



UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS – UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

GABRIELA BAISCH PERES

O PAPEL DO CONSUMO DE CACAU NA CARDIOPROTEÇÃO

PORTO ALEGRE

2011

Gabriela Baisch Peres

O PAPEL DO CONSUMO DE CACAU NA CARDIOPROTEÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Nutrição Clínica, pelo Curso de Especialização em Nutrição da Universidade do Vale do Rio dos Sinos- UNISINOS

Orientadora: Prof^ª. Ms Ana Beatriz Cauduro Harb

Porto Alegre

2011

GABRIELA BAISCH PERES

O PAPEL DO CONSUMO DE CACAU NA CARDIOPROTEÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização
apresentado como requisito parcial para a obtenção
do título de Especialista em Nutrição Clínica, pelo
Curso de Especialização em Nutrição Clínica da
Universidade do Vale do Rio dos Sinos -
UNISINOS

Aprovado em __ / __ / ____

Orientadora: Prof^a. Ms Ana Beatriz Cauduro Harb

Professor (a) Avaliador (a)

Porto Alegre

2011

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos...

...a Deus, pois, sem sua ajuda, nada teria sido possível;

...a minha avó, Corina, pelos ensinamentos e pelo imenso apoio e incentivo;

...aos meus pais, Simone e Jorge, pelos conselhos e pela confiança;

...ao meu namorado, Gabriel, pela paciência e pelo amor transmitido;

...à Prof. Ana Harb, por aceitar a orientação deste estudo e conduzir todo o seu desenvolvimento
com muita dedicação e sabedoria.

RESUMO

As doenças crônicas não transmissíveis, entre elas as neoplasias, as doenças respiratórias, *diabetes mellitus* e as doenças cardiovasculares, constituem um sério problema de saúde pública. As doenças cardiovasculares representam a primeira causa de morte em quase todas as partes do mundo, assim como no Brasil. De origem multifatorial, são causadas por fatores de risco que podem ser ou não passíveis de intervenção. Dentre os fatores passíveis de intervenção estão o fumo, a inatividade física, a alimentação inadequada, a obesidade, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, etc. Com o objetivo de auxiliar na redução dos fatores de risco modificáveis, tem sido proposta a incorporação de alimentos com propriedades funcionais à dieta, como os antioxidantes naturais flavonóides. Dentre os alimentos ricos em flavonóides, encontra-se o cacau. O objetivo deste trabalho foi revisar o efeito cardioprotetor do consumo de cacau em seres humanos. Os resultados encontrados indicam que o cacau possui efeito antiinflamatório, antiagregante plaquetário, antihipertensivo, além de melhorar a biodisponibilidade do óxido nítrico, evitando a disfunção endotelial, e o perfil lipídico. A partir deste estudo, pode ser concluído que a introdução de cacau na dieta constitui uma modificação fácil de aderir e pode ser uma abordagem promissora para a redução do risco de eventos cardiovasculares.

Palavras-chaves: Cacau e antioxidantes. Antioxidantes polifenóis. Flavonóides. Chocolate escuro. Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

The chronic diseases, including neoplasms, respiratory diseases, diabetes mellitus and cardiovascular disease, are a serious public health problem. Cardiovascular diseases are the first cause of death in almost all parts of the world as well as Brazil. These diseases are multifactorial in origin and are caused by risk factors that can or can't be capable of being modified. Smoking, physical inactivity, inadequate diet, obesity, excessive consumption of alcoholic beverages, etc., are factors capable to intervene. The incorporation foods with functional properties of the diet as flavonoids natural antioxidants has been proposed in order to assist the reduction of modifiable risk factors. Cocoa is among the foods rich in flavonoids. The purpose of this study was to review the cardioprotective effect of cocoa consumption in humans. The results indicate that cocoa has effect anti-inflammatory, antiplatelet, antihypertensive, besides improving the bioavailability of nitric oxide, preventing endothelial dysfunction, and lipid profile. The conclusion of this study is that introduction of cocoa in the diet is an easy modification of joining and can be a promising approach to reduce risk of cardiovascular events.

Keywords: Cocoa and antioxidants. Cocoa and antioxidants. Antioxidants polyphenols. Flavonoids. Dark chocolate. Cardiovascular disease.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CT – Colesterol Total

DAC – Doença Arterial Coronariana

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV – Doenças Cardiovasculares

DE – Disfunção Endotelial

DIC - Doença Isquêmica do Coração

DM - Diabetes Mellitus

FR – Fator de Risco

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

MS – Ministério da Saúde

NO – Óxido Nítrico

PA – Pressão Arterial

PCR – Proteína C Reativa

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

SUS – Sistema Único de Saúde

TG – Triglicerídeos

VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES	10
2.1 Epidemiologia	12
2.2 Fatores de Risco	15
3 ANTIOXIDANTES DA DIETA	17
3.1 Antioxidantes Polifenóis e Flavonóides	18
3.2 O Papel dos Antioxidantes e Fatores de Risco Cardiovascular	21
4 CACAU: HISTÓRIAS E VALORES	23
4.1 A Cultura do Cacau no Brasil	24
4.2 Cacau como Antioxidante	25
4.3 Cacau e Ativação Plaquetária	28
4.4 Cacau e Disfunção Endotelial	29
4.5 Cacau e Pressão Arterial	31
4.6 Cacau e Inflamação	33
4.7 Limitações do Consumo de Cacau	35
5 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis são, atualmente, consideradas epidêmicas e constituem problema sério de saúde pública, tanto nos países ricos quanto nos de média e baixa renda. A Organização Mundial da Saúde define como doenças crônicas as neoplasias, as doenças respiratórias, o *diabetes mellitus* e as doenças cardiovasculares. Também são incluídas nessa classificação todas as que contribuem para o sofrimento dos indivíduos, das famílias e da sociedade, como as desordens mentais, neurológicas e genéticas, entre outras (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

As doenças cardiovasculares, entre elas dislipidemias, a insuficiência cardíaca, a aterosclerose e as doenças coronarianas, são consideradas como grave problema de saúde pública em vários países, e representam a primeira causa de morte no Brasil. Em função disso, há um enorme interesse em alternativas de prevenção e de tratamento para essa enfermidade (TOSCANO, 2004).

Aproximadamente 17 milhões dos óbitos ocorridos anualmente são causados por doenças cardiovasculares, principalmente os acidentes vasculares encefálicos e a doença arterial coronariana. Recentes indicadores fornecidos pelo Ministério da Saúde revelam que a média brasileira é de 169 mortes/100 mil habitantes, representando a principal causa de morte no Brasil, com 32,27%. O mesmo acontece nos Estados Unidos onde 42% das mortes em adultos são causados por doença arterial coronariana (CASTRO et al., 2004; NEUMANN et al., 2007).

As doenças cardiovasculares são doenças de origem multifatorial, as quais se originam por fatores de risco que podem ou não ser passíveis de intervenção. Dentre os fatores passíveis de intervenção estão: o fumo, a falta de atividade física, a obesidade, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, a alimentação inadequada (rica em gorduras saturadas, com ingestão insuficiente de fibras), etc. Os fatores de risco não passíveis de intervenção incluem a idade, o sexo, a raça e a hereditariedade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

A prevenção e controle das doenças crônicas não transmissíveis, entre elas as doenças cardiovasculares, e seus fatores de risco são essenciais para evitar o crescimento epidêmico dessas doenças e suas consequências prejudiciais à qualidade de vida e ao sistema de saúde no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Com o objetivo de auxiliar na redução dos fatores de risco modificáveis, tem sido proposta a incorporação de alimentos com propriedades funcionais à dieta. Esses são ditos funcionais por conterem algum elemento que exerça efeito metabólico ou fisiológico, contribuindo para a saúde e para a redução do risco de desenvolvimento de doenças crônicas. O Comitê de Alimentos e Nutrição do Institute of Medicine (IOM/FNB, 1994) definiu alimentos funcionais como "qualquer alimento ou ingrediente que possa proporcionar um benefício à saúde além dos nutrientes tradicionais que ele contém". Exemplo de substâncias com propriedades funcionais são os compostos polifenólicos (flavonóides), antioxidantes naturais capazes de proteger o organismo contra reações químicas indesejáveis, principalmente a oxidação celular (ANJO, 2004).

Os alimentos que apresentam propriedades antioxidantes são capazes de proteger o organismo contra o estresse oxidativo. Dentre esses alimentos, encontra-se o cacau, que é um alimento rico em flavonóides, polifenóis que exercem ações antioxidantes (MIDDLETON; KANDASWAMI; THEOHARIDES, 2000).

Estudos revelam que os benefícios do consumo de cacau, em função dos flavonóides presentes, para a saúde cardiovascular, atribuem-se à ativação do óxido nítrico, à ação antioxidante, antiinflamatória e antiagregante plaquetária, o que resulta na melhora da função endotelial, pressão arterial, resistência insulínica e do perfil lipídico (DING et al., 2006).

Este trabalho de revisão bibliográfica teve o objetivo de identificar e conhecer o efeito cardioprotetor do consumo de cacau por seres humanos. A revisão do tema foi realizada na literatura internacional e nacional em bases de dados como PubMed e Scielo, datadas a partir do ano de 2000 até o presente momento (2011). Através da leitura exploratória foram encontrados 285 artigos. Dentre estes, foram utilizados 135 artigos para a realização deste trabalho. Além disso, foram consultados os guidelines da World Health Organization, Ministério da Saúde, DATASUS entre outros, como complementação para classificação e epidemiologia das doenças cardiovasculares. As palavras chaves utilizadas foram: cocoa and antioxidants, antioxidants polyphenols, flavonoids, dark chocolate, cardiovascular disease.

2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) representam um problema de saúde pública em todo o mundo. Constituem a principal causa de morbi-mortalidade, são responsáveis pelos altos custos em assistência médica, além de ser a principal causa de morte e incapacidade nos países desenvolvidos (CASTRO et al., 2004; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

O endotélio vascular é uma superfície lisa de todos os vasos sanguíneos que, no seu estado saudável, apresenta alta permeabilidade seletiva. É responsável por regular a homeostase através da manutenção do tônus vasomotor e da sua influência sobre a adesão de leucócitos e a função plaquetária. Sob condições fisiológicas normais, diversos mediadores são liberados pelo endotélio como os leucotrienos, as prostaglandinas, o óxido nítrico (NO) e a adenosina. O comprometimento funcional do endotélio vascular associa-se à alteração desses mediadores de regulamentação, resultando na incapacidade de regular o tônus vascular e no deslocamento em direção ao estado pró-trombótico, o que contribui para o desenvolvimento das DVC (BECKER et al., 2000).

O NO é um produto chave na disfunção endotelial. Suas funções são: impedir a adesão de leucócitos à superfície endotelial e inibir a expressão de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial; inibir a proliferação celular no músculo liso vascular e alterar a expressão dos componentes alveolares constituintes da matriz da parede celular; e regular a homeostase vascular. Portanto, o óxido nítrico é um importante vasodilatador, apresentando efeito antiinflamatório e antitrombótico (VITA; KEANEY, 2002).

Vários fatores são essenciais para a ocorrência das DCV, entre eles estão a agregação plaquetária, a disfunção endotelial, a aterosclerose e outras ocorrências associadas à inflamação (CASTRO et al., 2004).

A agregação plaquetária desempenha um papel crítico na patogênese da síndrome coronariana aguda. A ativação de plaquetas é um evento substancial no processo de coagulação, e está relacionada ao desenvolvimento de trombose aguda e na patogênese das DCV a longo prazo. Na maioria dos casos, a primeira manifestação clínica de isquemia miocárdica ou infarto é a liberação de trombos de uma placa aterosclerótica (PEARSON et al., 2005). Levando em conta a importância do papel das plaquetas no desenvolvimento e na manifestação do infarto agudo do

miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e tromboembolismo venoso, diversas estratégias antiagregantes plaquetárias têm sido propostas prevenir eventos secundários (REIN et al., 2000b).

A disfunção endotelial (DE) é definida como um desequilíbrio entre os fatores relaxantes e constritores, entre os mediadores pró-coagulantes e anticoagulantes, ou entre as substâncias estimuladoras e inibidoras do crescimento e proliferação celular. Evidências revelam que a lesão e, conseqüentemente, a DE desempenham um papel patogênico no desenvolvimento inicial da aterosclerose e, conforme evolução, nas síndromes coronarianas instáveis. Além disso, associa-se a diversos fatores de risco (FR) para a doença aterosclerótica, incluindo hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* (DM), tabagismo, história familiar de doença coronariana prematura, hiper-homocisteinemia e envelhecimento, mesmo antes da evidência do comprometimento vascular (CARAMORI; ZAGO, 2000). A agregação do endotélio vascular dá início à formação da placa aterosclerótica (MARIM; NAVARRO, 2007).

Estudos prospectivos têm revelado que a disfunção endotelial está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares. Estes achados sugerem que a função endotelial pode ser um importante marcador do risco cardiovascular (BREVETTI et al., 2003; SUWAIDI et al., 2000). Evidências clínicas revelam que os nutrientes antioxidantes podem proteger contra as agregações ao endotélio vascular, o que se associa a doenças vasculares como a aterosclerose (HENNIG et al., 2007).

