

Efeitos dos flavonoides do cacau na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares: uma revisão de literatura

Flavonoids and cardiovascular diseases Effects of cocoa flavonoids on prevention and treatment of cardiovascular diseases: A literature review

Karolina PAZZINATO¹  0000-0003-3914-5330

Camila Kellen de Souza CARDOSO¹  0000-0002-1246-5572

RESUMO

O objetivo deste estudo foi revisar na literatura científica os efeitos dos flavonoides do cacau na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares. Foi realizada uma busca sistematizada nas bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *Trip Data Base*, incluindo ensaios clínicos que tiveram intervenção com flavonoides do cacau, em adultos e idosos, realizados entre os anos de 2008 e 2018. Os descritores em saúde utilizados para a pesquisa foram: “*flavonoids*”, “*cocoa*”, “*dark chocolate*” e/ou “*cardiovascular diseases*”. Após análise de doze ensaios clínicos, foi observado melhora nos parâmetros antropométricos e de perfil glicêmico; redução de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade, triglicérides, pressão arterial e de pulso; bem como aumento das lipoproteínas de alta densidade. Além disso, houve diminuição de marcadores inflamatórios, de adesão celular, de estresse oxidativo, do índice de amplificação, da velocidade da onda de pulso

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Curso de Nutrição. Av. Universitária, 1440, Setor Universitário, 74605-010, Goiânia, GO, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: E-mail: <camilacardoso_nut@hotmail.com>.

Artigo elaborado a partir da monografia de K PAZZINATO, intitulada “Efeitos dos flavonoides do cacau na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares: uma revisão de literatura”. Pontifícia Universidade Católica de Goiás; 2018.

Como citar este artigo/How to cite this article

Pazzinato K, Cardoso CKS. Efeitos dos flavonoides do cacau na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares: uma revisão de literatura. *Rev Ciênc Med.* 2019;28(2):85-98. <http://dx.doi.org/10.24220/2318-0897v28n2a4457>



e da endotelina-1; assim como aumento da dilatação fluxo-mediada, do diâmetro da artéria braquial e do fluxo sanguíneo. Os dados encontrados suportam as alegações de que há efeito benéfico do consumo de flavonoides do cacau sobre a prevenção e o tratamento de doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Cacau. Doenças cardiovasculares. Flavonoides.

ABSTRACT

The aim of this study was to review in the scientific literature the effects of cocoa flavonoids on the prevention and treatment of cardiovascular diseases. A systematic search was carried out in the PubMed, Trip Data Base and SciELO database, including clinical trials covering interventions with cocoa flavonoids, in adults and in the elderly, between the years 2008 and 2018. The health descriptors used for the survey were: "flavonoids", "cocoa", "dark chocolate" and/or "cardiovascular diseases". After reviewing 12 clinical trials, we observed improvement in the anthropometric and glycemic profile parameters; reduction in total cholesterol, low density lipoprotein, triglycerides, blood and pulse pressure; as well as increase in high density lipoprotein. Furthermore, there was a decrease in inflammatory, cell adhesion and oxidative stress markers, augmentation index, pulse wave velocity and endothelin-1; there was also an increase of flow-mediated dilation, brachial artery diameter and blood flow. The data found support the claim that there is a beneficial effect in the consumption of cocoa flavonoids on the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Keywords: Cocoa. Cardiovascular diseases. Flavonoids.

INTRODUÇÃO

As Doenças Cardiovasculares (DCV) são definidas como desordens no sistema circulatório, ou seja, aquelas que afetam o coração e os vasos sanguíneos [1,2]. Manifestam-se, principalmente, por meio da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Dislipidemias (DLP), Doença Aterosclerótica Coronariana (DAC), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC), dentre outras. Atualmente, são consideradas as principais causas de morbimortalidade em todo o mundo, sendo responsáveis por 17,7 milhões de mortes por ano e quase um terço da mortalidade total [1-3].

Dentre os principais fatores de risco para as DCV destacam-se as DLP, diabetes *Mellitus* (DM), HAS, obesidade e Síndrome Metabólica (SM), que levam à aterogênese e limitação do fluxo cardíaco. Sendo assim, por serem doenças relacionadas, principalmente, ao estilo de vida, a prevenção e o tratamento, na maioria das vezes, dá-se por meio de mudanças de hábitos alimentares e da atividade física regular [3-5]. Dentre as estratégias utilizadas na prevenção e tratamento nutricional, destacam-se a adoção da dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), Dieta do Mediterrâneo (DietMed), adequação de peso, redução do consumo de gorduras saturadas, *trans*, carboidratos refinados, sódio e álcool. Destaca-se ainda o aumento do consumo de carboidratos complexos e fibras alimentares, gorduras mono e poliinsaturadas, além do consumo de alimentos ou nutrientes funcionais [6-9].

A exemplo disso, os compostos fenólicos são nutrientes funcionais, frequentemente discutidos na literatura para a prevenção e tratamento de DCV, sendo subdivididos em ácidos fenólicos, estilbenos, lignanas e flavonoides [10]. Dentre esses, destacam-se os flavonoides com possível efeito anti-inflamatório, antiplaquetário, antitrombótico, antialérgico, cardioprotetor e antioxidante. Logo, um dos alimentos mais ricos em flavonoides é o cacau, que contém como principais substâncias os flavanóis, subclasse rica em catequinas e epicatequinas [5,10-12].

Diante disso, ensaios clínicos têm sido realizados para avaliar o potencial efeito atribuído ao cacau e seus componentes para prevenção e tratamento de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis, entre elas as DCV.

O consumo desse fruto e seus derivados com concentração aumentada desses polifenóis pode ter efeito antioxidante, anti-inflamatório e vasodilatador. Alguns dos mecanismos de ação descritos na literatura são o aumento dos níveis de óxido nítrico e a doação de elétrons aos radicais livres, interrompendo o processo oxidativo [10,12-14].

Nesse contexto, o cacau é considerado um alimento saudável e rico em flavonoides, principalmente quando consumido em forma de pó ou de chocolate amargo. Por ser altamente palatável, seu consumo poderia ser feito em adição a outras formas de prevenção e tratamento de DCV [12]. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi revisar na literatura científica os efeitos dos flavonoides do cacau na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares.

