos tamanhos amostrais superaram em muito os outros estudos. Realizando uma comparação entre

Tabela 3 - Principais efeitos encontrados nos estudos com quercetina (9 estudos avaliados).

Referência	Tipo de estudo	Amostra (n)	Intervenção	Resultados
Egert et al., 2009 ³²	Ensaio clínico randomizado cruzado duplo cego	Síndrome Metabólica ≥ 25 anos e ≤ 65 anos IMC ≥ 25 kg/m ² e ≤ 35 kg/m ² (93)	6 cápsulas – 150mg quercetina di-hidratada/dia, 6 semanas	Redução da pressão arterial sistólica, da concentração de LDL-oxidado e do colesterol HDL. Sem alteração de peso, circunferência da cintura, massa gorda, massa livre de gordura, biomarcadores de função hepática e renal, níveis séricos de colesterol, triglicerídeos, glicemia e ácido úrico.
Larmo et al., 2009 ³⁴	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Indivíduos saudáveis (229)	28 g de espinheiro do mar, 90 dias	Redução da concentração plasmática de proteína C Reativa. Sem correlação entre concentrações de proteína C Reativa e níveis plasmáticos de flavonóis. Sem alteração dos níveis séricos de colesterol total e frações HDL e LDL, triglicerídeos.
Edwards et al., 2007 ³⁰	Ensaio clínico randomizado cruzado duplo cego	Pré-Hipertensão ou Hipertensão estágio I (41)	Cápsulas: 730 mg quercetina/dia, 12 semanas	Redução da pressão arterial sistólica e diastólica em hipertensos estágio I. Sem alteração de peso, IMC, frequência cardíaca, colesterol total e frações LDL e VLDL, glicemia e capacidade antioxidante do plasma.
Lekakis et al., 2005 ²³	Ensaio clínico randomizado cego para o avaliador	Homens com doença cardiovascular documentada angiograficamente (30)	600 mg de extrato de polifenol de uva vermelha	Aumento da dilatação do endotélio fluxo-mediada na artéria braquial
Hubbard et al., 2004 ³⁵	Ensaio clínico randomizado cruzado	Indivíduos saudáveis (6)	- 150 mg quercetina - 300 mg quercetina	Redução da agregação plaquetária (<i>ex vivo</i>), inibição da fosforilação de tirosina.
Erlund et al., 2001 ³⁶	Ensaio clínico cruzado duplo cego	Indivíduos saudáveis (16)	Administração de 8, 20 e 50mg de quercetina aglicona e rutina	Maior biodisponibilidade de quercetina da rutina em mulheres utilizando contraceptivos orais. Biodisponibilidade de quercetina aglicona não foi afetada por sexo ou uso de contraceptivos orais.
Vries et al., 2001 ³⁷	Ensaio clínico randomizado cruzado	Homens saudáveis (12)	- 14,2 mg quercetina vinho tinto - 14,2 mg quercetina cebola - 14,2 mg quercetina chá preto, 3 semanas	Concentrações plasmáticas de quercetina maiores após consumo de cebola e sem diferença após consumo de chá preto e vinho tinto.
Olthof et al., 2001 ³⁸	Ensaio clínico randomizado cruzado	Indivíduos saudáveis (20)	- 2 g de ácido clorogênico - 4 g de chá preto sólido - 440 mg quercetina-3-rutinosídeo - 0,5 g ácido cítrico, 4 semanas	Aumento da concentração plasmática de homocisteína após consumo de ácido clorogênico e chá preto.
Blanco-Colio et al., 2000 ³⁹	Ensaio clínico randomizado cruzado	Indivíduos saudáveis (16)	Refeição padrão associada a: - baixa dose vinho tinto - moderada dose de vinho tinto - baixa dose de vodka, 3 dias	Inibição da ativação do NF - κβ após consumo de vinho tinto e leve aumento da concentração plasmática de VLDL. Sem alteração na ativação do NF - κβ após consumo de vodka.

eles, Larmo et al.³⁴ pesquisaram indivíduos saudáveis e utilizaram-se de uma fonte de quercetina característica da Europa e da Ásia, o fruto do espinheiro do mar, durante cerca de 12 semanas. Entretanto, não encontrou correlação entre os níveis séricos de proteína C reativa, um marcador inflamatório e níveis plasmáticos de flavonóis, bem como não observou redução dos níveis séricos de lipídeos. Já Egert et al.³² apresentam dados de uma população com síndrome metabólica, ou seja, com maior risco cardiovascular, utilizando-se 150 mg de quercetina di-hidratada durante 6 semanas e apresentando redução da pressão arterial sistólica e das concentrações de LDL-oxidado, considerado um evento chave no processo de aterogênese. Independente do efeito observado, a falta de estudos com

fontes semelhantes do composto, mesmo que em populações diferentes, dificultam as conclusões a respeito do uso (forma) e, novamente, da melhor dose a ser usada.