A aterosclerose é responsável pela morte anual de cerca de 17 milhões de pessoas. No Brasil, este número atinge, aproximadamente, 300 mil mortes anuais. Esta enfermidade é caracterizada como uma doença inflamatória crônica, podendo causar obstrução das artérias coronárias, cerebrais e periféricas. A formação de placas ocorre quando partículas da lipoproteína de baixa densidade (LDL), leucócitos e monócitos circulantes penetram na área subendotelial e produzem espécies reativas de oxigênio, promovendo a oxidação do LDL das camadas subendoteliais dos vasos arteriais. O organismo responde a esse dano através de processos inflamatórios que resultam na penetração de monócitos nas camadas vasculares. Os monócitos, ao evoluírem, transformam-se em macrófagos, fagocitam o LDL oxidado, além de provocarem a deposição de plaquetas e a formação de trombos, o que pode acarretar obstrução do vaso,

isquemia e outras manifestações clínicas, tais como a angina (ENGLER; ENGLER, 2004; ROSS, 1999).

Lesões ateroscleróticas podem estar presentes clinicamente, porém de maneira silenciosa antes de se tornarem ativas e produzirem eventos clínicos, como IAM, angina instável ou morte súbita cardíaca. Estes eventos são causados por uma ruptura aguda ou erosão de uma placa vulnerável, a qual expõe o subendotélio altamente trombogênico ao fluxo sanguíneo. No momento em que ocorre a ruptura da placa, a consequente formação de trombose e as alterações agudas no tônus vascular levam à isquemia e ao infarto. O processo aterosclerótico gera radicais livres que são citotóxicos às células do endotélio vascular e diminuem a disponibilidade de óxido nítrico. Essa redução favorece a uma vasoconstrição local, dando continuidade à trombose e inflamações. (ENGLER; ENGLER, 2004). Estudos patológicos sugerem que a inflamação no local da placa, o acúmulo de lipídeos e o estreitamento da capa fibrosa são importantes fatores na sua formação (LIBBY, 1995).

A primeira manifestação da doença aterosclerótica é um evento coronariano agudo; a identificação dos indivíduos assintomáticos que são mais predispostos é fundamental para uma prevenção efetiva. Em função disso, muitas estratégias têm sido propostas no tratamento da aterosclerose e suas consequências, tais como a adoção de um estilo de vida saudável, incluindo-se aí uma dieta adequada, controle de peso e exercícios físicos (BRICARELLO, 2007). A dieta é fator importante e fundamental para o aparecimento e desenvolvimento das DCV, e afeta todas as condições mencionadas acima. Certas modificações específicas nos hábitos alimentares de uma população podem ter impacto importante sobre as DCV (LICHTENSTEIN et al., 2006; KNOOPS et al., 2004).

2.1 Epidemiologia

As doenças cardiovasculares representam a primeira causa de morte no mundo: o número de mortes é maior do que de qualquer outra causa. Em 2005, aproximadamente 17,5 milhões de pessoas morreram de DCV, o que representa 30% de todas as mortes do mundo. Dessas, 5,7 milhões foram causadas por AVC e 7,6 milhões por IAM. A maioria das mortes (80%) ocorreu em países de baixa e média renda, devido ao fato de que esta população está mais exposta a

fatores de risco que levam às DCV e outras doenças não transmissíveis do que a população que vive em países de alta renda. Isso porque naqueles países é menor o acesso aos serviços de saúde eficazes e aos cuidados em função das suas necessidades. Estima-se que em 2030, aproximadamente 23,6 milhões de pessoas morrerão de DCV, principalmente doença cardíaca e derrame. O maior número de mortes ocorrerá na região da Ásia e do Sudeste (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Nos Estados Unidos, as DCV são as principais causas de morte e incapacidade. Dados revelam que, aproximadamente, 700.000 pessoas morrem a cada ano, o que representa 29% da população (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011). Em 2007, as DCV foram responsáveis pela morte de 391.886 homens e 421.918 mulheres (estas, representando 51,8% de mortes por DCV). Neste mesmo ano, a taxa de mortalidade foi de 251,2% (ROSAMON et al., 2007).

No mundo ocidental, as doenças circulatórias são as principais responsáveis pela mortalidade, tendo como destaque a doença arterial coronariana (DAC) por sua elevada prevalência e gravidade. A aterosclerose apresenta uma situação clínica que atinge proporções epidêmicas nas sociedades economicamente desenvolvidas. Neste hemisfério, as estimativas sugerem que a aterosclerose e as doenças correlatas sejam responsáveis por cerca de 50% das mortes anuais (DINIZ-SANTOS; ANDRADE, 2005).

Muitas mudanças vêm ocorrendo nas sociedades dos países em desenvolvimento, como o Brasil, e são acompanhadas por significativas modificações no perfil de morbidade e mortalidade. Além destes, vem sofrendo vários processos de transição como a transição demográfica, epidemiológica e nutricional desde a década de 60. Destaca-se a queda de fecundidade e mortalidade, seguido por um aumento do número de idosos na população, que de 1980 a 2000 cresceu, aproximadamente, 107% enquanto a população até 14 anos cresceu apenas 14%. Projeções apontam que nos próximos 20 anos deverá haver a duplicação da população idosa no Brasil. Ressalta-se que o envelhecimento está associado ao aumento da incidência e prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas as DCV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; DATASUS, 2005). Além disso, correspondem a maior parcela dos óbitos e de despesas com assistência hospitalar no Sistema Único de Saúde (SUS), totalizando cerca de 75% dos gastos com atenção à saúde (PORTAL DA SAÚDE, 2011).

As doenças cardiovasculares têm sido consideradas a principal causa de morte no Brasil, sendo responsável, em 2004, por mais de 1 milhão dos óbitos, representando quase 1/3 dos óbitos totais e acometendo 65% do total de mortes de indivíduos na faixa etária de 30 a 69 anos. Em 2007, o número de óbitos pelo mesmo motivo foram 308.466 (MALTA et al., 2009).

As DCV também são responsáveis pela alta frequência de internações, gerando custos médicos e socioeconômicos elevados. Em 2002, no SUS, essas doenças foram responsáveis por mais de 1,2 milhões de internações, dados que representaram 10,3% do total de internações e 17% de gastos financeiros. Em 2007, foram registradas 1.157.509 internações. Em 2009, foram 91.970 internações, o que resultou em um custo de R\$165.461.644,33 (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010).

De acordo com um estudo realizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) através da avaliação de uma amostra com 2.550 indivíduos, a prevalência de DAC na região sudeste foi de 56,4%, no nordeste 18,4%, no sul, no norte e no centro-oeste 12,6%. Com relação à etnia, a doença acomete mais os indivíduos caucasianos. A faixa etária predominante é de 35 a 44 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2008).

A mortalidade por DCV aumenta progressivamente de acordo com a elevação da pressão arterial (PA) a partir de 115/75mmHg de maneira contínua, linear e independente. Em 2001, aproximadamente 7,6 milhões de mortes no mundo ocorreram devido à elevação da PA, sendo 47% por doença isquêmica do coração (DIC) e 54% por AVE. Nos últimos 20 anos, inquéritos populacionais em cidades brasileiras apontaram uma prevalência de hipertensão acima de 30% (ROSÁRIO et al., 2009).

No Rio Grande do Sul (RS), as doenças do aparelho circulatório também lideraram as causas de mortalidade (30 a 35%) nos últimos 30 anos. Em 2005, aproximadamente 68,57 de óbitos ocorreram por DCV a cada 100 mil habitantes, e em 2003, 31,95 dos óbitos ocorreram somente na capital Porto Alegre (DATASUS, 2005).

2.2 Fatores de Risco

A crescente incidência das doenças cardiovasculares despertou interesse nos pesquisadores levando ao estudo sobre os compostos que diminuem o aparecimento de indicadores de risco clássicos, além da busca e identificação dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento desta patologia. Considerando que a idade e a genética tenham grande importância nesta evolução, grande parte dos outros FR pode ser influenciada por modificações no estilo de vida como forma de reduzir os eventos cardíacos e aumentar a sobrevida de pacientes portadores ou em risco de coronariopatias (RIQUE; SOARES; MEIRELLES, 2002; AMAGANIJAN; BATLOUNI, 2000).

Estudos epidemiológicos têm identificado determinadas características e hábitos pessoais fortemente relacionados à probabilidade de desenvolver DCV. Estes fatores são denominados de fatores de risco, que podem ou não ser passíveis de intervenção. Os FR passíveis de intervenção são o fumo, a falta de atividade física, os hábitos alimentares inadequados (dietas hipercalóricas, hiperlipídicas, rica em gordura saturada e pobre em ácidos graxos mono e poliinsaturados), HAS, DM, hipercolesterolemia e obesidade (YESILBURSA et al., 2005). Estes, que representam os hábitos de vida, são um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de doenças crônicas; entre eles, o sedentarismo e os hábitos alimentares inadequados ocupam o primeiro lugar. No Brasil, mais de 70 % da população possui hábitos de vida sedentários. Levantamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia afirma que 83% da população é sedentária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Os FR não controláveis correspondem à idade, sexo, raça e hereditariedade (YESILBURSA et al., 2005).

O aumento da concentração de colesterol total (CT), do LDL e a diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), estão relacionados como fatores causais no aparecimento das DCV. Há estudos que sugerem que a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) ou as lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TG) ao serem reduzidas, diminuem e amenizam o aparecimento de altas concentrações de CT e LDL, e resultam na diminuição do risco de desenvolver aterosclerose (BRAUNWALD, 2001; AMAGANIJAN; BATLOUNI, 2000).

Dentre os fatores de risco associados à disfunção endotelial estão a dislipidemia, a hipertensão arterial, o *diabetes mellitus*, o tabagismo, o sedentarismo, a inflamação sistêmica, os processos infecciosos, o período pós menopausa nas mulheres e o envelhecimento. As DCV podem ser agravadas pelo estresse oxidativo, caracterizado como desequilíbrio entre a capacidade de ação dos antioxidantes e as espécies reativas de oxigênio, altamente tóxicas, que, quando liberadas em excesso, participam do mecanismo intermediário de várias doenças, abrangendo inflamação, isquemia, trauma, insuficiência cardíaca, entre outras (KOURY; DONANGELO, 2003). Nos últimos 30 anos vem aumentando o interesse por problemas relacionados ao estresse oxidativo e aos radicais livres. Dessa maneira, pesquisas buscam alternativas para diminuir os efeitos prejudiciais do excesso de espécies reativas de oxigênio, além de melhorar a capacidade antioxidante do organismo como forma de prevenção e tratamento das enfermidades e suas complicações, como as DCV (ZIMMERMANN; KIRSTEN, 2008).

Tendo como foco principal o objetivo de diminuir os efeitos nocivos de uma dieta inadequada e de auxiliar os fatores de risco modificáveis, há a alternativa de usar alimentos com propriedades antioxidantes, somados a adoção de hábitos alimentares saudáveis (SILVA, 2005). Como exemplo desses alimentos, destaca-se o cacau, por ser rico em flavonóides, polifenóis antioxidantes com comprovados benefícios clínicos e experimentais na integridade vascular (KEEN, 2005).

3 ANTIOXIDANTES DA DIETA

Com o objetivo de manter um ambiente interno que favoreça a sobrevivência, o crescimento e a reprodução, torna-se necessário a busca da interação dos organismos vivos e o meio ambiente. O oxigênio molecular, obtido na atmosfera, é essencial para os organismos aeróbios. Entretanto, através do oxigênio, espécies reativas são formadas dentro das células e podem comprometer os processos biológicos importantes ocorrentes do organismo humano, além de ameaçar a integridade celular por meio da oxidação de biomoléculas. A partir deste contexto, a vida aeróbia tornou-se possível em função das adaptações biológicas que levaram ao desenvolvimento de defesas antioxidantes que agem contra essa toxicidade do oxigênio e espécies derivadas deste, diminuindo os danos causados às células. O sistema de defesa antioxidante sacrifica a sua própria integridade molecular para evitar alterações nas moléculas (AUGUSTO, 2006; KOURY; DONANGELO, 2003; GUTIÉRREZ, 2002).

Os antioxidantes podem ser definidos como uma família heterogênea composta por moléculas naturais capazes de prevenir os efeitos deletérios da oxidação, inibindo o início da lipoperoxidação, inibindo enzimas responsáveis pela geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, modulando vias sinalizadoras celulares, sequestrando radicais livres e quelando íons metálicos. São responsáveis pela proteção dos organismos aeróbios contra o estresse oxidativo, que é classificado como o desequilíbrio entre a capacidade de ação dos antioxidantes e as espécies reativas de oxigênio (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007). Estas espécies, ao serem liberadas em excesso, participam do mecanismo intermediário de várias doenças que compreendem isquemia, inflamação, trauma, doenças degenerativas, sepse, inativação enzimática, mutação, morte celular por ruptura da membrana, aterogenicidade de LDL, entre outras (KOURY; DONANGELO, 2003).