MÉTODOS

O estudo consiste numa revisão sistemática da literatura científica, com pesquisa nas bases *PubMed*, *SciELO* e *Trip Data Base*, realizada entre os meses de maio e setembro de 2018. Os artigos utilizados para o estudo foram aqueles publicados entre os anos de 2008 e 2018, no idioma inglês, utilizando os seguintes Descritores em Saúde (DECs): “*flavonoids*”, “*cocoa*”, “*dark chocolate*” e/ou “*cardiovascular diseases*”.

Os artigos incluídos na pesquisa foram ensaios clínicos, randomizados ou não, em humanos com idade igual ou superior a 18 anos, com alguma doença cardiovascular ou fator de risco para tal, que tiveram como intervenção o consumo de alimentos ou suplementos contendo flavonoides do cacau sobre parâmetros de saúde cardiovascular. Já os critérios de exclusão foram: estudos observacionais, pesquisas com animais e *in vitro*, idade inferior a 18 anos, população com doenças não relacionadas às cardiovasculares e seus fatores de risco.

A identificação e a seleção dos artigos foram realizadas conforme a Figura 1. Após a pesquisa nas bases de dados e identificação dos artigos, foi feita a leitura do título e a exclusão daqueles que não se aplicavam

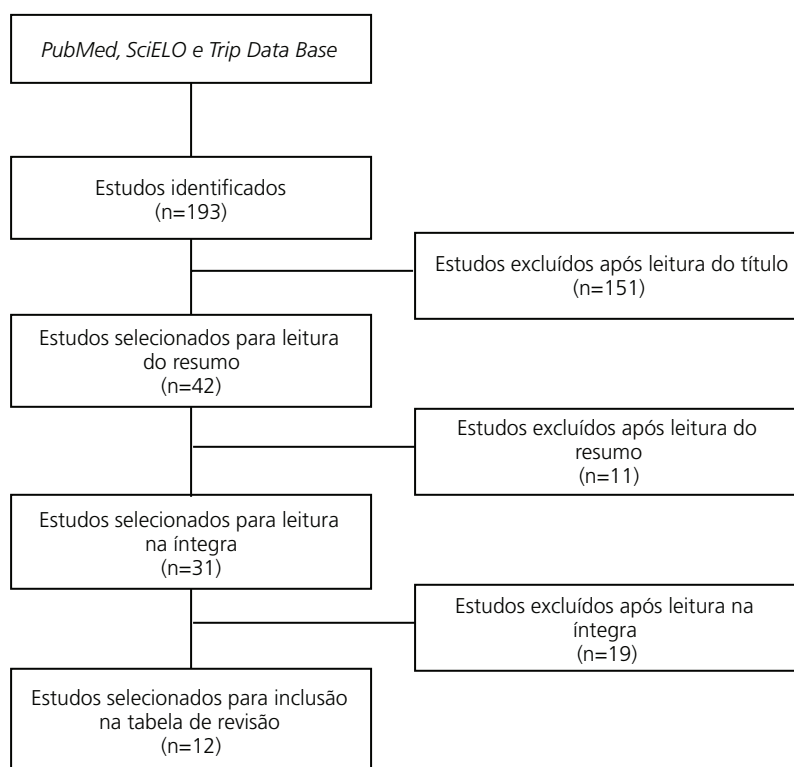


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos.

à proposta do estudo. O restante dos artigos passou pela leitura do resumo, excluindo aqueles que não se referiam ao objetivo do estudo, intervenção e avaliação propostas. Então, os demais artigos foram lidos na íntegra e aqueles que não se aplicaram à proposta do estudo foram excluídos. Após esse fluxograma, foram definidos os artigos selecionados para o quadro de resultados deste estudo.

RESULTADOS

De acordo com Siqueira *et al.* [15], “o custo das internações por doenças cardiovasculares é considerado o maior dentre as causas de internações hospitalares no Brasil”, representando aproximadamente 37,1 bilhões de reais no ano de 2015. Aproximadamente 28% das mortes ocorridas entre os anos de 2010 e 2015 foram decorrentes de DCV, reforçando que estas são um problema de saúde pública no país, aumentando de acordo com o envelhecimento populacional [15]. Diante disso, é necessário encontrar alternativas de prevenção e tratamento, que sejam viáveis para adesão e não representem aumento expressivo de gastos na saúde pública. Sendo assim, uma das estratégias que pode ser utilizada é o consumo de flavonoides do cacau, como demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1. Ensaio clínico sobre os efeitos dos flavonoides do cacau na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares.

1 de 4

Autor/ano	Tipo de estudo	Amostra	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusão
Faridi <i>et al.</i> [16]	ECR Simples-cego Controlado com placebo Cross-over	44 indivíduos com sobrepeso Ambos os sexos Idade média de 52,8±11 anos	Fase 1 – sólida (n=44) GI (n=21): 74g de chocolate amargo (22g de cacau em pó e 821mg de flavanóis) GC (n=23): placebo (chocolate 0% cacau) *Washout: 7 dias Fase 2 – líquida (n=44) GI1 (n=15): chocolate quente sem açúcar (22g de cacau em pó e 805,2mg de flavanóis) GI2 (n=15): chocolate quente com açúcar (22g de cacau em pó, 45,3g açúcar/porção e 805,2mg de flavanóis) GC (n=14): placebo (bebida quente 0% cacau) Washout: análise no 7º e no 14º dia	Após fase 1: GI: ↑DILA, ↓PAS e PAD Após fase 2: GI: ↑DILA (↑↑ GI1 x GI2) GI1: ↓PAS e PAD	O consumo de cacau na forma sólida e líquida melhorou a função endotelial e reduziu a PA.
Grassi <i>et al.</i> [17]	ECR Controlado Cross-over	19 indivíduos com HAS grau 1 e intolerância à glicose Ambos os sexos Idade média de 44,8±8 anos	Fase inicial (n=19): Dieta livre de cacau Duração: 7 dias GI (n=19): 100g/dia de chocolate amargo rico em flavanóis (110,9mg de epicatequinas) Duração: 15 dias Washout: 7 dias GC (n=19): 100g/dia de chocolate branco sem flavanóis Duração: 15 dias	Pós-intervenção: ↓ HOMA-IR, CT, LDL-c, PAS e PAD ↑ QUICKI, ISI _{0r} , CIR ₁₂₀ e DILA	O consumo de chocolate amargo rico em flavanóis levou ao aumento da sensibilidade à insulina e da função das células β, além de melhora na função vascular.