Outro ponto que deve ser observado é a diversificação das populações em estudo. Nos estudos referentes às antocianinas, apenas dois utilizam populações semelhantes. Já entre as catequinas, somente 4 trabalhos evidenciam como população em estudo adultos saudáveis. Entretanto, utilizaram diferentes fontes de catequinas, bem como tempos de intervenção e avaliação de variáveis igualmente diferentes. Este é o caso dos estudos que têm como população avaliada indivíduos com doença coronariana clinicamente estável^{20,22,23}, embora dois deles tenham demonstrado melhora na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial após

consumo agudo e crônico desses flavonoides. Os estudos conduzidos com homens fumantes saudáveis^{21,24,27}, embora contendo fontes de catequinas e tempo de intervenção distintos, também encontraram melhora na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, sem alteração da pressão arterial. Entre as pesquisas utilizando quercetina, ó estudos tiveram seu foco em indivíduos saudáveis: Erlund et al.³⁶ e Vries et al.³⁷ avaliaram a biodisponibilidade de diferentes fontes de catequinas, Hubbard et al.³⁵ e Olthof et al.³⁸ encontraram redução da agregação plaquetária e aumento dos níveis séricos de homocisteína após o consumo de chá preto, respectivamente, enquanto Blanco-Colio et al.³⁹ constataram inibição do NF-κB e Larmo et al.³⁴ encontraram redução dos níveis de Proteína C Reativa.

Dessa forma, apesar dos estudos avaliados apresentarem efeitos positivos no tratamento e na prevenção de doenças cardiovasculares, ainda não existe um grau de reprodutibilidade e segurança dessas evidências, bem como dosagens estabelecidas para utilização de cada fitoquímico. É necessário o estabelecimento dessas informações, a fim de possibilitar resultados benéficos com segurança para a prescrição, uma vez que, para cada população e doença estudada, as doses podem ser diferentes de acordo com o foco a ser tratado, indicando a necessidade de mais avaliações científicas.

CONCLUSÃO

Os dados apresentados reforçam a importância do desenvolvimento de mais pesquisas que permitam não somente conhecer doses e efeitos dos fitoquímicos, mas sim propor estratégias de intervenção consolidadas tanto na prevenção, quanto no tratamento das complicações cardiovasculares e seus fatores de risco. A implementação de novas opções terapêuticas pode possibilitar melhor acesso e custo inferiores às terapias atuais. Dessa forma, apesar do crescente interesse da comunidade científica no estudo da utilização de fitoquímicos, a fim de fornecer efeitos benéficos à saúde, e da exploração cada vez maior pelo comércio de alimentos e indústria de cosméticos, mais estudos são necessários para determinar fontes alimentares e não alimentares desses compostos, bem como doses seguras e eficazes.

REFERÊNCIAS

1. Van Eyken EBBDO, Moraes CL. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares entre homens de uma população urbana do Sudeste do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(1):111-23.
2. Bastos DHM, Rogero MM, Arêas JAG. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(5):646-56.
3. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr*. 2004;134(12 Suppl):3479S-3485S.
4. Barbosa KBF, Bressan J, Zulet MA, Martínez JA. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo em humanos. *Anales Sis San Navarra*. 2008;31(3):259-80.
5. Andlauer W, Fürst P. Nutraceuticals: a piece of history, present status and outlook. *Food Res Intern*. 2002;35:171-6.
6. Curtis PJ, Kroon PA, Hollands WJ, Walls R, Jenkins G, Kay CD, et al. Cardiovascular disease risk biomarkers and liver and kidney function are not altered in postmenopausal women after ingesting an elderberry extract rich in anthocyanins for 12 Weeks. *J Nutr*. 2009;139(12):2266-71.
7. Spormann TM, Albert FW, Rath T, Dietrich H, Will F, Stockis JP, et al. Anthocyanin/polyphenolic-rich fruit juice reduces oxidative cell damage in an intervention study with patients on hemodialysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(12):3372-80.
8. Duthie SJ, Jenkinson AM, Crozier A, Mullen W, Pirie L, Kyle J, et al. The effects of cranberry juice consumption on antioxidant status and biomarkers relating to heart disease and cancer in healthy human volunteers. *Eur J Nutr*. 2006;45(2):113-22.
9. Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G, Daubenmier JJ, Chew MH, Marlin R, et al. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):810-4.
10. Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chávez-Soto MA, Tortoriello J. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Hibiscus sabdariffa* in patients with mild to moderate hypertension: a controlled and randomized clinical trial. *Phyto-medicine*. 2004;11(5):375-82.
11. Herrera-Arellano A, Miranda-Sánchez J, Ávila-Castro P, Herrera-Alvarez S, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, et al. Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta Med*. 2007;73(1):6-12.
12. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr*. 2004;23(3):423-33.
13. Stangl V, Dreger H, Stangl K, Lorenz M. Molecular targets of tea polyphenols in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2007;73(2):348-58.
14. Corti R, Flammer AJ, Hollenberg NK, Lüscher TF. Cocoa and cardiovascular health. *Circulation*. 2009;119(10):1433-41.
15. Kurita I, Maeda-Yamamoto M, Tachibana H, Kamei M. Antihypertensive effect of Benifuuki tea containing O-Methylated EGCG. *J Agric Food Chem*. 2010;58(3):1903-8.
16. Frank J, George TW, Lodge JK, Rodriguez-Mateos AM, Spencer JP, Minihane AM, et al. Daily consumption of an aqueous green tea extract supplement does not impair liver function or alter cardiovascular disease risk biomarkers in healthy men. *J Nutr*. 2009;139(1):58-62.
17. Matsuyama T, Tanaka Y, Kamimaki I, Nagao T, Tokimitsu I. Catechin safely improved higher levels of fatness, blood pressure, and cholesterol in children. *Obesity*. 2008;16(6):1338-48.
18. Inami S, Takano M, Yamamoto M, Murakami D, Tajika K, Yodogawa K, et al. Tea catechin consumption reduces circulating oxidized low-density lipoprotein. *Int Heart J*. 2007;48(6):725-32.
19. Hsu SP, Wu MS, Yang CC, Huang KC, Liou SY, Hsu SM, et al. Chronic green tea extract supplementation reduces hemodialysis-enhanced production of hydrogen peroxide and hypochlorous acid, atherosclerotic factors, and proinflammatory cytokines. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1539-47.
20. Nagao T, Hase T, Tokimitsu I. A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. *Obesity*. 2007;15(6):1473-83.