A estrutura e a concentração dos antioxidantes de compostos bioativos em alimentos de origem vegetal são fundamentais para a sua eficácia. A quantidade destas substâncias em vegetais é amplamente influenciada por fatores genéticos e condições ambientais, além da variedade da planta e o grau de maturação (OLIVEIRA et al., 2009).

O sistema de defesa contra danos oxidativos é classificado como defesa primária, que são os complexos antioxidantes como vitaminas A, C, e E, flavonóides, carotenóides, zinco, selênio,

glutathione, entre outras. A defesa primária é também denominada como antioxidantes exógenos. Sua reposição deve ser contínua mediante a ingestão de alimentos-fonte destes. A defesa secundária é composta por enzimas lipolíticas, fosfolipases, enzimas proteolíticas e reparadoras de DNA, etc. (ANDRADE et al, 2005; KENNEDY, 2006; GUTIÉRREZ, 2002).

Dentre os antioxidantes que têm recebido maior atenção dos pesquisadores, em função da sua possível ação benéfica contra determinadas doenças, como a aterosclerótica, encontram-se as vitaminas C (ácido ascórbico) e E (tocoferol), os carotenóides e os flavonóides (compostos polifenólicos). Assim, também vem crescendo o interesse no uso dos nutrientes antioxidantes atraindo a atenção da população, em geral, que deseja saber quais os benefícios da ingestão destes. Evidências recentes têm revelado que dietas com elevado teor de vegetais, frutas e grãos podem reduzir o risco de inúmeras doenças, e os efeitos benéficos desses alimentos têm sido associados à presença de substâncias antioxidantes contidas neles (COSTA et al., 2000; CERQUEIRA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2007).

Não há evidências demonstrando que o consumo a longo prazo de alimentos ricos em antioxidantes acarrete efeitos prejudiciais. Entretanto, há fortes evidências epidemiológicas que associam o consumo de antioxidantes à melhora geral da saúde, ao retardo no processo de envelhecimento e à longevidade (AUGUSTO, 2006).

3.1 Antioxidantes Polifenóis e Flavonóides

No Brasil, segundo a resolução nº 18, de 30 de abril de 1999, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (MS), “alimento funcional é todo alimento e ou ingrediente que, além das funções nutricionais básicas, quando consumido como parte da dieta usual, produz efeitos metabólicos e/ou fisiológicos e/ou benéficos à saúde, devendo ser seguro para consumo”. Os metabólitos polifenólicos, incluindo os flavonóides, que constituem o grão de cacau, são exemplos de alimentos funcionais (ANVISA, 1999; ANJO, 2004).

As células do organismo humano se protegem contra danos oxidativos através de uma série de mecanismos, como a utilização das vitaminas C e E e dos polifenóis, principalmente os

flavonóides, como os principais antioxidantes derivados da dieta. (GELETTI et al, 2002). Portanto, a ingestão de flavonóides pode ser muito importante como forma de proteger o organismo contra os eventos cardiovasculares. Assim sendo, o consumo regular de alimentos ricos nesses compostos está associado inversamente com morte por doença trombotica e cardiovascular (ARTEEL; SIES, 1999).

Os polifenóis são os antioxidantes mais abundantes da dieta. Seus efeitos benéficos vêm sendo destacados na prevenção de DCV, diversos tipo de cânceres, inflamações e na resposta imune, compreendida no processo aterogênico. Tais compostos são classificados como antioxidantes, baseando-se no fato de que apresentam estruturas químicas que favorecem a eliminação do radical livre e da quelatação de metais redox-ativos, oferecendo proteção contra o estresse oxidativo (SCALBERT; WILLIAMSON, 2000; ENGLER; ENGLER, 2004). As ações antioxidantes resultam na redução da concentração do equilíbrio de radicais livres e de outros oxidantes, diminuindo a oxidação de moléculas alvo que são os lipídios, as proteínas e os ácidos nucléicos (MACKENZIE et al., 2004; ERLEJMAN et al., 2004; FRAGA, 2007).

As propriedades biológicas dos compostos fenólicos relacionam-se com a atividade antioxidante que cada grupo fenol exerce sobre determinado meio. A atividade antioxidante dos polifenóis depende da estrutura química do grupo fenol, sendo determinada pela ação da molécula como agente redutor, ou seja, pela velocidade de inativação dos radicais livres. Os compostos fenólicos apresentam uma gama de propriedades bioquímicas, tais como atividade antitrombótica, antiinflamatória, vasodilatadora e antioxidante, as quais podem explicar os possíveis efeitos benéficos sobre as DCV (MAMEDE; PASTORE, 2004; SCALBERT et al., 2005, KRIS-ETHERTON et al., 2004; ERDMAN et al., 2007).

As principais classes de polifenóis são os ácidos fenólicos, flavonóides, estilbenos e lignanas, e são definidas de acordo com a natureza de sua cadeia carbonada. Dentre essas, os flavonóides são os polifenóis mais abundantes (SCALBERT; WILLIAMSON, 2000).

Os flavonóides atuam como antioxidantes e estão presentes em uma série de alimentos como no cacau, nos chás verdes e pretos, no vinho tinto, etc (BEECHER, 2003). Recentemente, vem crescendo o interesse de pesquisadores sobre estes bioquímicos nutricionais (MIDDLETON; KANDASWAMI; THEOHARIDES, 2000). Sua estrutura química contém 15 átomos de carbono

com 2 anéis de benzeno, ligados por um grupo pirano, favorecendo sua ação antioxidante (ARAÚJO et al., 2005). Em relação à estrutura básica monomérica há a presença de 2 ou mais anéis aromáticos ligados a pelo menos uma hidroxila aromática e conectados por uma ponte de carbono. A capacidade antioxidante desses compostos se deve à facilidade com que um átomo de hidrogênio do grupo hidroxil aromático pode ser doado a um radical livre, além da habilidade do grupo fenólico em suportar um elétron não pareado. Este processo é capaz de reduzir a oxidação do LDL por radicais livres e diminuir a possibilidade do desenvolvimento de uma placa aterogênica (PETERSON; DWYER, 1998; BEECHER, 2003; ENGLER; ENGLER, 2004).

Os flavonóides dividem-se em diversas classes que diferem em função do grau de oxidação do oxigênio heterocíclico. Estas são: flavanols ou flavan-3-ols, isoflavonas, flavanonas, flavonas, flavonol e antocianinas (HEIM; TAGLIAFERRO; BOBILYA, 2002; CROZIER; JAGANATH; CLIFFORD, 2006; ERDMAN et al., 2007). Os flavanols ou flavan-3-ols estão presentes no cacau, no vinho tinto e nos chás preto e verde. Dentre os compostos mais encontrados nestes alimentos, destacam-se catequina, epicatequina, galocatequina, epigallocatequina, epicatequina-3-galato e epigallocatequina-3-galato. A estrutura química da catequina revela que por ser rica em grupos hidroxilas é capaz de doar moléculas de hidrogênio que auxiliam na estabilização de radicais livres (BRECHER, 2003). A epicatequina, além de ter um efeito antioxidante direto, é capaz de poupar outros antioxidantes como as vitaminas C e E (AUGER et al., 2004).

Muitos flavonóides sofrem um processo de polimerização e geram moléculas maiores, como taninos condensados (proantocianidinas), taninos derivados e taninos hidrolisados. Entre esses polímeros, destacam-se as proantocianidinas devido aos seus efeitos sobre a saúde, formadas por 15 subclasses, sendo as procianidinas a subclasse mais relevante à dieta humana; formada pelos monômeros catequina e epicatequina. É importante ressaltar que as catequinas e as procianidinas têm demonstrado que são mais potentes como inibidores da oxidação de LDL (AUGER et al, 2004).

Ao discutir a atividade biológica de flavonóides, em geral, os principais fatores a serem considerados são a disponibilidade dos alimentos, absorção e metabolismo no trato gastrointestinal, distribuição celular após absorção e a forma química biologicamente disponível para a célula e tecido, além de seu metabolismo potencial ao nível celular. Estudos realizados em

seres humanos mostram que flavanols e procianidinas são estáveis durante a transição gástrica, diferentemente do que se pensava antes: que as procianidinas não poderiam passar pelas condições gástricas do estômago (MULLEN et al., 2009; RIOS et al., 2002; HONG et al., 2001). Os flavonóides que são absorvidos de forma suficiente para exercer um possível efeito sobre parâmetros cardiovasculares in vivo são as isoflavonas, as flavanonas, o flavonol e os flavan-3-ols ou flavanols (MANACH et al., 2005).

Flavonóides podem exercer efeitos protetores diretos no trato gastrointestinal, através da eliminação de espécies reativas. Exemplo importante é que os polifenóis da dieta podem inibir a peroxidação, induzida pela proteína heme, no estômago e diminuir a formação de espécies reativas de nitrogênio. Ademais, os fenóis também podem aumentar os níveis de toxinas e enzimas metabolizadoras de defesa antioxidante no trato gastrointestinal (ZHAO; WHITEMAN; SPENCER, 2001; LEE et al., 2006).

3.2 O Papel dos Antioxidantes e Fatores de Risco Cardiovascular

Há pouco tempo, a dieta para o tratamento de dislipidemias, principal fator de risco para a aterosclerose, baseava-se na restrição de alimentos ricos em gorduras saturadas e colesterol. Com o passar dos anos, pesquisas clínicas têm sinalizado que alguns componentes alimentares podem desempenhar papéis que vão além da nutrição básica. Como já foi demonstrado, a dieta pode influenciar nos efeitos de fatores de risco cardiovascular sobre a função endotelial. Entre os mais estudados estão os alimentos funcionais (ANJO, 2004).

Relevantes pesquisas têm mostrado que os flavonóides apresentam papel importante na promoção da saúde do coração, protegendo contra a iniciação e a progressão da aterosclerose (RENAUD; DE LORGERIL, 1992).

Em relação à ação dos flavonóides da dieta, evidencia-se a melhora da função endotelial, efeito que é atribuído à eliminação dos radicais livres e supressão de mediadores pró-inflamatórios, além da valorização do óxido nítrico (FREEDMAN et al., 2001).

Estudos epidemiológicos têm apresentado uma relação inversa entre o consumo de alimentos ricos em flavonóides e a ocorrência de DCV, e entre a ingestão de flavonóides e o risco

de eventos cardíacos (KNEKT et al., 2002; ARTS; HOLLMAN, 2005; KEEN, 2001). Esses efeitos benéficos são atribuídos à capacidade dos flavonóides de sequestrar espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, que são altamente tóxicas para as células, e, assim, neutralizar o estresse oxidativo, que faz parte da doença arterial coronariana, doenças vasculares, derrame, doenças inflamatórias e câncer (VIRGILI et al., 2001; KNEKT et al., 2002).

Numerosos estudos de intervenção dietética em humanos e animais de laboratório revelam que alimentos ricos em flavonóides exercem efeitos cardioprotetores em relação à função vascular e reatividade plaquetária (HEISS et al., 2003; FREEDMAN et al., 2001).

4 CACAU: HISTÓRIA E VALORES

O cacauero é uma planta pertencente à família Sterculiaceae, nativa das florestas quentes e úmidas das terras baixas do México e da América Central e das bacias dos rios Amazonas e Orinoco. *Amygdalae pecuniariae* foi o primeiro nome dado à árvore do cacau que significa “amêndoa-dinheiro”, por sua relevância como moeda de intercâmbio. No entanto, o sueco Carl von Linne foi quem realizou a primeira classificação botânica da planta, denominando-a *Theobroma cacao*, que tem origem na palavra grega Theo (deus) e broma (bebida). Essa denominação foi dada, a partir dos povos incas, que consideravam a bebida de cacau como bebida dos deuses (NAKAYAMA et al, 1996; VALENZUELA, 2007).

Desde 600 a.C., o cacau tem sido consumido por antigas civilizações, como os maias, na América Central, e os astecas, no México. Estas duas culturas utilizavam a bebida de cacau em rituais como símbolo de status e como moeda, pois consideravam as suas sementes muito valiosas. Além disso, foram os responsáveis pelo reconhecimento do potencial terapêutico das preparações com cacau, fato ocorrido muito antes da chegada dos espanhóis à América (HURST et al., 2002).

Até os anos 1600 e 1700, o cacau era visto não apenas como uma bebida com um sabor agradável, mas, principalmente, como um alimento para tratar angina e dor no coração. Hernán Cortez, ao visitar a América Central observou, nesta época, que um produto à base de cacau era consumido como medicamento para o tratamento dessas “dores”. (KEEN, 2001).

No século 16, o imperador asteca Montezuma era um admirador de cacau, chamando a bebida de cacau de bebida divina, por acumular resistência e combater à fadiga, o que permitia um homem caminhar por um dia inteiro sem comer. Neste século, o chocolate passou a ser difundido pelo mundo, a partir de quando Hernán Cortez o levou do México para a Europa. No século 19, o chocolate se tornou um item de luxo, sendo considerado como um pecado o seu consumo, ao invés de medicamento (DILLINGER et al., 2000; HENDERSON et al., 2007).

Na Espanha, o chocolate recebeu adição de açúcar, canela e baunilha. No século seguinte, viajantes e comerciantes o introduziram na Alemanha, França e Itália. Em 1875, o suíço Daniel Peter utilizou o leite em pó em preparações com o cacau, inventado por seu conterrâneo Henri

Nestlé, e apresentou ao mundo o chocolate ao leite, dando início à comercialização do chocolate (CAMPOS; BENEDET, 1994).

Nos últimos anos, o chocolate vinha sendo associado à obesidade, hipertensão, diabetes e cárie. Isso porque as indústrias modernas começaram a acrescentar leite, açúcar entre outros ingredientes ao cacau para produzir chocolate. Além disso, as sementes de cacau têm sido tratadas de forma diferente, desde a sua colheita até a maneira de introduzi-la no alimento como um ingrediente para fazer parte deste. Entretanto, estudos e pesquisas têm descoberto a presença de compostos fenólicos biologicamente ativos no cacau, justificativa que está mudando esta percepção. Os possíveis benefícios da saúde atribuídos ao consumo de cacau vêm recebendo crescente atenção dos pesquisadores (BRAVO, 1998; SANBONGI et al., 1998).

Em sua história, o cacau, após o descobrimento da sua existência pelo mundo civilizado, percorreu um longo caminho. Esta foi cercada de lendas e marcada por episódios curiosos: o cacau foi usado pelos Astecas como moeda, provocou discussões entre os religiosos sobre o seu uso nos conventos, em função das suas supostas propriedades afrodisíacas, e, ao longo de muito tempo, foi uma bebida exclusiva das mais ricas cortes da Europa. Além disso, suas sementes foram levadas para outras regiões e continentes e formaram grandes plantações. A partir disso, seu cultivo se espalhou pelo mundo (CEPLAC, 2011).

Mesmo sabendo que o cacau e o chocolate vêm sendo consumidos por centenas de anos, apenas recentemente foram reconhecidos e entendidos os benefícios deste alimento (VALENZUELA, 2007).

4.1 A cultura do Cacau no Brasil

Durante muitos anos, a cultura do cacau teve relevante importância na economia do Brasil, que já foi o maior fabricante de cacau em todo mundo. Atualmente, o país é o quinto produtor mundial de cacau, ao lado da Costa do Marfim, Gana, Nigéria e Camarões. Esse declínio produtivo levou a importação de cacau da Indonésia e Costa do Marfim, com a finalidade de produzir misturas com este ingrediente. Dados demonstram que a Costa do Marfim participa com 56% da produção de cacau do continente africano e de 41% da produção de cacau

no mundo. O continente africano já participa com 72% da produção mundial de cacau (CEPLAC, 2011).

No Brasil, a Bahia tem a maior área de produção (em 2002, representou 84% da área da colheita do país), mas existem outros estados que também cultivam o cacau como Pará, Espírito Santo, Rondônia, Mato Grosso, Minas Gerais e Amazonas (CEPLAC, 2011). O cacau adaptou-se perfeitamente ao clima e solos do Sul da Bahia, sendo um dos pilares fundamentais para o enriquecimento de muitas famílias de cacauicultores, além de contribuir para o desenvolvimento regional (EMBRAPA, 2004).

O Brasil tem participado ativamente como exportador de cacau, porém essa participação, nas últimas décadas, vem decrescendo no mercado mundial. O decréscimo das exportações e o aumento das importações aconteceu devido ao declínio da cultura em nível nacional (CEPLAC, 2005).

4.2 Antioxidantes do Cacau

A semente de cacau apresenta, na sua composição, quantidades significativas de compostos bioativos, como é o caso da presença de polifenóis, antioxidantes que oferecem comprovados benefícios clínicos e experimentais na integridade vascular (KEEN, 2005).

O cacau é um dos alimentos mais ricos em flavonóides: mais de 10% do peso do cacau em pó corresponde a flavonóides (HAMMERSTONE; LAZARUS; SCHMITZ, 2000). É uma das fontes mais concentradas de flavanols ou flavan-3-ols, representados nas formas estruturais monoméricas (catequina e epicatequina), e nas oligoméricas (procianidinas), que são responsáveis pela sua capacidade antioxidante. As unidades monoméricas são absorvidas mais rapidamente pelo organismo, e, portanto, apresentam resposta mais rápida de absorção, fato comprovado no estudo de Wang *et al.* (2006) que ofereceu chocolate rico em polifenóis para 20 voluntários e observou uma rápida absorção de epicatequina entre eles. Estes flavonóides são comuns nas sementes de cacau usadas na fabricação do chocolate e nos produtos derivados de cacau (WANG-POLAGRUTO *et al.*, 2006; NATSUME *et al.*, 2000; SERAFINI *et al.*, 2000; ENGLER; ENGLER, 2004).

Pesquisas demonstram que o aumento da habilidade do plasma em se proteger dos danos oxidativos e inibir a peroxidação lipídica após o consumo de cacau é devido à presença de flavonóides, na sua composição, como a epicatequina, que representa cerca de 60% do total de catequinas (KEEN, 2001). Há também comprovação, através de estudos, de que a epicatequina é um potente inibidor da oxidação lipídica do plasma, em função da sua capacidade de se vincular ao LDL modulando a produção de citocinas e diminuição da agregação plaquetária (VINSON; PROCH; BOSE, 2001; VINSON et al., 2006; WAN et al., 2001; MURPHY et al., 2003; MAO et al., 2003). Moléculas envolvidas no processo de inflamação, que estão presentes na maioria das doenças cardiovasculares, são alvos promissores na prevenção e no tratamento dessas doenças (SELMİ, C. et al., 2006).

Os flavanols e procianidinas do cacau exercem forte efeito antioxidante *in vitro*. As propriedades antioxidantes dos flavanols são baseadas nas suas características estruturais, incluindo o comprimento da cadeia oligômero, as características estereoquímicas da molécula, entre outras. Essa atividade antioxidante ocorre devido à presença de um grupo catecol no anel B, que pode interceptar e neutralizar os radicais livres, além de quelar metais redox-ativos (PANNALA et al., 2001). Lotito *et al.* (2000), observaram que, em um modelo de oxidação de lipídeos, a capacidade antioxidante de procianidinas do cacau foi influenciada pelo comprimento da cadeia do oligômero e da natureza do oxidante. Portanto, é importante afirmar que conforme aumenta o comprimento da cadeia de oligômero, aumenta a sua atividade antioxidante (LOLITO et al., 2000; KEEN et al., 2005).

Com relação à estrutura química, flavanols e procianidinas possuem múltiplos grupos hidroxila fenólicos que favorecem interação com membranas biológicas, as quais podem ocorrer através da formação de ligações de hidrogênio. Além disso, a presença de resíduos hidrofóbicos (não absorvem água, somente outros líquidos, como produtos químicos) e hidrofílicos (absorvem água e demais líquidos) na molécula de flavanols permite a interação com fosfolipídios, podendo ser absorvidos na membrana. Essas interações resultam em mudanças de uma série de propriedades da membrana, levando a alterações nas enzimas, nos receptores, em certas proteínas funcionais, etc. (OTEIZA et al., 2005; TACHIBANA et al., 2004).

Apesar da epicatequina e procianidinas contribuírem para maior parte do conteúdo de polifenóis totais nos produtos de cacau, o possível papel da quercetina não deve ser

menosprezado. A quantidade total deste flavonóide em plantações de cacau tem sido relatada a ser 0,03% por peso, o correspondente a um décimo do conteúdo de flavan-3-ols total (LAMUELA-RAVENTÓS; ANDRÉS-LACUEVA, 2001).

De uns anos para cá, diversos pesquisadores têm manifestado interesse nos produtos de cacau, em função dos flavonóides presentes, como opções de tratamento não farmacológico para diversas patologias e fatores de riscos da mesma, por exemplo para hipertensão arterial, um conhecido fator de risco para DCV (CORTI et al., 2009; SELMI et al., 2008). Além das atividades antioxidantes, o cacau tem sido recomendado para melhorar a função endotelial, inibir a ativação plaquetária e aumentar o HDL colesterol, fatores ligados à cardioproteção (ENGLER et al., 2004; WANG-POLAGRUTO, et al.; 2006, MURPHY et al., 2003). Curiosamente, o cacau em pó e seus extratos têm demonstrado maior capacidade antioxidante do que muitos outros alimentos ricos em flavonóides como chá verde e preto, vinho tinto, mirtilo, alho e morango (BEARDEN et al., 2000; LEE et al., 2003).

Recentes investigações indicam, também, que as substâncias fenólicas derivadas do cacau não somente contribuem para a inibição da LDL oxidada e consequente redução do colesterol LDL, como também elevam o HDL (MATHUR et al., 2002; MURSU et al., 2004). A observação em humanos saudáveis revela que a oxidação da LDL acontece cerca de 2hrs após o consumo de um produto de cacau rico em flavonóides. Estes demonstraram um aumento na capacidade antioxidante total do plasma, além de uma redução da suscetibilidade do LDL à oxidação. Nessas pesquisas, não foram observadas diferenças com relação ao teor de CT, TG, LDL e HDL no plasma, entre os grupos controle e alimentados com cacau (WAN et al., 2001; OSAKABE et al., 2001). Por estes motivos, sugere-se que altas ingestões desses compostos podem reduzir o risco de doenças coronarianas (MURSU et al., 2004).

Em um estudo de meta-análise, o consumo de alimentos ricos em flavanols, como é o caso do cacau, foi inversamente associado à mortalidade por DAC (HUXLEY; NEIL, 2003).

Em análise envolvendo animais, o uso de cacau em pó inibiu significativamente a aterosclerose, baixou o LDL colesterol e os triglicerídeos, e aumentou o HDL (VINSON et al., 2006).

4.3 Cacau e Ativação Plaquetária

Um estudo com o objetivo de avaliar a associação do consumo de cacau à diminuição da ativação e função plaquetária, envolveu participantes que receberam 300ml de bebida de cacau, fornecendo aproximadamente 900mg de polifenóis, uma quantidade muito elevada. Paralelamente, um par de proteínas marcadoras de superfície foi medido, visto serem consideradas marcadoras de ativação plaquetária. Como resultado, foi observado que, após 6 horas da ingestão do cacau, houve redução na P-selectina, o que sugere uma condição de plaquetas menos reativas, e, conseqüentemente, uma ação antiplaquetária (REIN et al., 2000a). As plaquetas desempenham um papel importante na doença arterial coronariana e são encontradas nos locais de início de lesões ateroscleróticas. A diminuição na reatividade plaquetária resulta numa conseqüente redução na probabilidade de coagulação sanguínea. Relatórios indicam que alimentos ricos em flavonóides afetam diretamente à atividade plaquetária, tendo efeito semelhante à ação da aspirina, uma maneira de tratamento farmacológico para esta patologia (REIN et al., 2000b; OSTERUD, 1997). Os flavonóides presentes no cacau mediam seus efeitos antiplaquetários através de suas propriedades antioxidantes e de favorecimento da biodisponibilidade de óxido nítrico. Outros pesquisadores relataram que os flavanols também podem modular a ativação plaquetária, interferindo com a fluidez da membrana, que pode resultar em alterações na função do seu receptor, na atividade de enzimas e na sinalização intracelular. Além de seu teor de flavonóides, o cacau é fonte de teobromina metilxantina, que apresenta função de inibir a agregação plaquetária (BLACHE et al., 2002; OTEIZA et al., 2005).

Outra possibilidade de avaliar o efeito do consumo de cacau sobre a coagulação é observar a formação de micropartículas de plaquetas, correlacionadas, de forma positiva, com trombose. Ou seja, quanto maior a concentração de micropartículas de plaquetas, maior é o risco de desenvolver distúrbios trombóticos. Um estudo apontou uma queda na formação dessas micropartículas após o consumo de bebidas de cacau (REIN et al., 2000b).

Estudo feito com fumantes avaliou a função plaquetária, deste tipo de população, 2 horas depois de receberem 40g de chocolate escuro. Foi observado que a adesão de plaquetas foi significativamente reduzida quando associada à suplementação de chocolate escuro (HERMANN et al., 2006). Em outro estudo, que usou um ensaio semelhante, incluindo receptores de

transplante cardíaco, também foram encontrados resultados, mostrando ter diminuído a agregação plaquetária. A partir das duas pesquisas, resulta a sugestão de que as propriedades antioxidantes de flavanols do cacau levam ao aumento da biodisponibilidade de NO que se associa à diminuição da reatividade plaquetária, tendo em vista a potente ação do NO como inibidor de plaquetas (FLAMMER et al., 2007).

Outra pesquisa envolvendo uma população de indivíduos saudáveis, sem histórico de DCV, revela que, ao ser suprimida a ativação plaquetária em 2 e 6 horas após a ingestão de uma bebida de cacau, três linhas de evidência mostram que o consumo de cacau modifica a função das plaquetas em humanos. Entre elas estão: menor ativação plaquetária, redução da formação de micropartículas de plaquetas, e que o consumo de cacau causou um efeito de aspirina sobre a função plaquetária. A hipótese concluída é que os flavonóides do cacau contribuem para os efeitos inibitórios de plaquetas, e são grandes responsáveis pelo mesmo. Além disso, a ingestão regular de componentes do cacau pode contribuir para um menor risco trombótico (REIN et al., 2000b). O mesmo achado foi encontrado por Pearson *et al.* (2002) que observaram efeitos semelhante ao da aspirina em que o cacau inibe a adrenalina estimulada na ativação de plaquetas. Heptinstall *et al.* (2006) observaram que o consumo de cacau resultou em uma significativa inibição da agregação plaquetária, além da formação de leucócitos, que são essenciais no sistema de defesa do organismo (PEARSON et al., 2002; HEPTINSTALL et al., 2006).

Estudo demonstra que chocolates ricos em flavonóides melhoram, de forma acentuada, a vasodilatação coronariana, a biodisponibilidade de NO, ainda que diminua a reatividade plaquetária. Os efeitos do cacau na vasomoção coronária e a adesão plaquetária foram acompanhados por um aumento nos níveis séricos de epicatequina, possível mediador responsável pelos efeitos vasculares do cacau (SCHROETER et al., 2006).

4.4 Cacau e Disfunção Endotelial

O consumo de chocolate escuro rico em flavanols apresenta efeito benéfico e de curto prazo sobre a função endotelial e reflexões da onda arterial (GRASSI et al., 2005; HEISS et al., 2003; FISHER et al., 2003). Um estudo mostrou que o chocolate escuro dilata as artérias musculares e diminui os reflexos da onda (VLACHOPOULOS et al., 2005).

Cientistas alemães compararam os efeitos do consumo de cacau de alto e baixo teor de flavanols com o risco de desenvolver DCV. No grupo que recebeu cacau rico em flavanols, houve um importante aumento nos níveis circulantes de óxido nítrico, assim como vasodilatação significativa, quando comparados ao outro grupo. Esses pesquisadores analisaram, comparativamente, utilizando método idêntico, indivíduos tabagistas. O resultado observado apontou que o consumo de cacau rico em flavanols foi associado à melhora considerável no fluxo sanguíneo e em aumento de NO na circulação sanguínea, enquanto que o outro grupo não houve alteração nesses fatores (HEISS et al., 2003).

Um estudo realizado no Departamento de Nutrição da Universidade da Califórnia constatou que homens saudáveis, que ingeriram cacau apresentaram elevação nos níveis de NO na circulação sanguínea, além de vasodilatação mediada pelo fluxo nas artérias. Tais efeitos foram atribuídos à função da epicatequina presente no cacau (SCHROETER et al., 2006). Outro estudo *in vivo*, envolvendo pacientes com fatores de risco cardiovascular, incluindo tabagismo, revelou que o consumo de cacau com alto conteúdo de flavonóides, cerca de 176-185mg, aumentou rapidamente o *pool* circulante de bioativos de NO e, por sua vez, elevou a vasodilatação (SCHEWE et al., 2001).

Fischer *et al.*(2003), concluiu que a enzima *NO sintase* aumentou após quatro dias de ingestão de cacau rico em flavonóides, o que confirma o envolvimento de estimulação de NO em resposta à ingestão de fenóis do cacau (FISHER et al., 2003).

Estudo realizado entre 26 pacientes com pelo menos um fator de risco cardiovascular, revelou que uma única dose de bebida de cacau aumenta a bioatividade do NO plasmático, pois favorece a síntese deste, diminuindo a probabilidade de ocorrer disfunção endotelial, e elimina os efeitos causados por metabólitos nocivos. Além disto, o mesmo estudo sugeriu que os flavan-3-ols induzem a dilatação arterial por meio de seus efeitos sobre a disponibilidade de NO (HEISS et al., 2003).

4.5 Cacau e Pressão Arterial

Produtos de cacau e chocolate ricos em flavanols têm atraído bastante interesse dos pesquisadores como opção de tratamento não farmacológico, para um conhecido fator de risco para as DCV: a hipertensão arterial (SELMÍ et al., 2008; CORTI et al., 2009). Em uma base populacional, estima-se que a redução de 3mmHg na pressão sistólica reduziria o risco de mortalidade por AVC, por DAC e por outras doenças em, respectivamente, 8, 5 e 4% (WHELTON et al., 2002).

Polifenóis foram associados ao aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico, responsável pela vasodilatação e, conseqüente, diminuição da pressão arterial (PA) (FISHER; HOLLENBERG, 2006; KARIM; MCCORMIC; KAPPAGODA, 2000). O mesmo resultado foi encontrado em outro estudo onde a PA foi analisada em idosos, após a ingestão de chocolate amargo (TAUBERT et al., 2003). Uma das justificativas para a redução da PA após o consumo de alimento rico em cacau é a presença de flavonóides no mesmo, principalmente flavanols, que podem melhorar a formação e biodisponibilidade do NO levando à vasodilatação (HOLLENBERG et al., 2004).

O chocolate amargo, contendo no mínimo 50% de massa de cacau, também é rico em magnésio e sua ingestão é capaz de suprir a quantidade diária deste nutriente, que possui ação antagonista ao cálcio, favorecendo o controle da PA (WAN et al., 2001). Cerca de 100g de chocolate escuro, consumido diariamente, parece reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica em torno de 5,1mmHg e 1,8mmHg, respectivamente. Essas reduções na PA correspondem à redução de eventos cardiovasculares. Importante ressaltar que estes efeitos foram observados sem nenhum efeito adverso sobre o peso corporal, o que reforça o conceito de que a inclusão desse tipo de alimento em uma dieta balanceada pode ajudar a proteger a saúde cardiovascular, sem apresentar efeitos no peso corpóreo (FRANCO et al., 2004; ALLEN et al., 2008). Entretanto, o consumo diário de 46g de chocolate escuro, após duas semanas, não mostrou alterações significativas na PA (FISHER et al., 2003). Esses estudos sugerem que a quantidade ingerida é um importante fator a ser considerado.

Um estudo envolvendo uma população de homens idosos de Zutphen, na Holanda, revelou que o consumo de cacau foi associado à diminuição da pressão arterial (BUIJSSE et al.,

2006). Além disso, uma associação entre ingestão de cacau e baixa incidência de hipertensão arterial foi observada em uma população indígena Kuna da Ilha. Os índios Kuna, em habitat natural, possuem uma incidência muito baixa de hipertensão e DCV. Porém, isso muda quando ocorre a migração para áreas urbanas, pois a PA aumenta. Essa transição acarretou mudanças culturais e diminuição do consumo de cacau, o que sugere que este consumo pode interferir na PA. Esses resultados mostram efeitos benéficos possíveis do cacau, em humanos, sobre a função endotelial, incluindo efeitos positivos sobre a dilatação do fluxo sanguíneo (MCCULLOUGH et al., 2006).

Hollenberg *et al.* (HOLLENBERG et al., 1997), realizaram um estudo comparando a dieta dos índios que viviam na Ilha com a dieta de habitação urbana dos índios que migraram para o Panamá. Os índios da Ilha relataram consumir quantidade dez vezes maior de bebidas contendo cacau, quatro vezes a quantidade de peixe e duas vezes a quantidade de frutas do que os índios urbanos. O consumo de sal, relatado pelos grupos, foi alto, fato evidenciado pela alta excreção urinária de sódio. Portanto, a ingestão de alimentos ricos em cacau, em função dos flavonóides presentes, bem como grandes quantidades de frutas e peixes foram considerados como fatores potenciais na regulação da PA (TAUBERT et al., 2003).

Grassi *et al.* (2005) analisaram um estudo que envolveu 15 adultos jovens saudáveis, com alimentação isocalórica e suplementados diariamente com 100g de chocolate negro (amargo) ou 90g de chocolate branco, o que corresponde a 500 e 0mg de polifenóis, respectivamente. Foi observado associação entre o consumo de chocolate negro e diminuição da pressão arterial sistólica, enquanto o chocolate branco não apresentou nenhum efeito (GRASSI et al., 2005). Outras evidências sobre o potencial de propriedades anti-hipertensivas de cacau advêm de um estudo intervencionista que comparou o efeito nos mesmos tipos de chocolate, em longo prazo, em pacientes com pré-hipertensão ou hipertensão arterial estágio I. Como resultado, obteve-se que pequena quantidade de chocolate amargo por dia (6g) reduziu significativamente a pressão arterial sanguínea sistólica e diastólica, sem alterações no peso. Em contrapartida, o chocolate branco não apresentou nenhuma alteração sobre a pressão sanguínea (TAUBERT et al., 2007).

Taubert *et al.* (2007) e Desch *et al.* (DESCH et al., 2010) realizaram uma meta-análise incluindo cinco e dez ensaios respectivamente, e concluíram que alimentos ricos em cacau são capazes de reduzir a PA. No estudo de Taubert *et al.*, o consumo de chocolate escuro reduziu a

pressão arterial média, sistólica, diastólica, acompanhada por melhora da disfunção endotelial (TAUBERT; ROESEN; SCHOMIG, 2007).

No estudo de Buijsse *et al.* envolvendo homens holandeses com idade entre 65 à 84 anos, a ingestão de cacau foi relacionada de forma inversa à PA, além de ter sido associada a uma diminuição do risco de morte por DCV e outras patologias (BUIJSSE *et al.*, 2006). Assim como Fraga *et al.* (2005), ao trabalharem com um grupo de indivíduos normotensos, encontrou resultados positivos com relação à suplementação de chocolate por duas semanas, como a queda da PA associada à melhora dos marcadores de estresse oxidativo (FRAGA *et al.*, 2005).

Outra meta-análise com estudos randomizados e controlados de administração de cacau, envolvendo 173 indivíduos e com duração média de duas semanas, confirmou uma redução significativa na pressão: a média das pressões sistólica e diastólica foram reduzidas em 4,7 mm Hg e 2,8 mm Hg, respectivamente (TAUBERT; ROESEN; SCHOMIG, 2007).

Estudos epidemiológicos indicam que dietas ricas em polifenóis resultam em diminuição da PA e prevenção do aumento da pressão sanguínea, que é associada a diversas patologias (SCHROETER *et al.*, 2006).

4.6 Cacau e Inflamação

A inflamação crônica é reconhecida como um mecanismo essencial na trombogênese aterosclerótica e vários marcadores inflamatórios podem interferir no risco de desenvolver DCV (RIDKER *et al.*, 2000; RIDKER *et al.*, 2002).

Evidências crescentes afirmam que o processo de inflamação é fundamental no desenvolvimento das DCV. Uma associação inversa foi observada entre o consumo de flavonóides na dieta e a proteína C reativa (PCR), que é um biomarcador de inflamação crônica, além de ser um fator de risco para a DCV (CHUN *et al.*, 2008). Os mecanismos envolvidos nos efeitos antiinflamatórios provindos de produtos de cacau vêm sendo, ultimamente, muito estudados (RAMIRO-PUIG; CASTELL, 2009; SELMI *et al.*, 2008).

A aterosclerose e a insuficiência cardíaca, assim como outros fatores de risco, como a hipertensão e a hipercolesterolemia, podem ativar diversos sistemas de enzimas pró-inflamatórias que, ao serem ativadas, produzem espécies reativas de oxigênio e outros radicais capazes de alterar a biodisponibilidade de NO, contribuindo para a disfunção endotelial (CARR; MCCALL; FREI, 2000).

A biodisponibilidade do óxido nítrico é determinada pelo tempo de síntese e conversão em metabólitos bioativos, incluindo aqueles que exercem ação deletéria, como é o caso do nitrito, nitrato, dióxido de nitrogênio, peroxinitrito, entre outros produtos. Nitrito e peroxinitrito podem exercer efeitos predominantemente negativos, como o de envolvimento na modificação do LDL colesterol, tornando-o aterogênico (RASSAF et al., 2002). Os polifenóis do cacau podem interferir diretamente no metabolismo do NO, além de eliminar os efeitos de metabólitos nocivos. O objetivo de qualquer intervenção, que pode ser nutricional, incluindo a inserção do cacau na alimentação, ou farmacológica, em relação ao metabolismo de NO, é melhorar a bioatividade deste mediador e atenuar a formação de compostos nocivos derivados. Portanto, a bioatividade do NO é fundamental para a proteção da saúde cardiovascular (SIES et al., 2005).

Dados de um estudo envolvendo humanos mostraram que a bioatividade do NO melhora notavelmente após a ingestão de polifenóis do cacau e que o endotélio vascular é um dos principais alvos desses antioxidantes polifenólicos (HEISS et al., 2003).

Evidências relatam que flavanols e procianidinas do cacau podem, em células mononucleares do sangue periférico, suprimir a produção das citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL) 1 e 2, aumentar a produção da citocina IL-4 que é antiinflamatória (MAO et al., 2000), suprimir a atividade das lipoxigenases, além de modular as concentrações do fator de crescimento transformador (TGF- β) e fator de necrose tumoral-alfa (MAO et al., 2002). As catequinas também são capazes de suprimir a produção de células endoteliais microvasculares da IL-8, um potente quimiotático na iniciação e progressão da aterosclerose (SHIN; SZUBA; ROCKSON, 2002).

Flavonóides presentes no cacau associam-se à redução da inflamação através de vários mecanismos como redução da secreção de interleucina-2 (IL-2) por células T, entre outros. Além disso, apresentam efeitos antiinflamatórios sobre a via das lipoxigenases. Essas estão envolvidas

no metabolismo do ácido araquidônico, que leva a vários mediadores inflamatórios, tais como os eicosanóides que incluem as prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, além de leucotrienos e outros (MAO et al., 2000; MAO et al., 2003; VLACHOPOULOS et al., 2007). Os polifenóis são capazes de neutralizar os radicais livres e inibir a ação da enzima lipoxigenase. O papel da enzima lipoxigenase está associado à biossíntese de leucotrienos, e a sua inibição, através dos flavonóides do cacau, sugere efeito antileucotrieno, o que indica que esses compostos têm capacidade de proteger vasos sanguíneos, ainda que antiinflamatória. Um alto nível de leucotrienos está associado ao aumento do risco de desenvolver algumas doenças, como isquemia, asma e choque (SPOKAS; ROKACH; K-WONG, 1999).

Pesquisas relataram que a ingestão de cacau por voluntários reduziu significativamente a razão entre as concentrações de metabólitos plasmáticos de leucotrienos cisteínicos e prostaciclina. Entre elas, um estudo foi realizado para examinar os efeitos do cacau/chocolate sobre a produção dos leucotrienos. Foram analisados 10 adultos saudáveis durante duas semanas. Na primeira semana, seis dos avaliados receberam uma barra de chocolate de baixa procianidina (3,3mg) e quatro, uma barra de chocolate de alta procianidina (147mg). Na segunda semana, os tratamentos foram invertidos. Após jejum noturno, o sangue desses pacientes foi colhido imediatamente, e depois, novamente, em 2 e 6 horas. Na grande maioria dos indivíduos que ingeriram a barra de chocolate com alto teor de procianidinas, houve diminuição dos leucotrienos no sangue. Portanto, esse achado reforça a atividade antioxidante de compostos fenólicos (SCHRAMM et al., 2001).

Um estudo comparando pacientes que comeram chocolate escuro com aqueles que não comem chocolate revelou que a concentração sérica de PCR apresentou valores significativamente menores no subgrupo que consumiu até uma porção (cerca de 20g de cacau) a cada três dias (DI GIUSEPPE et al., 2008).

4.7 Limitações do Consumo de Cacau

Produtos de cacau são ricos em flavanols, porém, como qualquer outro flavonóide contido em alguns alimentos, podem ser influenciados por certos procedimentos na pós colheita e na

fabricação e podem influenciar o conteúdo de teor de flavonóide presente e, consequentemente, sua atividade antioxidante (COHEN; TOWNSEND, 2007).

Durante o processo de transformação, os alimentos passam por várias modificações físico-químicas, benéficas ou não à manutenção de nutrientes. Dentro deste contexto, é importante ressaltar o fato de que o processamento das sementes de cacau é capaz de afetar a quantidade de flavonóides presentes e, consequentemente, suas propriedades antioxidantes. Quanto mais processado o chocolate, mais os flavonóides, juntamente com seus benefícios para a saúde humana, são perdidos. Durante o processamento, quando o calor e alcalinização são reduzidos, acontece a preservação de aproximadamente 70 a 95% dos níveis de flavonóides no chocolate. Já no processo tradicional são conservados somente 50 a 75% do total de flavonóides do cacau (ENGLER; ENGLER, 2004).

Estudos apresentam contradições com relação à quantidade de polifenóis e flavonóides existentes no cacau brasileiro e estrangeiro. Uma pesquisa observou que o cacau estrangeiro apresentou maior quantidade destes antioxidantes, principalmente aqueles vindos da África, que, atualmente, tem a maior produção de cacau no mundo (PIMENTEL, 2007). Entretanto, Natsume *et al.* (2000) avaliou amostras de cacau do Equador, Venezuela, Gana, Colômbia, Costa do Marfim e Brasil, e constatou que o cacau brasileiro apresentava a maior percentagem de polifenóis e maior concentração de epicatequina em comparação com os outros lugares (NATSUME *et al.*, 2000).

A maioria dos estudos realizados que resultaram em um efeito contra o risco cardiovascular utilizou chocolates com, no mínimo, 50% do cacau, o que, infelizmente, no Brasil ainda é pouco comercializado. Porém, tendo em vista as propriedades benéficas do cacau, as indústrias brasileiras estão investindo na comercialização de barras de chocolate amargo com 70% de cacau, e essas são recomendadas para prevenção ou tratamento das DCV (RODRIGUES, 2007).

Existe, também, certa contradição quanto à caracterização dos flavonóides. Enquanto Miller *et al.* (2006) revelaram que estes antioxidantes tendem a ser hidrofílicos e, portanto, a se localizarem na porção desengordurada da amostra, Auger *et al.* (2004) classificaram os flavonóides como antioxidantes lipofílicos devido a sua localização na superfície polar da

bicamada lipídica da membrana celular, afirmando haver uma interação entre os flavonóides e a gordura (MILLER et al, 2006; AUGER et al., 2004).

O cacau em pó é uma fonte rica em fibras (26-40%), proteínas (15-20%), carboidratos (cerca de 15%) e lipídios (10-24%, a maioria, 10-12%), e contém sais minerais, como cálcio, magnésio, potássio e outros, além de vitaminas A, E, B e ácido fólico. Ao ser misturado e/ou preparado juntamente com outros ingredientes, essa composição, na maioria das vezes, sofre alterações significativas (RAMIRO-PUIG; CASTELL, 2009).

Atualmente, diversos produtos processados de cacau estão disponíveis no mercado. Entre eles está o chocolate escuro, que contém a maior concentração de cacau; o chocolate ao leite, com menor quantidade de cacau; e o chocolate branco, que não possui cacau na sua composição. De acordo com essa ampla distinção, os benefícios da saúde, atribuídos ao chocolate referem-se quase que exclusivamente a sua cor escura, seu gosto amargo, ou seja, produtos com 60% de teor de cacau para mais. Quanto mais escuro o chocolate, maior é a probabilidade de oferecer benefícios à saúde. Apesar desses inúmeros benefícios do consumo de alimentos, ricos em cacau, é importante reconhecer que nem todos os chocolates são iguais em termos de flavonóides, pois a sua quantidade depende do teor de cacau existente. O chocolate alcoolizado, por exemplo, praticamente não contém flavonóides (KEEN, 2001).

Os polifenóis do cacau estão presentes nos seus grãos e não no leite, no creme, no açúcar e em outros ingredientes. Além disso, o chocolate ao leite é frequentemente preparado com produtos que diluem a concentração de cacau, como o leite integral e o açúcar, os quais minimizam a atividade antioxidante - por serem pobres em flavonóides - e adicionam gorduras e calorias (LIPPI et al., 2009). Por essa razão, esse tipo de chocolate quando consumido diariamente, em grandes quantidades, pode causar aumento do peso corpóreo, o que leva à obesidade, hipercolesterolemia e outras disfunções (MURSU et al., 2004).

Pesquisadores do Instituto Nacional de Pesquisa de Alimentos e Nutrição, em Roma, defendem a idéia de que o leite pode interferir diretamente na absorção de flavonóides do chocolate (DENOON, 2003).

Um estudo publicado na revista Nature, comparando o chocolate escuro com o ao leite, demonstrou que 100g de chocolate escuro resultou em um aumento na capacidade antioxidante

total; em contrapartida, essa função antioxidante foi reduzida, quando consumido o chocolate ao leite. Outro dado revelado foi que a absorção da epicatequina de chocolate foi significativamente menor quando consumida com leite. Uma justificativa para esse ocorrido é o fato de que as proteínas do leite se ligam aos polifenóis do cacau, impedindo sua absorção no trato gastrointestinal (SERAFINI et al, 2003).

5. CONCLUSÃO

A partir desta revisão bibliográfica foi possível concluir que a inclusão de cacau na dieta constitui uma modificação de fácil aderência e pode ser uma abordagem promissora para a redução do risco de eventos cardiovasculares. Nos últimos anos houve um aumento crescente nas pesquisas envolvendo o conceito de que dietas ricas em alimentos antioxidantes atuam na promoção da saúde, retardando o aparecimento de diversas doenças, principalmente no que diz respeito à saúde cardiovascular.

A propriedade antioxidante do cacau está relacionada à presença de flavonóides na sua composição, predominantemente flavanols ou flavan-3-ols, que são responsáveis pelos efeitos cardioprotetores. Tal fato é comprovado através de diversos estudos que revelam que os flavanols do cacau aumentam a biodisponibilidade de óxido nítrico, fundamental para a proteção do sistema cardiovascular. Esta ação promove a vasodilatação, diminui a reatividade plaquetária e diminui a pressão arterial, assim como os níveis de LDL colesterol, evitando sua oxidação e aumenta os níveis de HDL colesterol no sangue.

O chocolate escuro (70% ou mais de cacau), dentre os tipos de chocolate existentes, é o mais rico em flavonóides por apresentar maior quantidade de cacau na sua composição. No entanto, algumas questões importantes permanecem, ainda, sem justificativas, como a quantidade necessária recomendada para obter benefícios à saúde. Torna-se necessário conhecer a quantidade de flavonóides presentes nos alimentos que garantam os efeitos antioxidantes. Para saber o teor de flavonóides é necessário ter conhecimento preciso do grão de cacau, desde sua colheita até a chegada à indústria de beneficiamento, visto que algumas técnicas de colheita e algumas maneiras de processamento podem diminuir o teor de antioxidantes. Há estudos que apontam, ainda, que o solo onde foi plantado o cacaueiro é capaz de interferir na quantidade de flavonóides.

Para obter respostas a estes questionamentos será necessária a realização de mais pesquisas para obter resultados mais esclarecedores sobre as quantidades de flavonóides no cacau e sua utilização na cardioproteção.

REFERÊNCIAS

- VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO. 2010. Disponível em: <http://www.anad.org.br/profissionais/images/VI_Diretrizes_Bras_Hipertens_RDHA_6485.pdf>. Acesso em: 28 de jul. de 2011.
- ALLEN, Robin R. et al. Daily consumption of a dark chocolate containing flavonols and added sterol esters affects cardiovascular risk factors in a normotensive population with elevated cholesterol. **Journal of Nutrition**. Urbana, v.138, p. 725–731, 2008.
- AMAGANIJAN, D., BATLOUNI, M. Impacto dos fatores de risco tradicionais. **Revista Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**. São Paulo, v. 10, p. 686-93, 2000.
- ANDRADE, D. R. et al. Os radicais livres de oxigênio e as doenças pulmonares. **Revista Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 31, n. 1, 2005.
- ANJO, Douglas Faria Corrêa. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**. Rio de Janeiro, v. 3, n. 2, p. 145-154, 2004.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 1999. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 18 ago. 2011.
- ARAÚJO, Paulo Webster Bezerra de, et al. Flavonóides e Hipertensão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 188-189, 2005.
- ARTEEL, Gavin. E., SIES, Helmut. Protection against peroxynitrite by cocoa polyphenol oligomers. **FEBS Letters**. Germany, v. 462, p. 167-170, 1999.
- ARTS, Ilja CW, HOLLMAN, Peter CH. Polyphenols and disease risk in epidemiological studies. **American Journal of Clinical Nutrition**. Netherlands, v. 81, n. 1, p. S317–25, 2005.
- AUGER, Cyril et al. Catechins and Procyanidins in Mediterranean Diets. **Food Research International**. Ottawa, v. 37, n. 3, p. 233-245, 2004.
- AUGUSTO, Ohara. Radicais Livres: Bons, maus e naturais, **Oficina de Textos**. São Paulo, 2006.
- BEARDEN M.M. et al. Potential cardiovascular health benefits of procyanidins present in chocolate and cocoa. In: Parliment TH, Ho C-T, Schieberle P, eds. Caffeinated beverages: health benefits, physiological effects, and chemistry. **American Chemical Society**. Washington, p. 177–186, 2000.
- BECKER, B. et al. Endothelial function and hemostasis. **Clinical Research in Cardiology**, v. 89, n. 3, p. 160–7, 2000.
- BEECHER, Gary R. Overview of Dietary Flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. **American Society for Nutritional Sciences**, v. 22, p. 3248S-54, 2003.

BLACHE, Denis, et al. (+)-Catechininhibits platelet hyperactivity induced by an acute iron load in vivo. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 33, n. 12, p. 1670–1680, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Alimentação e Nutrição**. Brasília, 2003. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao/documentos/pnan.pdf>>. Acesso em: 14 agosto 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Diretrizes e recomendações para o cuidado integral de doenças crônicas não-transmissíveis: promoção da saúde, vigilância, prevenção e assistência** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância à Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, p. 72 p, 2008 – (Série B. Textos Básicos de Atenção à Saúde) (Série Pactos pela Saúde, v. 8, 2006).

_____. Ministério da Saúde. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil**. Brasília, 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/plano_dcnt_072011.pdf>. Acesso em: 08 de agosto de 2011.

_____. Ministério da Saúde. **Pratique Saúde e Viva Bem**. Saúde, Brasil. Brasil, n. 115, p. 4 e 5, 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/saude-brasil_112005.pdf>. Acesso em: 09 de agosto de 2011.

BRAUNWALD, Eugene M.D. Heart disease: A textbook of cardiovascular. **Medicine**. v. 33, n. 7, p. 1066-1086, 2001.

BRAVO, Laura. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. **Nutrition Reviews**, v. 56, n. 11, p. 317–333, 1998.

BREVETTI, Gregorio et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. **Circulation**. Italy, v. 108, p. 2093–8, 2003.

BRICARELLO, Liliana. Atualização em dislipidemias – IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Revista Nutrição Profissional**. São Paulo, v. 13, n. 13, p. 12-17, mai./jun. 2007

BUIJSSE, Brian et al. Cocoa intake, blood pressure, and cardiovascular mortality: the Zutphen Elderly Study. **American Medical Association**. Estados Unidos, v. 166, p. 411–417, 2006.

CAMPOS, C.T.; BENEDET, H.D. Aceitabilidade de bombons adicionados de proteína de soja. **Bol. SCTBA**, v.28, n.2, p.113-119, 1994.

CARAMORI, Paulo Ricardo Avancini; ZAGO, Alcides José. Disfunção endotelial e doença arterial coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 75, n. 2, p. 163-172. 2000.

CARR, Anitra C.; MCCALL, Mark R.; FREI, Balz. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. Estados Unidos, v. 20, p.1716–23, 2000.

CASTRO, Luiza Carla Vidigal et al. Nutrição e doenças cardiovasculares: marcadores de risco em adultos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 17, n. 3, p. 369-377, 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Disease a conditions. **Heart disease**. 2011. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/heartdisease/>>. Acesso em: 03 agost. 2011.

CEPLAC. **Comissão Executiva do Plano de Lavoura Cacaueira**. Disponível em: <http://www.ceplac.gov.br/radar/radar_cacau.htm>. Acesso em: 23 agosto 2011.

_____. **Comissão Executiva do Plano de Lavoura Cacaueira**. 2005. Disponível em: <http://www.ceplac.gov.br/radar/mercado_cacau.htm>. Acesso em: 23 agosto 2011.

CERQUEIRA, Fernanda Menezes; MEDEIROS, Marisa Helena Gennari; AUGUSTO, Ohara. Antioxidantes dietéticos: Controvérsias e Perspectivas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 441-449, 2007.

CHUN, Ock Kyoung et al. Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. **Journal of Nutrition**. Korea, v. 138, p. 753–760, 2008.

COHEN, Debbie L.; TOWNSEND Raymond R. Cocoa Ingestion and Hypertension—Another Cup Please?. **The Journal of Clinical Hypertension**. Estados Unidos, v. 9, n. 8, 2007.

CORTI, Roberto et al. Cocoa and cardiovascular health. **Journal of the American Heart Association**. Estados Unidos, v. 119, p. 1433-1441, 2009.

COSTA, Rosana Perim et al. Óleo de peixe, fitosteróis, soja e antioxidantes: impactos nos lipídios e aterosclerose. Revista Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. São Paulo, v. 10, n. 6, p. 819-32, 2000.

CROZIER, A; JAGANATH, I.B; CLIFFORD, M.N. Phenols, polyphenols and tannins: an overview. In: MN, Clifford CA, Ashihara H, editors. Plant Secondary Metabolites-Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. **Blackwell Publishing Ltd**. Oxford, p. 1–24, 2006.

DATASUS. Ministério da Saúde. **Indicadores e dados básicos – IBD- Brasil**. 2005. Disponível em: <<http://www.tabnet.datasus.gov.br/>>. Acesso em: 12 agosto 2011.

DENOON, D. Dark chocolate is healthy chocolate. **WebMD Medical News**, August 27, 2003. Disponível em: <<http://www.ClevelandClinic.org/heart-center/pub/guide/prevention/nutrition>>. Acesso em 20 de jul. 2011.

DESCH, Steffen et al. Effect of cocoa products on blood pressure: systematic review and meta-analysis. **American Journal of Hypertension**. Estados Unidos, v. 23, n. 1, p. 97-103, 2010.

DI GIUSEPPE, Romina et al. Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy Italian population. **Journal of Nutrition**. Italy, v. 138, p. 1939–1945, 2008.

DILLINGER, Teresa L. et al. Food of the gods: cure for humanity? A cultural history of the medicinal and ritual use of chocolate. **Journal of Nutrition**. Estados Unidos, v. 130, p. 2057S–2072S, 2000.

DING, Eric L. et al. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. **Nutrition & Metabolism**. Estados Unidos, v. 3, p. 2, 2006.

DINIZ-SANTOS, Daniel Rui; ANDRADE, Gabriela Chagas Freitas de Andrade. A homocisteína como fator de risco para aterosclerose. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 4, n. 2, p. 158-166, mai./ago. 2005.

EMBRAPA. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Disponível em: <http://www.cpatc.embrapa.br/publicacoes_2004/doc-72.pdf>. Acesso em: 04 set. 2011.

ENGLER, Mary B.; ENGLER, Margherite M. The vasculoprotective effects of flavonoid-rich cocoa and chocolate. **Nutrition Research**. New York, v.24, p. 695-706, 2004.

ENGLER Mary B. et al. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. **Journal of the American College of Nutrition**. Estados Unidos, v. 23, n. 3, p. 197-204, 2004.

ERDMAN, J.W. et al. Flavonoids and heart health: Proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop, May 31-June 1, 2005, Washington, DC. **Journal of Nutrition**, v. 137, p. 718S–37S, 2007.

ERLEHMAN, A.G. et al. The interaction of flavonoids with membranes: potential determinant of flavonoid antioxidant effects. **Free Radical Research**. Estados Unidos, v. 38, p. 1311–1320, 2004.

FISCHER, Naomi D.L.; HOLLENBERG, Norman K.: Aging and vascular responses to flavanol-rich cocoa. **Journal of Hypertension**. Estados Unidos, v. 24, n. 8, p.1575-1580, 2006.

FISCHER Naomi D.L. et al. Flavonol rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. **Journal of Hypertension**. Estados Unidos, v. 21, n. 12, p. 2281–2286, 2003.

FLAMMER, Andreas J. et al. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. **Circulation**. Texas, v. 116, p. 2376–2382, 2007.

FRAGA, Cesar G. Plant polyphenols: how to translate their in vitro antioxidant actions to in vivo conditions. **IUBMB Life**, v.59, p. 308–315, 2007.

- FRAGA, César G. et al. Regular consumption of a flavanol-rich chocolate can improve oxidant stress in young soccer players. **Clinical and Developmental Immunology**. Estados Unidos, v. 12, n. 1, p. 11–17, 2005.
- FRANCO, Oscar H. et al. The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. **BMJ**, v. 329, p. 1447–1450, 2004.
- FREEDMAN, J.E., et al. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. **Circulation**, v. 103, p. 2792–8, 2001.
- GELETTI, Y.V. et al. The determination of total concentration and activity of antioxidants in foodstuffs. **Russian Journal of Bioorganic Chemistry**. Moscow, v. 28, n. 6, p. 501-514, 2002.
- GRASSI, Davide et al. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. **American Journal of Clinical Nutrition**. Estados Unidos, v. 81, p. 611–614, 2005.
- GUTIÉRREZ, J. R. V. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. **Revista Cubana Med militar**, v. 31, n. 2, p. 126-33, 2002.
- HALLIWELL, Barry; GUTTERIDGE, John. M. C.; **Free Radicals in Biology and Medicine**, 4thed.; Oxford University Press: Oxford, 2007.
- HAMMERSTONE, John F.; LAZARUS, Sheryl A.; SCHMITZ, Harold H. Procyanidin content and variation in some commonly consumed foods. **Journal of Nutrition**, v. 130, p. 2086S–2092S, 2000.
- HEIM, K.E.; TAGLIAFERRO, A.R.; BOBILYA, D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. **Journal of Nutrition Biochemistry**, Stonehama, v. 13, p. 572-584, 2002.
- HEISS, Christian, et al. Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols. **American Medical Association**. Estados Unidos, v. 290, n. 8, p. 1030–1031, 2003.
- HENDERSON, John S. et al. Chemical and archaeological evidence for the earliest cacao beverages. **Proceeding of the National Academy Sciences**. Estados Unidos, v. 104, p. 18937–18940, 2007.
- HENNIG, Bernhard; OESTERLING, Elizabeth, TOBOREK, Michael. Environmental toxicity, nutrition, and gene interactions in the development of atherosclerosis. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**. Estados Unidos, v. 17, n. 2, p. 162–169, 2007.
- HEPTINSTALL S. et al. Cocoa flavanols and platelet and leukocyte function: recent in vitro and ex vivo studies in healthy adults. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 47, p. S197–S205, 2006.

HERMANN, F. et al. Dark chocolate improves endothelial and platelet function. **Heart**, v. 92, p. 119–120, 2006.

HOLLENBERG, Norman K. et al. Aging, acculturation, salt intake and hypertension in the Kuna of Panama. **Hypertension**. Panama, v. 29, p. 171–176, 1997.

_____. Cocoa, flavanols and cardiovascular risk. **Journal of Cardiology**. Boston, v. 11, n. 5, p. 379–386, 2004.

HONG, J. et al. Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase- and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues. **Biochemical Pharmacology**, v. 62, p. 1175–83, 2001.

HURST, W.J. et al. Cacao usage by the earliest Maya civilization. **Nature**, v. 418, p. 289–290, 2002.

HUXLEY RR; NEIL, Haw. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. **European Journal of Clinical Nutrition**. Australia, v. 57, p. 904–8, 2003.

KARIM Malina, MC CORMICK Kellie, KAPPAGODA C.Tissa. Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation. **American Society for Nutritional Sciences**. Estados Unidos, v.130, p. 2105S–2108S, 2000.

KEEN, Carl L. Chocolate: food as medicine / medicine as food. **Journal of the American College of Nutrition**, New York, v. 20, n. 5, p. 436S–439S, 2001.

_____. Cocoa antioxidants and cardiovascular health. **American Journal Clinical Nutrition**, Estados Unidos, v. 81, n.1, p. 298–303, 2005.

KENNEDY, E. T. Evidence for nutritional benefits in prolonging wellness. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 2, 2006.

KNEKT, Paul et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. **American Journal of Clinical Nutrition**. Estados Unidos, v. 76, p. 560–8, 2002.

KNOOPS, Kim T.B. et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. **JAMA**, v. 292, p. 1433–1439, 2004.

KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 16, n. 4, 2003.

KRIS-ETHERTON, P.M. et al. Bioactive compounds in nutrition and health-research methodologies for establishing biological function: the antioxidant and anti-inflammatory effects of flavonoids on atherosclerosis. **Annual Review of Nutrition**. Pennsylvania, v. 24, p. 511–38, 2004.

LAMUELA-RAVENTÓS, Rosa M., ANDRÉS-LACUEVA Cristina. More antioxidants in cocoa. **Journal of Nutrition**. Spain, v. 131, p. 834-5, 2001.

LEE K.W. et al Cocoa has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. South Korea, v. 51, p. 7292–5, 2003.

LEE, S.Y. et al. The reaction of flavanols with nitrous acid protects against N-nitrosamine formation and leads to the formation of nitroso derivatives which inhibit cancer cell growth. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 40, p. 323–334, 2006.

LIBBY, Peter. Molecular basis of the acute coronary syndromes. **Circulation**. Boston, v. 91, p. 2844–50, 1995.

LICHTENSTEIN, Alice H. et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations Revision. **Circulation**, v.26, p. 2186–2191, 2006.

LIPPI, Giuseppe et al. Dark chocolate: consumption for pleasure or therapy? **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 28, n. 4, p. 482–488, 2009.

LOLITO, Silvina B. et al. Influence of oligomer chain length on the antioxidant activity of procyanidins. **Biochem Biophys Res Commun**, v.276, p. 945–51, 2000.

MACKENZIE, Geraldo G. et al. Epicatechin, catechin, and dimeric procyanidins inhibit PMA-induced NF-kappaB activation at multiple steps in Jurkat T cells **The FASEB Journal**. Estados Unidos, v. 18, p. 167–169, 2004.

MALTA, Deborah Carvalho et al. Doenças crônicas não-transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006 in Saúde Brasil 2008. **Ministério da Saúde**, Brasília. Pág 337-362, 2009.

MAMEDE, Maria Eugênia de Oliveira; PASTORE, Gláucia Maria. Compostos fenólicos do vinho: estrutura e ação antioxidante. **Boletim do CEPPA**. Curitiba, v.22, n.2, p.199-424, jul./dez., 2004.

MANACH, Claudine et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. **American Journal of Clinical Nutrition**. Estados Unidos, v. 81, p. 230S–42S, 2005.

MAO, Tin K. et al. Cocoa flavonols and procyanidins promote transforming growth factor-beta1 homeostasis in peripheral blood mononuclear cells. **Experimental Biology and Medicine**, v. 228, p. 93–99, 2003.

_____. Modulation of TNF- α secretion in peripheral blood mononuclear cells by cocoa flavanols and procyanidins. **Clinical and Developmental Immunology**. Estados Unidos, v. 9, n. 3, p. 135–41, 2002.

_____. The effect of cocoa procyanidins on the transcription and secretion of interleukin-1 β in peripheral blood mononuclear cells. **Journal of Nutrition**. Estados Unidos, v. 66, p. 1377–86, 2000.

MARIM, Luciana de Moraes; NAVARRO, Francisco. Avaliação do risco cardiovascular na obesidade e diretrizes específicas de prevenção através da dieta e mudanças no estilo de vida. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**. São Paulo, v. 1, n. 4, p. 77-93, jul./ago. 2007.

MATHUR Surekha et al. Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans. **Journal of Nutrition**. Estados Unidos, v. 132, p.3663–3667, 2002.

MC CULLOUGH, Marjorie L. et al. Hypertension, the Kuna, and the epidemiology of flavanols. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. Boston, v. 47, p. S103–109, discussion 19–21, 2006.

MIDDLETON, Elliott Jr; KANDASWAMI, Chithan, THEOHARIDES, Theoharis C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. **Pharmacological Reviews**. Boston, v. 52, p. 673–751, 2000.

MILLER, K.B. et al. Antioxidant activity and polyphenol and procyanidin contents of selected commercially available cocoa-containnig and chocolate products in the United States. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. Easton, v. 54, p. 4062-68, 2006.

MULLEN, William et al. Milk decreases urinary excretion but not plasma pharmacokinetics of cocoa flavan-3-ol metabolites in humans. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, p. 1784–1791, 2009.

MURPHY, Karen J. et al. Dietary flavanols and procyanidin oligomer from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. **American Journal of Clinical Nutrition**. Australia, v. 77, n. 6, p. 1466-1473, 2003.

MURSU Jaakko et al Dark chocolate consumption increases HDL cholesterol concentration and chocolate fatty acids may inhibit lipid peroxidation in healthy humans. **Free Radical Biology and Medicine**. Finland, v. 37, n. 9, p. 1351–1359, 2004.

NAKAYAMA, L. et al. Contribuição ao estudo anatômico da folha e do caule do cacaueiro - *Theobroma cacao* L. **Scientia Agricola**. Piracicaba, v. 53, n. 1, 1996.

NEUMANN, África Isabel Cruz Perez et al. Padrões alimentares associados a fatores de risco para doenças cardiovasculares entre residentes de um município brasileiro. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 22, n. 5, p. 329-39. 2007.

OLIVEIRA, Aline Cabral et al. Fontes vegetais naturais de antioxidantes. **Química Nova**. São Paulo, v. 32, n. 3, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Preventing Chronic Diseases a vital investments**. Geneva, p. 182, 2005.

OSAKABE Naomi et al. Daily cocoa intake reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers. **Free Radical Research**. Japan, v. 34, n. 1, p.93–9, 2001.

OSTERUD B. A global view on the role of monocytes and platelets in atherogenesis. **Thrombosis Research**, v. 85, n. 1, p. 1–22, 1997.

OTEIZA Patricia I. et al. Flavonoid-membrane interactions: a protective role of flavonoids at the membrane surface? **Clinical & Developmental Immunology**. Estados Unidos, v. 12, p. 19–25, 2005.

PANNALA Ananth Sekher et al. Flavonoid B-ring chemistry and antioxidant activity: fast reaction kinetics. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. Toronto, v. 282, n. 5, p.1161–8, 2001.

PEARSON, Debra et al. Flavanols and platelet reactivity. **Clinical & Developmental Immunology**. Estados Unidos, v. 12, p. 1–9, 2005.

_____. The effects of flavanol-rich cocoa and aspirin on ex vivo platelet function. **Thrombosis Research**. Estados Unidos, v. 106, p. 191–197, 2002.

PETERSON, J.; DWYER, J. Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. **Nutrition Research**, New York, v.18, n. 12, p. 1995–2018, 1998.

PIMENTAL, Fernanda Araújo. **Avaliação do Poder Antioxidante do Chocolate Amargo - Um comparativo com o vinho tinto**. 2007. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Programa de Pós Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

PORTAL DA SAÚDE. Ministério da Saúde. **Vigilância das Doenças Crônicas Não Transmissíveis**. Brasil, 2011. Disponível em:
<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31877&janela=1>. Acesso em: 20 de jul. 2011.

RAMIRO-PUIG, Emma; CASTELL, Margarida. Cocoa: antioxidant and immunomodulator. **British Journal of Nutrition**. Spain, v.101, p. 931–940, 2009.

RASSAF, Tienush et al. Plasma nitrosothiols contribute to the systemic vasodilator effects of intravenously applied NO: experimental and clinical study on the fate of NO in human blood. **Circulation Research**. Germany, v.91, p. 470–7, 2002.

REIN, Dietrich et al. Cocoa and wine polyphenols modulate platelet activation and function. **Journal of Nutrition**. Estados Unidos, v. 130, p. 2120S–2126S, 2000a.

_____. Cocoa inhibits platelet activation and function. **American Journal of Clinical Nutrition**. Estados Unidos, v. 72, n. 1, p. 30-35, 2000b.

RENAUD, S; DE LORGERIL, M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. **The Lancet**, v. 339, p. 1523–6, 1992.

RIDKER, Paul M. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. **New England Journal of Medicine**. England, v. 347, p. 1557–1565, 2002

_____. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **New England Journal of Medicine**. Inglaterra, v. 342, p. 836–843, 2000.

RIOS, Laurent Y. et al. Cocoa procyanidins are stable during gastric transit in humans. **American Journal of Clinical Nutrition**. France, v. 76, n. 5, p. 1106–1110, 2002.

RIQUE, Ana Beatriz Ribeiro; SOARES, Eliane de Abreu; MEIRELLES, Claudia de Mello. Nutrição na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 6, p. 244-54, Nov./dez. 2002.

RODRIGUES, Úrsula T.F.M. Revisão sistemática sobre a ação do chocolate, chá, vinho tinto e café na saúde cardiovascular. Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**. São Paulo, v.1, n.2, p. 36-46, 2007. Disponível em: <<http://www.ibpexfex.com.br>>. Acesso em: 22 de jul. 2011.

ROSÁRIO, Tânia Maria et al. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 93, n. 6, p. 672-678, 2009.

ROSAMON, Weyne et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2007. American Heart Association Statistical Update. **Circulation**. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/115/5/e69.full>>. Acesso em: 18 de agost. 2011.

ROSS, Russell. Atherosclerosis: an inflammatory disease. Review. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 2, p. 115–26, 1999.

SANBONGI, Chiaki et al., Antioxidative polyphenols isolated from *Theobroma cacao*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 46, p. 454–7, 1998.

SCALBERT Augustin et al. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. France, v. 45, p. 287–306, 2005.

SCALBERT, Augustin; WILLIAMSON, G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. **Journal of Nutrition**. Bethesda, v. 130, p. 2073S-2085S, 2000.

SCHEWE Tankred et al. Polyphenols of cocoa: inhibition of mammalian 15- lipoxygenase. **Biological Chemistry**, v. 382, n. 12, p. 1687–1696, 2001.

SCHRAMM, Derek D. et al. Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. **American Journal Clinical of Nutrition**, v. 73, p. 36–40, 2001.

SCHROETER Hagen et al. (–)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. **Proceeding of the National Academy of Sciences**. Estados Unidos, v. 103, p. 1024–29, 2006.

SELMI, Carlo et al. Chocolate at heart: the anti-inflammatory impact of cocoa flavanols. **Molecular Nutrition & Food Research**. Estados Unidos, v. 52, p. 1340-48, 2008.

_____. The Anti-inflammatory Properties of Cocoa Flavonols. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.47, n.2, p.163-171, 2006.

SERAFINI, Mauro et al. Inhibition of human LDL lipid peroxidation by phenol-rich beverages and their impact on plasma total antioxidant capacity in human. **Journal of Nutrition Biochemistry**. Stoneham, v. 11, p. 585-590, 2000.

_____. Plasma antioxidants from chocolate – dark chocolate may offer its consumers health benefits the milk variety cannot match. **Nature**, v, 424, p. 1013, 2003.

SHIN, William S.; SZUBA, Andrzej; ROCKSON, Stanley G. The role of chemokines in human cardiovascular pathology: enhanced biological insights. **Atherosclerosis**, v. 160, p. 91–102, 2002.

SIES, Helmut et al. Cocoa polyphenols and inflammatory mediators. **American Journal of Clinical Nutrition**. Germany, v. 81, n. 1, p. 304S-312S, 2005.

SILVA, B.C.G. Alimentos funcionais em cardiologia. In Farret JF. **Nutrição e doenças cardiovasculares: Prevenção primária e secundária**, São Paulo, Ed. Atheneu, p. 155-166, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atlas corações do Brasil. Dados nacionais. 2008. Disponibilidade em:
<<http://prevencao.cardiol.br/campanhas/coracoesdobrasil/atlas/default.asp>>. Acesso em: 16 agost. 2011.

SPOKAS, Eric G.; ROCKACK, Joshua; K-WONG, Patricia Y. Leukotrienes, lipoxins, and hydroxyeicosatetraenoic acids. **Methods in Molecular Biology**. v.120, p. 213–47, 1999.

SUWAIDI, Jassim Al et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. **Circulation**, v. 101, p. 948–54, 2000.

TACHIBANA Hirofumi et al. A receptor for green tea polyphenol EGCG. **Nature Structural & Molecular Biology**. Estados Unidos, v. 11, p. 380-81, 2004.

TAUBERT, Dirk et al. Chocolate and blood pressure in elderly individuals with isolated systolic hypertension. **JAMA**. Estados Unidos, v. 290, n. 8, p. 1029-1030, 2003.

TAUBERT, Dirk; ROESEN, Renate; SCHOMIG, Edgar. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure: a meta-analysis. **American Medical Association**. Estados Unidos, v. 167, p. 626-634, 2007.

TOSCANO, C. M. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. **Ciência & Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 9, n. 4, 2004.

VALENZUELA, A.B. El chocolate, un placer saludable. **Revista Chilena de Nutricion**. Santiago, v. 34, n. 3, 2007.

VINSON, Joe A.; PROCH, John; BOSE, Pratima. Determination of quantity and quality of polyphenol antioxidants in foods and beverages. **Methods in Enzymology**, v. 335, p. 103–114, 2001.

VINSON, Joe A. et al. Chocolate is a powerful ex vivo and in vivo antioxidant, an anti-atherosclerotic agent in an animal model, and significant contributor to antioxidants in European and American diets. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Scranton, v. 56, p. 8071-76, 2006.

VIRGILI, F. et al. Plant phenols and cardiovascular disease: antioxidants and cell modulators. In: Krämer K, Hoppe PP, Packer L, eds. **Nutraceuticals in health and disease prevention**. New York, p. 187–215, 2001.

VITA, Joseph A.; KEANEY, John F. Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? **Circulation**. Boston, v. 106, p. 640–2, 2002.

VLACHOPOULOS Charalambos et al. Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals. **American Journal of Hypertension**. Greece, v. 18, n. 6, p. 785–791, 2005.

_____. Relation of habitual cocoa consumption to aortic stiffness and wave reflections, and to central hemodynamics in healthy individuals. **American Journal of Cardiology**. Greece, v. 99, n. 10, p.1473-1475, 2007.

WAN Ying et al. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. **American Journal of Clinical Nutrition**. Scranton, v. 74, n. 5, p. 596–602, 2001.

WANG-POLAGRUTO Janice F. et al. Chronic consumption of flavanol-rich cocoa improves endothelial function and decreases vascular cell adhesion molecule in hypercholesterolemic postmenopausal women. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 47, p. S177-S186, 2006.

WHELTON, Paul K. et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. **JAMA**. Estados Unidos, v. 288, n.15, p.1882-1888, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cardiovascular disease. 2011. Disponível em: <http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/en/>. Acesso em: 12 agost. 2011.

YESILBURSA, D. et al. Lipid Peroxides in obese patients and effects of weight loss with Orlistat on lipid peroxide levels. **International Journal of Obesity**. Estados Unidos, v. 29, p. 142-5, 2005.

ZIMMERMANN, Alice Mesquita; KIRSTEN, Vanessa Ramos. Alimentos com função antioxidante em doenças crônicas: uma abordagem clínica. **Ciências da Saúde**. Santa Maria, v. 9, n.1, p. 51-68, 2008.

ZHAO, Kaicun et al. DNA damage by nitrite and peroxynitrite: protection by dietary phenols. **Methods in Enzymology**, v. 335, p. 296–307, 2001.