Quadro 1. Ensaios clínicos sobre os efeitos dos flavonoides do cacau na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares.

Autor/ano	Tipo de estudo	Amostra	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusão
Monagas et al. [18]	ECR Controlado Cross-over	42 indivíduos com alto risco para DCV Ambos os sexos Idade média de 69,7±11,5 anos	GI (n=21): 40g cacau em pó solúvel (46,08mg de epicatequinas) + 500mL leite desnatado/ dia Duração: 4 semanas Washout: não considerado GC (n=21): 500mL leite desnatado/ dia Duração: 4 semanas	GI: ↑HDL-c, ↓VLA-4, receptores de membrana CD40 e CD36 na superfície de monócitos, ↓ P-selectina e ICAM-1 GC: ↓ peso em comparação ao GI e ao <i>baseline</i>	O consumo de cacau em pó melhorou marcadores relacionados à aterosclerose.
Desch et al. [19]	ECR Prospectivo Aberto Simples cego	91 indivíduos pré-hipertensos ou com HAS grau 1, danos a órgãos CV estabelecidos e/ou DM Ambos os sexos, idade média de 66,8±7,7 anos (GI1) e 65,2±7,8 anos (GI2)	GI 1 (n=48): 6g/dia de chocolate amargo (5mg de epicatequinas) Duração: 3 meses GI 2 (n=43): 25 g/dia de chocolate amargo (21mg de epicatequina) Duração: 3 meses	GI 1: ↓PAD e PA noturna GI 2: ↑peso após 3 meses Ambos os grupos: ↓ PA diurna, PA média e PAS	O consumo de chocolate amargo pode reduzir a PA.
Mellor et al. [20]	ECR Duplo-cego Controlado com placebo Cross-over	12 indivíduos com DM tipo 2 Ambos os sexos 42 a 71 anos de idade	GI (n=12): 45g/dia de chocolate rico em polifenóis (16,6mg de epicatequinas) Duração: 8 semanas Washout: 4 semanas GC (n=12): 45g/dia de chocolate pobre em polifenóis (<2mg de epicatequina) Duração: 8 semanas	Pós-intervenção: ↑HDL-c e ↓razão colesterol:HDL	O consumo de chocolate rico em polifenóis pode reduzir o risco cardiovascular.
Flammer et al. [21]	ECR Duplo-cego Controlado com placebo	20 indivíduos com falência cardíaca congestiva estável Ambos os sexos Idade média de 60,3±10,1 anos (GI) e 58,1±11,9 anos (GC)	GI (n=10): 40g/dia de chocolate rico em flavanóis (15,6mg de epicatequinas) GC (n=10): 28,4g/dia de chocolate controle Duração: 4 semanas	GI: ↑DILA, ↓adesão plaquetária e ↑diâmetro da artéria braquial 2h após o consumo GC: ↓ QUICKI após 4 semanas de consumo diário Ambos os grupos: ↓glicose sanguínea 2h após o consumo	O consumo de chocolate rico em flavanóis melhorou a função vascular.
Sarriá et al. [22]	ECR Controlado Cross-over Free-living	44 indivíduos: 24 saudáveis (CT <200mg/dL) 20 não saudáveis (CT >200mg/dL) Ambos os sexos	Estudo 1 GI (n=44): 30g/dia de cacau em pó solúvel e 400mL de leite semi-desnatado (10,17g/dia de fibras e 416,4mg/dia de polifenóis) Duração: 4 semanas	Pós-intervenção: ↑ HDL - c , ↓ glicemia de jejum, IL-1β, IL-10 e DCT	O consumo regular de cacau melhorou a saúde cardiovascular dos indivíduos saudáveis e não saudáveis.

Quadro 1. Ensaios clínicos sobre os efeitos dos flavonoides do cacau na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares.

3 de 4

Autor/ano	Tipo de estudo	Amostra	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusão
Sarriá <i>et al.</i> [22]		18 a 55 anos de idade	Washout: não mencionado Estudo 2 GC (n=44): 400mL/dia de leite semi-desnatado Duração: 4 semanas		
West <i>et al.</i> [14]	ECR Duplo-cego Controlado com placebo Cross-over	30 indivíduos Sobrepeso ou obesidade 40 a 64 anos de idade Ambos os sexos, mulheres na pós-menopausa (sem TRH)	GI (n=30): 37g/dia de chocolate amargo + bebida de cacau sem açúcar (22g/dia de cacau natural e 814mg/dia de flavanóis) Duração: 4 semanas Washout: 2 semanas GC (n=30): barra de chocolate pobre em flavanóis + mix de bebidas sem cacau e sem açúcar (3mg/dia de flavanóis) Duração: 4 semanas	GI: ↑diâmetro da artéria braquial e ↑fluxo sanguíneo Após 2h do consumo de chocolate + bebida: ↑FC e PAS em relação ao controle GC: ↑insulina de jejum e ↑HOMA-IR	O consumo diário de cacau e chocolate amargo levou à vasodilatação periférica e à redução da vasoconstrição na artéria braquial.
Ottaviani <i>et al.</i> [23]	ECR Controlado Duplo-cego Duas partes	92 indivíduos saudáveis Ambos os sexos 30 a 55 anos de idade	Estudo 1 EC aberto GI (n=33): 1000mg/dia/2 semanas + 1500mg/dia/2 semanas + 2000mg/dia/2 semanas de flavanóis do cacau Duração: 6 semanas Washout: 2 semanas Estudo 2 ECR, duplo-cego, controlado por placebo GI (n=36): 1000mg/dia/1 semana + 1500mg/dia/1 semana + 2000mg/dia/10 semanas de flavanóis do cacau GC (n=23): placebo Duração: 12 semanas	Após estudo 1 e estudo 2: PA e função plaquetária não sofreram alterações significativas	O consumo de flavanóis do cacau por 12 semanas não alterou a PA, função plaquetária, função hepática e marcadores metabólicos.
Munguía <i>et al.</i> [24]	ECR Piloto Duplo-cego Controlado por placebo	15 indivíduos com sobrepeso e em risco para síndrome metabólica Ambos os sexos 20 a 60 anos de idade	GI (n=10): pó do extrato da semente do cacau (80mg/dia de flavonoides) GC (n=5): placebo Duração: 4 semanas	Pós-intervenção: ↓ peso, circunferência abdominal, PAS, glicemia de jejum, CT, LDL-c, TG, razão TG:HDL-c, MDA e carbonilas e ↑HDL-c	O consumo de flavonoides do cacau reduziu o risco cardiometabólico.
Grassi <i>et al.</i> [25]	ECR Duplo-cego Controlado Cross-over	20 indivíduos saudáveis Ambos os sexos Idade média de 53,8±8,9 anos	GC (n=20): 10g/dia de cacau em pó com 0mg de flavanóis Duração: 1 semana Washout: 1 semana GI 1 (n=20): 10g/dia de cacau em pó com 80mg de flavanóis Duração: 1 semana Washout: 1 semana GI 2 (n=20): 10g/dia de cacau em pó com 200mg de flavanóis	Pós-intervenção: ↑DILA e ↓VOP em todos os GI (dose-dependente) ↓PAS de consultório e ET-1 em todos os GI (dose-dependente)	O consumo de cacau levou a melhoras na função endotelial, na rigidez arterial e na pressão arterial.

Quadro 1. Ensaios clínicos sobre os efeitos dos flavonoides do cacau na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares.

Autor/ano	Tipo de estudo	Amostra	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusão
Grassi <i>et al.</i> [25]			Duração: 1 semana Washout: 1 semana GI 3 (n=20): 10g/dia de cacau em pó com 500mg de flavanóis Duração: 1 semana Washout: 1 semana GI 4 (n=20): 10g/dia de cacau em pó com 800mg de flavanóis Duração: 1 semana	↓PAS ambulatorial de 24h e diurna, ↓PP de 24h, diurna e noturna, ↓FC noturna e ↓PAD em todos os GI	
Sansone <i>et al.</i> [26]	ECR Controlado Duas partes	105 indivíduos saudáveis Ambos os sexos 35 a 60 anos de idade	Estudo 1 Estudo piloto aberto GI (n=5 homens): 450mg/dia de flavanóis do cacau Duração: 1 mês Estudo 2 ECR, controlado, duplo-cego (n=100) GI (n=50): 450mg/dia de flavanóis do cacau GC (n=50): placebo Duração: 1 mês	Após estudo 1: ↑"agudo" da DILA 1h e 2h após o consumo nos dias 1 e 7 ↑"crônico" da DILA em jejum do 1º para o 7º dia e do 7º para o 14º dia Após estudo 2: GI: ↑DILA e HDL-c ↓CT, LDL-c, VOP, Alx, PA, risco de DAC, DCV e IAM em 10 anos e risco de morte por DAC e DCV em 10 anos	O consumo de flavanóis do cacau levou à melhora da função endotelial e redução do risco e da mortalidade por DCV.

Nota: *Washout: inversão dos grupos intervenção e controle dentro da fase 1. Alx: Índice de Amplificação; CIR120: Resposta Insulínica Corrigida; CT: Colesterol Total; CV: Cardiovascular; DAC: Doença Arterial Coronariana; DCT: Dobra Cutânea Triplicital; DCV: Doença Cardiovascular; DILA: Dilatação Fluxo-Mediada da Artéria Braquial; DM: Diabetes Mellitus; EC: Ensaio Clínico; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; ET-1: Endotelina-1; FC: Frequência Cardíaca; GC: Grupo Controle; GI: Grupo Intervenção; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; HOMA-IR: Índice Homa; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; ICAM-1: Molécula de Adesão Intercelular-1; IL: Interleucina; ISIO: Índice de Sensibilidade à Insulina; LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade; MDA: Malondialdeído; PA: Pressão Arterial; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PP: Pressão de Pulso; QUICKI: Índice de Checagem Quantitativa da Sensibilidade à Insulina; TG: Triglicérides; TRH: Terapia de Reposição Hormonal; VLA-4: Antígeno de Ativação Muito Tardia-4; VOP: Velocidade da Onda de Pulso.

DISCUSSÃO

Flavonoides e Óxido Nítrico

O Óxido Nítrico (ON) é um radical livre com efeito citotóxico, neurotransmissor e vasodilatador, que pode atuar como agente oxidativo ou antioxidativo, a depender do meio, pois a interação com oxigênio o destrói, resultando em nitrito e nitrato, substâncias consideradas carcinogênicas [27,28]. Sua síntese é, muitas vezes, ativada pelos polifenóis presentes no cacau, e ocorre sob demanda, a partir da oxidação de um dos nitrogênios da L-arginina, convertendo-a em L-citrulina, reação catalisada pela enzima ON Sintase (NOS) [28-31]. Sendo assim, o ON pode participar de reações inflamatórias ou anti-inflamatórias, de acordo com sua origem e o estímulo existente [27].

A NOS compreende duas categorias: a Induzível (i-NOS), que é produzida por macrófagos e outras células ativadas por citocinas, enquanto a constitutiva (c-NOS), é dependente de íons cálcio e calmodulina, sendo composta pelas Isoformas Neuronal (n-NOS) e Endotelial (e-NOS) [28]. Sendo assim, em processos

infeciosos ocorre a produção de ON via i-NOS e intermediários reativos do oxigênio, a reação entre esses leva a uma capacidade tóxica cooperativa entre o ON e o Ânion Superóxido (O_2^-), formando o Peroxinitrito ($ONOO^-$), um potente oxidante de proteínas. Logo, o ON produzido pela i-NOS leva à citotoxicidade, destruindo microrganismos, parasitas e células tumorais, porém essa toxicidade pode atingir a própria célula produtora de ON e aquelas próximas a ela [28].

Já o ON produzido pela e-NOS tem função vasodilatadora, por meio do aumento da concentração de Guanosina Monofosfato Cíclica (GMPC) nas células musculares, e de prevenção da agregação plaquetária, pelo aumento da GMPC e, conseqüentemente, redução dos íons cálcio livres no interior das plaquetas [28]. A e-NOS também pode ter capacidade antioxidativa, pois estimula a produção da enzima Superóxido Dismutase (SOD), reduzindo o O_2^- disponível e, logo, a síntese de $ONOO^-$. Além disso, a e-NOS leva à produção de ferritina que se une aos íons de ferro livre, prevenindo a geração de O_2^- [28].

Antropometria

A antropometria é o principal parâmetro utilizado no diagnóstico de excesso de peso. Sendo assim, sabe-se que tanto a obesidade visceral, como a generalizada, são fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, pois agravam outros aspectos causais, levando a resistência à insulina, HAS e DLP. Além disso, a obesidade leva a alterações cardíacas, como hipertrofia, ampliação das câmaras, comprometimento das funções sistólica e diastólica, aumento da pressão e do volume de enchimento cardíaco, que leva à sobrecarga cardíaca. Conseqüentemente, ocorre dilatação e hipertrofia do ventrículo esquerdo, disfunção endotelial, arritmia e aumento da função do sistema nervoso simpático [7,32-35].

Nesse contexto, após a intervenção com flavonoides do cacau, estudos evidenciaram perda de peso, redução da circunferência abdominal [24] e da dobra cutânea tricípital [22], mas também aumento do peso corporal [19]. O mecanismo pelo qual o consumo de flavonoides do cacau pode levar à perda de peso em humanos ainda não foi totalmente elucidado. Mas uma das hipóteses discutidas para esse efeito é o aumento da expressão do receptor ativado por Proliferador de Peroxissoma- γ (PPAR- γ), que tem efeito anti-inflamatório, levando ao aumento da expressão da Adiponectina (APN), uma proteína responsável pela regulação do metabolismo energético corporal [36,37].

Outra hipótese observada, em estudo com modelo animal, foi a redução dos níveis de grelina e, conseqüentemente, o aumento da resposta de saciedade, levando à redução do apetite, o que favoreceu a perda de peso [37]. Já o ganho de peso identificado pós-intervenção pode ser atribuído tanto à adição calórica provocada pelo consumo de chocolate, mantendo-se a dieta habitual, quanto à redução da saciedade sensorial específica, levando ao aumento da ingestão de alimentos como o chocolate [38,39].

Perfil Lipídico

Sabe-se que, além de doença, a DLP é um importante fator de risco para outras DCV como aterosclerose, doença cardíaca isquêmica e IAM. Ainda, vale destacar que a elevação isolada da *Low Density Lipoprotein* (LDL-c) ($>190\text{mg/dL}$) já é um fator de risco independente para o desenvolvimento de DCV [5,40]. Nota-se que, após a intervenção com flavonoides do cacau, houve elevação da *High Density Lipoprotein* (HDL-c) [18,20,22,24,26], redução do Colesterol Total (CT), LDL-c [17,24,26], bem como dos níveis de Triglicerídeos (TG), razão TG:HDL-c [24] e da razão colesterol: HDL-c [20].

Existem diferentes mecanismos que podem ser responsáveis pelo aumento dos níveis de HDL-c pós-intervenção. Dentre eles, há o aumento da secreção e expressão da Apolipoproteína A-1 (apoA-I), principal

componente da molécula de HDL-c; e a síntese da Apolipoproteína A-2 (apoA-II), segundo componente mais abundante do HDL-c. Destaca-se também a captação do colesterol celular pela apoA-I por meio do *ATP Binding Cassette Transporter A1* (ABCA1), formando novas partículas de HDL-c. Além disso, tem-se a transferência de fosfolípidios, juntamente à redução dos níveis da Proteína Transportadora de Colesterol Éster e à possível formação de micelas no intestino, levando a mudanças na absorção lipídica e no transporte reverso de colesterol [22,41-42].

Já os mecanismos responsáveis pela redução de CT e LDL-c após a intervenção com flavonoides do cacau ainda não são totalmente esclarecidos. Mas acredita-se que, como o HDL-c é o responsável pelo transporte reverso de colesterol, podendo esse ser reaproveitado ou excretado junto à bile, o aumento dessa lipoproteína, se em níveis adequados, pode reduzir o CT e LDL-c [42]. Outra hipótese é de que essa redução ocorra devido ao fato de os flavonoides do cacau estimularem a liberação de ON endotelial, que acarreta vasodilatação, diminuição da agregação plaquetária, assim como do recrutamento de leucócitos, resultando em menor oxidação da LDL-c [37,43]. Esses dados suportam o fato de que, sendo os marcadores lipídicos determinantes do funcionamento adequado do sistema cardiovascular, ao melhorá-los, conseqüentemente, diminui-se a incidência e as mortes por DCV [5,40].

Perfil Glicêmico

O perfil glicêmico é constituído por glicemia de jejum, insulina de jejum, glicemia pós-prandial, Hemoglobina Glicosilada (HbA1C), índice HOMA (HOMA-IR), Índice de Checagem Quantitativa da Sensibilidade à Insulina (QUICKI), Índice de Sensibilidade à Insulina (ISI0) e Resposta Insulínica Corrigida (CIR120) [14,17,21,22]. Alterações nesses marcadores, como na secreção e efeito da insulina, podem indicar um quadro de DM, considerado um fator de risco independente para o desenvolvimento de DAC, ICC e Doença Arterial Periférica (DAP) [44-46].

Um endotélio saudável deve manter a vasodilatação, prevenindo a aterogênese e a inflamação, mas quando essas funções se alteram e há uma disfunção endotelial, o que pode acontecer no DM, isso acelera o processo aterosclerótico. Além disso, diabéticos têm biodisponibilidade diminuída de ON e, por outro lado, têm aumento da secreção de Endotelina-1 (ET-1), um peptídeo com efeito vasoconstritor, levando à secreção de citocinas pró-inflamatórias. Em resposta à vasoconstrição, tem-se, conseqüentemente, aumento da pressão arterial e diminuição do fluxo sanguíneo, mecanismos que levam à ocorrência de DCV [47].

Os estudos mostraram que, após a intervenção com flavonoides do cacau, houve redução da glicemia de jejum [22,24], da pós-prandial [21] e do HOMA-IR [17], por outro lado, ocorreu aumento do QUICKI, ISI0 e CIR120 [17]. Sabe-se que a sensibilidade à insulina depende, em parte, da biodisponibilidade de ON nas células endoteliais, particularmente aquelas com intolerância à glicose [17]. Logo, a melhora no perfil glicêmico pode ter ocorrido devido ao efeito antioxidante dos flavonoides do cacau, que é responsável pela melhora da resistência à insulina a partir do aumento do ON no endotélio e pela redução da formação de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) e de nitrogênio [17]. Outro possível mecanismo é o já mencionado aumento da expressão do PPAR- γ a partir do consumo de flavonoides, que leva ao aumento da expressão da APN e do transportador de glicose-4 (GLUT-4), os quais agem na sensibilização insulínica [36,37,48].

Marcadores Pressóricos

Os marcadores pressóricos são compostos por Pressão Arterial Média (PA), Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Pressão de Pulso (PP), renina, angiotensina e Enzima Conversora de

Angiotensina (ECA) [14,16-26]. A elevação sustentada tanto da PAS quanto da PAD, com valores ≥ 140 e/ou 90mmHg caracteriza a HAS, condição associada a alterações metabólicas, funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo. Esse quadro é agravado pela presença de outros fatores de risco, como DLP, obesidade e DM, e tem como consequência o aumento do risco de eventos cardiovasculares [49].

Após a intervenção com flavonoides do cacau houve redução da PA média [19,26], da PAS [16,17,19,24,25], da PAD [16,17,19,25] e da PP [25]. No entanto, um estudo identificou aumento da PAS duas horas após a intervenção [14]. Os mecanismos que podem ter levado aos efeitos benéficos nos marcadores pressóricos pós-intervenção são a inibição da ET-1 e o aumento do ON endotelial, com consequente vasodilatação. Outro provável mecanismo é a modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona por meio da inibição da atividade da ECA, enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II, um peptídeo inflamatório, vasoativo e oxidante [14,37,50]. Já o aumento da PAS e da FC, que ocorreu duas horas após o consumo de cacau, pode ser atribuído aos efeitos da cafeína e da teobromina, um alcaloide com efeito estimulante, presentes naturalmente no cacau, e não necessariamente aos flavonoides [14,51].

Marcadores Inflamatórios, de Adesão Celular e de Estresse Oxidativo

Os marcadores inflamatórios e de adesão celular incluem Interleucina-1 β (IL-1 β), Interleucina-10 (IL-10) e Linfócitos CD36 e CD40. Além desses, tem-se a P-selectina, Molécula de Adesão Intercelular-1 (ICAM-1) e Antígeno de Ativação muito Tardia-4 (VLA-4), envolvidos também na função e adesão plaquetária. Já o estresse oxidativo é expresso por carbonilas e Malondialdeído (MDA) [14,17,18,21,22].

A oxidação está fortemente associada às DCV por meio da produção de EROs, que afeta o metabolismo de ON e leva à disfunção endotelial, além da peroxidação lipídica, que contribui para o desenvolvimento da aterosclerose [50]. De forma adicional, um quadro crônico de inflamação também pode levar ao desenvolvimento de diversas doenças, incluindo a aterosclerose e outras DCV. O início ocorre pelo recrutamento de leucócitos na LDL-c oxidada até a ruptura da placa aterosclerótica, que pode levar à ocorrência de angina, ICC e IAM [5,50,52].

Já a adesão celular acontece em diversos momentos do desenvolvimento das DCV, principalmente na formação da placa aterosclerótica. Nessa etapa há uma oxidação e imunogenicidade da LDL-c, levando ao surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial. Vale ressaltar que essa adesão celular ocorre também no rompimento da placa, que libera substâncias pró-inflamatórias, promovendo adesão e agregação plaquetária com ativação da cascata de coagulação, que resulta na formação de um trombo [5,53].

Após a intervenção com flavonoides do cacau, estudos observaram redução dos linfócitos CD36 e CD40, P-selectina, ICAM-1 e VLA-4 [18]. Também foi observada a redução da adesão plaquetária [21] e das interleucinas 1 β e 10 [22]. Em relação aos marcadores de estresse oxidativo, foi encontrada redução de MDA e carbonilas [24].

A redução da adesão celular (plaquetas e leucócitos) e de marcadores inflamatórios pode ter ocorrido, principalmente, pelo potencial anti-inflamatório dos flavonoides do cacau, uma vez que estes influenciam a síntese e o metabolismo de ON, responsável pela vasodilatação, com consequente redução do recrutamento de leucócitos e da agregação plaquetária [37,54]. Além disso, os marcadores de estresse oxidativo podem ter sofrido redução pelo potencial antioxidante dos flavonoides do cacau, pelo mecanismo já explicado anteriormente, também proveniente da biodisponibilidade de ON do endotélio, que resulta na eliminação das ERO [54,55].

Função Endotelial

A função endotelial é avaliada por Dilatação Fluxo-Mediada da Artéria Braquial (DILA), diâmetro da artéria braquial, fluxo sanguíneo, Índice de Amplificação (Alx), Velocidade da Onda de Pulso (VOP) e ET-1 [14,16,17,21,25,26]. A ET-1, peptídeo vasoconstritor produzido pelas células endoteliais, atua como modulador do tônus vascular e, portanto, relaciona-se com a disfunção endotelial [56]. A VOP provém da ejeção ventricular, sendo aumentada conforme há o enrijecimento arterial [57]. A disfunção endotelial por si só é considerada um estágio precoce de DAC, pois danos ao endotélio causam reações inflamatórias e proliferativas na parede vascular, além de, possivelmente, alterarem a VOP, o Alx, a dilatação e o diâmetro da artéria braquial [58].

Após a intervenção com flavonoides do cacau, estudos identificaram aumento da DILA [16,17,21,25,26], do diâmetro da artéria braquial [14,21] e do fluxo sanguíneo [14]. Foi observada redução do Aix [14,26], da VOP [25,26] e da ET-1 [25]. Esse efeito pode ter ocorrido pela já mencionada ação dos flavonoides de cacau na liberação de ON, que leva à vasodilatação e, conseqüentemente, à melhora da função endotelial [37]. Além disso, a epicatequina, um tipo de flavonoide presente no cacau, também reduz os níveis plasmáticos de ET-1, inibindo a vasoconstrição [21].

Recomendações e Efeitos Colaterais

Não foi encontrado na literatura consenso acerca da dosagem de ingestão diária de flavonoides para a prevenção e tratamento de DCV. Entretanto, a *European Food Safety Authority* (EFSA), alegou que há uma relação de causa e efeito entre o consumo de flavanóis do cacau e a manutenção da vasodilatação endotélio-dependente, contribuindo para o fluxo sanguíneo normal. Sendo assim, a EFSA concluiu que o consumo de 200mg/dia de flavanóis do cacau, encontrados em 2,5g de cacau em pó rico em flavanóis ou 10g de chocolate amargo rico em flavanóis, é o suficiente para se obter esse efeito [59].

Considerando que os flavonoides são subdivididos em diversas classes, a maior parte dos ensaios clínicos analisados para essa pesquisa não contabilizaram, na sua intervenção, o valor total de flavonoides, e sim de suas subclasses [12]. Apenas um estudo avaliou a quantidade total de flavonoides, que foi de 80mg/dia [24]. Alguns estudos utilizaram como intervenção o consumo de 80 a 2000mg/dia de flavanóis do cacau [14,16,23,25,26] enquanto outros contabilizaram a quantidade consumida de epicatequinas, que se manteve entre 5 e 110,9mg/dia [17,21]. Um último estudo informou apenas a quantidade total de polifenóis do cacau consumida pelo grupo intervenção, que foi de 416,4mg/dia [22].

Poucos efeitos colaterais foram observados em dois dos estudos analisados, sendo que em um deles houve apenas um relato de obstipação [18]. Já no outro estudo houve relato de sintomas que variaram desde gastrintestinais, dores de cabeça, alterações em relação a flebotomia, insônia, agitação, ondas de calor e acne [23].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados demonstram que há associação entre os flavonoides do cacau e a prevenção/tratamento de DCV. O consumo desses compostos pode, portanto, auxiliar na saúde cardiovascular, principalmente por seu potencial antioxidante, anti-inflamatório e vasodilatador. Entretanto, ainda não há recomendações validadas e concretas sobre o protocolo de intervenção. São necessários mais estudos longitudinais para se determinar a dosagem/dia e o tempo recomendados desse nutriente para que ele exerça essa função, bem como se isso seria possível dentro de uma dieta equilibrada e viável.

COLABORADORES

K PAZZINATO contribuiu com a concepção, escrita, análise e interpretação dos dados do artigo. CKS CARDOSO contribuiu com a concepção, correção, revisão e aprovação da versão final do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Bourbon M, Miranda N, Vicente AM, Rato Q. Doenças cardiovasculares. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2016 [citado 20 ago 2018]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/03/DoencasCardiovasculares.pdf>
2. World Health Organization. Cardiovascular disease. Geneva: WHO; 2018 [cited 2018 Aug 21]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
3. Ribeiro AG, Cotta RMM, Ribeiro SMR. A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2012;17(1):7-17. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012000100002>
4. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2009 [cited 2018 Aug 21]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44203>
5. Faludi AA, Izar COM, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, *et al*. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2):1-76. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170121>
6. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO; 2003 [cited 2018 Aug 21]. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/>
7. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, *et al*. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6):1-63. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S012>
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, *et al*. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;253:281-344. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018>
9. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, *et al*. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-603. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
10. Horst MA, Cruz AC, Lajolo FM. Biodisponibilidade de compostos bioativos de alimentos. In: Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. São Paulo: Manole; 2012.
11. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(5):270-8. <http://dx.doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>
12. Efraim P, Alves AB, Jardim DCP. Revisão: polifenóis em cacau e derivados: teores, fatores de variação e efeitos na saúde. *Braz J Food Technol*. 2011;14(3):181-201. <http://dx.doi.org/10.4260/BJFT2011140300023>
13. Schnorr O, Brossette T, Momma TY, Kleinbongard P, Keen CL, Schroeter H, *et al*. Cocoa flavanols lower vascular arginase activity in human endothelial cells *in vitro* and in erythrocytes *in vivo*. *Arch Biochem Biophys*. 2008;476(2):211-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2008.02.040>
14. West SG, McIntyre MD, Piotrowski MJ, Poupin N, Miller DL, Preston AG, *et al*. Effects of dark chocolate and cocoa consumption on endothelial function and arterial stiffness in overweight adults. *Br J Nutr*. 2014;111(4):653-61. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513002912>
15. Siqueira ASE, Siqueira-Filho AC, Land MGP. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):39-46. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170068>
16. Faridi Z, Njike VY, Dutta S, Ali A, Katz DL. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: A randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):58-63. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/88.1.58>
17. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, *et al*. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr*. 2008;138(9):1671-6. <http://dx.doi.org/10.1093/jn/138.9.1671>
18. Monagas M, Khan N, Andres-Lacueva C, Casas R, Urpí-Sardà M, Llorach R, *et al*. Effect of cocoa powder on the modulation of inflammatory biomarkers in patients at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(5):1144-50. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2009.27716>

19. Desch S, Kobler D, Schmidt J, Sonnabend M, Adams V, Sareban M, *et al.* Low vs. higher-dose dark chocolate and blood pressure in cardiovascular high-risk patients. *Am J Hypertens.* 2010;23(6):694-700. <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2010.29>
20. Mellor DD, Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Beckett S, Atkin SL. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves HDL cholesterol in type 2 diabetes patients. *Diabetic Med.* 2010;27(11):1318-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03108.x>
21. Flammer AJ, Sudano I, Wolfrum M, Thomas R, Enseleit F, Périat D, *et al.* Cardiovascular effects of flavanol-rich chocolate in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33(17):2172-80. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr448>
22. Sarriá B, Martínez-Lopes S, Sierra-Cinos JL, García-Diz L, Mateos R, Bravo L. Regular consumption of a cocoa product improves the cardiometabolic profile in healthy and moderately hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr.* 2014;111(1):122-34. <http://dx.doi.org/10.1017/S000711451300202X>
23. Ottaviani JI, Balz M, Kimball J, Ensunsa JL, Fong R, Momma TY, *et al.* Safety and efficacy of cocoa flavanol intake in healthy adults: A randomized, controlled, double-masked trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1425-35. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.115.116178>
24. Munguía L, Gutiérrez-Salmeán G, Hernández M, Ortiz A, Sánchez ME, Nájera N, *et al.* Beneficial effects of a flavanol-enriched cacao beverage on anthropometric and cardiometabolic risk profile in overweight subjects. *Rev Mex Cardiol.* 2015 [cited 2018 Aug 20];26(2):78-86. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0188-21982015000200004&script=sci_abstract
25. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Di Giosia P, Barnabei R, Allegaert L, *et al.* Cocoa consumption dose-dependently improves flow-mediated dilation and arterial stiffness decreasing blood pressure in healthy individuals. *J Hypertens.* 2015;33(2):294-303. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000412>
26. Sansone R, Rodriguez-Mateos A, Heuel J, Falk D, Schuler D, Wagstaff R, *et al.* Cocoa flavanol intake improves endothelial function and Framingham Risk Score in healthy men and women: A randomised, controlled, doublemasked trial: The Flaviola Health Study. *Br J Nutr.* 2015;14(8):1246-55. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114515002822>
27. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido nítrico: revisão. *Acta Cir Bras.* 2002;17(6):417-23. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502002000600011>
28. Dusse LMSA, Vieira LM, Carvalho MDG. Revisão sobre óxido nítrico. *J Bras Patol Med Lab.* 2003;39(4):343-50. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442003000400012>
29. Barreto RDL, Correia CRD, Muscará MN. Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos. *Quim Nova.* 2005;28(6):1046-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422005000600020>
30. Ludovici V, Barthelmes J, Nägele MP, Enseleit F, Ferri C, Flammer AJ, *et al.* Cocoa, blood pressure, and vascular function. *Front Nutr.* 2017;4(36):1-12. <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2017.00036>
31. Williamson G. The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutr Bull.* 2017;42(3): 226-35. <http://dx.doi.org/10.1111/nbu.12278>
32. Martins IS, Marinho SP. O potencial diagnóstico dos indicadores da obesidade centralizada. *Rev Saúde Pública.* 2003;37(6):760-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102003000600011>
33. Apovian CM, Gokce N. Obesity and cardiovascular disease. *Circulation.* 2012;125(9):1178-82. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022541>
34. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1345-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.022>
35. Ministério da Saúde (Brasil). Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 18 set 2018]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf
36. Petto J, Santos ACN, Motta MT, Teixeira Filho RS, Santo DGCE, Ribas JLL, *et al.* Adiponectina: caracterização, ação metabólica e cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci.* 2015;28(5):424-32. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732007000500010>
37. Magrone T, Russo MA, Jirillo E. Cocoa and dark chocolate polyphenols: From biology to clinical applications. *Front Immunol.* 2017;8(1):1-13. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.00677>
38. Tey SL, Brown RC, Gray AR, Chisholm AW, Delahunty CM. Long-term consumption of high energy-dense snack foods on sensory-specific satiety and intake. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(5):1038-47. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.030882>

39. Greenberg JA, Buijse B. Habitual chocolate consumption may increase body weight in a dose-response manner. *Plos One*. 2013;8(8):1-7. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070271>
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Saúde e Economia nº 6: dislipidemia. Brasília, 2011 [citado 30 ago 2018]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412160/Saude_e_Economia_Dislipidemia_Edicao_n_6_de_outubro_2011.pdf/a26c1302-a177-4801-8220-1234a4b91260
41. Novak EM, Bydlowski SP. Biologia molecular das dislipidemias: variação genética das apolipoproteínas. *Arq Bras Cardiol*. 1996 [citado 2018 set 29];67(6):411-7. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/abc/1996/6706/67060011.pdf>
42. Lima ES, Couto RD. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *J Bras Patol Med Lab*. 2006;42(3):169-78. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442006000300005>
43. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*. 2004;25(1):4-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2003.10.013>
44. Schaan BD, Harzheim E, Gus I. Perfil de risco cardíaco no diabetes *Mellitus* e na glicemia de jejum alterada. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(4):529-36. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102004000400008>
45. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35(1):S64-71. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-S062>
46. Gualandro DM, Azevedo FR, Calderaro D, Marcondes-Braga FG, Caramelli B, Schaan BD, *et al*. I diretriz sobre aspectos específicos de diabetes (tipo 2) relacionados à cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(5):1-30. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2014S002>
47. Dokken BB. The pathophysiology of cardiovascular disease and diabetes: Beyond blood pressure and lipids. *Diabetes Spectr*. 2008;21(3):160-5. <http://dx.doi.org/10.2337/diaspect.21.3.160>
48. Machado UF. Transportadores de glicose. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1998;42(6):413-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27301998000600003>
49. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, *et al*. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Supl 3):1-83. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160140>
50. Aprotosoia AC, Miron A, Trifan A, Luca VS, Costache I. The cardiovascular effects of cocoa polyphenols-an overview. *Diseases*. 2016;4(4):1-25. <http://dx.doi.org/10.3390/diseases4040039>
51. Medeiros ML, Lannes SCS. Avaliação química de substitutos de cacau e estudo sensorial de achocolatados formulados. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2009;29(2):247-53. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-20612009000200002>
52. Goya L, Martín MA, Sarriá B, Ramos S, Mateos R, Bravo L. Effect of cocoa and its flavonoids on biomarkers of inflammation: Studies of cell culture, animals and humans. *Nutrients*. 2016;8(4):212. <http://dx.doi.org/10.3390/nu8040212>
53. Cuppari L. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da EPM-UNIFESP: nutrição clínica no adulto. 3ª ed. São Paulo: Manole; 2014.
54. Selmi C, Cocchi CA, Lanfredini M, Keen CL, Gershwin ME. Chocolate at heart: The anti-inflammatory impact of cocoa flavanols. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(11):1340-8. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.200700435>
55. Santhakumar AB, Battino M, Alvarez-Suarez JM. Dietary polyphenols: Structures, bioavailability and protective effects against atherosclerosis. *Food Chem Toxicol*. 2018;113(1):49-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.022>
56. Zanatta CM, Canani LH, Silveiro SP, Burtett L, Nabinger G, Gross JL. Papel do sistema endotelina na nefropatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(4):581-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000400003>
57. Pizzi O, Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AP. Velocidade de onda de pulso: o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006 [citado 30 set 2018];13(1):59-62. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/13-1/14-velocidade-onda.pdf>
58. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano Júnior CV. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(2):273-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000200021>
59. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to cocoa flavanols and maintenance of normal endothelium-dependent vasodilation pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2012;10(7):2809. <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2809>

Recebido: maio 3, 2019
Versão Final: julho 10, 2019
Aprovado: agosto 1, 2019