21. Widlansky ME, Hamburg NM, Anter E, Holbrook M, Kahn DF, Elliot JG, et al. Acute EGCG supplementation reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Nutr.* 2007;26(2):95-102.
22. Kim W, Jeong MH, Cho SH, Yun JH, Chae HJ, Ahn YK, et al. Effect of green tea consumption on endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in chronic smokers. *Circ J.* 2006;70(8):1052-7.
23. Lekakis J, Rallidis LS, Andreadou I, Vamvakou G, Kazantzoglou G, Magiatis P, et al. Polyphenolics compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12(6):596-600.
24. Widlansky ME, Duffy SJ, Hamburg NM, Gokce N, Warden BA, Wiseman S, et al. Effects of black tea consumption on plasma catechins and markers of oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease. *Free Radic Biol Med.* 2005;38(4):499-506.
25. Nagaya N, Yamamoto H, Uematsu M, Itoh T, Nakagawa K, Miyazawa T, et al. Green tea reverses endothelial dysfunction in healthy smokers. *Heart.* 2004;90(12):1485-6.
26. Fisher ND, Hughes M, Gerhard-Herman M, Hollenberg NK. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. *J Hypertens.* 2003;21(12):2281-6.
27. Wang JF, Schramm DD, Holt RR, Ensunsa JL, Fraga CG, Schmitz HH, et al. A dose-response effect from chocolate consumption on plasma epicatechin and oxidative damage. *J Nutr.* 2000;130(8S Suppl):2115S-9S.
28. Oyama J, Maeda T, Kouzuma K, Ochiai R, Tokimitsu I, Higuchi Y, et al. Green tea catechins improve human forearm endothelial dysfunction and have antiatherosclerotic effects in smokers. *Circ J.* 2010;74(3):578-88.
29. Reddy VC, Vidya Sagar GV, Sreeramulu D, Venu L, Raghunath M. Addition of milk does not alter the antioxidant activity of black tea. *Ann Nutr Metab.* 2005;49(3):189-95.
30. Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr.* 2007;137(11):2405-11.
31. Kawai Y, Nishikawa T, Shiba Y, Saito S, Murota K, Shibata N, et al. Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries: implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids. *J Biol Chem.* 2008;283(14):9424-34.
32. Egert S, Bösby-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr.* 2009;102(7):1065-74.
33. Tribolo S, Lodi F, Connor C, Suric S, Wilson VG, Taylor MA, et al. Comparative effects of quercetin and its predominant human metabolites on adhesion molecule expression in activated human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2008;197(1):50-6.
34. Larmo PS, Yang B, Hurme SA, Alin JA, Kallio HP, Salminen EK, et al. Effect of a low dose of sea buckthorn berries on circulating concentrations of cholesterol, triacylglycerols, and flavonols in healthy adults. *Eur J Nutr.* 2009;48(5):277-82.
35. Hubbard GP, Wolffram S, Lovegrove JA, Gibbins M. Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in humans. *J Thromb Haemost.* 2004;2(12): 2138-45.
36. Erlund I, Alifthan G, Mäenpää J, Aro A. Tea and coronary heart disease: the flavonoid quercetin is more bioavailable from Rutin in women than in men. *Arch Intern Med.* 2001;161(15):1919-20.
37. de Vries JH, Hollman PC, van Amersfoort I, Olthof MR, Katan MB. Red wine is a poor source of bioavailable flavonols in men. *J Nutr.* 2001;131(3):745-8.
38. Olthof MR, Hollman PC, Zock PL, Katan MB. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(3):532-8.
39. Blanco-Colio LM, Valderrama M, Alvarez-Sala LA, Bustos C, Ortego M, Hernández-Presa MA, et al. Red wine intake prevents nuclear factor-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation.* 2000;102(9):1020-6.

Local de realização do trabalho: Hospital Moinho de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil.