UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE FARMÁCIA

DAYVID GONÇALVES BEZERRA DE LIMA

DO USO POPULAR AO CONHECIMENTO CIENTÍFICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA SOBRE PLANTAS MEDICINAIS USADAS PARA REDUZIR O COLESTEROL

RIO DE JANEIRO
2017

DAYVID GONÇALVES BEZERRA DE LIMA

DO USO POPULAR AO CONHECIMENTO CIENTÍFICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA SOBRE PLANTAS MEDICINAIS USADAS PARA REDUZIR O COLESTEROL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Clemente Baratto

RIO DE JANEIRO

2017

L732u

Lima, Dayvid Gonçalves Bezerra de

Do uso popular ao conhecimento científico: uma revisão da literatura sobre plantas medicinais usadas para reduzir o colesterol / Dayvid Gonçalves Bezerra de Lima. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Farmácia, 2017.

96 f. ; 30 cm.

Orientador: Leopoldo Clemente Baratto.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Bacharel em Farmácia, 2017.

Referências bibliográficas: f. 79 - 96.

1. Colesterol. 2. Aterosclerose. 3. Hipercolesterolemia. 4. Plantas Medicinais. 5. Ervas Medicinais. I. Baratto, Leopoldo Clemente, orient. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, eu gostaria de agradecer a Deus, que permitiu chegar até aqui e está tornando possível a conclusão de mais uma etapa da minha vida.

À minha maior incentivadora, Glaucy Gonçalves, minha mãe, que não hesitou em esforços para me ajudar a chegar até aqui.

À minha avó, Elizabete Gonçalves, por me mostrar como podemos e devemos correr atrás dos nossos sonhos e jamais desistir deles.

À minha tia, Eliete Gonçalves, por todos os diálogos e apoio ao longo desses anos.

À minha madrinha, Teresa Cristina, por todo incentivo e preocupação dedicada a mim.

Ao meu pai, André Lima, por sempre me incentivar a estudar e correr atrás.

Ao meu irmão, Gabriel Gonçalves, que é meu grande amor e sempre vai estar comigo.

À Universidade Federal do Rio de Janeiro, pela prazerosa, intensa, rica e conturbada experiência de cursar a graduação de Farmácia.

Aos meus amigos incríveis e maravilhosos que conheci e criei laços durante o curso.

Um agradecimento especial e com bastante amor, à Anny Fontes, Antonio Mombrini, Beatriz Hart e Rafaela Cavalcanti.

A todos os meus amigos do setor de cápsulas da Farmácia Universitária, pela paciência e incentivo durante todo o período de produção deste trabalho.

Ao meu orientador, prof^{o} Dr. Leopoldo Baratto, que eu tive o prazer de conhecer durante a disciplina de Farmacognosia II e posteriormente me orientou neste trabalho de conclusão de curso.

À banca de avaliadores, por aceitarem fazer parte e contribuir para esse momento importante da minha vida.

Ao meu incrível namorado e melhor amigo, Matheus de Andrade, por toda compreensão, paciência, carinho, amor e incentivo ao longo da construção deste trabalho.

E por fim, agradeço a mim, por toda força de vontade, paciência, determinação e amadurecimento que investi e obtive ao longo da graduação.

“Don't hide yourself in regret, just love yourself and you’re set.”

- Lady Gaga

RESUMO

A dislipidemia, aumento dos níveis de colesterol sanguíneo, é geralmente acompanhada de alguns fatores de risco que contribuem para a sua elevação, como menopausa nas mulheres, o hábito de fumar, histórico familiar, sedentarismo, diabetes e dieta com alto teor de gorduras. A elevação do colesterol é diagnosticada através de exame de sangue onde são avaliados os valores totais do colesterol. A dislipidemia é um problema que acomete pessoas no mundo todo, podendo acarretar no desenvolvimento de patologias, como a aterosclerose, ou ainda na piora do quadro clínico, como por exemplo em indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca. O tratamento para diminuição do colesterol consiste em mudança dos hábitos alimentares, prática de exercícios e o uso de medicamentos, como as estatinas. Na medicina popular existem relatos do uso de plantas que ajudam a reduzir os níveis de colesterol no sangue. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica através de levantamento de artigos científicos abordando estudos sobre os efeitos farmacológicos de plantas medicinais utilizadas popularmente para reduzir o colesterol. As seguintes espécies vegetais foram incluídas no trabalho: Alcachofra (*Cynara scolymus*), alho (*Allium sativum*), berinjela (*Solanum melongena*), erva-mate (*Ilex paraguariensis*) e laranja (*Citrus sinensis*). O levantamento bibliográfico foi realizado através de uma busca criteriosa nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e Scifinder. Foram selecionados artigos que avaliaram os efeitos hipolipidêmicos das plantas em ensaios pré-clínicos e clínicos. Através do levantamento, foi possível observar que todas as plantas analisadas apresentam componentes que contribuem para a redução de parâmetros lipídicos e fatores relacionados a doenças cardiovasculares, como a capacidade antioxidante do sangue, redução do processo de peroxidação lipídica e diminuição do peso corporal, pontos que contribuem para o início e estabelecimento da aterosclerose. Este trabalho confirmou que o uso popular da alcachofra, alho, berinjela, erva-mate e laranja para redução do colesterol sanguíneo possui embasamento científico, uma vez que essas espécies vegetais possuem princípios ativos que atuam na redução do colesterol, entre eles substâncias fenólicas, compostos de enxofre e saponinas triterpênicas. Entretanto, vários dos mecanismos de ação são desconhecidos e mais estudos são necessários.

Palavras chave: Colesterol. Aterosclerose. Hipercolesterolemia. Plantas Medicinais. Ervas Medicinais.

ABSTRACT

Dyslipidemia, an increase in blood cholesterol levels, is usually accompanied by certain risk factors that contribute to its elevation, such as menopause in women, smoking, family history, sedentary lifestyle, diabetes and a high fat diet. Cholesterol elevation is diagnosed through a blood test where the total cholesterol values are evaluated. Dyslipidemia is a problem that affects people worldwide, and can lead to the development of pathologies, such as atherosclerosis, or even worsening of the clinical picture, such as in individuals diagnosed with heart failure. The treatment for cholesterol lowering consists of changing eating habits, exercising and using medications, such as statins. In clinical condition there are reports of the use of plants that help reduce blood cholesterol levels. The objective of this work was to carry out a bibliographical review through a survey of scientific articles addressing studies on the pharmacological effects of medicinal plants popularly used to reduce cholesterol. The following plant species were included in the work: Artichoke (*Cynara scolymus*), garlic (*Allium sativum*), eggplant (*Solanum melongena*), yerba mate (*Ilex paraguariensis*) and orange (*Citrus sinensis*). The bibliographic survey was performed through a careful search in the following databases: PubMed, Scielo and Scifinder. We selected articles that evaluated the hypolipidemic effects of plants in preclinical and clinical trials. Through the survey, it was possible to observe that all the analyzed plants present components that contribute to the reduction of lipid parameters and factors related to cardiovascular diseases, such as the antioxidant capacity of the blood, reduction of the lipid peroxidation process and reduction of body weight, points that contribute to the onset and establishment of atherosclerosis. This work confirmed that the popular use of artichokes, garlic, eggplant, yerba mate and orange for blood cholesterol reduction has a scientific basis, since these vegetal species have active principles that act in the reduction of cholesterol, among them phenolic substances, compounds of sulfur and triterpene saponins. However, several of the mechanisms of action are unknown and more studies are needed.

Keywords: Cholesterol. Atherosclerosis. Hypercholesterolemia. Medicinal Plants. Medicinal Herbs.

LISTA DE ABREVIATURAS

12-HETA - 12-ácido hidroxieicosatetraenóico

AA - Ácido araquidônico

ACAT - Acetil-coenzima-A acil transferase

ACh - Acetilcolina

ACV - Acidentes vasculares cerebrais

ALP - Fosfatase alcalina

ALT - Alanina aminotranfesrase

ANE - Alho negro envelhecido

Anti-LDL-ox - Anticorpos contra LDL oxidado

AP2 - Proteína de ligação de ácidos graxos

Apo - Apolipoproteína

AST - Aspartato aminotransferase

CAMP - AMP cíclico

CAT - Catalase

CE-OOH - Hidroperóxidos de éster de colesterol e óxidos de colesterol

CETP - Proteína de transferência de éster de colesterol de plasma

DCA - Doença arterial coronariana

DCV - Doenças cardiovasculares

DMSO - Dimetilsulfóxido

EHA - Extrato hidrostático de alho

ENOS - Óxido nítrico sintase

EROS - Espécies reativas de oxigênio

FRAP - Capacidade antioxidante do soro

GB - Grupo berinjela

GC - Grupo controle

GGT - Gama-glutamil transferase

GH - Grupo hipercolesterolemia

GL - Glicemia de jejum

GLUT4 - Transportador de glicose tipo 4

GSH - Glutationa reduzida

GSH-Px - Glutationa peroxidase

GSH-Rd - Glutationa redutase

HA - Animais hipercolesterolêmicos tratados com extrato aquoso *S. melongena*

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HMG-CoA - Hidroximetilglutaril-CoA redutase

HPLC - Cromatografia líquida de alta eficiência

HPP - Alta pressão hidrostática

HW - Animais hipercolesterolêmicos tratados com água

ICAM-1 - Molécula de adesão intercelular 1

IFN - Interferon

IL-10 - Interleucina-10

IL-12 - Interleucina-12

IL-1B - Interleucina-1β

IL-6 - Interleucina-6

IMC - Índice de massa corporal

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

LPL - Lipoproteína lipase

LPO - Peroxidação lipídica

LPP - Lipemia pós-prandial

MDA - Malondialdeído

NF-kB - Fator nuclear kappa B

NO - Óxido nítrico

Ox-LDL/nat-LDL - Razão estabelecida entre LDL nativa e LDL oxidado

PA - Pressão Arterial

PAP - Fosfatidato fosfohidrolase

PDGF - Fator de crescimento derivado das plaquetas

PGs - Prostaglandinas

PLA2 - Fosfolipase A2

PNPIC - Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

PON1 - Paraoxonase1

PPARc - Receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma

PPARC - Peroxissoma gama de receptor ativado por proliferador

SL - Suco de laranja

SMC - Células musculares lisa

SMCS - Sulfóxido S-metil cisteína

SOD - Superóxido dismutase

SREBP-1c - Proteína de ligação de elemento regulador de esterol-1c

STAT1 - Fator de transcrição 1

SUS - Sistema Único de Saúde

TBRAS - Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TNF-α - Fator de necrose tumoral

TXB2 - Tromboxano B2

UCP2 - Proteína de desacoplamento mitocondrial

VCAM-1 - Molécula de adesão vascular 1

VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa

SUMÁRIO

1. Introdução.....11
1.1 Doenças cardiovasculares.....11
1.2 Colesterol.....11
1.3 Lipoproteínas.....13
1.4 Aterosclerose.....15
1.5 Fatores de Risco para Aterosclerose.....19
1.6 Prevenção e Tratamento da Aterosclerose.....19
1.7 Plantas Medicinais utilizadas para reduzir o Colesterol.....22
1.7.1 Alcachofra (*Cynara scolymus* L., Asteraceae).....22
1.7.2 Alho (*Allium sativum* L., Amaryllidaceae).....23
1.7.3 Berinjela (*Solanum melongena* L., Solanaceae).....24
1.7.4 Erva-mate (*Ilex paraguariensis* L., St.-Hil., Aquifoliaceae).....26
1.7.5 Laranja (*Citrus sinensis* (L). Osbeck Rutaceae).....27

2. Objetivo.....30

3. Metodologia.....31

4. Resultados.....33
4.1 Alcachofra (*Cynara scolymus*).....34
4.2 Alho (*Allium sativum*).....37
4.3 Berinjela *(Solanum melongena*).....44
4.4 Erva-mate (*Ilex paraguariensis*).....48
4.5 Laranja (*Citrus sinensis*).....55

5. Discussão.....62
5.1 Alcachofra (*Cynara scolymus*).....62
5.2 Alho (*Allium sativum*).....65
5.3 Berinjela *(Solanum melongena*).....70
5.4 Erva-mate (*Ilex paraguariensis*).....71
5.5 Laranja (*Citrus sinensis*).....74

6. Conclusão.....78

7. Referências.....79

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo. Anualmente são registradas mais mortes por essas enfermidades do que por qualquer outra causa. Estima-se que 17,5 milhões de pessoas morreram por DCV em 2012, representando 31% de todas as mortes a nível global. Desses óbitos, estima-se que 7,4 milhões ocorrem devido às doenças coronarianas e 6,7 milhões devido a acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Das 16 milhões de mortes de pessoas com menos de 70 anos por doenças crônicas não transmissíveis, 82% acontecem em países de baixa e média renda e 37% são causadas por DCV (SBC, 2014 ; OMS, 2016).

As DCV são um grave problema de saúde pública, apresentando elevados índices de morbidade e mortalidade. Segundo registros do Ministério da Saúde, a mortalidade ocasionada por doenças do aparelho circulatório é de 32,3%, liderando as causas de óbito no Brasil (MS, 2011). Nos Estados Unidos há uma alta incidência de mortes por DCV, sendo que 12,6 milhões de indivíduos vivem com o diagnóstico de doença arterial coronariana e 4,6 milhões sofrem os efeitos de um AVC. Na gênese de ambos os transtornos está a formação das placas ateroscleróticas, as quais podem bloquear parcialmente ou completamente o fluxo sanguíneo para os tecidos distais à obstrução (Carvalho *et al*., 2010).

Quase metade de todas as mortes na América Latina, é devido a doenças cardiovasculares. Cerca de dois terços dessas mortes são causados por tromboses de uma ou mais artérias coronárias. O terço restante é causado por trombose ou hemorragia de vaso em outros órgãos do corpo, especialmente no cérebro (derrames), mas também dos rins, fígado, trato gastrointestinal, membros, entre outros (SBC, 2014; OMS, 2016).

Apesar da enorme evolução da Cardiologia nas últimas décadas, tendo em vista o crescente conhecimento sobre a fisiologia da aterosclerose e suas complicações, além do lançamento de novos fármacos como arsenal terapêutico, do advento da biologia molecular e da engenharia genética, até o momento não se conseguiu minimizar de forma satisfatória as consequências da doença arterial coronariana (ZANCHETTI *et al*., 1997; SAITO *et al*., 2002).

1.2 Colesterol

O colesterol é o esteroide característico dos tecidos animais e desempenha várias funções essenciais para o funcionamento do organismo. Como por exemplo, o colesterol é

componente de todas as membranas celulares, contribuindo para sua fluidez e, em tecidos especializados, é o precursor da vitamina D, ácidos biliares e de hormônios esteroidais (testosterona, progesterona e derivados). Em média, 70% do colesterol é produzido pelo nosso próprio organismo, enquanto que os outros 30% são provenientes da dieta (CHAMPE, 2006).

Como mostra a figura 1, o colesterol é uma substância caracteristicamente hidrofóbica, composto por quatro anéis hidrocarbonados fundidos (A, B, C e D), chamados de núcleo esteroidal (ciclopentanoperidrofenantreno). Ligado ao carbono 17 do anel D, existe uma cadeia hidrocarbonada ramificada de 8 carbonos. O anel A tem uma hidroxila no carbono 3 e o anel B apresenta uma ligação dupla entre os carbonos 5 e 6 (NELSON, 2014).

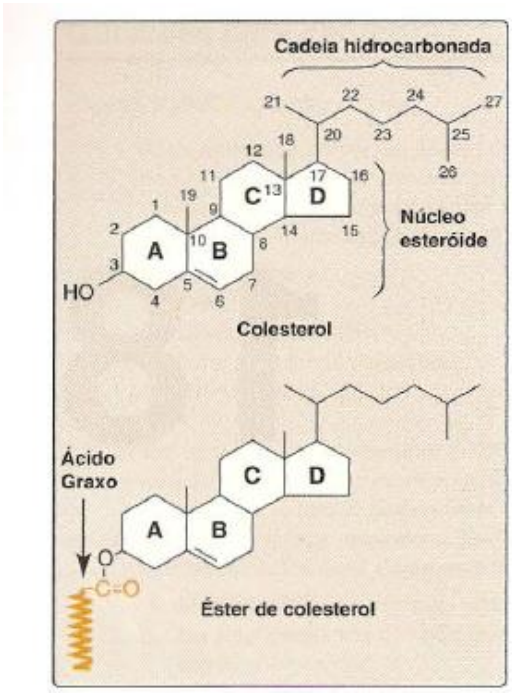


Figura 1. Estrutura do colesterol. (Fonte: CHAMPE, 2006).

O fígado desempenha função central na regulação da homeostasia do colesterol. A molécula de colesterol entra no conjunto hepático a partir de várias fontes, que incluem a dieta, a síntese pelos tecidos extra-hepáticos e a síntese local. A eliminação do colesterol ocorre a partir do fígado pela bile, sem sofrer alterações, ou é convertido em sais biliares, sendo a bile secretada no lúmen intestinal. O colesterol pode também ser enviado para os tecidos periféricos como componente das lipoproteínas plasmáticas (quilomícrons, VLDL, LDL e HDL). Em humanos, o colesterol é sintetizado basicamente por todos os tecidos, mas principalmente pelo fígado, intestino, tecidos reprodutivos e córtex da adrenal (CHAMPE, 2006; NELSON, 2014).

A síntese do colesterol ocorre no citoplasma das células. A etapa limitante na síntese do colesterol é a reação da enzima Hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA) citoplasmática, que produz ácido mevalônico (derivado do acetato) a partir da HMG-CoA redutase, como apresentado pela figura 2. A regulação da enzima pode ocorrer a partir de vários fatores: 1) ativação da expressão do gene da HMG-CoA redutase quando os níveis de colesterol ficam baixos, corroborando para um aumento da enzima e, consequentemente, um aumento da síntese de colesterol; 2) controle covalente da atividade da HMG-CoA redutase através das ações de uma proteína quinase ativada pelo glucagon (inativa a HMG-CoA-redutase) e também de uma proteína fosfatase ativada pela insulina (ativa HMG-CoA redutase); 3) fármacos pertencentes à classe das estatinas (ex: lovastatina, atorvastatina e

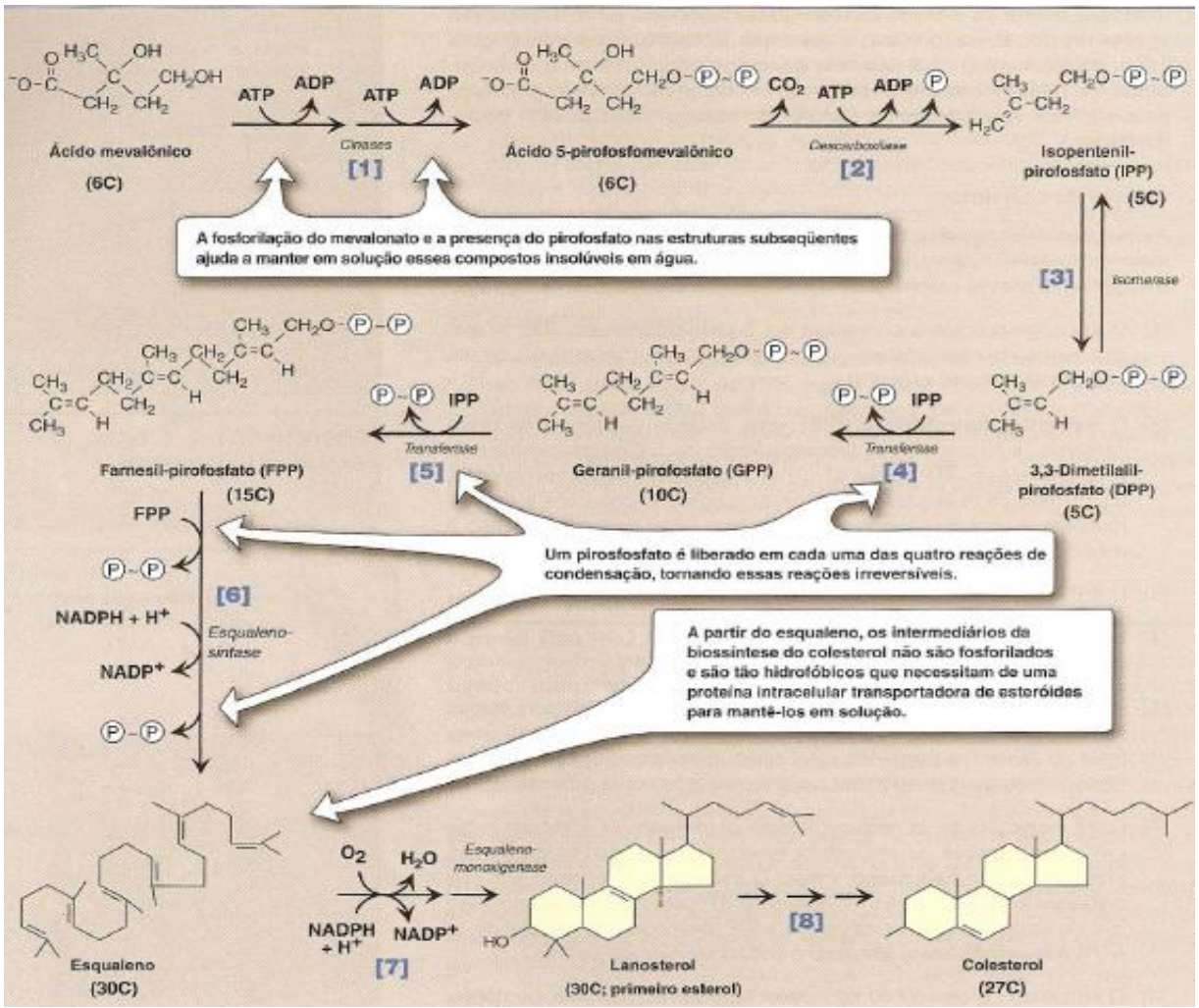


Figura 2. Síntese de colesterol a partir do ácido mevalônico. (Fonte: CHAMPE, 2006).

mevastatina) atuam inibindo competitivamente a HMG-CoA redutase, por isso são utilizados para diminuir o colesterol plasmático em pacientes diagnosticados com hipercolesterolemia (CHAMPE, 2006; NELSON, 2014).

1.3 Lipoproteínas

As lipoproteínas plasmáticas são complexos macromoleculares esféricos de lipídeos e proteínas específicas (apolipoproteínas). As principais lipoproteínas plasmáticas são: quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e as lipoproteínas de alta densidade (HDL). Como mostra na figura 3, as lipoproteínas diferem na composição lipídica e proteica, no tamanho e na densidade. As lipoproteínas são importantes para manterem solúveis seus componentes lipídicos e assim promoverem um eficiente mecanismo de transporte de lipídeos entre os tecidos (NELSON, 2014).

Os quilomícrons são produzidos nas células da mucosa intestinal a partir de lipídeos da dieta (principalmente triacilgliceróis) e de lipídeos sintetizados nessas células. Cada quilomícron nascente contém uma molécula de Apolipoproteína (Apo), podendo variar de Apo 8 a 48. Os quilomícrons são liberados pelas células no sistema linfático e viajam até o sangue, onde recebem apo C-11 e apo E doadas por moléculas de HDL, formando assim quilomícrons funcionais. A apo C-11 ativa a lipase lipoprotéica, que atua degradando os triacilgliceróis pertencentes aos quilomícrons em ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos liberados são armazenados (tecido adiposo) ou usados para energia (músculo). Depois da hidrólise da maioria dos triacilgliceróis, a apo C-11 retorna para a HDL, e o quilomícron remanescente transporta a maioria do colesterol da dieta e se liga ao seu receptor no fígado que reconhece apo E, onde a partícula então é endocitada e seus componentes degradados pelas enzimas lisossomais presentes. Da mesma forma, as moléculas de VLDL nascentes são produzidas no fígado e são compostas principalmente por triacilgliceróis e contêm uma única molécula de Apo 8 a100. Assim como os quilomícrons nascentes, elas também recebem apo C-11 e apo E das moléculas de HDL no plasma. A função de VLDL é carregar triacilgliceróis do fígado para os tecidos periféricos, onde a lipase lipoprotéica degrada os lipídeos. Na medida em que os triacilgliceróis são removidos das moléculas de VLDL, estas recebem ésteres de colesterol de HDL, sendo este processo realizado pela proteína transferidora de ésteres de colesterol. As moléculas de VLDL no plasma são por fim convertidas em LDL, sendo muito menores e mais densas (CHAMPE, 2006; NELSON, 2014).

Em humanos, o sistema de transporte é menos perfeito que em outros animais, principalmente devido a maior variação alimentar e como resultado, pode ocorrer uma deposição gradual de lipídeos, especialmente de colesterol nos tecidos. Essa deposição de lipídeos pode ser potencialmente um fator de risco para a formação de placas, que causam o estreitamento dos vasos e contribui para a aterosclerose (KOEPPEN e STANTON, 2009).

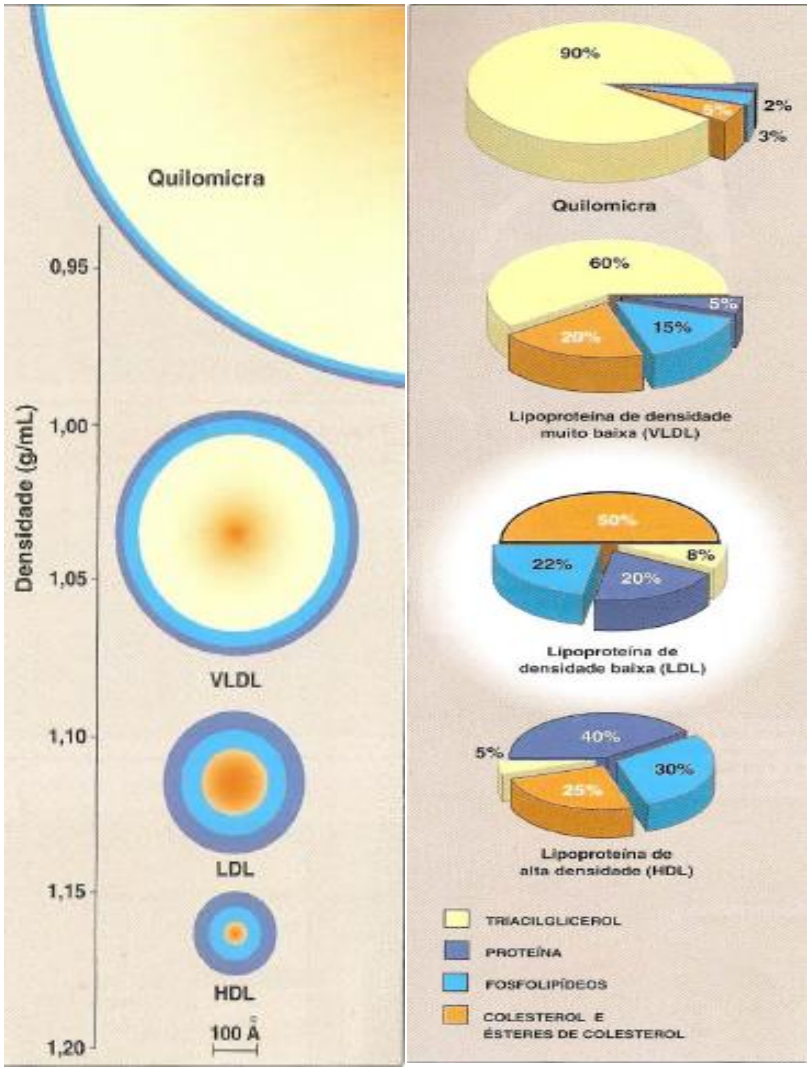


Figura 3. Tamanho, densidade e composição aproximados das lipoproteínas. (Fonte: CHAMPE, 2006).

1.4 Aterosclerose

Aterosclerose pode ser definida como uma doença inflamatória crônica e progressiva das artérias de grande e médio calibre, em que as lesões de gordura, formam as placas ateromatosas, que se desenvolvem nas superfícies das paredes arteriais, gerando obstrução arterial (CARVALHO *et al*., 2010; GUYTON, 2011).

Essa lesão do endotélio vascular aumenta a expressão de moléculas de aderência nas células endoteliais e reduz sua capacidade de liberar óxido nítrico (NO) e outras substâncias que ajudam a impedir a aderência de macromoléculas, plaquetas e monócitos ao endotélio (GUYTON, 2011; AIRES, 2012). O revestimento dos vasos sanguíneos exerce funções

anticoagulantes e anti-inflamatórias que são fundamentais para manter a homeostasia. O endotélio tem função protetora contra o desenvolvimento de lesões vasculares, mantendo a vasodilatação e inibindo a adesão leucocitária e a proliferação de células musculares lisas, sendo essas ações exercidas principalmente pelo NO, prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio. Existem também os fatores contráteis do endotélio, dentre esses as endotelinas, a angiotensina II, as prostaglandinas e espécies reativas de oxigênio (EROs) (CARVALHO *et al*., 2001). Em condições patológicas, como na hipertensão arterial e indiretamente na diabetes mellitus, ocorre um desequilíbrio entre os fatores e uma consequente diminuição dos efeitos de vasodilatação endotelial, levando a um processo denominado disfunção endotelial, que pode resultar no desenvolvimento de placas de ateroma (SIMÕES e SCHMIDT, 1996; PICCINATO, CHERRI e MORIYA, 2001).

A pressão arterial (PA), ou seja, a pressão dentro das grandes artérias, é uma das variáveis hemodinâmicas de medida mais comuns, pois fornece informações importantes sobre a homeostase cardiovascular (CURI, 2009). A elevação da PA danifica o revestimento das artérias e acelera o desenvolvimento de ateromas por inúmeras disfunções arteriais, sendo um importante fator de risco para doença arterial coronária (PALATINI *et al*., 1999). O endotélio atua como sinalizador, registrando alterações hemodinâmicas e traduzindo-as em sinais que influenciam a reatividade do sistema vascular (CARVALHO *et al*., 2001). A hipertensão pode promover uma disfunção endotelial, aumentando a secreção de citocinas sintetizadas pelo endotélio arterial, estimulando a produção de moléculas de adesão e favorecendo assim o recrutamento e adesão de monócitos à superfície do endotélio. Há ainda um aumento da pressão intravascular em hipertensos, o que aumenta a permeabilidade das paredes endoteliais a fluidos e macromoléculas, causando aumento do fluxo de substâncias da circulação para a parede vascular (GOTTLIEB, BONARDI e MORIGUCHI, 2005).

Todos os componentes celulares são suscetíveis à ação das espécies reativas de oxigênio (EROs), porém a membrana plasmática é um dos mais atingidos em decorrência da peroxidação lipídica, que acarreta alterações na estrutura e na permeabilidade das membranas celulares (MELLO-FILHO, HOFFMAN e MENEGHINI, 1983). Consequentemente, há perda da seletividade na troca iônica e liberação do conteúdo de organelas, como as enzimas hidrolíticas dos lisossomas, e formação de produtos citotóxicos, por exemplo a malondialdeído (MDA), culminando com a morte celular (HERSHKO, 1989; ROSS e MOLDEUS, 1991; SOUSA, SILVA e VIEIRA-JR, 2007). No sangue circulam importantes enzimas antioxidantes, como a glutationa reduzida (GSH), superóxido dismutase (SOD), catalase, glutationa peroxidase (GSH-Px), ácido ascórbico, glutationa redutase (GSH-Rd),

vitamina E, assim como biomarcadores de peroxidação lipídica das membranas celulares como malonaldeído (MOUSINHO-RIBEIRO, 2008; FRANÇA *et al*., 2013). A vitamina E confere proteção à membrana celular por atuar como quelante dos oxidantes produzidos durante a lipoperoxidação (SCOTT *et al*., 1991; ACHARYA *et al*., 1991; FRANÇA *et al*., 2013).

Como mostra na figura 4, os monócitos e lipídeos circulantes (principalmente LDL) começam a se acumular no local da lesão. Os monócitos cruzam o endotélio até a camada íntima da parede do vaso, e se diferenciam a macrófagos, que então ingerem e oxidam as lipoproteínas acumuladas, adquirindo um aspecto espumoso. Esses macrófagos espumosos se agregam no vaso sanguíneo e formam estrias de gordura visíveis (GUYTON, 2011; AIRES, 2012). Com o passar do tempo, as estrias aumentam e coalescem, e os tecidos dos músculos lisos e fibrosos adjacentes proliferam para formar placas cada vez maiores. Mesmo sem oclusão, os fibroblastos presentes na placa depositam tecido conjuntivo denso nas superfícies internas da parede arterial, aumentando a rigidez das artérias, sendo comum posteriormente ocorrer precipitação de sais de cálcio e colesterol, resultando em calcificações duras como osso, o que caracteriza um estágio de arteriosclerose. A formação de núcleo necrótico resultante da morte de células propicia instabilidade à placa, até que macrófagos ativados produzam enzimas de degeneração que atacam a capa fibrosa e a placa se torna completamente instável, podendo se romper e expor seu conteúdo ao plasma sanguíneo, gerando um coágulo e bloqueando o fluxo de sangue, causando efeitos como infarto ou AVCs (RODRIGUES *et al*., 1972; CHAMPE, 2006; SANTOS *et al*., 2008; GUYTON, 2011).

As artérias ateroscleróticas perdem a maior parte de sua distensibilidade e devido às áreas degenerativas em suas paredes, elas facilmente se rompem. Também, nos locais onde as placas invadem o lúmen com sangue circulante, suas superfícies ásperas podem levar a formação de coágulos, com a resultante formação de trombos ou êmbolos, levando ao bloqueio súbito de todo fluxo de sangue para a artéria (AIRES, 2012).

O aumento do colesterol sob a forma de LDL é um fator importante na etiologia da aterosclerose. A concentração plasmática de LDL e elevado teor de colesterol é aumentada por diversos fatores, incluindo ingestão de gorduras muito saturadas na dieta, obesidade e inatividade física (KOEPPEN e STANTON, 2009; GUYTON, 2011).

A hipercolesterolemia familiar é uma doença hereditária, quando são herdados genes defeituosos para a formação de receptores para LDL, nas superfícies das membranas celulares do organismo. Na ausência desses receptores, o fígado não é capaz de absorver as lipoproteínas de baixa densidade, nem as de densidade intermediária. Sem essa absorção, o

mecanismo do colesterol das células hepáticas fica fora de controle, produzindo novo colesterol. Não ocorre a resposta à inibição por *feedback,* desencadeado pela presença de

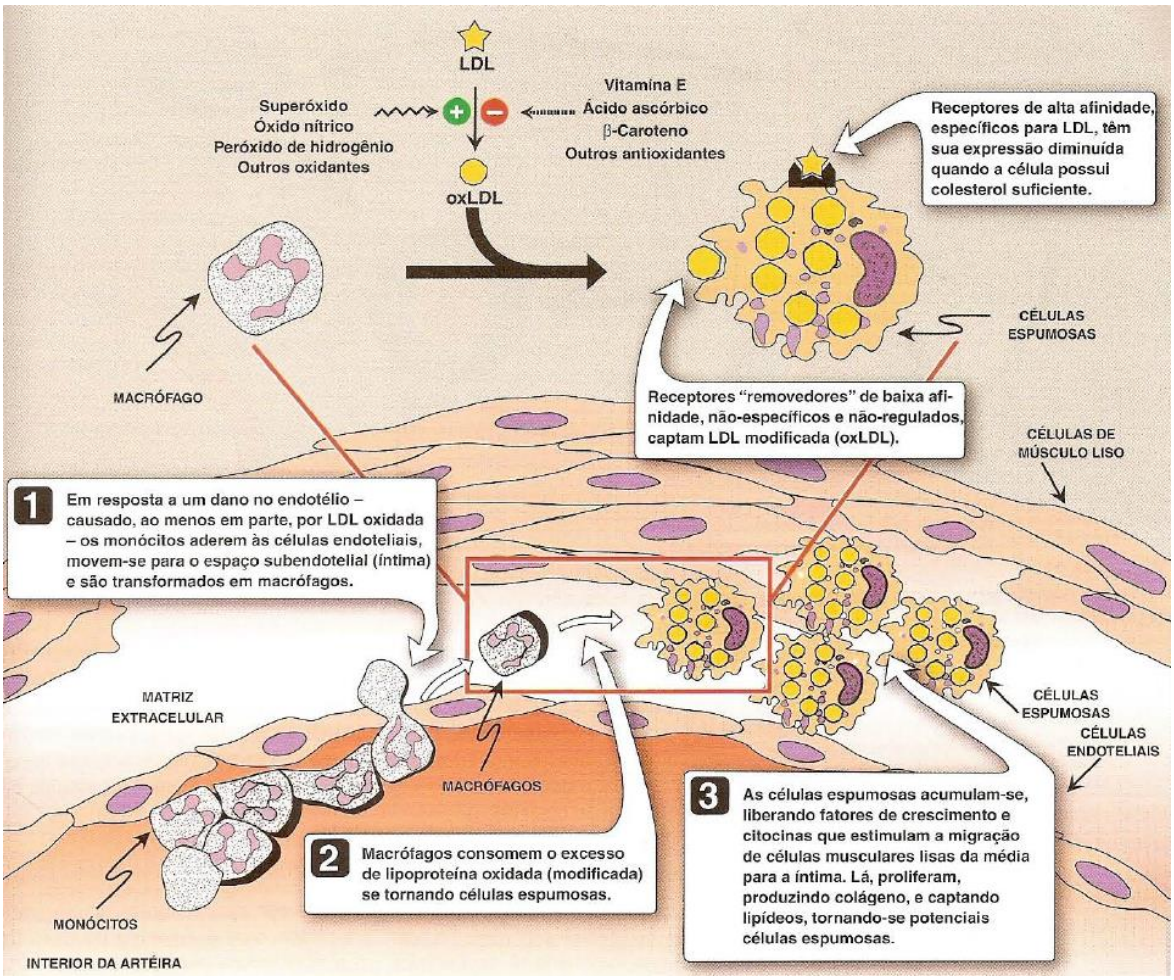


Figura 4. Papel das lipoproteínas oxidadas na formação da placa de ateroma. (Fonte: CHAMPE, 2006).

colesterol plasmático excessivo. Como resultado, o número de moléculas de VLDL liberado pelo fígado para o plasma aumenta imensamente (AIRES, 2012).

Pacientes que desenvolvem a hipercolesterolemia familiar, podem apresentar concentrações sanguíneas de colesterol de 600 a 1.000 mg/dl, que são níveis quatro a seis vezes maiores que o normal. Muitos desses pacientes morrem antes dos 20 anos de idade por infarto do miocárdio ou por outras sequelas de bloqueio aterosclerótico dos vasos sanguíneos por todo o corpo (NELSON, 2014).

A hipercolesterolemia familiar heterozigótica (indivíduo com dois alelos diferentes do mesmo gene para a hipercolesterolemia) é relativamente comum e ocorre em, aproximadamente, uma em cada 500 pessoas. A forma mais severa do distúrbio causado pela mutação homozigótica (alelos presentes idênticos do mesmo gene para a hipercolesterolemia)

é muito rara, ocorrendo em cerca de um a cada milhão de nascimentos, em média (GUYTON, 2011).

Bem menos conhecida é a função de HDL em comparação com VLDL. Acredita-se que as lipoproteínas de alta densidade são, de fato, capazes de absorver cristais de colesterol que começam a ser depositadas nas paredes arteriais, ajudando a prevenir o desenvolvimento da aterosclerose. Consequentemente, quando o indivíduo apresenta proporção elevada de lipoproteínas de alta densidade em relação às de baixa densidade, a probabilidade de desenvolver aterosclerose fica diminuída (CHAMPE, 2006; GUYTON, 2011).

1.5 Fatores de risco para a Aterosclerose

Fatores que predispõem ao desenvolvimento da placa de ateroma incluem avanço da idade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, radioterapia de cabeça e pescoço e doença arterial coronariana. São ainda fatores de risco para o desenvolvimento da placa de ateroma a herança genética, o sedentarismo e o estresse (KAWAMORI *et al*., 1992). Além da homocisteína aumentada, anticorpos anticardiolipina elevados e função plaquetária alterada (PICCINATO, CHERRI e MORIYA, 2001; GERBER e ZIELINSKY, 1997; ROMALDINI *et al*., 2003).

A hipertensão, por exemplo, aumenta pelo menos duas vezes o risco de doença coronariana aterosclerótica. Do mesmo modo, pessoas portadoras de diabetes apresentam, em média, aumento de duas vezes o risco de desenvolver doença coronariana. Quando a hipertensão e a diabetes ocorrem concomitantemente, o risco de doença coronariana aumenta mais de oito vezes. E quando ocorre hipertensão, diabetes e hiperlipidemia juntos, o risco de doença coronariana aterosclerótica aumenta em 20 vezes, sugerindo que esses fatores interagem de modo sinérgico. Em muitos pacientes acima do peso ou obesos, aqueles três fatores ocorrem juntos, aumentando imensamente o risco de aterosclerose que, por sua vez, pode levar a ataque cardíaco, derrame e doença renal (CHAMPE, 2006; RANG, DALE e RITTER 2012).

No início e na metade da fase adulta, os homens apresentam maior probabilidade de desenvolver aterosclerose que as mulheres de mesma idade, sugerindo que os hormônios sexuais masculinos podem ser aterogênicos ou, pelo contrário, os hormônios femininos podem ter ação protetora (SAITO *et al*., 2002; CHAMPE, 2006).

1.6 Prevenção e tratamento da Aterosclerose

As medidas mais importantes para prevenir-se contra o desenvolvimento da aterosclerose e sua progressão para grave doença vascular são: (1) manter o peso saudável, índice de massa corporal proporcional a altura e peso), ser fisicamente ativo e ingerir dieta contendo gorduras insaturadas com baixo nível de colesterol; (2) prevenir a hipertensão, seja através de dieta ou atividade física seja controlando a pressão arterial com fármacos anti-hipertensivos; (3) controlar efetivamente a glicose sanguínea, com insulina ou outros fármacos na presença de diabetes; e (4) evitar o tabagismo (RANG, DALE e RITTER 2012; ROMALDINI *et al*., 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2014).

Diversos tipos de fármacos que são utilizados para reduzir os níveis de colesterol e lipídios plasmáticos provaram ser valiosos na prevenção da aterosclerose. A maior parte do colesterol formado no fígado é convertido em ácidos biliares e secretado desta forma no duodeno; então, mais de 90% desses mesmos ácidos biliares são reabsorvidos no íleo terminal e utilizados, repetidamente, pela bile. Consequentemente, qualquer agente que se combine com os ácidos biliares no trato gastrointestinal e impeça sua reabsorção na circulação pode reduzir o grupo total de ácidos biliares circulantes no sangue. Isto leva a maior conversão de colesterol hepático em novos ácidos biliares. Assim a simples ingestão de farelo de aveia que contém alto valor de fibras solúveis, que se liga aos ácidos biliares e é constituinte de muitos cereais matinais, aumenta a proporção de colesterol hepático que forma novos ácidos biliares, em vez de formar moléculas de LDL e placas aterogênicas (BRUNTON, LAZO E PARKER, 2012; RANG, DALE e RITTER 2012).

Como apresentado na figura 5, um grupo de fármacos chamado de estatinas (atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, etc.) inibe competitivamente a HMG-CoA redutase, enzima limitante da síntese de colesterol. Essa inibição reduz a síntese de colesterol e aumenta os receptores de LDL no fígado, causando em geral, redução de 25 a 50% nos níveis plasmáticos de LDL. As estatinas também podem ter outros efeitos benéficos que ajudam a impedir a aterosclerose, tais como atenuar a inflamação vascular (BRUNTON, LAZO E PARKER, 2012; RANG, DALE e RITTER, 2012).

Em geral, os estudos têm mostrado que para cada redução de 1,0 mg/dl de LDL no plasma, ocorre cerca de 2% na redução da mortalidade por doença cardíaca aterosclerótica (SBC, 2014; OMS, 2016).

Além dos fármacos utilizados no tratamento da hipercolesterolemia, na medicina popular o conhecimento tradicional consolidou o uso de plantas medicinais como recurso terapêutico para reduzir os níveis sanguíneos de colesterol. No Brasil, cinco espécies vegetais são amplamente utilizadas por pacientes com colesterol alto, geralmente em associação com

medicamentos alopáticos. Essas espécies são a alcachofra, o alho, a berinjela, a erva-mate e a laranja (NEWALL, ANDERSON e PHILLIPSON, 2002; VEIGA JUNIOR *et al*., 2008).

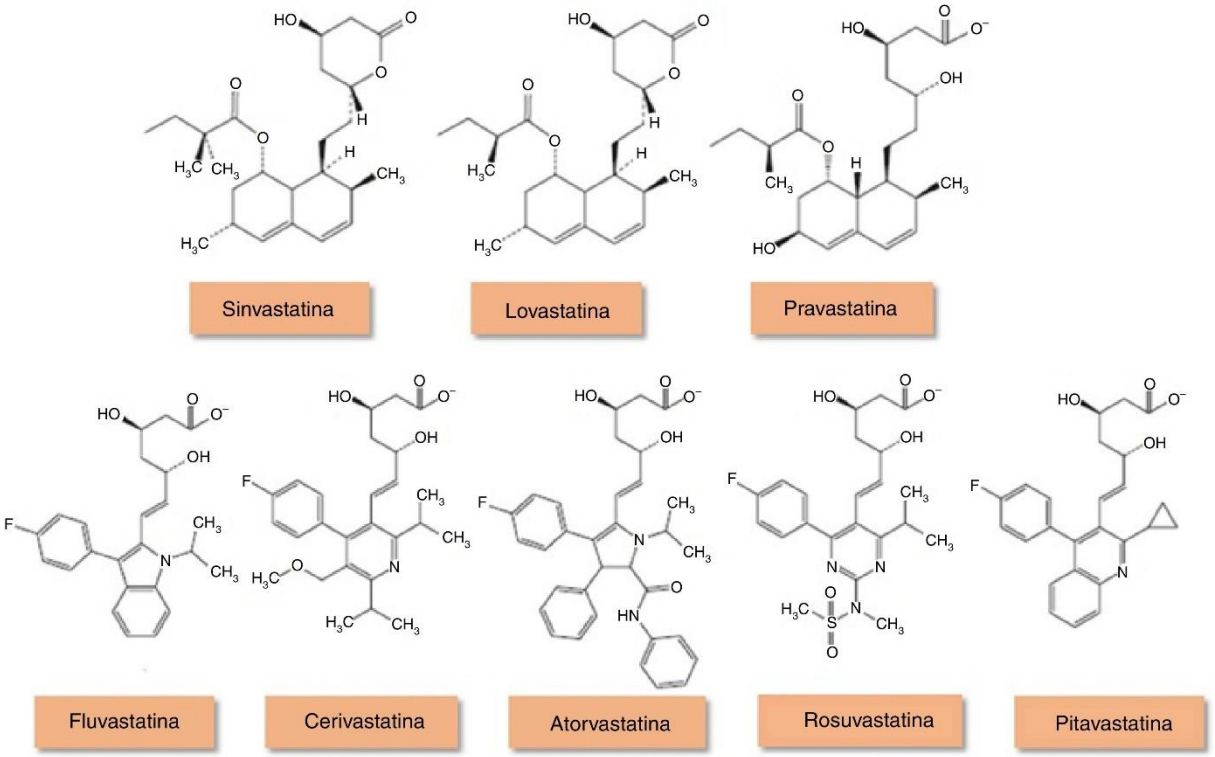


Figura 5. Estrutura química das estatinas. (Fonte: RANG, DALE e RITTER, 2012).

As plantas medicinais sempre foram utilizadas como recurso terapêutico, sendo no passado o principal meio terapêutico conhecido para tratamento da população. A partir do conhecimento e uso popular, foram descobertos alguns medicamentos utilizados na medicina tradicional, entre eles os salicilatos e digitálicos (BOTSARIS e MACHADO, 1999; VEIGA JUNIOR *et al*., 2008). Apesar de muitas plantas empregadas com fins medicinais, existe pouca ou nenhuma documentação científica ou médica a respeito dos princípios ativos, farmacodinâmica ou eficácia clínica da maioria das espécies utilizadas. Embora os dados químicos ou os estudos realizados em animais proporcionem um respaldo parcial ao uso tradicional, as evidências da sua eficácia no ser humano são limitadas (NEWALL, ANDERSON e PHILLIPSON, 2002; XAVIER *et al*., 2008).

Nesse contexto, na década passada foram criadas políticas nacionais com o intuito de estimular, incitar e difundir o uso de plantas medicinais e fitoterápicos, bem como a pesquisa científica de espécies vegetais com potencial medicinal. Em 2006 foi criada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), instituída pela Portaria do Ministério da Saúde (MS) nº 971, de 03 de maio de 2006,

tendo como objetivo ampliar as opções terapêuticas aos usuários do SUS, dentre estas, as plantas medicinais, com garantia de acesso aos fitoterápicos e a serviços relacionados à fitoterapia, com segurança, eficácia e qualidade, na perspectiva da integralidade da atenção à saúde. Somando-se a isso, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (2006) visa "garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional" (PNPIC, 2006; MS, 2006).

1.7 Plantas medicinais utilizadas para reduzir o colesterol

1.7.1 Alcachofra (*Cynara scolymus* L., Asteraceae)

A alcachofra é uma planta de até um metro de altura (Figura 6), com folhas compostas com incisões e espinhos, sendo as superiores bem menores do que as da base. Flores púrpuras, reunidas em um grande capítulo envolvido por grandes brácteas que é a parte comestível da inflorescência. O fruto é do tipo oval, seco, indeiscente, pequeno e monospermo, com a semente presa à parede do pericarpo por um único ponto. É originária da região do mediterrâneo e cultivada em todos os países de clima subtropical (MACDONALD, 1984; COSTA, 1978).

terapêutica. (Fonte: Lorenzi, 2014).

Para fins medicinais são utilizadas as folhas, com as quais são preparados remédios tradicionais para ativar a vesícula, proteger o fígado, diminuir os níveis de colesterol e açúcar no sangue, melhorar o funcionamento dos rins, facilitar a digestão e eliminar as pedras presentes na vesícula. São empregadas na forma de decocto, tintura, vinho medicinal, extrato e hidrolato. Os compostos da alcachofra estão representados pelo seu princípio ativo, a cinarina (Figura 7), que é um derivado do ácido caféico, e também por ácidos fenólicos como

ácido clorogênico, cinaropicrina, corantes antocianidínicos, e flavonoides livres e glicosilados (SOUSA e MATOS 1991; BUNDY *et al*., 2008).

Estudos experimentais sugerem que o ácido clorogênico (Figura 8) diminui e o conteúdo de cinarina aumenta à medida que a planta se desenvolve. Ensaios farmacológicos, realizados em ratos, utilizando extratos de alcachofra por via oral, confirmaram a ação hepatoprotetora dessa planta. Ensaios clínicos realizados em humanos com o suco da folha de alcachofra e seus botões florais, ambos contendo cinarina, ocasionaram redução dos níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos, enquanto aumentou HDL (FRITSCHE *et al*., 2002).

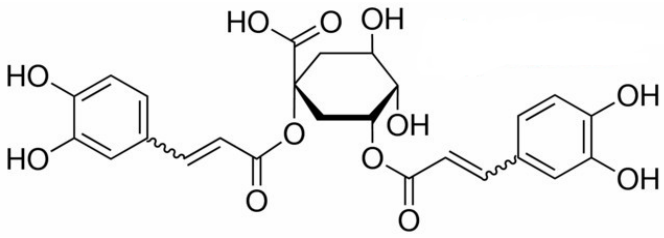


Figura 7. Estrutura química da Cinarina. (Fonte: BUNDY, 2008)

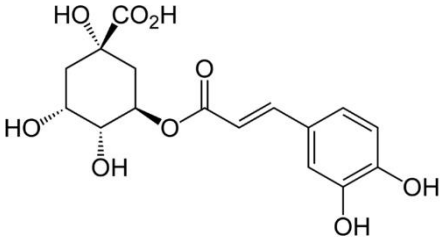


Figura 8. Estrutura química do Ácido clorogênico. (Fonte: BUNDY, 2008).

1.7.2 Alho (*Allium sativum* L., Amaryllidaceae)

O alho é uma erva bulbosa (Figura 9), pequena, de cheiro forte e característico, perene, com bulbo formado de 8-12 bulbilhos (dentes). A espécie tem folhas lineares e longas, flores brancas ou avermelhadas e fruto em forma de cápsula. É originário provavelmente da Europa, mas amplamente cultivada em todo mundo para uso como condimento em alimentos (COSTA, 1978).

O alho é utilizado na medicina tradicional para evitar ou curar numerosos males, desde perturbações do aparelho digestivo, verminoses e parasitoses intestinais, edemas, gripes, tromboses, infecções da pele e das mucosas e até aterosclerose, na forma de macerado, chá, xarope, tintura ou por ingestão dos dentes de alho recentemente cortados. O óleo essencial obtido do bulbo (0,1 a 0,2%) contém cerca de 51 constituintes voláteis instáveis, todos derivados orgânicos do enxofre, principalmente ajoeno, aliina (Figura 10) e alicina (Figura 11), que se degradam mais lentamente em meio ácido. Isso explica o melhor efeito do alho quando associado a sucos de frutas ácidas, como o limão e outras (MATOS, 2007).

Pesquisas farmacológicas comprovaram as propriedades antitrombótica, antifúngica, antiaterosclerosa, antioxidante, hipotensora, hepatoprotetora, cardioprotetora, hipoglicemiante e antitumoral do alho. Também existem registros de atividade antineurálgica e atividade antiviral contra herpes dos tipos 1 e 2 (EUN-SOO *et al*., 2014; BRUNETON, 1995; YEH e YEH, 1994).

Figura 9. *Allium sativum.* A) Parte inferior da planta; B) Parte da planta utilizada com finalidade terapêutica. (Fonte: LORENZI, 2014).

Estudos recentes têm demonstrado propriedade hipolipemiante do alho no controle dos níveis de colesterol e triglicerídeos, assim como na inibição da agregação plaquetária, mostrando provável proteção contra trombose coronariana e aterosclerose. A administração diária de doses de 600 a 900 mg de pó de alho, ou 4 a 6 g de alho fresco, durante cerca de 61 dias, reduz em 15% o nível de triglicerídeos no sangue e em 12% os níveis de colesterol de indivíduos hipercolesterolêmicos (SHEELA, KUMUD e AUGUSTI, 1995; OREKHOV *et al*., 1995; GORINSTEIN *et al*., 2007).

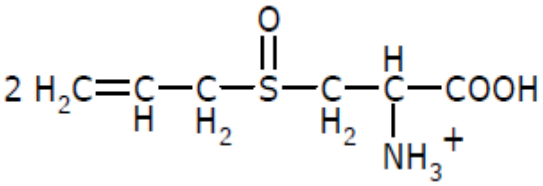


Figura 10. Estrutura química da Aliina.

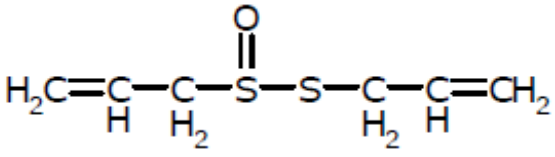


Figura 11. Estrutura química da Alicina.

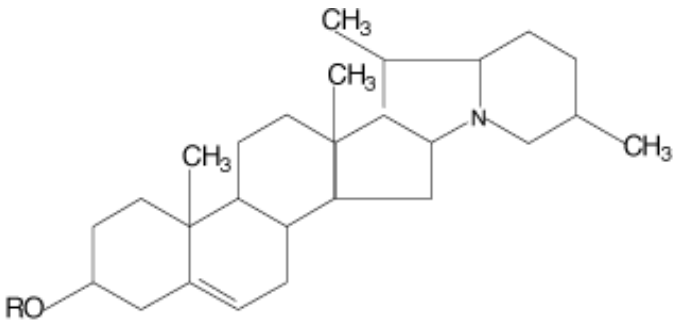
1.7.3 Berinjela (*Solanum melongena* L., Solanaceae)

A berinjela é uma planta arbustiva (Figura 12), de textura herbácea e porte pequeno, entre 0,4 a 1,5 metros. Suas folhas são grandes, verdes, de disposição alterna e de margens onduladas e lobuladas. Apresenta caule espinhento e ramificado, que pode ser verde ou roxo. As flores são hermafroditas, axilares, geralmente solitárias ou em pequenos racemos. Suas pétalas podem ser de coloração branca, rósea ou roxa, com estames amarelos. Os frutos são carnosos, com uma casca lisa, fina e brilhante, com tonalidades variadas de roxo, rosa, preto, branco ou verde. Tem formato variável, mas comumente ovais e alongados. É originária da Índia e foi introduzida no Brasil no século XVI pelos portugueses. Os árabes, os orientais (principalmente os japoneses) e seus descendentes são os seus maiores consumidores (GONÇALVES *et al*., 2006; MACDONALD, 1984).

Figura 12. *Solanum melongena.* A) Partes aéreas da berinjela; B) Parte da planta utilizada com finalidade terapêutica. (Fonte: LORENZI, 2014).

A berinjela é um vegetal com alto teor de água, baixo teor de proteínas, é rica em fibras, sais minerais (cálcio, fósforo, potássio e magnésio), vitaminas (A, tiamina, riboflavina, niacina e C), saponinas, glicoalcaloides (Figura 13) e compostos fenólicos (KRITCHEVSKY, TEPPERS e STORY, 1975; KUSANO *et al*., 1987). Estudos relatam o seu uso no controle de altos níveis plasmáticos de colesterol e nas dietas para emagrecimento, tornando-se assim importante na dislipidemia e obesidade. As antocianinas que conferem à casca uma cor púrpura são os compostos responsáveis pelas propriedades antioxidantes atribuídas ao fruto. O grande interesse pela berinjela é o seu possível efeito hipocolesterolêmico, o qual pode ser atribuído também pelo elevado teor de fibras totais (44,12%), sendo pouco mais da metade representado por fibras solúveis (GUIMARÃES *et al*., 2000).

Alguns estudos sugerem que os polifenóis, saponinas, esteroides e flavonoides presentes na berinjela também são os possíveis responsáveis por sua ação na redução do colesterol sérico (BALBACH e BOARIM, 1993). Outros componentes, além das fibras, como as vitaminas B3 (niacina) e a vitamina C, também parecem exercer alterações benéficas sobre o metabolismo dos lipídeos. A redução do colesterol tecidual não deve estar relacionada apenas com a diminuição do colesterol plasmático, mas também com o efeito antioxidante sobre LDL, a nativa, a oxidada e a da parede arterial (JENKINS *et al*., 2005).

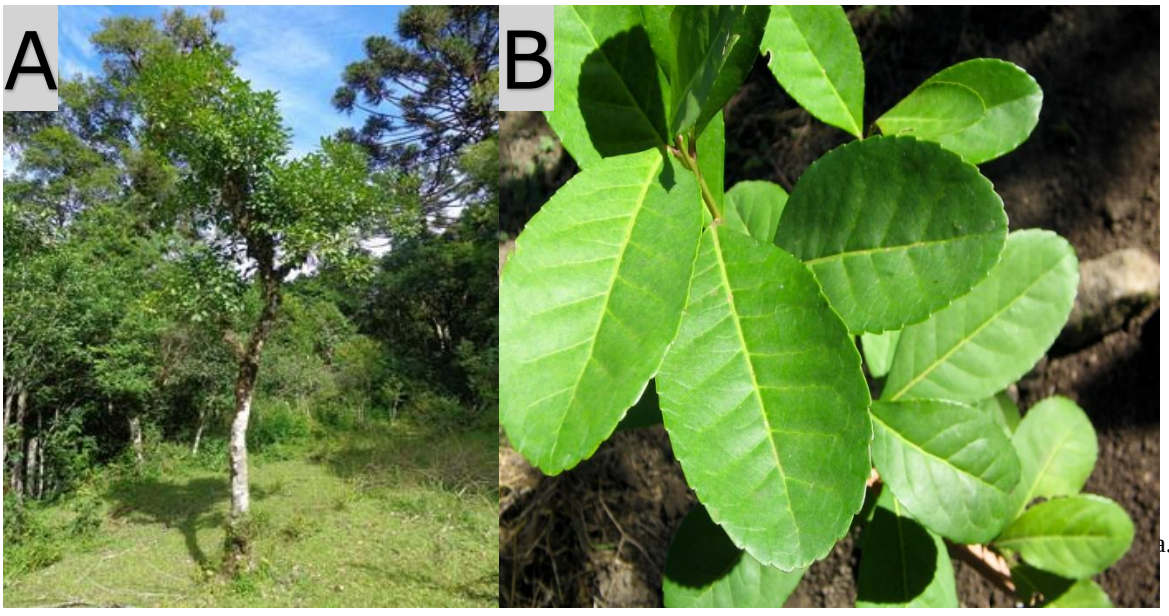


Solanidina: R = H
α-solanina: R = α-L-ramnopiranosil-(1→2 gal) -β-D-glicopiranosil- (1→3 gal)-β-D galactopiranosil
α-chaconina: R = α-L-ramnopiranosil-(1→2 gli) -α-L-ramnopiranosil- (1→4 gli)-β-D glicopiranosil

Figura 13. Estruturas dos glicoalcalóides *α*-solanina e *α*-chacomina e a aglicona solanidina.

1.7.4 Erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil., Aquifoliaceae)

A erva-mate é uma árvore (Figura 14) que pode alcançar até 20 m de altura, dotada de copa densa e muito ramificada. Folhas verde escuras, simples, alternas, oblongas ou obovadas, com margens crenadas ou serreadas, de 6 a 20 cm de comprimento. Flores unissexuais, brancas, em fascículos axilares. O fruto é do tipo drupa, avermelhado, globoso, de polpa carnosa, com 5 a 8 sementes. Esta espécie é nativa da região sul da América Latina, principalmente em regiões com altitude elevada (LORENZI, 2014)



a.

As folhas são utilizadas para fins medicinais, e também como bebida, na forma de chá. No sul do Brasil, Paraguai e Argentina é consumida sob a forma de bebida típica, o chimarrão, mas no restante do país é utilizado como chá, ou como bebida refrescante, conhecida como "tererê". Externamente, é utilizado na forma de cataplasma para o tratamento caseiro de feridas e úlceras. A análise fitoquímica da erva-mate mostrou que o aroma característico das folhas deve-se a uma mistura complexa de cerca de 250 substâncias voláteis. Como apresentado pela Figura 15, os principais constituintes fixos são metilxantinas (cafeína, teobromina e teofilina), taninos, ácidos fenólicos derivados do ácido clorogênico, flavonoides e principalmente várias saponinas triterpênicas derivadas dos ácidos ursólico e oleanólico (Figura 16). O teor de cafeína é maior nas folhas jovens, onde pode chegar até 2,2%, valor este semelhante ao do café e do chá preto (BRUNETON, 1995; MITRA e

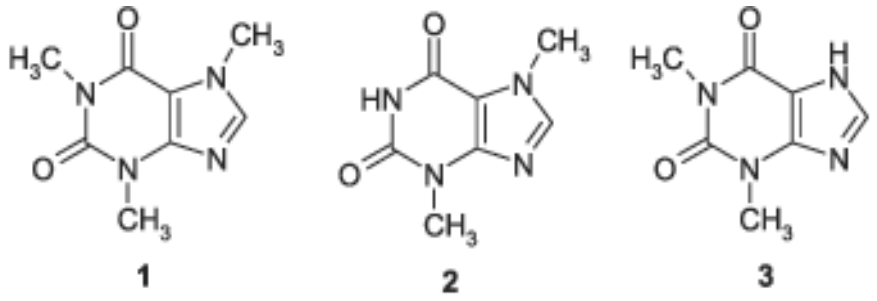


Figura 15. Estrutura química das Metilxantinas: 1) Cafeína; 2) Teobromina; 3) Teofilina.

MITCHELL, 2007).

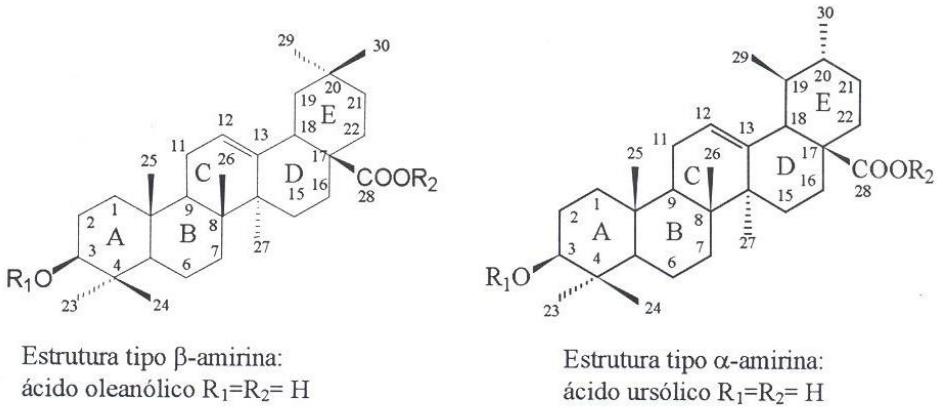


Figura 16. Núcleos mais comuns das saponinas triterpênicas.

1.7.5 Laranja *(Citrus sinensis* (L.) Osbeck, Rutaceae*)*

A laranjeira é uma arvore perenifólia (Figura 17), de copa globosa, com espinhos, medindo de 4 a 6 m de altura. Apresenta folhas simples, aromáticas, de pecíolo alado, glabras, de cor verde-escura, medindo de 5 a 10 cm de comprimento. Flores de cor branca, muito perfumadas, reunidas em pequenas cimeiras axilares. Os frutos são globosos, do tipo baga, com casca grossa, de cor amarelo-alaranjado e rugosa, de sabor amargo, contendo muitas sementes. É nativa do sudeste asiático e cultivada em pomares domésticos em todo Brasil (BALBACH e BOARIM, 1993).

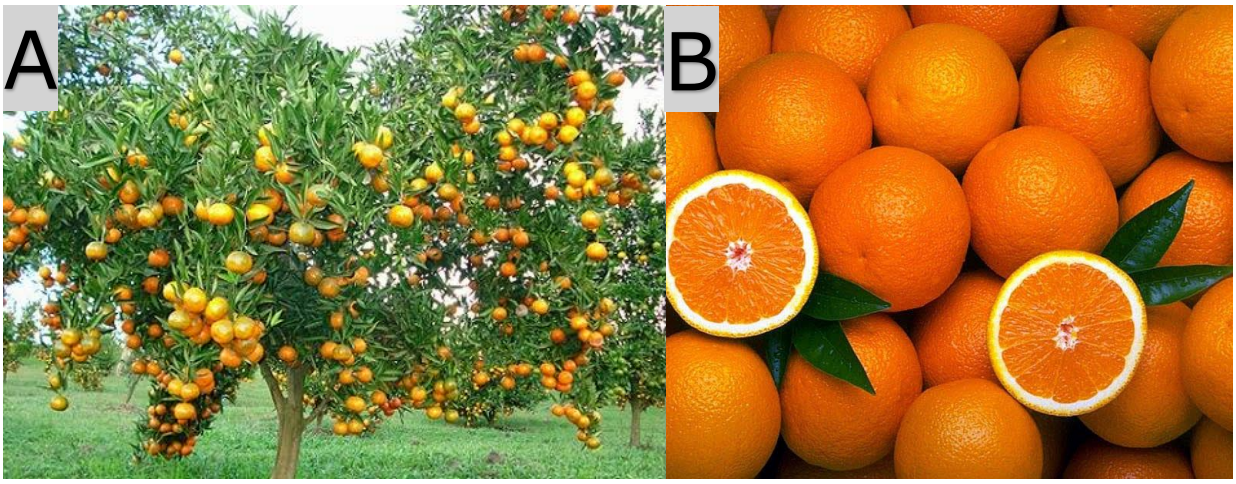
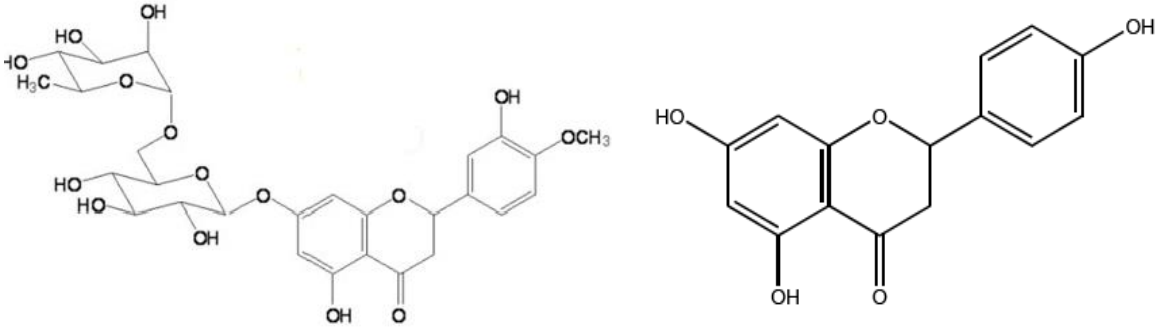


Figura 17. *Citrus sinensis.* A) Árvore no hábito. B) Parte da planta utilizada com finalidade terapêutica. (Fonte: LORENZI, 2014).

A laranjeira é amplamente cultivada na região do mediterrâneo, pelos seus frutos comestíveis, e também pelos óleos essenciais que se extraem das flores e frutos, utilizados na indústria cosmética. Os frutos contêm carotenos, inúmeras vitaminas (C, A, B1, B6 e B3), açúcares (frutose, sacarose), ácidos orgânicos (ácido cítrico, málico e isocítrico), aminoácidos, pectina e ácidos minerais. Na composição da casca do fruto destaca-se a presença de pectina, hesperidina (Figura 18) e a narigenina (Figura 19). O óleo essencial é rico em limoneno, linalol, acetato de linalina, geraniol e acetato de geranila, valiosas substâncias aromáticas (ARAUJO et al., 2015).

Na medicina tradicional, o uso da planta é amplamente divulgado no Brasil, com efeitos expectorantes, diurético e hipotensor, embora à eficácia e segurança não tenham sido



comprovadas cientificamente. Ao chá das folhas é atribuído propriedades sudorífera, antigripal, carminativa, antiespamódica e hipotensora. O chá da casca dos frutos é a preparação mais recomendada, sendo emprega contra má digestão. O extrato aquoso a frio dos seus botões florais, preparado por maceração, é indicado como prática caseira de ação calmante. (BRUNETON, 1995). Além disso, antes da maturação, o fruto contém heterosídeos flavônicos, os quais possuem ação protetora dos capilares sanguíneos e preventiva para hemorragias (ARAUJO *et al*., 2015).

2. OBJETIVO

Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre cinco plantas medicinais (alcachofra, alho, berinjela, erva-mate e laranja) utilizadas na medicina popular para o tratamento e redução dos níveis sanguíneos de colesterol, a fim de averiguar se o conhecimento popular possui embasamento científico e se o uso destas espécies vegetais como remédio para hiperlipidemias é eficiente.

3. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado a partir de uma revisão sistemática da literatura. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados *online*: PubMed, Science Direct e Scielo. Foram selecionados artigos das últimas três décadas para a composição do trabalho.

Após uma pesquisa prévia sobre as plantas mais utilizadas popularmente com finalidade de redução dos lipídios séricos, as seguintes espécies vegetais foram incluídas no trabalho: alcachofra (*Cynara scolymus*), alho (*Allium sativum*), berinjela (*Solanum melongena*), erva-mate (*Ilex paraguariensis*) e laranja (*Citrus sinensis*).

Para a busca na literatura foram utilizadas palavras-chave em inglês relacionadas ao tema e as espécies vegetais foram incluídas na busca de acordo com seu nome científico, conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Termos estabelecidos para pesquisa bibliográfica.

Alcachofra
Cynara scolymus and Cholesterol
Cynara scolymus and *Dyslipidemia*
Artichoke and Cholesterol
Alho
Allium sativum
Allium sativum and Cholesterol
Garlic and Cholesterol
Berinjela
Solanum melongena
Solanum melongena and Cholesterol
Eggplant and Cholesterol
Erva-mate
Ilex paraguariensis
Ilex paraguariensis and Dyslipidemia
Ilex paraguariensis and Cholesterol
Laranja
Citrus sinensis and Cholesterol
Orange juice and *Dyslipidemia*
Orange juice and Cholesterol

Após a seleção dos artigos, foi realizada a leitura de todos os trabalhos encontrados e os dados avaliados e comparados a fim de se estabelecer uma relação entre o uso dessas plantas e os benefícios sobre a redução dos lipídios séricos (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, e triglicerídeos), além de outros parâmetros cardiovasculares.

4. RESULTADOS

A tabela a seguir exemplifica os termos científicos escolhidos e utilizados durante a pesquisa bibliográfica nas respectivas bases de dados e a quantidade de artigos científicos encontrados que estavam relacionados aos assuntos propostos para cada busca realizada.

Tabela 2. Resultados de levantamento bibliográfico.

Alho				**Artigos selecionados**
	Scifinder	Scielo	PubMed	
Allium sativum	20.198 artigos	241 artigos	5.626 artigos	**16**
Allium sativum and Cholesterol	859 artigos	5 artigos	416 artigos	
Garlic and Cholesterol	82 artigos	11 artigos	406 artigos	
Laranja				
	Scifinder	Scielo	PubMed	
Citrus sinensis and Cholesterol	2 artigos	1 artigo	32 artigos	**12**
Orange juice and *Dyslipidemia*	13 artigos	1 artigo	15 artigos	
Orange juice and Cholesterol	9 artigos	3 artigos	21 artigos	
Alcachofra				
	Scifinder	Scielo	PubMed	
Cynara scolymus and Cholesterol	12 artigos	1 artigos	31 artigos	**7**
Cynara scolymus and *Dyslipidemia*	15 artigos	0 artigos	18 artigos	
Artichoke and Cholesterol	4 artigos	2 artigos	46 artigos	
Erva-mate				
	Scifinder	Scielo	PubMed	
Ilex paraguariensis	11.565 artigos	166 artigos	319 artigos	**16**
Ilex paraguariensis and Dyslipidemia	32 artigos	0 artigos	11 artigos	
Ilex paraguariensis and Cholesterol	5.339 artigos	3 artigos	22 artigos	
Berinjela				
	Scifinder	Scielo	PubMed	
Solanum melongena	1.292 artigos	123 artigos	557 artigos	**8**
Solanum melongena and Cholesterol	151 artigos	8 artigos	16 artigos	
Eggplant and Cholesterol	4 artigos	8 artigos	22 artigos	

A seguir são apresentados os resultados de revisão sistemática de cada espécie.

4.1 Alcachofra (*Cynara scolymus*)

Gebhardt (1998) realizou um estudo utilizando cultura de células de hepatócitos de ratos Sprague-Dawley. O extrato aquoso de alcachofra utilizado no estudo foi preparado utilizando 100 mg de extrato de alcachofra (folhas) em pó, 8 ml de meio Williams, homogeneizados, centrifugado para retirada do sobrenadante que posteriormente foi diluído com o meio Williams. As culturas foram inoculadas com meio de cultura adequado e extrato aquoso de alcachofra por um período de 2 h, posteriormente o meio foi substituído por outro meio contendo acetato. Observou-se que mais de 93% da radioatividade incorporada na fração de lipídeos neutros não saponificáveis contidos no meio, poderia ser referente ao colesterol total gerado pelos hepatócitos, mesmo a concentrações elevadas do extrato de alcachofra. Em particular, não se verificou acumulação de precursores de esterol (essências na síntese do colesterol) nestas condições. Os resultados indicaram que os extratos de alcachofra não parecem inibir os passos enzimáticos envolvidos na complexa conversão de esqualeno em colesterol. O extrato padronizado de folhas de alcachofra reduziu a biossíntese de colesterol na cultura de hepatócitos. Em baixas concentrações, ocorreu inibição de aproximadamente 20%, em concentrações mais elevadas (mais de 0,1 mg/ml) até quase 65% da biossíntese de colesterol foi inibida a 1 mg/ml.

Ammar e Saad (2012) avaliaram a atividade antioxidante e o papel radioprotetor (fonte de células Gamma 40) da *C. scolymus* (alcachofra) contra a hiperlipidemia. Foram utilizados 72 ratos albinos suíços machos, distribuídos nos seguintes grupos: grupo I controle (não tratado); grupo II: extrato de alcachofra (cabeça - 10 mg/rato/dia); grupo III: extrato de alcachofra (folhas - 10 mg/rato/dia); grupo IV: animais expostos à irradiação gama de corpo inteiro (dose única 6,5 Gy); Grupo V: dose única de radiação após administração de extrato de alcachofra (cabeça); Grupo VI: Dose única de radiação após administração com extrato de alcachofra (folhas). Os animais foram expostos à irradiação no 7^{o} e 15^{o} dia experimental. Os resultados revelaram diminuição de alguns parâmetros em alguns grupos, ocorreu redução do colesterol total (redução de 22% no grupo V e 10% no grupo VI), triacilglicerol (redução de 28% no grupo V) e LDL (redução de 29% no grupo V e 10% no grupo VI). Foi observada uma depleção tanto do conteúdo de glutationa como de superóxido dismutase devido à exposição à radiação.

Mocelina *et al*. (2016) investigaram os efeitos hipolipidêmicos e antiaterogênicos de um extrato aquoso de folhas de *C. scolymus* em ratos Wistar (n= 36), distribuídos no seguintes grupos: grupo controle negativo (0,5 ml de H_2O destilada); grupo 1 (150 mg/kg de

extrato aquoso); grupo 2 (300 mg/kg de extrato aquoso); grupo 3 (600 mg/kg de extrato aquoso); grupo 4 (4 mg/kg de sinvastatina). Os grupos (n= 6 para cada grupo) receberam dieta hipercolesterolêmica e tratamento durante 4 semanas. O teor fenólico total (expresso como equivalentes de ácido gálico) foi de aproximadamente 359 mg/g de *C. scolymus*, enquanto que o teor total de flavonoides (registrado em equivalentes de quercetina) foi aproximadamente 48,07 mg/g de *C. scolymus*. A determinação da atividade de remoção de radicais DPPH mostrou atividade antioxidante *in vitro* pelo método DPPH, onde foi observada diminuição dos níveis de radicais livres (11% no grupo tratado com 150 mg/kg, 20% no grupo tratado com 300 mg/kg e 28% nos animais tratados com 600 mg/kg). Os ratos hiperlipidêmicos tratados com *C. scolymus* (150, 300 ou 600 mg/kg) ou sinvastatina (4 mg/kg) apresentaram decréscimos significativos e acentuados de colesterol total (-46,9%, -51,9%, -44% e -41,9%, respectivamente) e LDL (-52,1 %, -54,8%, -51,9% e -46,7%, respectivamente), em comparação com o grupo controle. Não ocorreram diferenças significativas na atividade sérica da enzima ALT, níveis séricos de HDL, triglicerídeos e VLDL. A análise de interleucinas (marcadores de aterosclerose) pró-inflamatórias revelou uma diminuição significativa de IL-1 (44,16 pg/ml), IL-6 (13,27 pg/ml), TNF-α (8,51 pg/ml) e IFN (10,20 pg/ml) no grupo tratado com 600 mg/kg de extrato aquoso.

Em estudo clínico realizado por Lupattelli *et al*. (2004), 18 indivíduos de ambos os sexos moderadamente hiperlipidêmicos (LDL-c >130 <200 mg/dl e/ou triglicerídeos >150 <250mg/dl) receberam durante seis semanas uma dieta hipocalórica e 20 ml de suco de alcachofra (folhas de alcachofra foram colhidas, lavadas e prensadas mecanicamente; posteriormente o suco foi refrigerado a 48°C e armazenado em envelopes com alíquotas de 10 ml) dissolvido em água com algumas gotas de suco de limão. Após o tratamento, pacientes exibiram níveis elevados de triglicerídeos (156 *versus* 165 mg/dL) e uma redução do colesterol total (261 *versus* 244 mg/dL) e LDL (174 *versus* 160 mg/dL). Ocorreram diminuições significativas de moléculas de adesão solúveis envolvidas em interações de leucócitos com o endotélio, como molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1) (1633 *versus* 1139 ng/mL) e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) (477 *versus* 397 ng /mL). O fluxo braquial pós-hipérico (método de ultrassom não invasivo que estima a vasodilatação dos vasos) apresentou uma elevação significativa (3,3 *versus* 4,5%).

Bundy *et al*. (2008) avalioaram o efeito de extratos de folhas de alcachofra nos níveis de lipídios plasmáticos em 73 indivíduos moderadamente hipercolesterolêmicos, através de estudo randomizado, cego, paralelo e controlado com placebo. Os voluntários receberam

durante 12 semanas 4 cápsulas de alcachofra ou placebo. Cada cápsula de alcachofra continha 320 mg de extrato aquoso padronizado, contendo minimamente 2,5% de ácido 5-cafeoilquínico total e 0,1% de luteolina-7-*O*-glucuronídeo. O colesterol total plasmático diminuiu no grupo ativo em média de 4,2% (de 7,16 mmol/l em basal a 6,86 mmol/l no final) e aumentou no grupo placebo em média de 1,9% (de 6,90 mmol/l na linha de base para 7,03 mmol/l no final). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para LDL, HDL ou triglicerídeos entre grupos.

Küskü-kiraz *et al*. (2010) avaliaram o efeito da administração do extrato aquoso de *C. scolymus* adquirido comercialmente nos níveis séricos de lipídeos e peroxidação lipídica endógena induzida por oxidante em lipoproteínas contendo soro e apo B (LDL + VLDL) em ratos (fêmeas) wistar alimentadas com uma dieta hipercolesterolêmica durante um mês e tratados por duas semanas. Os animais foram alocados em diferentes grupos: Grupo 1: controle alimentado com dieta padrão; grupo 2: extrato aquoso de *C. scolymus* (1,5 g/kg/dia); grupo 3: controle suplementado com 4% (p/p) de colesterol e ácido cólico 1% (p/p); grupo 4: suplementado com colesterol, ácido cólico e tratado com extrato aquoso de *C. scolymus* (1,5 g/kg/dia). Após análise por HPLC, foi observado que o extrato apresentava 6,5% de ácidos cafeoilquínicos (3,7% de ácido monocafeoilquínicos, 2,6% de ácido dicafeoilquinico) e 1% de flavonoides. Ocorreu diminuição significativa do colesterol total plasmático (redução de 1,3 nmol/l no grupo 4 em comparação ao grupo 3), devido ao tratamento com *C. scolymus*. O tratamento causou diminuições significativas nos níveis de MDA sérico (redução de 1,0 nmol/l no grupo 4 em comparação ao grupo 3) e elevação nos níveis da atividade antioxidante do plasma (elevação de 60 nmol/l no grupo 4 em comparação ao grupo 3).

Qiang *et al*. (2012) determinaram os efeitos de extrato seco de *C. scolymus* (contendo 0,8% de ácido clorogênico e um total de 2,0% de ácidos cafeoilquínicos) na diminuição do colesterol total plasmático e não-HDL em associação com aumento da excreção fecal de ácidos biliares neutros e esteróis em 64 hamsters Golden sírios. O extrato foi obtido a partir de folhas de *Cynara scolymus*, extraídas com água, filtrado e seco na proporção de 4-6:1 (4-6 g de folhas frescas correlaciona-se com 1g de extrato seco). Os animais foram alocados em grupos, sendo um grupo controle e outro tratado, ambos alimentados durante uma semana com dieta padrão. O tratamento com *C. scolymus* foi iniciado no início da segunda semana. O grupo tratado recebeu 4,5 g/kg de extrato seco na alimentação. No 42º dia de tratamento, os níveis de colesterol total, colesterol não-HDL e triglicerídeos diminuíram em 14,84, 30,06 e 21,67%, respectivamente, para os machos, e 15,16, 29,07 e 29,03% para as fêmeas

alimentadas com extrato seco de *C. scolymus*. O extrato aumentou a excreção de ácidos biliares e esteróis neutros após a alimentação durante 42 dias, sendo 52,9 e 49,9%, respectivamente.

4.2 Alho (*Allium sativum*)

Chetty *et al*. (2003) avaliaram o efeito de dietas contendo 5% de óleo de milho ou 5% de azeite associadas ao consumo de alho por ratos Sprague Dawley (n= 54) durante 21 dias, divididos nos seguintes grupos: (1) controle sem óleo; (2) controle de óleo de milho; (3) óleo de milho + colesterol (1%); (4) óleo de milho + alho (2%); (5) óleo de milho + alho (2%) + colesterol (1%); (6) controle do azeite; (7) azeite + colesterol (1%); (8) azeite + alho (2%); e (9) azeite + alho (2%) + colesterol (1%). Foi observada uma atenuação de 50% do colesterol total sérico e diminuição da relação LDL/HDL quando adicionado 2% de alho no óleo de oliva. O alho, quando administrado em combinação com azeite, produziu cerca de 50% de atenuação em LDL. Não ocorreu efeito protetor de suplementação de alho nos níveis de HDL.

Gorinstein *et al*. (2006) estudaram os efeitos do alho liofilizado (25 mg) utilizado como suplemento dietético em ratos Wistar (n= 70) machos durante 30 dias. Os resultados mostraram que o colesterol total plasmático diminuiu em todos os grupos tratados com amostras de alho cru (31%) e cozido (26%) e a capacidade antioxidante do sangue aumentou em 25% em todos os animais tratados com alho, independentemente de ser alho cru ou cozido. Gorinstein *et al*. (2009) também avaliaram em um outro estudo os efeitos do processo de branqueamento aplicado sobre o alho na indústria e os efeitos do alho sobre os lipídios de ratos Wistar (n= 84). O alho foi submetido a branqueamento durante 90 s, fervido durante 10 min ou fritado durante 10 min. Foi observada uma diminuição do conteúdo de triglicerídeos (diminuição de 13 a 16% entre os grupos), colesterol total (diminuição de 18 a 21%) e LDL (diminuição de 10 a 12%) no fígado dos animais tratados. Os níveis de colesterol total (diminuição de 24 a 26%), triglicerídeos (diminuição de 15 a 17%) e ácidos graxos livres (diminuição de 7% a 9%) no soro diminuíram significativamente em grupos tratados com óleo de alho. Além disso, a atividade antioxidante dos extratos de alho aumentaram (elevação de 13 a 15%) à medida que se elevava a temperatura e o tempo de aquecimento aplicados no processo de branqueamento.

Kumari e Augusti (2006) investigaram os efeitos hipolipidêmicos do sulfóxido S-metil cisteína (SMCS) presente no alho durante 45 dias em ratos albinos (n= 48) com elevados

níveis de colesterol através de dieta induzida e utilizou o gugulipídeo (produto comercializado composto de extrato acetato de etila utilizado como agente hipolipidêmico) para fins comparativos. Os animais foram divididos nos seguintes grupos: Grupo 1: dieta basal; Grupo 2: dieta com 1% de colesterol; Grupo 3: dieta com 1% de colesterol e tratado com SMCS (200 mg/kg por dia); Grupo 4: dieta com 1% de colesterol e tratado com gugulipídeo (50 mg/kg por dia). A redução percentual de ácidos graxos livres no soro foi de 22%, fígado 14% e coração 28% para SMCS, em comparação com o gugulipídeo (soro 28%, fígado 18% e coração 31%). A atividade total da lipoproteína lipase (LPL) no tecido adiposo dos animais alimentados com uma dieta basal foi elevado em 35% e foi significativamente reduzido em 14% para SMCS e 19% por gugulipídeo. O tratamento com SMCS e gugulipídeos aumentou em 25 e 57% para os ácidos biliares e 37 e 75% para os esteróis nos grupos SMCS e tratados com gugulipídeos, respectivamente. Com os resultados obtidos, é importante considerar a incorporação de produtos naturais com o alho na dieta diária como método profilático para prevenção de patologias como a hiperlipidemia e o desenvolvimento da aterosclerose

Heidarian, Jafari-Dehkordi e Seidkhani-Nahal (2011) avaliaram o efeito de pastilhas de alho fresco (4%) sobre a atividade da fosfatidato fosfohidrolase (PAP, enzima que catalisa a desfosforilação de ácido fosfatídico para produzir fosfato inorgânico (Pi) e 1,2-diacilglicerol, desempenhando um papel crítico no controle da síntese de glicerofosfolípidos e triacilgliceróis) do fígado, níveis de MDA e atividade antioxidante do plasma em ratos Wistar (n= 24) durante 45 dias, divididos em diferentes grupos. Grupo 1: dieta padrão; Grupo 2: dieta padrão suplementada com 4% de alho; Grupo 3: dieta lipogênica (0,5% de ácido cólico, 20% de óleo de girassol e 2% de colesterol) durante 2 semanas para produzir hiperlipidemia e posteriormente foi inserido 4% de alho durante 45 dias; Grupo 4: dieta lipogênica apenas. As pastilhas de alho foram feitas a partir da trituração de dentes de alho obtidos em um mercado local, posteriormente, foi realizada a mistura de 4 g de alho fresco esmagado e 96 g de dieta padrão de ratos em pó. Os resultados mostraram que não foi observada alteração na atividade hepática de PAP entre os grupos 2 e 4. Os triglicerídeos do fígado no grupo 3 foram significativamente diminuídos (56,01 mg/dl) em relação ao grupo 4 (75,56 mg/dl). Além disso, VLDL diminuiu significativamente nos grupos 2 (8,17 mg/dl) e 3 (11,24 mg/dl) comparado ao grupo 4 (15,11 mg/dl). No grupo 2 (0,21 nmo/l), o consumo de alho levou a uma importante redução de MDA plasmático em comparação com o grupo 1 (0,25 nmo/l). Além disso, uma redução significativa de MDA no grupo 3 (0,29 nmo/l) em comparação ao grupo 4 (0,35 nmo/l). O tratamento com alho resultou em elevação dos níveis de FRAP no

grupo 2 (800 nmo/l), indicando elevação de poder antioxidante do plasma em comparação aos outros grupos 1 (580 nmo/l), 3 (620 nmo/l) e 4 (520 nmo/l).

Seohyun *et al*. (2012) elucidaram o efeito antidislipidêmico de um extrato hidrostático de alho (EHA), produzido por alta pressão hidrostática (HPP), em ratos Sprague-Dawley (n= 10) alimentados com uma dieta rica em gordura. O processamento por HPP é um método utilizado para reduzir a contaminação microbiana, e foi demonstrado afetar a atividade enzimática e a funcionalidade de alimentos. O EHA continha 1,24 mg/g de alicina, que era maior que no extrato aquoso de alho, com 0,86 mg/g. Os animais foram divididos da seguinte forma: Grupo 1: dieta rica em gordura (controle); Grupo 2: dieta do controle com alto teor de gordura suplementada com 2% de EHA durante 5 semanas. O tratamento mostrou que o peso do fígado não foi afetado pelo EHA. O grupo 2 apresentou concentrações plasmáticas significativamente mais baixas de triglicerídeos (grupo 2; 40,64 mg/dl *versus* grupo 1; 50,67 mg/dl) e LDL (grupo 2; 1,97 mg/dl *versus* grupo 1; 2,60 mg/dl). As quantidades de colesterol total hepático e triglicerídeos foram significativamente reduzidas em 43 e 35%, respectivamente, no grupo 2 em comparação com o grupo 1. A atividade aterogênica (AI) e a relação LDL para HDL, também diminuíram significativamente em 45 e 24%, respectivamente, no grupo 2 em comparação com o grupo 1, enquanto o nível de HDL e a razão de HDL para colesterol total foram significativamente aumentados em 59 e 43%, respectivamente, no grupo 2 em relação ao grupo 1. Apo A-I é um dos principais constituintes proteicos estruturais na partícula de HDL. Os dados mostraram que o nível de mRNA de apo A-I hepático era 1,6 vezes mais elevado no grupo tratado com alho que no grupo controle. Os níveis de mRNA hepático da proteína ABCA1 hepática, que também está envolvida na biogênese do HDL, aumentou significativamente em 1,5 vezes em animais tratados com EHA em comparação ao grupo controle. O tratamento com alho melhorou os perfis lipídicos plasmáticos, diminuindo o nível de LDL e aumentando o HDL em ratos tratados com uma dieta rica em gorduras. A suplementação dietética com EHA atenuou o acúmulo de lipídios hepáticos, reduzindo os conteúdos de triglicerídeos e colesterol total.

Sobenin *et al*. (2016) examinaram o efeito da administração oral de alho (300 mg de pó de alho seco) sobre a aterogenicidade em coelhos chinchilla (n= 24) divididos em grupo controle e tratado, durante 35 dias. A aorta dos animais foi desnudada através de lesão por congelamento. O teor de princípio ativo no produto final foi determinado medindo a alicina livre por HPLC e foi encontrado um teor de 0,7% de alicina ou 2,1 mg por comprimido. Foi também utilizada cultura de células, onde adicionou-se soro sanguíneo de coelho a culturas

peritoneais de macrófagos. Os teores de colesterol e triglicerídeos foram 1,2 e 1,7 vezes menores nos animais tratados. No entanto, a diferença de colesterol sérico entre o tratamento do controle foi significativa após 1 semana de dieta rica em colesterol, mas não atingiu significância estatística após 5 semanas. A preparação de alho diminuiu o potencial aterogênico do soro sanguíneo, induzido por uma dieta rica em colesterol. Após 7 dias de tratamento, a aterogenicidade sérica diminuiu 1,2 vezes e após 35 dias era 1,5 vezes menor em comparação ao controle. Nos coelhos tratados com preparado de alho, o espessamento da aorta era 1,5 vezes mais fino do que em coelhos do grupo controle. O conteúdo de células da região da túnica íntima (camada contínua que reveste internamente todos os vasos sanguíneos) de coelhos tratados foi 2 vezes mais baixa que no controle. Além disso, a preparação de alho diminuiu as concentrações de colesterol livre e esterificado, triglicerídeos, fosfolipídios e colágeno na região da túnica íntima. Dessa forma, foi constatado que o alho pode prevenir a progressão de lesões já existentes e o aparecimento de novas lesões, reduzindo assim o risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares relacionadas.

Um estudo foi realizado por Slowing *et al*. (2001) para avaliar os possíveis efeitos benéficos do extrato de alho e frações sobre a responsividade vascular em ratos Wistar (n= 580) durante 16 semanas. Todos os ratos foram inicialmente alimentados com uma dieta padrão e posteriormente alocados em 10 grupos, divididos entre controle, hipercolesterolêmico, concentrações de frações e extratos de alho. Grupo controle: dieta padrão; Grupo 0: dieta padrão e 0,5% de colesterol; Grupo 1: fração de alho congelado (3 mg/ kg por dia); Grupo 2: fração de alho congelado (10 mg/kg por dia); Grupo 3: fração de alho cru (300 mg/kg por dia); Grupo 4: fração de alho cru (3 mg/kg) por dia; grupo 5: fração de alho cru (10 mg/kg por dia); Grupo 6: extrato aquoso de alho (300 mg/kg por dia); Grupo 7: extrato de alho cru (300 mg/kg por dia); Grupo 8: extrato de alho congelado (300 mg/kg por dia). Foram recolhidos os anéis aórticos para testar a capacidade de relaxamento do endotélio dos animais. O peso do fígado diminuiu, assim como, o colesterol total diminuiu em média de 40% em todos os grupos tratados com frações e extratos de alho. Além disso, este efeito foi maior em ratos alimentados com frações de alho, como no grupo 4 (3 mg/kg de fração de alho cru) e 5 (10 mg/kg de fração de alho cru) e em animais alimentados com extrato de alho, como no grupo 6 (300 mk/kg de extrato aquoso de alho), 7 (300 mg/kg de extrato cru) e 8 (300 mg/kg de extrato congelado). O LDL diminuiu em torno de 50% em relação ao grupo hipercolesterolêmico em todos os grupos tratados com frações e extratos de alho. O relaxamento dependente do endotélio induzido pela acetilcolina (ACh) foi prejudicado em

anéis aórticos de ratos hipercolesterolêmicos e foi observada uma alteração no relaxamento vascular do endotélio no grupo hipercolesterolêmico em relação ao grupo controle, mas não foi significativa.

Bordia, Verma e Srivastava (1997) avaliaram os efeitos do óleo de alho administrado em pacientes (n= 30) com doença arterial coronariana (DAC). Os dentes de alho descascados foram esmagados, extraídos em acetato de etilo, o solvente foi evaporado e o óleo resultante dissolvido em óleo de soja. O extrato de óleo de alho foi encapsulado. Cada cápsula continha o equivalente de óleo de 1 g de alho e a administração ocorreu duas vezes ao dia durante 3 meses. Os pacientes receberam cápsulas placebo ou contendo óleo de alho e a divisão foi feita de forma de aleatória. O colesterol total foi reduzido significativamente nos pacientes tratados, respectivamente, 8,5 e 12,8% quando determinado a 1,5 meses e 3 meses de administração. Os triglicerídeos medidos nos mesmos intervalos de tempo foram reduzidos respectivamente em 8,4 e 15,2%. Os níveis de HDL aumentaram significativamente em 11,4 e 22,3% e a atividade fibrinolítica aumentou em 39,4 e 55,1%, respectivamente em 1,5 e 3 meses de tratamento. O óleo de alho inibiu a agregação plaquetária induzida por ácido araquidônico (AA), adrenalina e colágeno e também inibiu tromboxano B2 (TXB2) em plaquetas. Além disso, dissulfureto dialílico e trisulfureto dialílico que são constituintes usuais do óleo de alho, mostraram atividade antiplaquetária, inibiram a formação de tromboxano plaquetário, influenciaram no metabolismo do ácido araquidônico e também ocasionaram inibição da ciclo-oxigenase. Os efeitos reguladores do alho, juntamente com sua atividade fibrinolítica e anticoagulante, podem vir a ser utilizados como agente dietético, mostrando proteção contra as doenças do sistema cardiovascular.

Kojuri, Vosough e Akrami (2007) realizaram uma intervenção aleatória, controlada por placebo em pacientes (n= 150) portadores de insuficiência coronariana com hiperlipidemia (colesterol total ≥ 200 mg/dl). Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos (Grupo A: 400 mg de alho e 1 mg de alicina; Grupo B: 600 mg de Anethum (*Anethum graveolens L. Apiaceae*); Grupo C: placebo; todos 2 vezes ao dia), compostos por 50 indivíduos cada e tratados durante 3 semanas. Após o período experimental, o grupo A exibiu uma queda de 26,82 mg/dl na concentração média de colesterol total e uma diminuição de 22,18 mg/dl de LDL, porém nenhum efeito foi observado sobre os níveis de triglicerídeos. O colesterol HDL foi aumentado em 10,02 mg/dl.

Hussien (2014) avaliou os efeitos do alho em pacientes dislipidêmicos (n= 52) com diabetes mellitus tipo 2 com faixa etária de 40 a 57 anos e também estabeleceu um grupo

controle (n= 20) com indivíduos saudáveis para comparações das ocorrências observadas. Os indivíduos receberam duas cápsulas de alho em pó (500 mg) por dia, durante 12 semanas. As médias de colesterol total sérico apresentaram diferenças significativas após o término do tratamento (5,63 mmol/l) para as médias antes do tratamento (6,88 mmol/l) e as médias de 6 semanas (6,16 mmol/). O valor do HDL registrou diferenças significativas nas médias após 12 semanas de tratamento (1,06 mmol/l), após 6 semanas (0,96 mmol/l) e as médias antes do tratamento (0,79 mmol/), mostrando que HDL foi significativamente aumentado após 6 e 12 semanas de tratamento. Ao comparar os triglicerídeos, foram observadas mudanças significativas, os valores de médias após 12 semanas (2,22 mmol/l), antes do tratamento (2,60 mmol/l) e após 6 semanas de tratamento (2,34 mmol/l). Desta forma, constatou-se que o alho apresenta efeitos significativos sobre pacientes portadores de hipercolesterolemia e hiperlipidemia.

Um estudo foi realizado por Koseoglu *et al*. (2010) para avaliar os efeitos agudos e subagudos do alho sobre os parâmetros lipídicos de voluntários saudáveis (n= 17). Os indivíduos ingeriram quatro cápsulas de alho (66 mg/dia) durante 30 dias. Um aumento da capacidade antioxidante total do soro foi detectada aos 30 dias (1,97 mmol Trolox eq./l) comparando com 15 dias (1,93 mmol Trolox eq./l), 3 h (1,86 mmol Trolox eq./l) e o controle (1,81 mmol Trolox eq./l). Os níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL e HDL não foram significativamente diferentes entre controle, 3 h, 15 e 30 dias. A suplementação com alho contribuiu para um aumento da capacidade antioxidante total do organismo contra danos oxidativos e distúrbios associados

Mahmoodi *et al*. (2011) avaliaram os efeitos do alho sobre o metabolismo do açúcar e dos parâmetros lipídicos. Os voluntários (n= 85) receberam duas cápsulas de alho (10 g/dia) durante 42 dias, distribuídos nos seguintes grupos: Grupo 1: voluntários com glicemia de jejum (GL) maior que 126 mg/dl; Grupo 2: voluntários com colesterol superior a 245 mg/dl; Grupo 3: voluntários com GL maior que 126 mg/dl e colesterol maior que 245 mg/dl. No segundo grupo e no terceiro grupo, ao término do ensaio, ocorreu uma diminuição significativa no nível de GL (5,76 % para o grupo 2 e 7,7% para o grupo 3), colesterol total (256,9 mg/dl para o grupo 2 e 260,52 mg/dl para o grupo 3) e triglicerídeos (212,1 mg/dl para o grupo 2 e 195,6 mg/dl para o grupo 3). Após 42 dias de interrupção do consumo de alho como parte da dieta diária, GL e triglicerídeos se elevaram. O nível de HDL aumentou significativamente no terceiro grupo (42,5 mg/dl antes do tratamento e 44,6 mg/dl após o

tratamento). Os resultados mostraram que o consumo de alho cru pode reduzir a glicemia de jejum e parâmetros lipídicos em indivíduos hiperglicêmicos e/ou hiperlipidêmicos.

Eun-soo *et al*. (2014) analisaram a potência do alho negro envelhecido (ANE) para reduzir o colesterol de pacientes (n= 60) com hipercolesterolemia leve (LDL plasmático > 130 mg/dL) em um modelo de estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo durante 12 semanas. O alho foi envelhecido a 90°C até 95°C e 90% de umidade durante 20 dias e fornecido como uma dose pré-embalada de 3,0 g a ser administrada aproximadamente todas as manhãs e a noite antes do consumo de uma refeição (total 6,0 g/dia). Após uma suplementação de 12 semanas com ANE, diferenças estatisticamente significativas foram encontradas em HDL-c (46,86 para 50,36 mg/dL) e apoB (120,75 para 107,29 mg/dL). A suplementação com ANE reduziu significativamente a razão de apoB para ApoA1 (0,83 para 0,78 mg/dl) e aumentou a razão de LDL- para apoB (1,25 para 1,45 mg/dl) em comparação com os níveis basais e com o grupo placebo, sugerindo um menor risco de doença cardiovascular.

Ried, Travica e Sali (2016) avaliaram o efeito do extrato de alho envelhecido sobre a pressão arterial central e a rigidez arterial de adultos (n= 88) com hipertensão não controlada (pressão sistólica de 140 mmHg e/ou pressão diastólica de 90 mmHg), durante um período de 12 semanas. O extrato foi administrado na forma de 1,2 g de pó de extrato de alho envelhecido e 1,2 mg de *S*-alilcisteína na forma de duas cápsulas por dia. Os voluntários foram alocados aleatoriamente em dois diferentes grupos, sendo placebo e tratado. A análise de todos os participantes revelou uma redução significativa na pressão arterial sistólica do grupo tratado com o extrato em comparação com o placebo (diferença média de -5,0 mmHg). O colesterol total e LDL tenderam a melhorar ligeiramente no grupo do alho, porém não foi observada significância estatística. Foram observadas melhora nos parâmetros de resistência vascular total (diferença média= -0,07 s · mmHg/mL) e pressão arterial média (diferença média= -3,1 mmHg) dos indivíduos tratados com o extrato de alho. Os níveis de ApoA estavam altamente correlacionados com os níveis de HDL (Pearson r= 0,588), e os níveis de ApoB estavam altamente correlacionados com os níveis de LDL (Pearson r= 0,767). O marcador TNF-α foi reduzido no grupo de alho comparado ao placebo com significância limítrofe, enquanto que as alterações na IL-1β não foram significativas, mas maior redução foi observada no grupo tratado com alho.

Durak *et al*. (2004) investigaram os possíveis efeitos do consumo de extratos de alho nos lipídios do sangue e estado oxidante/antioxidante em pacientes normotensos e hipertensos (n= 23) com níveis elevados de colesterol no sangue. O extrato de alho 20% foi ingerido na dose de 1 mL por kg de peso corporal por dia (10 g de alho/dia) durante 4 meses. Parâmetros como colesterol total (6,97 para 5,23 nmol/l), LDL (4,55 para 3,07 nmol/l) e triglicerídeos (2,6 para 1,86 nmol/l) foram encontradas significativamente menores após o uso do extrato de alho, enquanto o nível de HDL (0,99 para 1,27 nmol/l) foi elevado. Os níveis de MDA (1,40 para 0,98 nmol/l) diminuíram e os valores de resistência à oxidação (3,5 para 5,2 nmol/l), radical superóxido não-enzimático (8,4 para 13,2 nmol/l) e potencial antioxidante (35,6 para 48,6 nmol/l) se elevaram nas amostras colhidas após o extrato de alho ser utilizado como tratamento. O alho apresenta potencial para ser inserido como adjuvante na dieta de pessoas com elevados níveis de seus parâmetros lipídicos.

Klassa *et al*. (2013) investigaram o efeito do extrato aquoso do alho (5%) administrado durante 42 dias sobre os níveis séricos de colesterol em coelhos (n= 6) com hipercolesterolemia induzida. Não houve redução significativa do nível de colesterol plasmático dos coelhos tratados com alho em relação aos coelhos do grupo controle. O tratamento com alho não promoveu redução no colesterol plasmático dos coelhos, contrapondo os dados da literatura.

4.3 Berinjela *(Solanum melongena)*

Em estudo realizado por Botelho *et al*. (2004), dois experimentos utilizando camundongos *knockout* (n= 37) para o receptor de LDL foram realizados. No primeiro experimento os animais foram alocados em dois grupos, um grupo controle e o outro tratado com extrato aquoso de *S. melongena* 20% (obtido a partir da mistura de 200 g do fruto inteiro com 1 l de água destilada por 5 min em um liquidificador). No segundo experimento ambos os grupos foram alimentados com uma dieta aterogênica e tratados com água ou extrato de *S. melongena* 20% por um período de três meses. Os extratos de *S. melongena* 20% não foram capazes de reduzir o colesterol sérico e inibir o processo de aterogênese em diferentes locais da aorta de animais alimentados com dieta comercial e aterogênica. Os níveis de flavonoides no extrato de *S. melongena* 20% foram cerca de 4,2 g/kg, porém não foram suficientes para proteger os camundongos contra o processo de oxidação. A razão estabelecida entre LDL nativo e LDL oxidado (Ox-LDL/nat-LDL) no experimento com camundongos tratados foi

maior em torno de 15% quando comparado com o controle, sugerindo um aumento da oxidação da lipoproteína. A cinética de oxidação do plasma mostrou uma menor fase de latência em *S. melongena* em comparação ao grupo controle, confirmando maior estresse oxidativo em camundongos recebendo o extrato de *S. melongena*. A partir desses resultados, os autores sugerem que o uso de suco de berinjela, especialmente quando mantido em temperatura ambiente durante um longo tempo, poderia aumentar o estresse oxidativo e consequentemente o risco de aterosclerose.

Kateregga, Sooka e Ndukui (2014) avaliaram o efeito anti-hiperlipidêmico do extrato de *S. melongena* (preparado por dissolução de 0,5 g de pó de berinjela em 5 ml de água destilada e dimetilsulfóxido (DMSO) foi utilizado em proporções de 1:9 para dissolver o extrato em etanol) através de estudo utilizando ratos Wistar (n= 52) que foram alocados do seguinte modo: Grupo: 1, extrato aquoso de *S. melongena* (n= 8; 250 mg/kg); Grupo 2, extrato aquoso de *S. melongena* (n= 8; 500 mg/kg); Grupo 3, extrato etanólico de *S. melongena* (n= 8; 250 mg/kg); Grupo 4, extrato etanólico de *S. melongena* (n= 8; 500 mg/kg); Grupo 5, controle normal (n= 12); Grupo 6, controle positivo, atorvastatina (n= 8; 4 mg/kg). Os animais receberam dieta aterogênica durante 21 dias, e posteriormente receberam seus respectivos extratos por um período de 14 dias. O extrato etanólico e aquoso foram analisados através de HPLC. O extrato etanólico exibiu predominantemente a presença de taninos, flavanonas e saponinas. A solução aquosa apresentou concentrações elevadas de glicosídeos, mucilagens e glicídeos. A dieta causou aumento do peso corporal, níveis de colesterol total e triglicerídeos em todos os grupos de tratamento. Posteriormente, os extratos e a atorvastatina causaram diminuição do peso de todos os grupos de tratamento quando comparados com os valores do pré-tratamento. Entretanto, esta diminuição foi significativa apenas para o grupo tratado com a dose de 500 mg/kg do extrato etanólico, ocorrendo uma redução em torno de 40 g. Os extratos com doses de 250 e 500 mg/kg causaram redução de LDL, sendo 7% e 21%, respectivamente, indicando atividade hipocolesterolêmica dos extratos de berinjela.

Silva *et al*. (1999) investigaram os efeitos do extrato aquoso de *S. melongena* (preparado cortando 1 kg de berinjela em cubos e mantendo-os em 2 l de água durante a noite) no soro e colesterol hepático, através da administração de infusão de berinjela a frio, pois de acordo com a opinião popular, o aquecimento diminui as propriedades da planta. Ratos Fisher (n= 24) foram divididos em 3 grupos, contendo 6 animais cada: controle (C), animais hipercolesterolêmicos tratados com água (HW) e animais hipercolesterolêmicos tratados com extrato aquoso *S. melongena* (HA). Os animais foram alimentados com uma dieta

hipercolesterolêmica durante 28 dias. Foi observado que o peso do fígado do grupo C apresentou um aumento significativo de 1,67 g, um aumento de 2,56 g foi observado no grupo HW e 3,14 g no grupo HA. Observou-se também que não havia diferenças significativas no teor de gordura do fígado, mas quando a quantidade de gordura total foi considerada, quanto maior o fígado, mais gordura contida, mostrando que a dieta hipercolesterolêmica aumentou a gordura no fígado e quando foi associada com extrato de berinjela, o aumento foi mesmo superior. O extrato aquoso de *S. melongena* aumentou os níveis de colesterol (199,06 mg/dl) e triglicerídeos (235,29 mg/dl) séricos, mas no caso do colesterol hepático, embora tenha ocorrido um pequeno efeito sobre o fígado, a elevação de triglicerídeos foi pequena.

Ribeiro, Dourado e Cesar (1998) avaliaram o efeito do suco da berinjela sobre os lipídeos plasmáticos, o colesterol tecidual, a peroxidação lipídica das LDL nativas, oxidadas e da parede arterial, e o relaxamento dependente do endotélio, em coelhos hipercolesterolêmicos da raça Nova Zelândia alocados da seguinte forma: grupo controle (GC), grupo hipercolesterolemia (GH); grupo berinjela (GB). Os três grupos apresentavam dez animais cada. Os animais receberam a mesma dieta, enriquecida com colesterol (0,5%) e gordura de babaçu (10%), durante 30 dias. Aos coelhos do GB foram administrados 10 ml/dia de suco de berinjela, durante os últimos 15 dias do experimento. O preparo do suco de berinjela constou de 100 g de berinjela e 70 ml de água em liquidificador durante 5 min. Nos animais hipercolesterolêmicos tratados com suco de berinjela por 15 dias, observou-se redução significante do colesterol plasmático total em 19%, quando comparado com o GH. O VLDL e o HDL não apresentaram modificações significativas. O LDL reduziu-se em 29% e os triglicerídeos em 38%. A MDA de LDL-oxidadas reduziu-se em 22% e LDL-nativas em 56%. O colesterol tecidual da aorta reduziu-se significantemente em 50%, o MDA tecidual em 30% e o aumento do relaxamento máximo dependente do endotélio foi de 28%.

Silva *et al*. (2004) realizaram um estudo clínico randomizado longitudinal do tipo duplo-cego, com participação de mulheres hiperlipidêmicas (n= 41), distribuídas aleatoriamente em dois grupos. O primeiro grupo (n= 21) fez uso de cápsulas comerciais de 450 mg com o extrato seco de *S. melongena (*preparado a partir do pó do fruto seco obtido no comércio local) e o segundo grupo (n= 20) utilizou placebo, sendo duas cápsulas após o almoço e duas após o jantar durante 90 dias em ambos os grupos. Ao comparar os valores antes e após os 90 dias de tratamento com *S. melongena*, não ocorreram reduções significativas de parâmetros como glicemia, IMC, colesterol total, LDL, razão LDL/HDL e manutenção dos valores séricos de triglicerídeos, HDL e VLDL. Enzimas do fígado como

AST, ALT e GGT foram analisadas para avaliação de possíveis efeitos hepatotóxicos do extrato, porém não foram observadas diferenças significativas quando realizada a comparação dos valores iniciais e finais do tratamento. Os resultados sugerem que *S. melongena* na forma comercializada no Brasil, não exerce efeito hipolipemiante em pacientes portadores de hiperlipidemia.

Em um estudo clínico realizado por Praça, Thomaz e Caramelli (2004) foi testada a eficácia da *S. melongena* associada ao suco de laranja, atuando como redutor dos níveis séricos de lipídeos, em comparação com a lovastatina. Indivíduos de ambos os sexos (n= 21), com colesterol total acima de 200 mg/dl foram recrutados e divididos aleatoriamente em três grupos que, por seis semanas, foram submetidos aos seguintes tratamentos: grupo C - nenhum tratamento; grupo B - 1 copo de suco de berinjela com laranja (250 ml) pela manhã, em jejum; grupo E - 20 mg de lovastatina por dia, após o jantar. O suco de berinjela com laranja foi preparado a partir de uma berinjela "japonesa" com aproximadamente 200 g, três laranjas pêra ou suco de laranja natural (200 ml) e açúcar ou adoçante. O colesterol total (245,29 para 205,71 mg/dl) e o LDL (170,83 para 121,29 mg/dl) diminuíram significativamente no grupo tratado com lovastatina. O colesterol total (230,60 para 240,20 mg/dl) e LDL (139,60 para 154,40 mg/dl) dos indivíduos do grupo tratado com o suco de berinjela com laranja sofreu uma elevação durante o tratamento, porém não foi significativa estatisticamente ao longo do estudo

Um estudo clínico de Fase II, do tipo randomizado, quantitativo foi realizado por Gonçalves *et al*. (2006). Foram selecionadas 28 mulheres, com faixa etária entre 18 e 59 anos, distribuídas em dois grupos: grupo experimental (cápsula contendo 360 mg de extrato seco de berinjela) e grupo controle (cápsulas contendo lactose). As pacientes fizeram uso das cápsulas por um período de 90 dias e foram submetidas a uma avaliação mensal. Ao comparar os valores médios do colesterol total (diminuição de 230,14 para 213,00 mg/dl), HDL (aumento de 41,64 para 46,43 mg/dl), LDL (diminuição de 153,33 para 138,30 mg/dl) e triglicerídeos (diminuição de 199,00 para 174,36mg mg/dl), após 90 dias, no grupo experimental, observou-se que houve redução em todos os parâmetros analisados, com exceção da fração HDL que mostrou um aumento não significativo. Não ocorreram alterações nas enzimas hepáticas (AST, ALT e GGT).

Guimarães *et al*. (2000) avaliaram os efeitos da infusão de *S. melongena* (preparo feito a partir de embalagem contendo 12 g de pó de berinjela e adicionada à 500 ml de água quente por 15 min) sobre 38 voluntários com idade entre 25 e 62 anos (11 homens e 27 mulheres). A

primeira fase do estudo foi um experimento duplo-cego randomizado em que três medições foram realizadas em cada tópico (na linha de base, três e cinco semanas após o início ou administração do placebo). Os indivíduos do estudo apresentavam níveis elevados de colesterol (> 220mg), relação LDL/HDL superior a 2,5, níveis elevados de triglicerídeos (< 400 mg) e doença metabólica ou metabolismo do colesterol incontrolável. A infusão de *S. melongena* foi administrada como uma solução a 2% (p/v). Três meses após o término da fase I do experimento (5 semanas), todos os voluntários foram convidados a participar da segunda fase do estudo, quando aconselhamento dietético foi fornecido. O objetivo da Fase II do estudo foi determinar a influência da infusão de *S. melongena* sob recomendações dietéticas para dislipidemia. Apenas 16 de 36 indivíduos puderam participar da segunda fase. O teste qualitativo para a composição química foi positivo para os polifenóis e saponinas, porém foi negativo para derivados antracênicos e flavônicos, heterosídeos cardiotônicos e taninos. Na primeira fase do experimento, uma pequena diminuição, porém significativa, no colesterol sérico foi observada (grupo placebo 251 mg/dl e grupo experimental 245 mg/dl). Uma redução significativa nos níveis de LDL foi observada entre a 3ª e a 5ª semana, esta redução na concentração de LDL com média de 13,51% nos usuários de *S. melongena*, em oposição a 1,5% no grupo placebo. Nenhuma variação ocorreu nos níveis sanguíneos de HDL, VLDL ou triglicerídeos em indivíduos dos dois grupos ao longo do período experimental. Os níveis de apoliproteína (apoB) estavam de acordo com os resultados para LDL e HDL, isto é, houve uma redução significativa nos níveis de apoB (101,5 para 89,5 mg/dl) em relação a 5ª semana apenas nos sujeitos utilizando *S. melongena.* A manutenção dos níveis de HDL e da redução do LDL promoveu uma redução significativa da razão LDL/HDL (4,0 para 2,8 mg/dl) nos indivíduos que utilizaram *S. melongena*. Quando os dados iniciais obtidos para os 16 indivíduos que participaram nas Fases I e II foram comparados, os níveis iniciais de colesterol total nos indivíduos tratados, foram significativamente inferiores na Fase II (212 mg/dl) quando comparado com os níveis iniciais na Fase I (238 mg/dl). Isto significa que os indivíduos apresentaram uma redução do colesterol sérico maior após o término da Fase II. Esta redução pronunciada deve-se ao efeito de orientação dietética, uma vez que não foi receitado tratamento medicamentoso para hipocolesterolemia.

4.4 Erva-mate (*Ilex paraguariensis*)

Arçaria *et al*. (2009) avaliaram os efeitos do extrato da erva-mate em ratos machos suíços (n= 30). O extrato aquoso foi preparado pela dissolução instantânea do chá de maté em

pó em água pura (25 mg/ml) e foi preparado fresco a cada dia. Os animais foram alocados em dois diferentes grupos, ambos alimentados com uma dieta com alto teor de gordura durante 16 semanas e o segundo grupo tratado com extrato aquoso de *I. paraguariensis.* A ingestão regular do extrato diminuiu significativamente o peso corporal final (diminuição de 4 g), níveis séricos de colesterol (diminuição de 48 mg/dl), triglicerídeos (diminuição de 64 mg/dl), LDL (diminuição de 30 mg/dl) e glicose (diminuição de 83 mg/dl) do grupo tratado. Após tratamento com erva-mate, a expressão dos níveis de citocinas, como TNF-α (diminuição de 3,87 mg/dl), interleucina-6 (diminuição de 3,73 mg/dl), leptina (diminuição de 4,42 mg/dl), receptor de CCL2 (diminuição de 2,63 mg/dl) envolvidas na homeostasia vascular e angiogênese, foram reduzidas significativamente nos animais tratados. Foi observado que o *downregulation* (processo pelo qual uma célula diminui a quantidade de um componente celular, como RNA ou proteína, em resposta a uma variável externa) de genes relacionados a adipogênese, como receptor-γ2 ativado por proliferador de peroxissoma (elevação de 0,50 mg/dl) e metabolismo da glicose e lipídios, como adiponectina (elevação de 0,62 mg/dl) foi revertido no grupo tratado. O tratamento também recuperou a expressão de genes implicados na termogênese, como PPAR-γ (elevação de 0,65 mg/dl) e proteína de desacoplamento-1 (elevação de 0,30 mg/dl), e reduziu o nível de infiltração de macrófagos em tecido adiposo. O estudo relatou a ocorrência de atividade antiobesidade potente *in vivo* do extrato e um efeito modulador sobre a expressão de vários genes relacionados com o processo de obesidade.

Przygodda *et al*. (2010) estudaram os efeitos da ingestão crônica de chá de *I. paraguariensis* (5 g em 100 mL de água fervente) em ratos Wistar (n= 96) alimentados com dietas de alto teor de gordura e alto teor de açúcar, divididos nos seguintes grupos: Grupo controle lipídios (CL): dieta rica em gordura; grupo teste para lipídios (TL): dieta rica em gordura e infusão de erva-mate; grupo controle açúcar (CA): dieta com alto teor de açúcar; grupo teste para açúcar (TA): dieta com alto teor de açúcar e infusão de erva-mate. Foram observadas reduções nas concentrações de colesterol total nos machos do grupo TL (diminuição de 0,67 mg/dl) e nas fêmeas do grupo TA (diminuição de 23 mg/dl), redução na concentração de triglicerídeos nos machos do grupo TL (diminuição de 49 mg/dl) e fêmeas do grupo TA (diminuição de 113 mg/dl) e redução dos níveis de glicose nos machos do grupo TL (diminuição de 10 mg/dl) e fêmeas do grupo TA (diminuição de 26 mg/dl), todos tratados com erva-mate, quando comparados aos respectivos controles. Observou-se que a ingestão de erva-mate influencia significativamente vários parâmetros fisiológicos, reduzindo os níveis plasmáticos de glicose, colesterol e triglicerídeos.

Kang *et al.* (2012) avaliaram os efeitos da *I. paraguariensis* em ratos machos C57BL/6J alimentados com uma dieta de alto teor de gordura durante 4 semanas. Foi coletado 1 kg de erva mate, lavado em água e a amostra foi extraída 3 vezes com 10 l de água a 100°C por 2 h e 200 g de pó foi obtido. O extrato foi dissolvido e purificado em água antes da administração oral. Os seguintes grupos foram avaliados: Grupo de dieta regular (dieta normal); Grupo de dieta com alto teor de gordura (HFD); Grupo HFD + 0,5 g/kg de *I. paraguariensis*; Grupo HFD + 1 g/kg de *I. paraguariensis*; Grupo HFD + 2 g/kg de *I. paraguariensis*. O ganho de peso foi significativamente menor nos grupos tratados com erva-mate, pois no final do estudo a média de peso dos animais dos grupos controle, 0,5 g/kg, 1 g/kg e 2 g/kg, foi de 50 g, 32 g, 28 g e 27 g, respectivamente. Além disso, a glicemia também diminuiu após o tratamento nos grupos 0,5 g/kg, 1 g/kg e 2 g/kg, sendo 159 mg/dl, 142 mg/dl e 123 mg/dl, respectivamente, em comparação ao grupo controle que exibia 181 mg/dl. A análise histológica mostrou que os adipócitos não apresentaram alteração no grupo tratado com erva-mate. Os grupos que fizeram uso de *I. paraguariensis* apresentaram significativamente uma menor concentração de colesterol total, os grupos 0,5 g/kg, 1 g/kg e 2 g/kg apresentaram 151 mg/dl, 142 mg/dl e 140 mg/dl, respectivamente, em comparação ao valor de 157 mg/dl do grupo controle. Os níveis de leptina também foram significativamente reduzidos, os grupos 0,5 g/kg, 1 g/kg e 2 g/kg, apresentaram 14 ng/ml, 9 ng/ml e 8ng/ml, respectivamente, em comparação a 40 ng/ml do grupo controle. O estudo mostrou que a erva-mate apresenta indicativos de atividade anti-obesidade *in vivo*.

Mosimann, Wilhelm-Filho e Silva (2005) avaliaram se o extrato aquoso (50 mg/ml) de *I. paraguariensis in vivo* poderia inibir a progressão das lesões ateroscleróticas em coelhos machos da Nova Zelândia alimentados com dieta rica em colesterol (100 g/dia) durante 8 semanas. Os seguintes grupos foram avaliados: Grupo controle: dieta padrão; grupo controle tratado: dieta padrão e extrato aquoso de mate; grupo hipercolesterolêmico: dieta com alto teor de gordura; grupo hipercolesterolêmico tratado: dieta com alto teor de gordura e extrato aquoso de mate. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos de colesterol total, HDL e triacilglicerol. Nos coelhos hipercolesterolêmicos, a superfície da aorta ficou coberta com lesões ateroscleróticas. Entretanto, a extensão da área da lesão foi diminuída no grupo hipercolesterêmico tratado com o mate em cerca de 41% em comparação com o grupo hipercolesterolêmico não tratado. Os resultados deste trabalho mostraram que o extrato aquoso de *I. paraguariensis* inibiu efetivamente a progressão da aterosclerose em coelhos alimentados com colesterol, sem diminuição nos níveis de colesterol sérico.

Ril *et al*. (2011) estudaram o efeito do iogurte contendo extrato de erva-mate e do iogurte contendo extrato de erva-mate e culturas probióticas sobre os perfis lipídicos, glicêmico, hepático e renal de ratos Wistar (n= 32) durante 30 dias em dose única de 1 ml. As folhas de erva-mate foram trituradas em moinho de facas, posteriormente peneiradas e foram utilizados 22 g das folhas secas trituradas, submetidas à extração por meio de um extrator, em leito fixo com percolação de 350 ml de solvente (água), sob aquecimento. Nos iogurtes com culturas probióticas, foi adicionado ainda 0,2% da mistura das culturas (*Lactobacillus acidophillus* e *Bifidobacterium bifidum*) e 0,1% de extrato de erva-mate em pó. Os seguintes grupos foram avaliados: Grupo A: Ratos recebendo iogurte sem erva-mate e sem cultura probiótica; Grupo B: Ratos recebendo iogurte com 0,1% de extrato de erva-mate; Grupo C: Ratos recebendo iogurte com 0,1% de extrato de erva-mate e com culturas probióticas. A ingestão de iogurte contendo extrato de erva-mate, diariamente por 30 dias, não alterou o perfil metabólico dos ratos, quando comparado ao dos animais que receberam somente iogurte ou iogurte com culturas probióticas.

Gao *et al*. (2013) examinaram os efeitos do extrato aquoso de mate (40, 20 e 10 mg/ml) em ratos hipercolesterolêmicos (n= 48) durante 4 semanas. Os seguintes grupos foram estabelecidos: Grupo 1: dieta Hiperlipidêmica; grupo 2: dieta hiperlipidêmica e extrato aquoso (40 mg/ml); grupo 3: dieta hiperlipidêmica e extrato aquoso (20 mg/ml); grupo 4: dieta hiperlipidêmica e extrato aquoso (10 mg/ml). O extrato aquoso foi preparado a partir de chá instantâneo de mate e continha 340 mg/g de fenólicos totais, determinado através de HPLC. Os níveis de colesterol total nos grupos tratados com mate 40 mg/ml (9,33 nmol/l) e 20 mg/ml (9,88 nmol/l) foram significativamente menores em comparação ao grupo hiperlipidêmico sem tratamento (11,88 nmol/l). Apenas o mate na concentração de 40 mg/ml (3,12 nmol/l) reduziu significativamente os níveis séricos de triglicerídeos em comparação ao grupo hiperlipidêmico (4,90 nmol/l). Os níveis de LDL diminuíram significativamente nos grupos 10 mg/ml (2,11 nmol/l), 20 mg/ml (2,15 nmol/l) e 40 mg/ml (1,95 nmol/l) em comparação ao grupo hiperlipidêmico (2,80 nmol/l). Após tratamento por 4 semanas com extrato de mate, os níveis de SOD foram aumentados em 7,7%, 16,7% e 20,6%, para as concentrações baixa, moderada e alta, respectivamente. Consistente com os níveis mais elevados de enzimas antioxidantes circulantes, os níveis séricos de MDA foram significativamente menores nos ratos tratados com mate, sendo 31,8% (10 mg/ml), 24,5% (20 mg/ml), e 36,4% (40 mg/ml). Os níveis séricos de glutationa peroxidase foram aumentados em 46,7% (10 mg/ml), 25,6% (20 mg/ml) e 48,6% (40 mg/ml) nos grupos tratados com mate. A administração das

diferentes concentrações de mate resultou na prevenção da deposição de gordura hepática em hepatócitos. O fator SREBP-1 que é crucial na síntese de ácidos graxos e contribui para o desenvolvimento de hiperlipidemia, apresentou níveis relativos menores nos grupos para as concentrações alta (1,3 nmol/l) e moderada (1,9 nmol/l) em comparação ao grupo hiperlipidêmico (2,6 nmo/l). O grupo tratado com 40 mg/ml de chá Mate apresentou aumentou das atividades da lipoproteína lipase (4,68 U/mg de proteína) e lipase hepática (2,08 U/mg de proteína) no soro, em comparação ao controle que exibia 4,33 U/mg de proteína e 1,38 U/mg de proteína, respectivamente. O tratamento com 40 mg/ml e 20 mg/ml de mate aumentou as atividades de lipase hepática no fígado, sendo 0,72 U/mg de proteína e 0,64 U/mg de proteína, respectivamente. Apenas 40 mg/ml de chá mate aumentou a atividade da lipase hepática (0,51 U/mg de proteína) em comparação ao grupo hiperlipidêmico (0,31 U/mg de proteína). O principal resultado é a descoberta que o mate abaixou os níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos, LDL, melhorou a deposição gordurosa severa das células do fígado e influenciou no controle da expressão de enzimas presentes no fígado envolvidas na biogênese dos ácidos graxos. Assim, teve potencial para prevenir o aparecimento de patologias associadas com a hiperlipidemia.

Em estudo realizado por Bravo *et al*. (2014) foi investigado os efeitos da ingestão de infusões de erva-mate (marca comercial de mate adquirida em Madri) no perfil lipídico sérico de ratos Wistar (n= 24). Os seguintes grupos foram estabelecidos: Grupo 1: dieta padrão; grupo 2: dieta com alto teor de gordura; grupo 3: dieta padrão e chá mate; grupo 4: dieta com alto teor de gordura e chá mate. A análise cromatográfica polifenólica de *I. paraguariensis* a enorme presença de mono, di- e tri-ésteres de ácidos hidroxicinâmicos e o ácido quínico, sendo os constituintes principais da fração fenólica das folhas. O principal componente encontrado foram saponinas, representando 64% da composição total. Concentrações de triglicerídeos, colesterol total e níveis de LDL não foram afetados significativamente nos grupos tratados. Os níveis de MDA foram significativamente mais baixos nos grupos que consumiram mate, ocorrendo uma diminuição significativa de 0,9 nmol/ml entre o grupo 1 e o 4, indicando uma potencial prevenção da peroxidação lipídica associada a hipercolesterolemia.

Martins *et al*. (2009) quantificaram *in vitro* a inibição da lipase pancreática pela erva mate, bem como determinou os parâmetros cinéticos de reação de inibição. Além disso, os efeitos preventivos do chá sobre o desenvolvimento da obesidade em camundongos suíços (n= 40) alimentados com uma dieta rica em gordura também foram avaliados. A bebida

utilizada foi preparada dissolvendo 27 g de mate instantâneo liofilizado, utilizando 1 l de água e um homogeneizador. As alíquotas de mate utilizadas neste estudo continham 348.80 mg/g de compostos fenólicos totais. A atividade da lipase foi determinada como μmol de ácido oleico liberado por minuto de reação (μmol/min). Os animais foram divididos em dois grupos primeiramente, um grupo com dieta padrão e outro com dieta hiperlipidêmica durante 6 semanas. Posteriormente foram alocados em três grupos e submetidos a diferentes tratamentos durante 8 semanas: grupo 1: extrato aquoso de mate (1 g/kg de peso corporal); grupo 2: extrato aquoso de mate (2 g/kg); grupo 3: H_2O pura. Para fins comparativos, o efeito inibitório do mate foi testado em lipase porcina (suína) e lipase humana recombinante. O extrato de mate inibiu as atividades enzimáticas de forma dose-dependente e sua atividade inibitória contra ambas as lipases atingiu um máximo de 3,0 mg/ml, correspondendo a 9 mg de chá/g de substrato (83% de inibição contra lipase suína e 79% contra lipase humana). Ambas as doses de extrato suprimiram o aumento de peso dos animais. Os animais tratados apresentaram redução do colesterol total no grupo 1 (155,7 mg/dl) e 2 (160,3 mg/dl) em comparação aos animais hipercolesterolêmicos tratados apenas com água (203 mg/dl). Os níveis de triglicerídeos também diminuíram no grupo 1 (126,7 mg/dl) e 2 (135 mg/dl) em comparação aos animais hiperlipidêmicos (190,3 mg/dl). Os níveis de LDL dos animais tratados foram reduzidos significativamente nos grupos 1 (82,6 mg/dl) e 2 (79,3 mg/dl) em comparação ao grupo hiperlipidêmico (112,9 mg/dl). Foi observada diminuição da quantidade de lipídios totais do fígado em comparação com o grupo controle. Assim, a adição do extrato reduziu significativamente o acúmulo de lipídios no fígado, em torno de 30%.

Arçaria *et al*. (2011) também avaliaram o efeito da erva-mate (2,5 g de mate instantâneo) em biomarcadores de estresse oxidativo e oxidabilidade de LDL. 60 indivíduos foram incluídos, sendo 42 indivíduos normolipidêmicos (colesterol total <200 mg/dl) e 18 moderadamente hiperlipidêmicos (colesterol total > 200 mg/dl), utilizando o extrato uma vez ao dia pela manhã durante 60 dias. O mate foi preparado no momento do uso, adicionando 2,5 g de mate instantâneo em até 200 ml de água fria. A erva-mate não teve efeito significativo sobre o índice de massa corporal (IMC), lipídios séricos, enzimas hepáticas (ALT, AST), ureia, creatinina ou níveis de glicose em qualquer grupo. A suplementação resultou em um aumento acentuado na atividade de SOD no grupo normolipidêmico (31,3 U/l) e hiperlipidêmico (29,4 U/l). O tempo de atraso da peroxidação de LDL (induzida por cobre) aumentou em 53 e 69% para os grupos normolipidêmicos e hiperlipidêmicos, respectivamente, após a ingestão do extrato. Os níveis de substâncias reativas ao ácido

tiobarbitúrico (TBARS) foram significativamente reduzidos em 9% no grupo hiperlipidêmico. O teste cometa para avaliação de danos no DNA demonstrou que a erva-mate foi capaz de diminuir significativamente a ruptura de DNA induzida por H_2O_2 em 15% (normolipidêmico) e 11% (hiperlipidêmico) após a intervenção em ambos os grupos. O tratamento crônico melhorou a capacidade antioxidante e resistência das partículas de LDL à oxidação, apoiando a afirmação de que a ingestão de erva-mate pode ser uma forma de se obter uma quantidade significativa de compostos que aumentem o sistema de defesa antioxidante do organismo.

Messina *et al*. (2015) avaliaram as alterações no perfil lipídico em 121 pacientes com dislipidemia (colesterol total > 200 mg/dL). Os indivíduos foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro grupo suplementado com 50 g de erva mate para 1l (uma vez ao dia) e o segundo com 100 g de erva mate para 1 l (2x ao dia). O chá foi adquirido no comércio local, preparado a temperatura de 70°C e os indivíduos foram aconselhados a não adicionar açúcar ou adoçante. Foram realizadas análises séricas dos pacientes durante o início do estudo, após seis semanas de tratamento e ao término. Ao final do período de 12 semanas, colesterol total caiu 9,49% (21,66 mg/dl), LDL diminuiu 11,95% (17,96 mg/dl), HDL diminuiu 3,34% (1,65 mg/dl) e índice aterogênico diminuiu 6,58% (0,31 pontos). Os níveis de triglicerídeos diminuíram apenas 7,02% (10,74 mg/dl) em indivíduos que utilizaram 50 g de erva-mate. O consumo diário de erva-mate produziu uma diminuição dependente do tempo no colesterol total e suas frações em indivíduos com dislipidemia.

Silva *et al*. (2008) determinou se o consumo de infusão de *I. paraguariensis* (500 ml) apresenta efeitos de inibição no plasma *ex vivo*, oxidação de LDL e agregação de plaquetas em 12 voluntários saudáveis. Foram determinados os efeitos agudos 12 h após a ingestão da infusão e também a longo prazo. O teor total de fenólicos no extrato aquoso de mate foi 2,93 mg/mL e a ingestão total de polifenóis na infusão de erva mate foi de 1,5 g. O plasma obtido após o consumo da infusão mostrou significativamente menor susceptibilidade (50%) à ionização de cobre em comparação com o plasma obtido antes da ingestão de mate. Além disso, após 3 h e 6 h de oxidação plasmática induzida por cobre, o nível de hidroperóxidos de éster de colesterol e óxidos de colesterol (CE-OOH) foi aproximadamente 60 e 41%, respectivamente, menores no plasma obtido após o consumo da infusão do que o coletado antes da ingestão de mate. A formação de CE-OOH foi inibida por cerca de 44 e 19% após 3 e 6 h de oxidação com cobre, respectivamente. O consumo de erva-mate inibiu aproximadamente 2,7 vezes a acumulação de colesterol-5b e 6-epóxido na oxidação do plasma induzida por cobre. A suscetibilidade do LDL foi significativamente reduzido após o

consumo de infusão de mate, como mostrado por uma inibição de 52% da formação de CE-OOH após 3 h de incubação com íons de cobre (69,6 nmol/mg proteína antes da ingestão de mate *versus* 33,4 nmol/mg de proteína após ingestão de mate). A infusão de mate também protegeu o LDL contra a peroxidação lipídica induzida por cobre como indicado pela redução de 20,8% nos níveis de CE-OOH após 3 h de oxidação. Não foram observadas alterações significativas sobre a agregação plaquetária e a coagulação do sangue. Os compostos fenólicos da infusão de erva-mate foram absorvidos e promoveram proteção contra a peroxidação lipídica do LDL *ex vivo*. Além disso, o consumo agudo da infusão teve um efeito leve, mas significativo sobre a atividade antioxidante do plasma.

Kim *et al*. (2015) documentaram os efeitos sobre a composição da gordura corporal de 30 pessoas coreanas obesas (IMC <35 e ≥ 25 kg/m^2) após 12 semanas de consumo de erva-mate, realizando um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os indivíduos ingeriram três cápsulas de *I. paraguariensis* (3 g por dia), sempre uma unidade antes de cada refeição e tiveram seus parâmetros séricos avaliados na triagem inicial, sexta semana e décima segunda semana. Áreas de gordura visceral abdominal nos indivíduos antes do tratamento com erva mate era de 1106,8 cm^3 e após o tratamento foi de 1101,9 cm^3. A gordura subcutânea tendeu a diminuir nos indivíduos obesos, antes do tratamento com erva mate os indivíduos exibiam 3123,5 cm^3 e após o tratamento apresentaram 3101,2 cm^3. Na 12^a semana, os níveis de HDL apresentaram uma elevação total de 3,2 mg/dl comparando o início ao final do tratamento. Os testes de função renal estavam dentro do normal durante todo o estudo, indicando que a suplementação não provocou efeitos colaterais adversos.

Boaventura *et al*. (2011) avaliaram se o consumo a longo prazo (90 dias) de 1 l de chá mate (20 mg/mL) associada a uma intervenção dietética qualitativa, ocasionava alterações, modificava o estado antioxidante e/ou diminuía os parâmetros oxidativos de indivíduos (n= 74) dislipidêmicos (colesterol total > 200 mg/dL) que apresentavam um maior risco de desenvolver aterosclerose. Os indivíduos foram alocados nos seguintes grupos: Grupo 1: chá mate; grupo 2: intervenção dietética; grupo 3: chá mate e intervenção dietética. Os parâmetros de estresse oxidativo indicaram um aumento da capacidade antioxidante do soro (FRAP) dos participantes no grupo tratado após 20, 40, 60 e 90 dias de tratamento. Os indivíduos com dislipidemia que passaram apenas por intervenção dietética mostraram um aumento dos níveis de FRAP em 6,7%. Os níveis de FRAP aumentaram 8,6%, 11,6% e 8,1% após 20, 40 e 90 dias, respectivamente, para os participantes do grupo tratado.

4.5 Laranja (*Citrus sinensis*)

Chau, Huang e Lin (2003) avaliaram a ação hipocolesterolêmica da fração rica em fibras insolúveis em água das cascas de laranja doce em hamsters (n= 24) alimentados com dietas suplementadas com 1% de colesterol durante 6 semanas, divididos nos seguintes grupos: Grupo 1: dieta sem fibras + colesterol; Grupo 2: celulose + colesterol; Grupo 3: casca de laranja doce + colesterol. O consumo de dietas contendo celulose e casca de laranja diminuiu os níveis séricos de colesterol total em 30,3 e 47,0%, respectivamente. Isso mostrou que a inclusão de fibras insolúveis como a fração da casca de laranja e a celulose nas dietas, pode efetivamente diminuir a concentração sérica de colesterol total, sendo o efeito hipocolesterolêmico da casca de laranja muito maior que o da celulose. Não ocorreram diferenças significativas no peso dos fígados dos animais. Ocorreu uma redução de 45% no nível de triglicerídeos circulantes, provavelmente atribuída à redução da absorção de triglicerídeos, ocasionada consequentemente pela diminuição dos níveis de VLDL e LDL que foram observados, levando consequentemente a uma menor forma circulante de triglicerídeos. O peso fecal apresentou uma elevação de 30%. Os resultados mostram que a diminuição dos triglicerídeos e do colesterol total, bem como lipídios totais hepáticos e colesterol, provavelmente foram devidos ao aumento da excreção.

Escudero-lópez *et al*. (2016) investigaram se o consumo regular de bebida alcoólica de laranja inverte os parâmetros metabólicos modulando a resposta inflamatória, perfil lipídico e estresse oxidativo em um modelo de ratos OF1 (n= 45) de obesidade induzida por síndrome metabólica durante 12 semanas. Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos: Grupo 1: dieta calórica e água; Grupo 2: dieta calórica e suco de laranja comercial diluído; Grupo 3: dieta calórica e bebida de laranja diluída 1:10 na água da torneira; Grupo 4: dieta calórica e solução de álcool 96% diluída 1:1000. Foi realizada fermentação alcoólica controlada e pasteurização de suco comercial de laranja feito de *C. sinensis*. A bebida obtida foi rica em compostos bioativos com alta atividade antioxidante, sendo 808 mg/l de flavanonas, dentre as quais as mais abundantes foram naringenina-7-*O*-rutinosídeo (412 mg/l) e hesperidina (310 mg/l). Foi encontrado 6,4 mg/l de carotenoides, dentre os quais o mais abundante foi a criptoxantina (0,85 mg/l). Também foram encontrados 394 mg/l de ácido ascórbico e 16,8 ng/mL de melatonina. Além disso, a bebida de laranja continha um teor de álcool moderado (0,85 %). No final da intervenção nutricional, o peso corporal final, o peso do fígado e a gordura visceral foram semelhantes nos quatro grupos de ratos, sem diferenças estatísticas significativas. No teste de absorvância do radical oxigênio, observou-se aumento

de valores quando o suco de laranja (104 %) e a bebida de laranja (53,9%) foram administrados. Em relação aos antioxidantes endógenos, as concentrações de albumina, bilirrubina e glutationa não foram afetadas em nenhum grupo após o período de intervenção, apenas a concentração de ácido úrico foi significativamente diminuída nos grupos que ingeriram laranja (15%) e solução alcoólica (9%). Em relação às atividades de enzimas antioxidantes, os níveis de CAT, SOD, GSH-Px e GSH-Rd não apresentaram mudanças significativas após o consumo de suco de laranja, bebida de laranja ou solução alcoólica. Uma diminuição considerável (44%) foi observada no índice aterogênico no grupo da bebida de laranja quando comparado com o grupo controle. Os três grupos tratados apresentaram diminuição dos níveis de LDL (diminuição de 8% no grupo 2, 11% no grupo 3 e 7% no grupo 4). Os níveis de colesterol total apresentaram uma diminuição nos dois grupos tratados com laranja (diminuição de 13% no grupo 2 e 17% no 3). As concentrações de TBARS não foram significativamente diferentes entre os quatro grupos de ratos. A nova bebida de laranja, com altas concentrações de compostos bioativos e baixo teor de álcool, foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos de LDL, colesterol total e a capacidade antioxidante do plasma. Esses resultados são benéficos para as consequências metabólicas da obesidade.

Trovato *et al*. (1996) avaliaram o efeito dos frutos inteiramente maduros de diferentes espécies de *Citrus* (*C. sinensis* e *C. limon* – limão). Os sucos apresentam várias substâncias de diferentes naturezas químicas como ácidos orgânicos, glicídeos, lipídios, proteínas, aminoácidos, minerais, vitaminas, flavonoides, antocianinas, carotenoides, enzimas e pectina. Foram utilizados ratos Wistar machos (n= 60) divididos em 6 diferentes grupos: Grupo 1: dieta Padrão; Grupo 2: dieta hipercolesterolêmica; Grupo 3: dieta hipercolesterolêmica e suco de *C. sinensis* (15° ao 30° dia); Grupo 4: dieta hipercolesterolêmica e *C. limon* (15° ao 30° dia); Grupo 5: dieta hipercolesterolêmica e suco de *C. sinensis* (Durante 30 dias); Grupo 6: dieta hipercolesterolêmica e suco de *C. limon* (durante 30 dias). Os sucos liofilizados foram administrados de manhã a uma dose de 5 g/kg em veículo aquoso num volume de 0,5 ml/100 g de peso corporal durante 30 dias. A administração de *C. sinensis* por 15 dias diminuiu níveis plasmáticos de colesterol (31%), LDL (44%) e triglicerídeos (33%). Além disso, a quantidade de HDL mudou de 5,2 mg/dl no controle de ratos hipercolesterolêmicos para 22,9 mg/dl em ratos tratados com hipercolesterolemia. O suco de limão reduziu os niveis de colesterol (49%), LDL (50%) e triglicerídeos (51%). O HDL mudou de 5,3 mg/dl em ratos hipercolesterolêmicos de controle para 15,5 mg/dl em ratos tratados por 15 dias com suco de *C. limon*. O tratamento com os dois sucos, administrados durante 30 dias, causou uma redução significativa em níveis de

colesterol total, LDL e triglicerídeos, respectivamente, de 35%, 46% e 33% para *C. sinensis* e de 50%, 56% e 43% para *C. limon*. Os resultados obtidos demonstraram que estes sucos liofilizados tiveram uma atividade hipocolesterolêmica significativa nas condições experimentais e promoveram uma proteção considerável contra a insurgência da hipercolesterolemia induzida pela dieta.

Cesar *et al*. (2010) investigaram o efeito do consumo habitual de suco de laranja (750 ml/dia) no perfil lipídico de indivíduos normolipidêmicos (n= 29) durante 60 dias. O consumo crônico de suco de laranja reduziu significativamente o colesterol total nos homens em 11% e 10% nas mulheres. O LDL nos homens e mulheres foi reduzido em 15%. O HDL e a apoA-I também diminuíram, refletindo a redução do colesterol total. Os triacilgliceróis, apoB, paraoxonase1 (PON1, enzima antioxidante natural do organismo, com papel de impedir a oxidação da LDL e HDL), IMC, gordura corporal e circunferência abdominal não foram modificados após o tratamento com suco de laranja. O suco de laranja apresenta propriedade redutora sobre parte de componentes do perfil lipídico.

Cesar *et al*. (2010), em outro estudo, também avaliaram se a ingestão de quantidades consideravelmente grandes de suco de laranja (SL) concentrado poderia afetar o perfil lipídico de indivíduos (n= 45) hipercolesterolêmicos (n= 14) e normolipidêmicos (n= 31) durante 60 dias. Não foi adicionado açúcar no suco e o conteúdo de flavonoides em 750 ml de SL foi 42 mg de hesperidina e 12 mg de naringina. Cada dose diária de SL continha aproximadamente 258 mg de vitamina C, 135 μg de folato e 64 g de açúcar total (2:1:1 de sacarose:frutose:glicose). Nos indivíduos hipercolesterolêmicos houve uma diminuição de 12% de LDL após o período de ingestão do SL, enquanto que o HDL e triglicerídeos permaneceram inalterados. A atividade da enzima antioxidativa PON1 diminuiu em torno de 10% apenas nos indivíduos normolipidêmicos e permaneceu inalterada nos hipercolesterolêmicos.

Coelho *et al*. (2016) investigou a resposta pós-prandial de marcadores lipídicos a uma dieta rica em gordura com duas diferentes bebidas, sendo água (500 ml) e suco de laranja (500 ml) adquirido comercialmente, em 36 mulheres com peso normal (n= 21) e mulheres com excesso de peso (n= 15), onde todas serviram como controles para si próprias. A lipemia pós-prandial (LPP) ganhou interesse, uma vez que os relatórios recentes têm demonstrado que aumento nos níveis pós-prandiais de triglicerídeos são provavelmente preditores independentes mais fortes de doenças cardiovasculares do que triglicerídeos de jejum. A LPP refere-se à dinâmica de alterações nos lipídios séricos e lipoproteínas que ocorrem depois de

uma carga gorda ou refeição. As voluntárias ingeriram uma dieta calórica e após 3 e 5 h de ingestão da refeição tiveram seus parâmetros avaliados. O procedimento foi repetido durante 7 dias. O colesterol total, triglicerídeos, HDL e LDL não apresentaram variação estatística significativa.

Aptekmann e Cesar (2010) investigaram como o consumo de suco de laranja associado ao treinamento aeróbico afeta os lipídios séricos e características físicas das mulheres de meia idade com excesso de peso. O grupo experimental consistiu em 13 mulheres que consumiram 500 ml/dia de suco de laranja com 1 h de treinamento aeróbio 3 vezes por semana durante 3 meses. O grupo controle consistiu em mais 13 mulheres que fizeram o mesmo programa de treinamento aeróbio, mas não consumiram suco de laranja. O grupo controle perdeu uma média de 15% de massa gorda e 2,5% de peso, enquanto o grupo experimental perdeu 11% de massa gorda e 1,2% de peso. O consumo de suco de laranja pelo grupo experimental foi associado ao aumento da ingestão de vitamina C e folato em 126 e 61%, respectivamente. O LDL sérico diminuiu 15% e o HDL aumentou 18% no grupo experimental, mas nenhuma alteração significativa foi observada no grupo controle. Ambos os grupos melhoraram o limiar anaeróbio em 20%, mas a concentração de lactato sanguíneo diminuiu 27% no grupo experimental em comparação com o grupo controle com 17%, sugerindo que esse grupo experimental teve menos fadiga muscular e melhor resposta ao treinamento. O consumo de suco de laranja diminui o excesso de peso nasmulheres e consequentemente o risco de doença cardiovascular, reduzindo os níveis de LDL e aumentando os níveis de HDL.

Aptekmann e Cesar (2013), em outra pesquisa, avaliaram o efeito do consumo de suco de laranja a longo prazo (≥ 12 meses) sobre fatores de baixo risco para doença cardiovascular em funcionários (n= 129) de uma fábrica de suco de laranja com acesso diário ao suco, gratuitamente, sendo homens (n= 103) e mulheres (n= 26) adultos com níveis normais, moderado e elevados de colesterol no sangue. Os resultados mostraram que 41% dos indivíduos consumiram 2 xícaras (480 ml) de suco de laranja por dia durante pelo menos 12 meses, enquanto 59% dos voluntários não foram consumidores de suco de laranja. Os consumidores de suco de laranja com níveis normais de lipídios séricos apresentaram uma redução de 11% de colesterol total, redução de 18% para LDL, apo B diminuiu em 12% e a razão LDL/HDL foi reduzida em 12%, em comparação aos não consumidores. Os níveis séricos de homocisteína, HDL e apolipoproteína A-1, e a ingestão dietética de energia alimentar e macronutrientes não diferiram entre os consumidores de suco e não consumidores,

mas a ingestão de vitamina C e folato foi maior nos consumidores do suco de laranja, sendo 17 e 11%, respectivamente. O consumo a longo prazo de suco de laranja por indivíduos normolipidêmicos e hipercolesterolêmicos foi associado a redução de parâmetros lipídicos.

Garcia *et al*. (2008) realizaram um estudo transversal e descritivo de uma população de homens adultos (n= 114), trabalhadores braçais (70%) e do setor administrativo (30%) de uma indústria de suco de laranja, entre os quais cerca de 40% ingeriam regularmente o suco de laranja há mais de 13 meses. Para o propósito deste estudo foram considerados como "consumidores regulares de suco de laranja" os indivíduos que ingeriam um copo (240 ml) ou mais de suco de laranja por dia, cinco dias da semana (segunda a sexta) e durante os últimos 13 meses. Os indivíduos foram divididos primeiramente em 2 grupos, de acordo com o consumo de suco de laranja (consumidores regulares e não regulares). Em seguida, cada grupo foi dividido em mais 4 grupos, baseado no grau de lipemia plasmática. Não houve variação detectável no peso corporal em todas as classes de lipemia analisadas, dentro ou entre os grupos. Em oposição à suposição de que o suco de laranja leva ao aumento do peso corporal por causa do seu alto conteúdo energético, o consumo de suco de laranja neste estudo, mesmo nos indivíduos com consumo mais elevado, não foi associado com nenhuma das variáveis antropométricas tanto em normolipidêmicos como dislipidêmicos. Efeito positivo do suco de laranja sobre o perfil de lipoproteínas foi encontrado para os indivíduos normolipidêmicos que consumiam pelo menos um copo de suco de laranja por dia (≥ 250 ml/dia). As concentrações séricas de colesterol total e de LDL foram menores nos indivíduos que consumiam o suco de laranja, com diminuição em torno de 21 e 17%, respectivamente. Foi também detectada redução de 12% na razão LDL/HDL nos indivíduos com hiperlipidemia mista que consumiam diariamente o suco de laranja. Estes resultados sugerem uma influência redutora do suco de laranja sobre o colesterol total e de LDL, mostrando o potencial hipocolesterolêmico do suco de laranja.

Kurowska *et al*. (2000) determinaram se o suco de laranja é benéfico no perfil lipídico alterado em indivíduos (n= 25) com hipercolesterolemia moderada. A maioria dos participantes apresentava elevação moderada da concentração do colesterol total e LDL. Os participantes foram aconselhados a seguir uma dieta de redução de lipídios por 6 semanas antes do início do estudo. Todos os indivíduos inseriram 1, 2 ou 3 xícaras (250 ml cada) de suco de laranja em suas dietas diariamente, sequencialmente, por 3 a 4 semanas. Ácidos graxos (poli-insaturados e monoinsaturados), cálcio, sódio e colesterol total não foram significativamente diferentes entre os períodos de tratamento. A intervenção não teve efeito

significativo sobre o peso corporal, IMC, apo B, apo A-I ou a maioria das concentrações plasmáticas de lipídeos. No entanto, HDL e as concentrações totais de triacilglicerois plasmático aumentaram 21% e 30%, respectivamente, enquanto que a relação LDL/HDL diminuiu 16%.

Ribeiro, Dourado e Cesar (2016) avaliaram os efeitos da combinação de uma dieta reduzida em calorias e 100% suco de laranja (500 ml/dia) sobre a composição corporal, ingestão de alimentos e biomarcadores metabólicos da obesidade durante 12 semanas. Os indivíduos (n= 78) foram divididos em dois grupos: Grupo 1: dieta reduzida; Grupo 2: suco de laranja e dieta reduzida. No grupo 2 o peso corporal diminuiu gradualmente a cada ponto: 3 kg a 4 semanas, 2 kg a 8 semanas e 2 kg às 12 semanas, para perda de 7 kg no final do teste, e o IMC foi reduzido de 33 para 31 kg/m^2. Além disso, uma perda de 8 cm foi observada na circunferência da cintura e do quadril no grupo 2 e uma diminuição de 5 cm. Ao longo do tempo, o grupo 2 mostrou uma redução da glicemia em 8%, insulina em 27%, índice HOMA-IR (resistência a insulina) em 34%, colesterol total em 16%, LDL em 29%, não HDL em 20%, triglicerídeos em 22%, peroxidação lipídica em 40%, AST e ALT em 14% e ALP em 7%. No grupo 2, a ingestão média de energia total diminuiu 630 kcal em comparação aos níveis iniciais e ocorreu um aumento na ingestão de vitamina C e folato, 43 mg e 70 mg, respectivamente. A combinação de uma dieta reduzida e suco de laranja não aumentaram a glicose no soro, mas sim melhorou a sensibilidade à insulina, o estado anti-inflamatório e a qualidade nutricional da dieta. Assim, o consumo moderado de suco de laranja fornece benefícios aliados a uma intervenção de perda de peso e não tem efeito adverso no peso corporal e nos parâmetros metabólicos em pacientes obesos.

Simpson, Mendis e Macdonald (2016) executaram um estudo aleatório, cego, controlado por placebo e paralelo. Foram recrutados homens (n= 36) com sobrepeso ou levemente obesos (IMC= 27-35 kg/m^2) entre 40 e 60 anos. Os participantes foram convidados a gravar todos os alimentos ingeridos em um diário de dieta por 3 dias (2× semana ou dias de trabalho e 1× no fim de semana ou dia de descanso) para a linha de base de avaliação de macronutrientes e consumo de energia. Todos os homens foram instruídos a consumir 250 ml de suco de laranja (suco de laranja concentrado congelado, diluído 1 parte para 3 partes de água antes do consumo) uma vez por dia durante 12 semanas. Os parâmetros lipídicos não apresentaram nenhuma mudança significativa durante e ao término do período de intervenção. O consumo diário de 250 ml de suco de laranja por 3 meses não resultou em um aumento na ingestão de açúcares alimentares ou alteração no perfil lipídico dos indivíduos.

5. DISCUSSÃO

A hipercolesterolemia é caracterizada por uma alteração da capacidade arterial de dilatação, uma disponibilidade reduzida de NO endotelial pode explicar esse fenômeno (CHOWIENCZYK *et al*., 1992; LUPATTELLI *et al*., 2002). Na hipercolesterolemia, o principal mecanismo de lesão endotelial é mediado pelo estresse oxidativo. De fato, é bem conhecido que a carga oxidativa de LDL promove a degradação de NO endotelial (TANNER *et al*., 1991). Além disso, na hipercolesterolemia foi sugerido que a biodisponibilidade reduzida de NO também pode ser consequência de uma transcrição reduzida de NO sintase (eNOS) (CASINO *et al*., 1994; MINOR *et al*., 1990; CERQUEIRA e YOSHIDA, 2002).

O óxido nítrico também pode modular a expressão endotelial de moléculas de adesão. De fato, evidências experimentais têm sugerido que a liberação de NO, estimulada pelo estresse por cisalhamento, inibe a expressão de ICAM-1 e VCAM-1 em células endoteliais humanas e pode modificar a adesividade endotelial para monócitos (TAKAHASHI *et al*.,

1996; ITO *et al*., 1999; CERQUEIRA e YOSHIDA, 2002).

Observações clínicas demonstraram que a hipercolesterolemia estimula o acúmulo de LDL oxidado na parede arterial, promovendo a disfunção das células endoteliais e o desenvolvimento da aterosclerose (AIKAWA e LIBBY, 2004).

Neste contexto, alguns mecanismos de ação já foram propostos para o efeito redutor do colesterol das plantas avaliadas neste trabalho.

5.1 Alcachofra (*Cynara scolymus*)

Os valores elevados de polifenóis e flavonoides determinados na *C. scolymus*, estão possivelmente relacionados com os efeitos hipolipidêmicos observados. O extrato pode ser útil como suplemento dietético para prevenir ou reduzir a aterosclerose. As substâncias polifenólicas presentes no extrato aquoso de *C. scolymus* L. podem ser eficazes na prevenção da hipercolesterolemia (MOCELINA *et al*., 2016).

Schütz *et al*. (2004) observaram que a alcachofra contém pelo menos 22 compostos principais em sua composição, como 11 ácidos cafeoilquínicos e 8 flavonoides, entre eles apigenina 7-*O*-glucuronídeo - que é considerado o principal flavonóide, o ácido 1,5-di-*O*-cafeoilquínico, narirutina e cinarina.

Os flavonóides são um grupo heterogêneo de substâncias químicas que podem atuar como potentes inibidores da oxidação de LDL através de mecanismos: (1) eliminação de radicais livres agindo como agentes redutores; (2) quelação da transição de íons metálicos, reduzindo assim a geração de radicais livres; (3) economia de vitamina E e carotenoides (β-caroteno, Licopeno) na partícula de LDL protegendo assim LDL da oxidação; e (4) soro favorecedor paraoxonase, antagonizando assim a peroxidação lipídica (FUHRMAN *et al*., 2000; RODRIGUES *et al*., 2015).

A princípio, a alcachofra parece interferir em algum mecanismo de ação que inibe a HMGCoA redutase de forma duradoura. Esta influência pode envolver 1) inibição da ativação e/ou 2) estimulação dos mecanismos de inativação da enzima. Evidência adicional para tal mecanismo é fornecido pelo fato de que os extratos de alcachofra bloqueiam eficazmente a estimulação insulina-dependente de HMGCoA redutase sem afetar os efeitos da insulina em geral (AMMAR e SAAD, 2012). Quanto ao princípio ativo, ensaios com vários compostos presentes em extratos de alcachofra revelou que a luteolina (60% de inibição a 100 mg/ml)

parece representar o principal princípio ativo. Cinarina (20% de inibição a 100 mg/ml) e o ácido clorogênico (15% de inibição a 100 mg/ml) podem também participar da inibição da HMGCoA redutase, embora de maneira menos eficaz. Embora o teor de ácido clorogênico na alcachofra (0,5 a 1,5%) seja aproximadamente quatro vezes maior que o teor de luteolina e cinarina, estes compostos parecem ser responsáveis pela influência inibitória dos extratos. Particularmente, um adicional de luteolina pode ser liberado a partir de cinarina sob condições fisiológicas. A luteolina não só exerce a maior potência inibitória, como também bloqueia a estimulação e biossíntese do colesterol por insulina. Extratos de alcachofra podem reduzir a biossíntese do colesterol hepático, isto é, por inibição indireta, que pode evitar problemas conhecidos por ocorrerem com inibidores diretos de HMGCoA redutase durante a administração a longo prazo (GEBHARDT, 1998; JOY e HABER, 2007).

Lupattelli *et al*. (2004) observou a ocorrência de um potencial efeito benéfico da alcachofra sobre a capacidade vasodilatadora dos vasos. Este efeito parece não ser mediado pelo seu efeito hipocolesterolêmico, mas sim pelas propriedades antioxidantes das folhas.

C. scolymus diminuiu os níveis de colesterol e triglicerídeos em hamsters hipercolesterolêmicos, através de um mecanismo que envolve excreção de ácidos biliares fecais e esteróis neutros (QIANG *et al*., 2012).

Extratos de alcachofra tem demonstrado produzir vários efeitos farmacológicos, como a inibição da biossíntese de colesterol e oxidação de LDL. A suplementação dietética de alcachofra parece modular positivamente a hipercolesterolemia. Estas propriedades terapêuticas podem ser atribuídas a ácidos dicarboxílicos e cinarina, presentes no conteúdo da alcachofra (SPERONI, CERVELLATI e GOVONI, 2003; WITTEMER, 2005).

Rabinowitz *et al*. (1976), registraram que após a exposição à irradiação, ocorre um aumento da atividade da HMG-COA redutase, ocorrendo consequentemente um aumento do conteúdo de colesterol total. O extrato orgânico de alcachofra (cabeças ou folhas) foi capaz de reduzir significativamente o colesterol total, LDL e os Triacilglicerol de animais hipercolesterolêmicos.

A cinarina é um derivado do ácido caféico com atividade anti-hiperlipidêmica. Além disso, a inibição do esvaziamento gástrico mostrou-se parcialmente envolvida na atividade anti-hiperlipidêmica (SHIMODA, NINOMIYA e NISHIDA, 2003). Sabe-se que o ácido clorogênico e a luteolina são fortes inibidores da HMG-CoA redutase com efeito linear dose-dependente (concentrações entre 5 e 50 mg/ml *in vitro*) (FRITSCHE *et al*., 2002).

Os flavonoides da alcachofra representam as substâncias ativas que medeiam a regulação da eNOS. *C. scolymus* também inibiu a oxidação de LDL e reduziu a produção de EROS em cultura de células endoteliais e monócitos estimuladas por TNF-α e LDL oxidado (ZAPOLSKA-DOWNAR *et al*., 2002; BROWN E RICE-EVANS, 1998).

Estas propriedades operam através da inibição da oxidação de LDL, aumento da eliminação de colesterol nas secreções biliares e redução da síntese de colesterol através da inibição da HMG-CoA redutase (KRAFT, 1997; ZAPOLSKA-DOWNAR *et al*., 2002; ZHU, ZHANG e LO, 2004).

Mocelina *et al*. (2016) observaram níveis elevados de IL-10 em grupos tratados com *C. scolymus*, concluindo a alcachofra pode ter contribuído para a proteção dos tecidos contra o fator nuclear kappa B. (NF-kB), complexo proteico que desempenha funções como fator de transcrição. Os níveis aumentados LDL promovem a deposição destas partículas em artérias com aumento da concentração de EROS, a redução dos sistemas de defesa antioxidante e a subsequente oxidação e formação de LDL oxidado. Compostos polifenólicos presentes nos extratos aquosos de *C. scolymus* revelaram efeitos antioxidantes, propriedades protetoras e diminuição do estresse oxidativo como observado em hepatócitos de rato (GEBHARDT e BECK, 1998). Observou-se também que todos os grupos tratados com extrato aquoso de *C. scolymus* apresentaram níveis reduzidos de anticorpos contra LDL oxidado. De acordo com Young *et al*. (2001), altos níveis desses anticorpos são indicadores bioquímicos do risco de síndrome metabólica e estão relacionados com a progressão da aterosclerose.

A alcachofra também é considerada como colerética, aumentando a excreção biliar de colesterol e aumentando sua conversão para ácidos biliares (JOY e HABER, 2007). Além disso, é conhecida por ter propriedades antimicrobianas no intestino, alterando a microflora intestinal, afetando a absorção de vários compostos. Assim, *C. scolymus* pode influenciar na absorção intestinal e excreção de colesterol do organismo, além da supressão de colesterol endógeno (ZHU, ZHANG e LO, 2004).

Valerio e Awad. (2011) observaram que o grupo alimentado com dieta hipercalórica e tratado com água apresentou maiores concentrações de IL pró-inflamatórias e o tratamento com todas as concentrações de *C. scolymus* diminuiu estes níveis. Resultados semelhantes já foram encontrados cujos mecanismos propostos para explicar essas atividades destacam a inativação de fatores de transcrição, STAT1 (fator de transcrição 1) e NF-kB, conhecidos por precipitar o processo inflamatório, por polifenóis. No entanto, os processos inflamatórios

parecem ser regulados por citocinas anti-inflamatórias, tais como a IL-10. Já foi observado que a IL-10 exógena inibiu a liberação de LDL induzida pela IL-12. Esta citocina pode inibir a ação de NF-kB, com consequentes diminuições na produção de citocinas pró-inflamatórias, inibição de apoptose de macrófagos, expressão de fator tecidual, fibrinogênio e proliferação de células musculares lisas (ZIMMERMAN *et al*., 2004).

5.2 Alho (*Allium sativum*)

Estudos experimentais nos últimos anos indicaram que o alho tem efeito antilipêmico, hipoglicemiante, potencial anti-hipertensivo e antiagregante plaquetário. (AGARWAL, 1996; AVIELLO *et al*., 2009; AZUMA *et al.*, 2007; GORINSTEIN *et al*., 2007).

A alicina e compostos relacionados inibem *in vitro* a HMG-CoA-redutase, que está envolvida na biossíntese do colesterol. Diversos estudos investigaram o potencial hipolipidêmico do alho e alguns estudos mostraram reduções significativas nos níveis de colesterol. Os estudos clínicos realizados relataram efeitos antiplaquetários do alho após sua ingestão, com efeitos sobre a atividade fibrinolítica. Esses efeitos, com associação dos efeitos antioxidantes e redução nos níveis de colesterol total, podem ser benéficos para pacientes com aterosclerose. Estudos clínicos demonstraram redução no volume de placas em pacientes em uso de alho versus placebo. As substâncias do alho podem afetar a elasticidade dos vasos sanguíneos e a pressão arterial. Os mecanismos propostos incluem abertura dos canais de potássio no músculo liso vascular, estimulação da síntese de óxido nítrico e inibição da enzima conversora de angiotensina (COSTA, 1978; KATZUNG, 2006).

Estudos utilizando linhagens celulares e modelos animais mostraram que a alicina presente no alho inibe os níveis de HMG-CoA redutase durante a biossíntese de colesterol, acarretando em efeitos benéficos na redução da acumulação de triglicerídeos no sangue (GEBHARDT, 1996; YEH e YEH., 1994). Estes efeitos foram sugeridos com ativação da PAP no fígado e a síntese de ácidos graxos, que desempenham um papel crítico no controle da biossíntese de triglicerídeos (ALI *et al*., 2000; LEE *et a*l., 2011).

Sobenin *et al*. (2016) observaram que preparação de alho inibe o desenvolvimento de aterosclerose induzida na aorta lesada por uma dieta rica em colesterol em coelhos, isto é, exercendo um efeito antiaterogênico *in vivo.* Elovson *et al*. (1988) explicam que cada lipoproteína contendo apoB tem apenas uma molécula de ApoB por partícula. Assim, os

níveis séricos de apoB refletem número de partículas de lipoproteínas potencialmente aterogênicas. Essa evidência sugere que a apoB é um fator de risco independente e tem altos valores preditivos para doença arterial coronariana (WALLDIUS e JUNGNER, 2006; DAVIDSON, 2009). Dentro desse contraste, apoA1 é a principal apoproteína de HDL, assim, a proporção de ApoB para apoA1 representa o equilíbrio entre lipoproteínas antiaterogênicas. Eun-soo *et al*. (2014) mostraram que o extrato de alho negro envelhecido pode diminuir a apoB e aumentar a proporção de LDL para apoB, que estão relacionados com baixa aterogenicidade. Assim o extrato de alho negro pode reduzir o risco de doenças cardiovasculares em pacientes com elevado colesterol.

Wagner *et al*. (1991) mostraram que o alho e seus componentes inibem a formação de metabólitos do AA, exercendo seus efeitos em várias etapas da cascata do AA nas plaquetas, onde resulta em produção de eicosanóides. O fator limitante da taxa da biossíntese de eicosanóides é a disponibilidade de AA liberado a partir das reservas de fosfolipídios de plaquetas pela ação da fosfolipase A2 (PLA2) através de ativação celular. O alho inibindo a liberação de AA na ativação celular parece afetar PLA2. Se de fato isso acontece com macrófagos na presença de alho, reduz-se a produção de eicosanoides, inibindo o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose.

Srivastava *et al*. (1986) e Srivastava e Tyagi (1993) mostraram em dois de seus trabalhos que as prostaglandinas (PGs) estão entre os mediadores mais produzidos pelos macrófagos. A prostaglandina E2 é um eicosanoide e os efeitos sobre a inflamação da PGE2 em particular, têm sido bem caracterizados. Esta inibe a liberação celular de vários agentes inflamatórios, mediadores e respostas celulares destes últimos também. O resultado é uma menor regulação da inflamação, função imunológica e fibrinogênese. Macrófagos, em virtude de seu alto conteúdo de ácido AA, produzem grandes quantidades de PGs.

Chutani e Bordia (1981) observoram que o alho eleva os níveis endógenos de AMP cíclico (cAMP) nas plaquetas, inibindo a fosfodiesterase, responsável por hidrolisar cAMP. As plaquetas liberam dois fatores mitógenos, sendo o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o de crescimento derivado das plaquetas. Devido a atividade quimiotática de PDGF e as suas propriedades mitogênicas, pode ser um fator importante, a medida em que pode induzir a migração e a proliferação de células musculares lisas (SMC). As plaquetas liberam também fator 4, produtos de 3-tromboglobulina e 12-lipoxigenase que são quimiotáticas para os monócitos e também SMC. Além de liberar os fatores mitogênicos, as plaquetas secretam várias outras substâncias que aumentam a permeabilidade da parede do vaso sanguíneo. Desta

forma, plaquetas podem facilitar a penetração de lipídeos e outros constituintes do plasma na parede do vaso. Assim, a inibição de reação de liberação de plaquetas pelo alho pode ser um fator de contribuição na prevenção da aterosclerose. Das, Khan e Sooranna (1995) demonstraram o efeito de potencialização do alho sobre a eNOS, mostrando seu potencial como um agente dietético antiaterogênico. O alho inibindo a agregação plaquetária e a reação de liberação pode afetar a aterogênese.

A alicina é o componente antiplaquetário do extrato de alho cru. Portanto, o alho pode ser benéfico para trombose se for ingerido cru ao invés de cozido ou processado. No geral, o alho fervido tem pouco ou nenhum efeito sobre a atividade da ciclo-oxigenase (JASTRZEBSKI *et al*., 2007). Acredita-se que a alicina atue como uma forma natural de estatina. As estatinas atuam pela inibição competitiva da HMG-CoA redutase, é similar molecularmente à essa enzima. A alicina liga nos sítios de ligação da HMG-CoA redutase e substitui a enzima, atrasando a reação para a formação de colesterol e, portanto, menos colesterol é produzido (HUSSIEN, 2014).

Gorinstein *et al*. (2006) sugerem que os compostos organossulfurados derivados do alho são potentes agentes para proteger LDL e a glicose contra a oxidação e que podem trazer benefícios até mesmo para os pacientes com diabetes mellitus ou DCVs, prevenindo complicações. Além disso, Gorinstein *et al*. (2007) realizaram a determinação de enzimas do fígado de ratos, como ALP, AST e ALT e concluiu que apenas a enzima fosfatase alcalina correlaciona-se com os índices de aterosclerose.

Numerosos mecanismos foram sugeridos para o efeito sobre o relaxamento vascular em pacientes ateroscleróticos e modelos animais e hipercolesterolêmicos. Eles incluem um aumento da difusão de NO devido ao espessamento da região da túnica íntima do vaso sanguíneo, depleção de L-arginina, uma alteração do mecanismo de acoplamento do receptor de células endoteliais e inativação de NO por radicais livres de oxigênio (LOPEZ *et al*., 1989; COHEN *et al*., 1988; COOKE *et al*., 1991; GRYGLEWSKI, PALMER e MONCADA, 1986). Foi relatado por Das, Khan e Sooranna, (1995b) que o alho ativa a NO sintase tanto *in vitro* (em células livres) *e in vivo,* porque a hipertensão induzida por L-NAME (um inibidor de eNOS) e a diminuição dos níveis urinários de NO_2/NO_3 induzido por L-NAME em ratos foram prevenidos por tratamento com alho, o que sugere fortemente que o alho aumenta eNOS *in vivo.*

A proteína de transferência de éster de colesterol de plasma (CETP) desempenha um papel fundamental no sistema reverso de transporte de colesterol que transporta o colesterol

de tecidos periféricos para o fígado (BRUCE, CHOUINARD e TALL, 1998). Ela também medeia a troca de éster de colesteril em HDL para triglicerídeos e VLDL. No entanto, como esse processo pode levar a uma diminuição do HDL e um aumento de VLDL e de LDL, CETP é potencialmente aterogênica (HERRERA *et al*., 1999; SUGANO *et al*., 1998). Entretanto, também houve sugestão de que a CETP é antiaterogênica, uma vez que participa transferindo colesterol de células periféricas para o fígado através do plasma (FIELDING e HAVEL, 1996). No estudo realizado por Myung-ja *et al*. (2003), a suplementação com alho na dieta de coelhos resultou na inibição da atividade da CETP no plasma, diminuindo a concentração de colesterol total, triglicerídeos, LDL, VLDL, elevando a concentração de HDL e atrasando a progressão da aterosclerose na aorta e arco aórtico. Dessa forma, a atividade da CETP plasmática pode ser um marcador de risco relacionado à aterogênese. Como tal, a inibição da atividade de CETP pode atrasar a progressão da aterosclerose, apoiando assim a aterogenicidade de CETP e a atividade inibitória da suplementação de alho contra a CETP.

Existem estudos onde foram realizadas análises dos níveis de mRNA dos genes relacionados à adipogênese, para elucidar a ação anti-obesidade do extrato de alho. A adipogênese é o processo pelo qual os pré-adipócitos se tornam adipócitos e é induzida através da expressão de fatores de transcrição (NTAMBI e YOUNG-CHEUL, 2000). O peroxissoma gama de receptor ativado por proliferador (PPARc) e a proteína de ligação de elemento regulador de esterol-1c (SREBP-1c) são os principais fatores de transcrição que influenciam diretamente a síntese de ácidos graxos e a adipogênese. A suplementação com alho reduz o peso corporal por *downregulating* de PPARc, SREBP-1c e da proteína de ligação de ácidos graxos (AP2) (Sohn *et al*., 2012). No estudo realizado por Seohyun *et al*. (2012), os níveis de mRNA de genes adipogênicos tais como PPARc, SREBP-1c e AP2 também diminuíram significativamente no extrato de alho em água quente e o de alta pressão hidrostática.

A proteína de desacoplamento 2 (UCP2) é uma proteína mitocondrial que proporciona uma reentrada de prótons para a matriz mitocondrial, dissipando assim a energia como calor (HORVATH *et al*., 2003). UCP2 está associada à obesidade e metabolismo energético em roedores e humanos, papel fundamental no gasto energético (YONEZAWA *et al*., 2009). Consequentemente, a UCP2 aumenta a termogênese e continua a ser um importante fator no tratamento da obesidade. O alho dietético efetivamente aumenta a temperatura corporal e os níveis de mRNA de UCP2 no fígado e músculo (BRAND e ESTEVES, 2005).

Romero *et al*. (1998) explicam que o equilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes em sistemas biológicos, leva à peroxidação lipídica (LPO) e geração de radicais livres. O nível de MDA é considerado como biomarcador de LPO (LYKKESFELDT, 2007). Extratos de alho aumentaram a SOD e a CAT e diminuíram os níveis de MDA em cultura de células vasculares (HEIDARIAN, JAFARI-DEHKORDI e SEIDKHANI-NAHAL, 2011).

O alho diminuiu MDA em níveis ateroscleróticos, mesmo quando a atividade da enzima antioxidante permaneceu inalterada, sugerindo que a capacidade de reduzir as reações de peroxidação podem desempenhar um papel benéfico em doenças ateroscleróticas. Durak *et al*. (2004) e Avci *et al*. (2008) aumentou a atividade enzimática antioxidante em indivíduos idosos, sugerindo que seu efeito redutor da peroxidação pode ser benéfico para essa população. Duda, Sulibursk a e Pupek-Musialik (2008) mostraram que a suplementação de alho a curto prazo diminui significativamente os níveis lipídicos e produtos de peroxidação lipídica de adultos hipertensos.

Bordia, Verma e Srivastava (1997) sugerem que podem ocorrer três maneiras possíveis pelas quais o alho afeta o metabolismo lipídico. Por exemplo, o alho inibe as enzimas hepáticas envolvidas na lipogênese. O alho na alimentação de ratos resultou em diminuição da glicose-6-fosfato desidrogenase no fígado. O alho inibe lipogênese no fígado e formação de “almofadas” de gordura inguinal em colesterol ou lipidemia induzida por gordura. A segunda possibilidade seria que o alho contribui e facilita o aumento da excreção intestinal de produtos metabólicos lipídicos. Jain (1976) observou em estudos com animais, que o alho aumenta a perda de sais biliares nas fezes. O alho aumenta a atividade da lipase no tecido adiposo, o que sugere seu papel catabólico no metabolismo lipídico. A terceira hipótese seria que o alho parece metabolizar os lipídeos do tecido em circulação, sendo uma observação feita em humanos e animais. Existem alguns dados que sugerem que o alho pode exercer um efeito hipolipidêmico mais efetivo sobre carboidratos oriundos de dieta hiperlipidêmica, que pode ser devido ao efeito regulador do alho sobre as enzimas hepáticas envolvidas na síntese de lipídios (CHANG e JOHNSON, 1980).

5.3 Berinjela (*Solanum melongena*)

Os resultados deste estudo demonstraram que os extratos de *S. melongena* têm propriedades anti-hiperlipidêmicas e efeitos de redução do peso corporal. Níveis elevados de colesterol total no sangue, especialmente LDL, contribuem para a formação de placas em

vasos e redução de seu diâmetro. Isso predispõe à hipertensão e doenças cardiovasculares relacionadas. Assim sendo, a inclusão de *S. melongena* na dieta de hiperlipidêmicos pode ter efeitos medicinais e efeitos profiláticos contra estas condições (KATEREGGA, SOOKA e NDUKUI, 2014).

A redução do peso corpóreo nos animais tratados com o suco de berinjela foi interpretada como consequência devido ao elevado teor de fibras encontrado no fruto. O suco de berinjela poderia representra um tratamento alternativo e de baixo custo para as hipercolesterolemias, melhorando o perfil plasmático, o colesterol tecidual, a peroxidação lipídica das LDL nativas e oxidadas e da parede arterial, e provocando uma significativa proteção sobre o endotélio vascular (RIBEIRO *et al*., 1998).

Além disso, vários estudos sugerem os benefícios do extrato seco de *S. melongena* sob o controle da dieta com baixo teor de gorduras saturadas e colesterol sobre o perfil lipídico e para a prevenção primária de portadores de doenças cardiovasculares (GONÇALVES, *et al*., 2006).

Guimarães *et al*. (2000) mostraram que a infusão de *S. melongena* a 2% tem um ligeiro efeito na redução da colesterolemia e reduz o LDL sem alteração nos níveis de HDL. As saponinas esteroidais podem estar envolvidas no efeito hipocolesterolêmico, uma vez que foram detectadas na infusão de *S. melongena.* Noda *et al*. (2000) demonstraram efeitos *in vitro* da nasunina na redução de parâmetros lipídicos e melhora da capacidade antioxidante do sangue, uma antocianina encontrada na casca da berinjela que tem atividade protetora contra a peroxidação lipídica.

Botelho *et al*. (2004) observaram que concentrações elevadas de histamina (20 mg/100 ml) foram encontradas no extrato aquoso de *S. melongena* imediatamente e 24 h após a preparação. O extrato pode ser uma fonte de histamina e outras aminas biogênicas, um fator de risco para a aterosclerose. Porém, a histamina e outras aminas biogênicas encontradas no extrato da *S. melongena* podem também contribuir para uma melhora do processo de oxidação, através de um aumento da estimulação de produção de anticorpos anti-LDL-ox.

Kateregga, Sooka e Ndukui (2014) demonstraram que a atividade de *S. melongena* deve-se à ação anti-hiperlipidêmica relatada de mucilagens, glicídeos, glicosídeos cardiotônicos e cumarinas. Mucilagens reduziriam a absorção intestinal de colesterol total e triglicerídeos. As cumarinas aumentariam o fluxo de sangue nas veias, aumentando consequentemente o transporte sanguíneo de colesterol e triglicerídeos aos órgãos

metabolizadores. Glicosídeos cardiotônicos aumentam o débito cardíaco, aumentando a circulação sanguínea do colesterol, triglicerídeos e transporte de oxigênio para os órgãos. Os glicídeos protegem as membranas celulares e atuam como catalisadores no fornecimento de moléculas envolvidas com o sistema imune.

Para explicar a redução do colesterol plasmático, Kritchevsky, Teppers e Story (1975) sugerem que ocorre inibição na absorção do colesterol, por ligação de algum componente da berinjela com sais biliares essenciais na absorção intestinal do colesterol. A presença da niacina, poderia influenciar na redução do colesterol plasmático. A redução do colesterol tecidual deve estar relacionada não só a diminuição do colesterol plasmático, mas também à redução da peroxidação lipídica das LDL nativas, oxidadas e da parede arterial.

5.4 Erva-mate (*Ilex paraguariensis*)

O chá mate pode ser utilizado como um suplemento dietético eficaz para a prevenção de doenças cardiovasculares em indivíduos que seguem uma dieta (BOAVENTURA *et al*., 2011).

Arçaria *et al*. (2009) observaram que o ácido clorogênico é o principal polifenol presente na erva mate. Kang *et al*. (2012) cita que a *I. paraguariensis* modula a atividade da glicose-6-fosfatase, que está envolvida no metabolismo da glicose e reduz o risco de doenças cardiovasculares por diminuição da oxidação de colesterol total e LDL. O nível de leptina é afetado diretamente por uma dieta rica em gordura e o tratamento com erva mate recuperou a concentração de leptina. As saponinas são um outro grupo de compostos importantes encontrado na *I. paraguariensis*, apresentando relatos de interferência no metabolismo do colesterol. Ferreira *et al*. (1997) mostraram a ocorrência de inibição *in vitro* da difusão do ácido cólico e também diminuição do colesterol sérico em ratos, ocasionada pelas saponinas presentes na *I. paraguariensis*. Gnoatto, Schenkel e Bassani (2005) mostraram que o efeito da erva-mate na perda de peso está relacionado com seu conteúdo de cafeína, que tem propriedades lipolíticas, e de saponinas, que têm propriedades hipocolesterolêmicas. A cafeína é uma substância derivada das purinas ou bases púricas, que são compostos nitrogenados heterocíclicos derivados de nucleotídeos. As metilxantinas mais abundantes no reino vegetal são, além da cafeína, teofilina e teobromina. As metilxantinas desempenham suas atividades através dos seguintes mecanismos de ação: antagonismo dos receptores da

adenosina e mobilização intracelular de cálcio do retículo sarcoplasmático **(**BRUNETON, 1995; MITRA e MITCHELL, 2007).

Saponinas são glicosídeos de esteróides ou triterpenos. São estruturas com caráter anfifílico; e parte da estrutura com característica lipofílica (triterpeno ou esteróide) e outra hidrofílica (açúcares). Essa característica determina a propriedade de redução da tensão superficial da água e suas ações detergentes e emulsificante. O mecanismo da ação das saponinas poderia ser explicado pelo aumento da excreção do colesterol por formação de complexo com as saponinas administradas por via oral, ou pelo aumento da eliminação fecal de ácidos biliares com maior utilização do colesterol para síntese dessas substâncias. Outra proposta, leva em consideração as propriedades irritantes das saponinas. Com a formação dos complexos entre as saponinas e o colesterol das membranas das células da mucosa intestinal, ocorreria uma esfoliação com perda da função e redução da área de absorção (BRAVO *et al*., 2014; ARÇARIA *et al*., 2009).

Andersen e Fogh (2001) descobriram que a erva-mate, quando combinada com outras ervas como guaraná (*Paullinia cupana*, Sapindaceae), pode ocasionar o atraso do esvaziamento gástrico e ajudar na redução de peso, aumentando a duração da saciedade e levando a uma ingestão de alimentos correspondentemente menor. Martinet, Hostettmann e Schutz (1999) relataram que consumo de chá mate por humanos obesos produz diminuição no quociente respiratório, indicando aumento da oxidação de gorduras. Kang *et al*. (2012) observaram que erva mate tem a capacidade de diminuir a diferenciação de pré-adipócitos e reduz o acúmulo de lipídios em adipócitos, ambos os quais contribuem para um menor crescimento de tecido adiposo, menor ganho de peso corporal e com consequente diminuição da obesidade.

Begriche *et al*. (2006) descreveram que os fatores SREBP-1c e PPARa são cruciais para o desenvolvimento de hiperlipidemia. SREBP-1c pode modular a expressão de um grande número de genes envolvidos na absorção de lipoproteínas, síntese de colesterol total, triglicerídeos e VLDL. Zandbergen e Plutzky (2007) citam que PPARa regula a expressão de genes que codificam proteínas que estão envolvidas no metabolismo lipídico e oxidação de ácidos graxos, melhorando os marcadores para aterosclerose. Nos estágios posteriores da aterosclerose, a ativação de PPARa inibe a formação de macrófagos (células de espuma), regulando a expressão de genes envolvidos no transporte inverso de colesterol, formação de EROS e lipoproteína associada a modificação oxidativa. Gao *et al*. (2012) mostraram que o tratamento com o chá mate reduziu a expressão de SREBP-1c hepático e regulou a transcrição

de PPARa nos ratos. Portanto, o *downregulated* da expressão de SREBP-1c e seus genes alvos inibem a lipogênese e a expressão regulada de PPARa que promove o metabolismo lipídico, podendo contribuir para o efeito terapêutico do tratamento de chá mate na hiperlipidemia.

I. paraguariensis melhora a atividade da SOD e GSH-Px, além de diminuir o conteúdo de MDA em hamsters hiperlipidêmicos, reduzindo assim a peroxidação lipídica. Vários antioxidantes são conhecidos por estarem presentes no mate, especialmente o ácido clorogênico e caféico, e estes contribuem para a proteção dos efeitos contra danos oxidativos. O NO e endotelina-1 são associadas à vasodilatação e vasoconstrição, e tem papel importante na formação da aterosclerose. O conteúdo de endotelina-1 diminui e NO se elevou em grupos tratado com *I. paraguariensis*, mostrando que o chá mate tem um efeito regulatório sobre o funcionamento do endotelial vascular (MUJYNYA-LUDUNGE *et al*. 2005; GAO *et al*., 2013).

A inibição da lipase pancreática é um dos mecanismos mais amplamente estudados para a determinação da eficácia potencial de produtos naturais como agentes para o tratamento de obesidade (BIRARI E BHUTANI, 2007). A erva mate inibe competitivamente a atividade da lipase pancreática de forma dependente da concentração com um valor de concentração inibitória semi-máxima de 1,5 mg de mate/ml (MARTINS *et al*., 2009).

Silva *et al*. (2008) mostraram uma menor suscetibilidade do plasma e LDL à peroxidação lipídica associada a uma capacidade antioxidante mais alta após a ingestão da infusão de mate. O mate aumenta a proteção antioxidante do plasma e do sangue total, diminuindo o estresse oxidativo em indivíduos com maior risco de doenças cardiovasculares. A ingestão prolongada de chá mate, com ou sem intervenção na dieta, promove um aumento significativo na capacidade antioxidante sérica (BOAVENTURA *et al*., 2011).

Cerca de um terço do ácido clorogênico ingerido pode ser absorvido no intestino delgado e o restante atinge o cólon, onde as bactérias provavelmente hidrolisam o ácido clorogênico a ácidos cafeico e quínico (OLTHOF, HOLLMAN e KATAN, 2001). O ácido cafeico é altamente absorvido em seres humanos e metabolizado para ácidos ferrúlico, vanílico e híprico, que são encontrados na urina e apresentam atividade antioxidante. Portanto, os metabolitos do ácido clorogênico e/ou cafeicos podem atuar como antioxidantes (RECHNER *et al*., 2001)

A glutationa reduzida é um importante antioxidante que evita o dano dos radicais livres, promove a desintoxicação se combinando com produtos químicos e atua como substrato para a enzima antioxidante glutationa peroxidase (LAHOUEL *et al*., 2010). Os antioxidantes fenólicos presentes no chá mate podem contribuir para a preservação da concentração de glutationa reduzida, reduzindo sua oxidação e até mesmo favorecendo um aumento em sua síntese (BOAVENTURA *et al*., 2011).

5.5 Laranja (*Citrus sinensis*)

Estudos mostram que o consumo de suco de laranja pelo homem e o de flavonoides cítricos por animais reduziram o colesterol total e de LDL, apontando ainda benefícios adicionais, como redução dos níveis de proteína C reativa, radicais livres, peroxidação lipídica e de outros marcadores do estresse oxidativo, além da redução de alguns marcadores inflamatórios (BOK *et al*., 1999; KUROWSKA e MANTHEY, 2004; GHANIM *et al*., 2007; ROSA, XIAN-LIU e GUTHRIE, 2007; APTEKMANN e CESAR, 2010). Além disso, os flavonoides cítricos promoveram redução da biossíntese de colesterol hepático, pela inibição da atividade da HMG-CoA redutase e acetil-coenzima-A acil transferase (ACAT) em ratos alimentados com dieta rica em colesterol (BOK *et al*., 1999). A redução na atividade da ACAT leva à menor esterificação do colesterol hepático disponível para a formação das VLDL, resultando, assim, na redução da secreção de VLDL do fígado (CARR, PARKS e RUDEL, 1992).

Kurowska *et al*. (2000) sugerem que o efeito positivo do suco de laranja sobre a HDL depende da quantidade consumida diariamente, onde nos seus estudos prévios variou de 600 a 750 ml/dia. Entretanto, em um estudo realizado por GARCIA et al. (2008), 8% dos indivíduos analisados consumiam diariamente volume igual ou superior ao estudo citado anteriormente e o nível de triglicerídeos plasmáticos não foi alterado.

Ribeiro, Dourado e Cesar, (2016) observaram que o suco de laranja associado a uma dieta de calorias reduzida ocasionou uma diminuição de 33% dos níveis EROS, que está associado diretamente com o processo de peroxidação lipídica. Níveis elevados de EROS no sangue (> 0,3 mg/dl) têm sido associados a um risco aumentado para eventos coronários e, mais recentemente, com inflamação induzida pela adiposidade visceral.

Brouwer *et al*. (1999) explicam que a homocisteína é um aminoácido presente no plasma do sangue que está relacionado com o surgimento de doenças cardiovasculares como

AVC, doença coronariana ou infarto cardíaco, por exemplo. O tratamento com 750 ml de suco de laranja/dia não diminuiu os níveis de homocisteína no plasma; concentrações mais baixas de homocisteína foram observadas em indivíduos com maiores concentrações plasmáticas de folato provenientes do consumo de suco de laranja, porém a diminuição não foi significativa (KUROWSKA e MANTHEY, 2004). A falta de efeito pode ser devido à insuficiência do aumento de folato plasmático ou a uma dose relativamente baixa de folato no suco consumido. Como sugerido, as ingestões de folato precisam ser ≥ 200 g/dia para produzir diminuições nos níveis de homocisteína no plasma (WARD *et al*., 1997).

Pesquisas epidemiológicas com adultos revelaram que o consumo de suco de fruta (100%) está associado a menor IMC e redução de alguns fatores de risco para síndrome metabólica (O'NEIL *et al*., 2012). Estudos clínicos relataram os efeitos benéficos do consumo regular de suco de laranja no perfil lipídico, através da redução de colesterol total e LDL em indivíduos com excesso de peso, síndrome metabólica e Hipercolesterolemia (APTEKMANN e CESAR, 2013; DOURADO e CESAR, 2015; SIMPSON, MENDIS e MACDONALD, 2016).

Kurowska e Manthey, (2004) relataram que a hesperidina é o principal flavonoide encontrado exclusivamente nas frutas cítricas e em quantidades apreciáveis no suco de laranja. A hesperidina, juntamente com a naringenina, o segundo mais importante flavonoide das frutas cítricas, exibe ação cardioprotetora indireta por exercer efeito supressor sobre as EROS *in vitro.*

Duque *et al*. (2016) e Unno, Hisada e Takashi (2015) mostraram que o suco de laranja e a hesperidina podem estimular o crescimento de micro-organismos intestinais, o que aumenta a produção de ácidos graxos de cadeia curta que modulam tecido adiposo, músculo esquelético e função do tecido hepático, melhorando a homeostase da glicose e sensibilidade à insulina (CANFORA, JOCKEN e BLAAK, 2015). Em segundo lugar, os metabólitos da hesperidina (7-*O*-glucuronídeo é o principal), ativam o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR) que altera a transcrição de genes que codificam a expressão de adiponectina e transportador de glicose tipo 4 (GLUT4), melhorando a sensibilidade à insulina, inflamação, níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e pressão sanguínea (GAMO *et al*., 2014).

Pacientes hipercolesterolêmicos podem apresentar alta incidência de complicações ateroscleróticas e trombóticas (GOTTO, 1979). Os altos níveis plasmáticos de colesterol são ligados a LDL, modificando os parâmetros bioquímicos e funcionais nos níveis de plaquetas,

facilitando a agregação plaquetária por estimulação do metabolismo do ácido araquidônico, com o produto consequente a maiores quantidades de metabólitos de agregação, tais como tromboxano B2 e 12-ácido hidroxieicosatetraenóico (12-HETA) que estimulam as vias da ciclo-oxigenase e lipoxigenase (CARVALHO, COLMAN e LESS, 1974; EYNARD *et al*., 1986). A hesperidina contida no suco pode interferir inibindo os processos bioquímicos acima mencionados e contribui não só para a redução do colesterol total e níveis plasmáticos de LDL, mas também pode limitar o dano causado pela configuração dos processos hipercolesterolêmicos (MONFORTE *et al*., 1995).

Os flavonoides são capazes de inibir a oxidação de LDL induzida por estresse oxidativo ou macrófagos e prevenir a citotoxicidade correlacionada com LDL oxidado. Os flavonoides provavelmente protegem LDL contra a oxidação estimulada por macrófagos, pois inibem a geração de hidroperóxidos lipídicos e são muito ativos na conservação do conteúdo de α-tocoferol em LDL e também retardam o início da peroxidação lipídica mensurável (NEGRE-SALVAYRE et al., 1992). O mecanismo preciso de ação dos flavonoides na inibição da oxidação de LDL-c é incerto, mas podem reduzir a formação ou liberação de radicais livres nos macrófagos ou proteger o α-tocoferol em LDL por oxidação por complexação de metal e eliminação de radicais. Os flavonoides que possuem propriedades antioxidantes podem proteger contra essa citotoxicidade. A inibição da peroxidação lipídica de LDL por flavonoides está bem correlacionada com a inibição da citotoxicidade da LDL oxidada. A citotoxicidade de LDL oxidada é devida a frações lipídicas oxidadas, principalmente a lipídios neutros oxidados, triglicerídeos e ésteres de colesterol que são reduzidos pela administração de sucos cítricos (DE WHALLEY et al., 1990; RODRIGUES et al., 2015).

A hesperidina dos sucos cítricos inibe as lipoxigenases, conhecidas por serem estimuladas por peróxidos lipídicos que podem estar envolvidos no estresse oxidativo. Ao reduzir níveis plasmáticos de LDL, os sucos provavelmente podem reduzir a taxa de formação de LDL oxidada e podem inibir o crescimento da placa de aterosclerose (MONFORTE *et al*., 1995).

Na presença de altos níveis plasmáticos de LDL, há um aumento da infiltração dessas lipoproteínas na túnica interna das artérias onde LDL pode ser oxidado não só pelos monócitos/macrófagos, mas também por células endoteliais e células musculares lisas (MADERNA et al., 1990). O LDL oxidado possui consideráveis efeitos aterogênicos. Os efeitos do suco de laranja sobre o metabolismo lipídico, provavelmente é em partes devido ao efeito antioxidante da hesperidina presente (CATHCART, MOREL e CHISOLM, 1985).

Os sucos cítricos poderiam estar envolvidos na prevenção da aterosclerose, não só pela redução de níveis elevados de lipídios no soro, mas também pela inibição da oxidação de LDL e pelo aumento dos valores de HDL que demonstraram efetivamente prevenir o efeito citotóxico da LDL oxidada (HESSLER, ROBERT SON e CHISOLM., 1979; VIEIRA, SOUSA e BENÍCIO, 2003). O efeito hipocolesterolêmico observado pode ser correlacionado não apenas com os flavonoides, mas também com as outras substâncias que ocorrem em sucos, como ácido ascórbico, pectina e inositol, que interferem, por meio de vários mecanismos, no metabolismo do colesterol e no nível sanguíneo. O ácido ascórbico pode desempenhar papel na redução dos níveis de colesterol corporal. Os níveis médios de vitamina C na dieta podem ser um fator na crescente taxa de doença cardiovascular. Além disso, o ácido ascórbico demonstrou reagir com o radical α-tocoferol e regenerar o α-tocoferol (BENDIC, 1990; VIEIRA, SOUSA e BENÍCIO, 2003; RODRIGUES *et al*., 2015).

Estudos com suínos mostraram que as pectinas reduzem a incidência da doença cardíaca isquêmica. As pectinas provocam uma diminuição significativa no colesterol no soro e no fígado, enquanto aumentam a eliminação fecal de colesterol e ácidos biliares (CHENOWETH e LEVEILLE, 1974). O mecanismo para o efeito hipocolesterolêmico da pectina sugeriu estar relacionado à inibição da reabsorção de ácido biliar e colesterol. O inositol, também contido no suco, pode diminuir os níveis séricos de colesterol e é proposto como um agente lipotrópico capaz de mobilizar gordura em tais estados patológicos (ARAUJIO e SHAW, 1977; COELHO, 2008).

6. CONCLUSÃO

As doenças cardiovasculares se destacam como um problema de saúde mundial e o tratamento farmacológico disponível atualmente muitas vezes não é eficaz em sua totalidade. Diversas plantas medicinais são utilizadas na cultura popular para reduzir o colesterol e tratar suas consequências, como a aterosclerose. Entretanto, o conhecimento tradicional muitas vezes não é comprovado cientificamente. Neste trabalho, foi possível verificar se o uso popular da alcachofra, alho, berinjela, erva-mate e laranja para diminuir o colesterol do sangue é embasado por estudos científicos.

A alcachofra apresentou efeitos na redução da biossíntese do colesterol hepático. Os polifenóis e flavonoides encontrados em *C. scolymus*, estão possivelmente relacionados aos efeitos hipolipidêmicos observados. Dentre as cinco plantas estudadas, o alho demonstrou ser a mais promissora. A alicina presente no alho é considerada como o principal ativo responsável pelo pronunciando efeito de redução do colesterol total e LDL, e ainda aumento do efeito antiplaquetário e fibrinolítico, contribuindo positivamente para a melhora de quadros ateroscleróticos. Os resultados observados para a berinjela foram bastante divergentes, dividindo-se em efeitos positivos, negativos e nulos sobre os parâmetros lipídicos e o processo de estresse oxidativo. Com relação a erva-mate, diversos ensaios farmacológicos documentados ao longo do trabalho, relataram o uso das folhas, principalmente na forma de extrato aquoso, para a redução de parâmetros lipídicos. As substâncias presentes nessa planta, como ácido clorogênico, metilxantinas e saponinas triterpênicas, aparecem como as principais responsáveis pelos efeitos farmacológicos observados. Na laranja, alguns estudos observaram melhora dos níveis de colesterol total, LDL e da capacidade antioxidante do sangue. Entretanto, outros estudos concluíram ausência de efeito farmacológico, principalmente sobre o colesterol total.

Através do levantamento e revisão bibliográfica realizados, foi possível concluir que todas as plantas pesquisadas, atuam de alguma forma para a melhora dos parâmetros lipídicos e fatores como capacidade vasodilatora e potencial antioxidante do sangue, comprovando de fato que o conhecimento popular sobre o uso dessas plantas como tratamentos auxiliares na redução do colesterol sanguíneo possui subsídios científicos. Entretanto, mesmo com os diversos estudos já realizados, muitos mecanismos de ação não estão totalmente elucidados, sendo necessários mais estudos científicos sobre as respectivas plantas, pois podem vir a se tornar úuteis na prevenção e tratamento farmacológico da aterosclerose e outras doenças cardiovasculares.

7. REFERÊNCIAS

ACHARYA, J.; PUNCHARD, N. A.; TAYLOR, J. A.; THOMPSON, R. P.; PEARSON, T. C. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. **European Journal Haematology**, v. 47, n. 4, p. 287-291, 1991.

AGARWAL, K. C. Therapeutic actions of garlic constituents. **European Journal of Haematology**, v. 16, n. 1, p. 111-124, 1996.

AIKAWA, M.; LIBBY, P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach. **Cardiovascular Pathology**, v. 13, n. 3, p. 125-138, 2004.

AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1352 p.

ALI, M.; AL-QATTAN, K. K.; AL-ENEZI, F.; KHANAFER, R. M.; MUSTAFA, T. Effect of allicin from garlic powder on serum lipids and blood pressure in rats fed with a high cholesterol diet. **Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids (PLEFA)**, v. 62, n. 4, p. 253-259, 2000.

AMMAR, A. A. A.; SAAD, T. M. M. Effect of *Cynara scolymus* L. (Artichoke) Extraction on hyperlipidemic induced by gamma radiation in male rats. **The Egyptian Journal of Hospital Medicine**, v. 47, p. 279-290, 2012.

ANDERSEN, T.; FOGH, J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 14, p. 243-250, 2001.

APTEKMANN, N. P.; CESAR, T. B. Long-term orange juice consumption is associated with low LDL-cholesterol and apolipoprotein B in normal and moderately hypercholesterolemic subjects. **Lipids in Health and Disease**, v. 12, p. 119, 2013.

APTEKMANN, N. P.; CESAR, T. B. Orange juice improved lipid profile and blood lactate of overweight middle-aged women subjected to aerobic training. **Maturitas**, v. 67, p. 343-347, 2010.

ARAUJIO, P. E.; SHAW, P. E. Role of Citrus fruit in human nutrition. **Citrus Science and Technology**, v. 1, p. 1-31, 1977.

ARAUJO, E. I. M.; MONTEIRO, L. C. F.; OLIVEIRA, A. M. S.; ALVES, L. A.; BERTINI, L. M. Caracterização da atividade antioxidante, teor de fenóis totais e atividade larvicida frente ao Aedes aegypti de *Citrus sinensis* L. (Laranja). **Blucher Chemistry proceedings,** v. 3, 2015.

ARÇARIA, D. P.; BARTCHEWSKY, W.; DOS SANTOS, T. W.; OLIVEIRA, K. A.; FUNCK, A.; PEDRAZZOLI, J.; DE SOUZA, M. F.; SAAD, M. J.; BASTOS, D. H.; GAMBERO, A.; CARVALHO PDE, O.; RIBEIRO, M. L. Antiobesity effects of yerba mate extract (*Ilex paraguariensis*) in high-fat diet-induced obese mice. **Obesity (Silver Spring)**, v. 17, n. 12, p. 2127-2133, 2009.

ARÇARIA, D. P.; BOZOLAN, V. P.; RODRIGUES, E. R. V.; MARTINS, F.; LIMA, J. R.; SAWAYA, A. C. H. F.; RIBEIRO, M. L. R.; CARVALHO, P. O. Effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) supplementation on oxidative stress biomarkers and LDL oxidisability in normo- and hyperlipidaemic humans. **Functional Foods,** v. 3, p. 190-197, 2011.

AVCI, A.; ATLI, T.; ERGUDER, I. B.; VARLI, M.; DEVRIM, E.; ARAS, S.; DURAK, I. Effects of garlic consumption on plasma and erythrocyte antioxidant parameters in elderly subjects. **Gerontology**, v. 54, n. 3, p. 173-176, 2008.

AVIELLO, G.; ABENAVOLI, L.; BORRELLI, F.; CAPASSO, R.; IZZO, A. A.; LEMBO, F.; ROMANO, B.; CAPASSO, F. Garlic: empiricism or science? **Natural Product Communications**, v. 4, n. 12, p. 1785-1796, 2009.

AZUMA, K.; MINAMI, Y.; IPPOUSHI, K.; TERAO, J. Lowering effects of onion intake on oxidative stress biomarkers in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 131-140, 2007.

BACKES, Paulo; IRGANG, Bruno. **Árvores do Sul: Guia de identificação & interesse ecológico:** As principais espécies nativas sul-brasileiras. Santa Cruz do Sul: Clube da Árvore / Instituto Souza Cruz, 2002. 325 p.
BALBACH, Alfons; BOARIM, Daniel. **As Hortaliças na Medicina Natural.** 2. ed. Itaquaquecetuba: Vida Plena, 1993. 439 p.

BEGRICHE, K.; IGOUDJIL, A.; PESSAYRE, D.; FROMENTY, B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. **Mitochondrion**, v. 6, n. 1, p. 1-28, 2006.

BENDICH, A. Experimental Medicine and Biology. **Plenum Press**, p. 1-12, 1990.
BIRARI, R. B.; BHUTANI, K. K. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 19-20, p. 879-89, 2007.

BOAVENTURA, B. C. B.; DI PIETRO, P. F.; STEFANUTO, A.; KLEIN, A. G.; MORAIS, E. C.; ANDRADE, F.; WAZLAWIK, E.; SILVA, E. L. Association of mate tea (*Ilex paraguariensis*) intake and dietary intervention and effects on oxidative stress biomarkers of dyslipidemic subjects. **Nutrition**, v. 28, p. 657-664, 2011.

BOK, S. H.; LEE, S. H.; PARK, Y. B.; BAE, K. H.; SON, K. H.; JEONG, T. S.; CHOI, M. S. Plasma and hepatic cholesterol and hepatic activities of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase and acyl CoA: cholesterol transferase are lower in rats fed citrus peel extract or a mixture of citrus bioflavonoids. **Journal of Nutrition**, v. 129, n. 6, p. 1182-1185, 1999.

BORDIA, A.; VERMA, S. K.; SRIVASTAVA, K. C. Effect of garlic (*Allium sativum*) on blood lipids, blood sugar, fibrinogen and fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 58, n. 4, p. 257–263, 1997.

BOTELHO, F. V.; ENEAS, L. R.; CESAR, G. C.; BIZZOTTO, C. S.; TAVARES, E.; OLIVEIRA, F. A.; GLORIA, M. B.; SILVESTRE, M. P.; ARANTES, R. M.; ALVAREZ-LEITE, J. I. Effects of eggplant (*Solanum melongena*) on the atherogenesis and oxidative stress in LDL receptor knock out mice (LDLR(-/-)). **Food and Chemical Toxicology**, v. 42, n. 8, p. 1259-1267, 2004.

BOTSARIS, A. S.; MACHADO, P. V. Introdução a fitoterapia**. Memento Terapêutico Fitoterápicos**. v. 1, p. 8-11, 1999.
BRAND, M. D.; ESTEVES, T. C. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. **Cell Metabolism**, v. 2, n. 2, p. 85-93, 2005.

BRAVO, L.; MATEOS, R.; SARRIA, B.; BAEZA, G.; LECUMBERRI, E.; RAMOS, S.; GOYA, L. Hypocholesterolaemic and antioxidant effects of yerba mate (Ilex paraguariensis) in high-cholesterol fed rats. **Fitoterapia**, v. 92, p. 219-229, 2014.

BROUWER, I. A.; VAN DUSSELDORP, M.; THOMAS, C. M.; DURAN, M.; HAUTVAST, J. G.; ESKES, T. K.; STEEGERS-THEUNISSEN, R. P. Low-dose folic acid supplementation

decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 1, p. 99-104, 1999.

BROWN, J. E.; RICE-EVANS, C. A. Luteolin-rich artichoke extract protects low density lipoprotein from oxidation in vitro. **Free Radical Research**, v. 29, p. 247-255, 1998.

BRUCE, C.; CHOUINARD, R. A., JR.; TALL, A. R. Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. **Annual Review of Nutrition**, v. 18, p. 297-330, 1998.

BRUNETON, Jean. **Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants.** Lavoisier: Paris, 1995. 915 p.

BRUNTON, Laurence. L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. **Godman e Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw Hill, 2012. 2112 p.

BUNDY, R.; WALKER, A. F.; MIDDLETON, R. W.; WALLIS, C.; SIMPSON, H. C. Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. **Phytomedicine**, v. 15, n. 9, p. 668-675, 2008.

CANFORA, E. E.; JOCKEN, J. W.; BLAAK, E. E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 10, p. 577-591, 2015.

CARR, T. P.; PARKS, J. S.; RUDEL, L. L. Hepatic ACAT activity in African green monkeys is highly correlated to plasma LDL cholesteryl ester enrichment and coronary artery atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 12, n. 11, p. 1274-1283, 1992.

CARVALHO, A. C.; COLMAN, R. W.; LEES, R. S. Platelet function in hyperlipoproteinemia. **The New England Journal of Medicine,** v. 290, n. 8, p. 434-438, 1974.

CARVALHO, A. C.; OLIVEIRA, L. S.; MELO, D. P.; REBELLO, I. C.; CAMPOS, P. F. Desenvolvimento de placas de ateroma em pacientes diabéticos e hipertensos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas,** v. 9, p. 73-77, 2010.

CARVALHO, M. H. C. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **A REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSãO**, v. 8, p. 76-88, 2001.

CASINO, P. R.; KILCOYNE, C. M.; QUYYUMI, A. A.; HOEG, J. M.; PANZA, J. A. Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 23, n. 4, p. 844-850, 1994.

CATHCART, M. K.; MOREL, D. W.; CHISOLM, G. M. Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 38, n. 2, p. 341-350, 1985.

CERQUEIRA, N. F.; YOSHIDA, W. B. Óxido nítrico. Revisão. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 17, p. 417, 2002.

CESAR, T. B.; APTEKMANN, N. P.; ARAUJO, M. P.; VINAGRE, C. C.; MARANHÃO, R. C. Orange juice decreases low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic subjects and improves lipid transfer to high-density lipoprotein in normal and hypercholesterolemic subjects. **Nutrition Research**, v. 30, p. 689–694, 2010.

CESAR, T. B.; RODRIGUES, L. U.; ARAÚJO, M. S. P.; APTEKMANN, N. P. Suco de laranja reduz o colesterol em indivíduos normolipidêmicos. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 789-791, 2010.

CHAMPE, Paula C.; HARVEY, Richard. A.; FERRIER, Denise R. **Bioquímica Ilustrada.** 3. ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2006. 544 p.

CHANG, M. L.; JOHNSON, M. A. Effect of garlic on carbohydrate metabolism and lipid synthesis in rats. **Journal of Nutrition**, v. 110, p. 931-936, 1980.

CHAU, C. F.; HUANG, Y. L.; LIN, C. Y. Investigation of the cholesterol-lowering action of insoluble fibre derived from the peel of *Citrus sinensis* L. cv. Liucheng. **Food Chemistry**, v. 87, p. 361–366, 2003.

CHENOWETH, W. L.; LEVEILLE, G. A. Metabolism and physiological effects of pectins. Papers, **Journal of the American Chemical Society**, **Advances in Carbohydrate Chemistry**. 168th National Meetings, Atlantic City, New Jersey, 1974.

CHETTY, K. N.; CALAHAN, L.; HARRIS, K. C.; DORSEY, W.; HILL, D.; CHETTY, S.; JAIN, S. K. Garlic attenuates hypercholesterolemic risk factors in olive oil fed rats and high cholesterol fed rat. **Pathophysiology**, v. 9, p. 127-132, 2003.

CHOWIENCZYK, P. J.; WATTS, G. F.; COCKCROFT, J. R.; RITTER, J. M. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. **The Lancet**, v. 340, n. 8833, p. 1430-1432, 1992.

CHUTANI, S.; BORDIA, A. The effect of fried versus raw garlic on fibrinolytic activity in man. **Atherosclerosis**, v. 38, p. 417-421, 1981.

COELHO, Miguel Telesca. **Pectina: Características e Aplicações em Alimentos.** 2008. 33 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2008.

COELHO, R. C. L.; HERMSDORFF, H. H. M.; GOMIDE, R. S.; ALVES, R. D. M.; BRESSAN, J. Orange juice with a high-fat meal prolongs postprandial lipemia in apparently healthy overweight/obese women. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 61, p. 263-268, 2016.

COHEN, R. A.; ZITNAY, K. M.; HAUDENSCHILD, C. C.; CUNNINGHAM, L. D. Loss of selective endothelial cell vasoactive functions caused by hypercholesterolemia in pig coronary arteries. **Circulation Research**, v. 63, n. 5, p. 903-910, 1988.

COOKE, J. P.; ANDON, N. A.; GIRERD, X. J.; HIRSCH, A. T.; CREAGER, M. A. Arginine restores cholinergic relaxation of hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. **Circulation**, v. 83, n. 3, p. 1057-1062, 1991.

COSTA, Aloisio Fernandes. **Farmacognosia.** 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1978. 3 v.

CURI, Rui. **Fisiologia Básica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 900 p.

DAS, I.; KHAN, N. S.; SOORANNA, S. R. Nitric oxide synthase activation is a unique mechanism of garlic action. **Biochemical Society Transactions**, v. 23, n. 1, p. 136-140, 1995a.

DAS, I.; KHAN, N. S.; SOORANNA, S. R. Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basis for its therapeutic applications. Curr. **Current Medical Research and Opinion**, v. 13, p. 257-263, 1995b.

DAVIDSON, M. H. Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated? **Clinical Cardiology**, v. 32, n. 9, p. 482-486, 2009.

DE WHALLEY, C. V.; RANKIN, S. M.; HOULT, J. R. S.; JESSUP, W.; LEAKE, D. S. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoprot eins. **Biochemical Pharmacology**, v. 39, p. 1743-1749, 1990.

DOURADO, G. K.; CESAR, T. B. Investigation of cytokines, oxidative stress, metabolic, and inflammatory biomarkers after orange juice consumption by normal and overweight subjects. **Food & Nutrition Research**, v. 59, p. 2814-2817, 2015.
DUDA, G.; SULIBURSKA, J.; PUPEK-MUSIALIK, D. Effects of shortterm garlic supplementation on lipid metabolism and antioxidant status in hypertensive adults. **Pharmacological reports** v. 60, p. 163-170, 2008.

DUQUE, A. L.; MONTEIRO, M.; ADORNO, M. A.; SAKAMOTO, I. K.; SIVIERI, K. An exploratory study on the influence of orange juice on gut microbiota using a dynamic colonic model. **Food Research International**, v. 84, p. 160-169, 2016.

DURAK, I.; AYTAC, B.; ATMACA, Y.; DEVRIM, E.; AVCI, A.; EROL, C.; ORAL, D. Effects of garlic extract consumption on plasma and erythrocyte antioxidant parameters in atherosclerotic patients. **Life Sciences**, v. 75, n. 16, p. 1959-1966, 2004.

DURAK, I.; KAVUTCU, M.; AYTAC, B.; AVCI, A.; DEVRIM, E.; OZBEK, H.; OZTURK, H. S. Effects of garlic extract consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in humans with high blood cholesterol. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 15, n. 6, p. 373-377, Jun 2004.

ELOVSON, J.; CHATTERTON, J. E.; BELL, G. T.; SCHUMAKER, V. N.; REUBEN, M. A.; PUPPIONE, D. L. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. **The Journal of Lipid Research**, v. 29, p. 1461-1473, 1988.

ESCUDERO-LÓPEZ, B.; FERNÁNDEZ-PACHÓN, M. S.; HERRERO-MARTÍN, G.; ORTEGA, A.; CERRILLO, I.; MARTÍN, F.; BERNÁ, G. Orange beverage ameliorates high-

fat-diet-induced metabolic disorder in mice. **Journal of Functional Foods**, v. 24, p. 254-263, 2016.

EUN-SOO, J. M. S.; SOO-HYUN, P. M. S.; EUN-KYUNG, C. M. D.; BEUN-HO, R.; BYUNG-HYUN, P. M. D.; DAL-SIK, K. M. D. Reduction of blood lipid parameters by a 12-wk supplementation of aged black garlic: A randomized controlled trial. **Nutrition**, v. 30, p. 1034-1039, 2014.

EYNARD, A. R.; TREMOLI, E.; CARUSO, D.; MAGNI, F.; SIRTORI, C. R.; GALLI, G. Platelet formation of 12-hydroxyeicosatetraenoic acid and thromboxane B2 is increased in type IIA hypercholesterolemic subjects. **Atherosclerosis**, v. 60, n. 1, p. 61-66, 1986.
FERREIRA, F.; VÁSQUEZ, A.; GUNTER, C.; MOYNA, P. Inhibition of the passive diffusion of cholic acid by *Ilex paraguariensis* St. Hil. saponins. **Phytotherapy. Research**, v. 11, p. 79-81, 1997.

FIELDING, C. J.; HAVEL, R. J. Cholesteryl ester transfer protein: friend or foe? **The Journal of Clinical Investigation**, v. 97, n. 12, p. 2687-2689, 1996.

FRANÇA, B. K.; ALVES, M. R. M.; SOUTO, F. S.; TIZIANE, L.; BOAVENTURA, R. F.; GUIMARÃES, A.; ALVES, A. Lipid peroxidation and obesity: Methods to measure the oxidative stress of the obese paciente's plasma. **Elsevier** v. 20, p. 199-206, 2013.

FRITSCHE, J.; BEINDORFF, C.; DACHTLER, M.; ZHANG, H.; LAMMERS, J. G. Isolation, characterization and determination of minor artichoke (*Cynara scolymus* L.) leaf extract compounds. **European Food Research and Technology**, v. 215, p. 149-157, 2002.

FUHRMAN, B.; ROSEMBLAT, M.; HAYEK, T.; COLEMAN, R.; AVIRAM, M. Ginger extract consumption LDL oxidation and attenuates development of atherosclerosis in atherosclerotic, apolipoprotein E-deficient mice. **Journal of Nutrition**, v. 130, p. 1124-1131, 2000.

GAMO, K.; MIYACHI, H.; NAKAMURA, K.; MATSUURA, N. Hesperetin glucuronides induce adipocyte differentiation via activation and expression of peroxisome proliferator-activated receptor-g. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 78, p. 1052–1059, 2014.

GAO, H.; LIU, Z.; WAN, W.; QU, X.; CHEN, M. Aqueous extract of Yerba Mate tea lowers atherosclerotic risk factors in a rat hyperlipidemia model. **Phytotherapy Research**, v. 27, n. 8, p. 1225-1231, 2012.

GAO, H.; LONG, Y.; JIANG, X.; LIU, Z.; WANG, D.; ZHAO, Y.; LI, D.; SUN, B. L. Beneficial effects of Yerba Mate tea (*Ilex paraguariensis*) on hyperlipidemia in high-fat-fed hamsters. **Experimental Gerontology**, v. 48, n. 6, p. 572-578, 2013.
GARCIA, A. C. D. B.; BONIFÁCIO, N. P.; VENDRAMINE, R. C.; CÉSAR, T. B. Influence of orange-juice consumption on blood lipids and body composition of normolipidemic and dyslipidemic men. **Revista Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, v. 33, p. 1-11, 2008.

GEBHARDT, R. Inhibition of cholesterol biosynthesis by a water-soluble garlic extract in primary cultures of rat hepatocytes. **Arzneimittelforschung**, v. 41, p. 800-804, 1991.

GEBHARDT, R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics** v. 286, 1998.

GEBHARDT, R.; BECK, H. Differential inhibitory effects of garlic-derived organosulfur compounds on cholesterol biosynthesis in primary rat hepatocyte cultures. **Lipids**, v. 31, p. 1269-1276, 1996.

GERBER, Z. R. S.; ZIELINSKY, P. Fatores de Risco de Aterosclerose na Infância. Um Estudo Epidemiológico. **Arquivos Brasileiros de cardiologia**, v. 69, p. 232-236, 1997.

GHANIM, H.; MOHANTY, P.; PATHAK, R.; CHAUDHURI, A.; SIA, C. L.; DANDONA, P. Orange juice or fructose intake does not induce oxidative and inflammatory response. **Diabetes Care**, v. 30, n. 6, p. 1406-1411, 2007.

GIRONA, J.; LAVILLE, A. E.; SOLÀ, R.; MOTTA, C.; MASANA, L. HDL derived from the different phases of conjugated diene formation reduces membrane fluidity and contributes to a decrease in free cholesterol efflux from human THP-1 macrophages. **Food and Chemical Toxicology** v. 42 p. 1259-1267, 2004.

GNOATTO, S. C. B.; SCHENKEL, E. P.; BASSANI, V. L. HPLC method to assay total saponins in Ilex paraguariensis aqueous extract. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 16, p. 723-726, 2005.

GONÇALVES, M. C. R.; DINIZ, M. D.; BORBA, J. D. C.; NUNES, X. P.; BARBOSA-FILHO, J. M. Berinjela (*Solanum melongena* L.) – mito ou realidade no combate as dislipidemias? **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 252-257, 2006.
GONÇALVES, M. C. R.; DINIZ, M. F. F.; DANTAS, A. H. G.; BORBA, J. D. C. Modesto efeito hipolipemiante do extrato seco de Berinjela (*Solanum melongena* L.) em mulheres com dislipidemias, sob controle nutricional. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 656-663, 2006.

GORINSTEIN, S.; JASTRZEBSKI, Z.; NAMIESNIK, J.; LEONTOWICZ, H.; LEONTOWICZ, M.; TRAKHTENBERG, S. The atherosclerotic heart disease and protecting properties of garlic: contemporary data. **Molecular Nutrition & Food**, v. 51, n. 11, p. 1365-1381, 2007.

GORINSTEIN, S.; LEONTOWICZ, H.; LEONTOWICZ, M.; DRZEWIECKI, J.; NAJMAN, K.; KATRICH, E.; BARASCH, D.; YAMAMOTO, K.; TRAKHTENBERG, S. Raw and boiled garlic enhances plasma antioxidant activity and improves plasma lipid metabolism in cholesterol-fed rats. **Life Sciences**, v. 78, p. 655-663, 2006.

GOTTLIEB, M. G. V.; BONARDI, G.; MORIGUCHI, E. H. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. **Scientia Medica**, v. 15, p. 203-207, 2005.
GOTTO, A. M. Status report: plasma lipids, lipoproteins and coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 4, p. 17, 1979.

GRYGLEWSKI, R. J.; PALMER, R. M.; MONCADA, S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. **Nature**, v. 320, n. 6061, p. 454-6, 3-9 1986.

GUIMARAES, P. R.; GALVAO, A. M.; BATISTA, C. M.; AZEVEDO, G. S.; OLIVEIRA, R. D.; LAMOUNIER, R. P.; FREIRE, N.; BARROS, A. M.; SAKURAI, E.; OLIVEIRA, J. P.; VIEIRA, E. C.; ALVAREZ-LEITE, J. I. Eggplant (*Solanum melongena*) infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 9, p. 1027-1036, 2000.

HALL, John E.; GUYTON, Arthur. **GUYTON E HALL Tratado de Fisiologia Médica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 1176 p.
HEIDARIAN, E.; JAFARI-DEHKORDI, E.; SEIDKHANI-NAHAL, A. Effect of garlic on liver phosphatidate phosphohydrolase and plasma lipid levels in hyperlipidemic rats**. Food and Chemical Toxicology** v. 49, p. 1110–1114, 2011.

HERRERA, V. L.; MAKRIDES, S. C.; XIE, H. X.; ADARI, H.; KRAUSS, R. M.; RYAN, U. S.; RUIZ-OPAZO, N. Spontaneous combined hyperlipidemia, coronary heart disease and decreased survival in Dahl salt-sensitive hypertensive rats transgenic for human cholesteryl ester transfer protein. **Nature Medicine**, v. 5, n. 12, p. 1383-9, 1999.

HERSHKO, C. Mechanism of iron toxicity and its possible role in red cell membrane damage. **Seminars in Hematology**, v. 26, n. 4, p. 277-85, 1989.

HESSLER, J. L.; ROBERT SON, A. L.; CHISOLM, G. M. Low density lipoproteins induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. **Atherosclerosis**, v. 32, p. 213-219, 1979.

HORVATH, T. L.; DIANO, S.; MIYAMOTO, S.; BARRY, S.; GATTI, S.; ALBERATI, D.; LIVAK, F.; LOMBARDI, A.; MORENO, M.; GOGLIA, F.; MOR, G.; HAMILTON, J.; KACHINSKAS, D.; HORWITZ, B.; WARDEN, C. H. Uncoupling proteins-2 and 3 influence obesity and inflammation in transgenic mice. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, v. 27, n. 4, p. 433-442, 2003.

HUSSIEN, Z. M. Effect of Garlic on Dyslipidemic Patients with Diabetes Mellitus (Type 2). **Diyala Journal of Medicine**, v. 6, n. 1, 2014.

ITO, A.; TSAO, P. S.; ADIMOOLAM, S.; KIMOTO, M.; OGAWA, T.; COOKE, J. P. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. **Circulation**, v. 99, n. 24, p. 3092-3095, 1999.

JAIN, R. C. Onion and garlic in experimental cholesterol induced atherosclerosis. **Indian Journal of Medical Research,** v. 64, p. 1509-1515, 1976.
JASTRZEBSKI, Z.; LEONTOWICZ, H.; LEONTOWICZ, M.; NAMIESNIK, J.; ZACHWIEJA, Z.; BARTON, H.; PAWELZIK, E.; ARANCIBIA-AVILA, P.; TOLEDO, F.; GORINSTEIN, S. The bioactivity of processed garlic (*Allium sativum* L.) as shown in vitro and in vivo studies on rats. **Food and Chemical Toxicology,** v. 45, p. 1626–1633, 2007.

JENKINS, D. J.; KENDALL, C. W.; MARCHIE, A.; FAULKNER, D. A.; WONG, J. M.; DE SOUZA, R.; EMAM, A.; PARKER, T. L.; VIDGEN, E.; TRAUTWEIN, E. A.; LAPSLEY,

K. G.; JOSSE, R. G.; LEITER, L. A.; SINGER, W.; CONNELLY, P. W. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, n. 2, p. 380-387, 2005.

JOY, J. F.; HABER, S. L. Clinical uses of artichoke leaf extract. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 64, n. 18, p. 1904, 1906-1909, 2007.

KANG, Y.; LEE, H.; KIM, J.; MOON, D.; SEO, M.; PARK, S. Anti-obesity and anti-diabetic effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. **Laboratory Animal Research**, v. 28, p. 23-29, 2012.

KATEREGGA, J. N.; SOOKA, S.; NDUKUI, J. G. Evaluation of the Anti-hyperlipidemic Activity of Ethanolic and Aqueous Extracts of *Solanum melongena* in Wistar Rats. **British Journal of Pharmaceutical**, 2014.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia Básica e Clínica.** 13. ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2006.

KAWAMORI, R.; YAMASAKI, Y.; MATSUSHIMA, H.; NISHIZAWA, H.; NAO, K.; HOUGAKU, H.; MAEDA, H.; HANDA, N.; MATSUMOTO, M.; KAMADA, T. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. **Diabetes Care**, v. 15, n. 10, p. 1290-1294, 1992.

KIM, S.; MI-RA, O.; KIM, M.; CHAE, H.; CHAE, S. Anti-obesity effects of Yerba Mate (*Ilex Paraguariensis*): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, p. 338, 2015.

KLASSA, B.; GROSSELI, M. M. KIYOMURA, A. K.; ALVES, M. J. Q. F. Avaliação do efeito do alho (Allium sativum L.) sobre o colesterol plasmático em coelhos com hipercolesterolemia induzida. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 15, p. 557-565, 2013.

KLIMOV, A. N.; GUREVICH, V. S.; NIKIFOROVA, A. A.; SHATILINA, L. V.; KUZMIN, A. A.; PLAVINSKY, S. L.; TERYUKOVA, N. P. Antioxidative activity of high-density lipoprotein in vivo. **Atherosclerosis**, v. 100, p. 13-18, 1993.

KOEPPEN, Bruce M.; STANTON, Bruce A. **BERNE & LEVY Fisiologia.** 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 864 p.

KOJURI, J.; VOSOUGHI, A. R.; AKRAMI, M. Effects of anethum graveolens and garlic on lipid profile in hyperlipidemic patients. **BioMed Central** v. 1, p. 5-6, 2007.

KOSEOGLU, M.; ISLETEN, F.; ATAY, A. A.; KAPLAN, Y. C. Effects of Acute and Subacute Garlic Supplement Administration on Serum Total Antioxidant Capacity and Lipid Parameters in Healthy Volunteers. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 374-378, 2010.

KRAFT, K. Artichoke leaf extract - Recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts. **Phytomedicine**, v. 4, n. 4, p. 369-78, 1997.

KRITCHEVSKY, D.; TEPPERS, A. S.; STORY, J. A. Infuence of an eggplant (*Solanum melongena*) preparation on cholesterol metabolism in rats. **Experimental Pathology**, v. 10, n. 180, p. 3, 1975.

KUMARI, K.; AUGUSTI, K. T. Lipid lowering effect of S-methyl cysteine sulfoxide from Allium cepa Linn in high cholesterol diet fed rats. **Ethnopharmacology**, v. 109, p. 367-371, 2006.

KUROWSKA, E. M.; MANTHEY, J. A. Hypolipidemic effects and absorption of citrus polymethoxylated flavones in hamsters with diet-induced hypercholesterolemia. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 10, p. 2879-2886, 2004.

KUROWSKA, E. M.; SPENCE, J. D.; JORDAN, J.; WETMORE, S.; FREEMAN, D. J.; PICHÉ, L. A.; SERRATORE, P. HDL-cholesterol-raising effect of orange juice in subjects with hypercholesterolemia. **The american journal of clinical nutrition** v. 72, p. 1095-1100, 2000.

KUSANO, G.; TAKAHASHI, A.; NOZOE, S.; SONODA, Y.; SATO, Y. Solanum alkaloids as inhibitors of enzymatic conversion of dihydrolanosterol into cholesterol. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)**, v. 35, n. 10, p. 4321-4333, 1987.

KÜSKÜ-KIRAZ, Z.; MEHMETÇIK, G.; DOGRU-ABBASOGLU, S.; UYSAL, M. Artichoke Leaf Extract reduces Oxidative Stress and Lipoprotein Dyshomeostasis in Rats Fed on High Cholesterol Diet. **Wiley InterScience** v. 24 p. 565-570, 2010.

LAHOUEL, M.; BOUTABET, K.; KEBSA, W.; ALYANE, M. Polyphenolic fractions of Algerian propolis reverses doxorubicin induced acute renal oxidative stress. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 4, p. 712-720, 2010.

LEE, M.; KIM, I.; KIM, C.; KIM, Y. Reduction of body weight by dietary garlic is associated with increase in uncoupling protein mRNA expression and activation of AMP-Activated protein kinase in diet-induced obese mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 141, p. 1947-1953, 2011.

LOPEZ, J. A.; ARMSTRONG, M. L.; HARRISON, D. G.; PIEGORS, D. J.; HEISTAD, D. D. Vascular responses to leukocyte products in atherosclerotic primates. **Circulation Research**, v. 65, n. 4, p. 1078-86, 1989.

LORENZI, Harri. **Árvores Brasileiras.** 6. ed. Brasil: Plantarum, 2014. 384 p.

LUPATTELLI, G.; MARCHESI, S.; LOMBARDINI, R.; ROSCINI, A. R.; TRINCA, F.;

GEMELLI, F.; VAUDO, G.; MANNARINO, E. Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. **Life Science**, v. 76, p. 775-782, 2004.

LUPATTELLI, G.; MARCHESI, S.; ROSCINI, A. R.; SIEPI, D.; GEMELLI, F.; PIRRO, M.; SINZINGER, H.; SCHILLACI, G.; MANNARINO, E. Direct association between high-density lipoprotein cholesterol and endothelial function in hyperlipemia. **American Journal of Cardiology**, v. 90, n. 6, p. 648-50, 2002.

LYKKESFELDT, J. Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. **Clinica Chimica Acta,** v. 380, p. 50-58, 2007.

MACDONALD. **Encyclopaedia of Medicinal Plants: (Macdonald encyclopedias).** Nova York: Little, Brown, 1984. 448 p.

MACKNESS, M. I.; ARROL, C.; DURRINGTON, P. N. Protection of low density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. **Atherosclerosis** v. 104, p. 129-135, 1993.

MADERNA, P., TREMOLI, E. AND PAOLETTI. Influenza dei lipidi plasmatici sulla funzione e sulla biochemica di piastrine e leucociti. Actes du XIX Congres International de La Societe de Pharmacie de La Mediterr anee Latine, p. 51-54, 1990.

MAHMOODI, M.; H., Z. S. M.; HASSANSHAHI, G. H. M.; TOGHROLI, A.; KHAKSARI, M.; HAJIZADEH, M. R.; MIRZAJANI, E. The effects of consumption of raw garlic on serum lipid level, blood sugar and a number of effective hormones on lipid and sugar metabolism in hyperglycemic and/or hyperlipidemic individuals. **Advances in Biological Chemistry**, v. 1, p. 29-33, 2011.

MARTINET, A.; HOSTETTMANN, K.; SCHUTZ, Y. Thermogenic effects of commercially available plant preparations aimed at treating human obesity. **Phytomedicine**, v. 6, n. 4, p. 231-238, 1999.

MARTINS, F.; NOSO, T. M.; PORTO, V. B.; CURIEL, A.; GAMBERO, A.; BASTOS, D. H.; RIBEIRO, M. L.; CARVALHO PDE, O. Mate tea inhibits in vitro pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high-fat diet-induced obese mice. **Obesity (Silver Spring)**, v. 18, n. 1, p. 42-47, 2009.

MELLO FILHO, A. C.; HOFFMAN, M. E.; MENEGHINI, R. Cell killing and DNA damage by hydrogen peroxide are mediated by intracellular iron. **Biochemical Journal**, v. 218, p. 273-275, 1983.

MESSINA, D.; SOTO, C.; MÉNDEZ, A.; CORTE, C.; KEMNITZ, M.; AVENA, V.; DEL BALZO, D.; ELIZALDE, R. P. Efecto hipolipemiante del consumo de mate en individuos dislipidêmicos. **Nutrición Hospitalaria**, v. 31, p. 2131-2139, 2015.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia em Insumos Estratégicos. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS**. Brasília, 2006.

Ministério da Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil.** [Internet] Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf. Acesso em: 3 de setembro. 2017.

MINOR, R. L., JR.; MYERS, P. R.; GUERRA, R., JR.; BATES, J. N.; HARRISON, D. G. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 86, n. 6, p. 2109-2116,1990.

MITRA, Robin; MITCHELL, Brad. **Medicinal Plants Brazil.** 11. ed. Malásia: Apbn, 2007.
MOCELINA, R.; MARCON, M.; SANTO, G. D.; ZANATTAA, L.; SACHETT, A.; SCHÖNELL, A. P.; BEVILAQUA, F.; GIACHINI, M.; CHITOLINA, R.; WILDNER, S. M.; DUARTE, M. M. F.; CONTERATO, G. M. M.; PIATO, A. L.; GOMES, D. B.; ROMAN, W. A. J. Hypolipidemic and antiatherogenic effects of *Cynara scolymus* in cholesterol-fed rats. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 26 p. 233-239, 2016.

MONFORTE, M. T.; TROVATO, A.; KIRJAVAINEN, S.; FORESTIERI, A. M.; GALATI, E. M.; LO CURTO, R. B. Biological effects of hesperidin, a Citrus flavonoid. (note II): hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. **Farmaco**, v. 50, n. 9, p. 595-599,1995.

MOSIMANN, A. L. P.; WILHELM-FILHO, D.; SILVA, E. L. Aqueous extract of *Ilex paraguariensis* attenuates the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. **Biofactors** v. 26, p. 59-70, 2005.

MOUSINHO-RIBEIRO, R. C. Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, p. 136-141, 2008.

MUJYNYA-LUDUNGE, K.; VISWAMBHARAN, H.; DRISCOLL, R.; MING, X. F.; VON SEGESSER, L. K.; KAPPENBERGER, L.; YANG, Z.; VASSALLI, G. Endothelial nitric oxide synthase gene transfer restores endothelium-dependent relaxations and attenuates lesion formation in carotid arteries in apolipoprotein E-deficient mice. **Basic Research in Cardiology**, v. 100, n. 2, p. 102-111, 2005.

MYUNG-JA, K.; YOUNG-SUN, S.; MYUNG-SOOK, C.; SANG-JOON, P.; KYU-SHIK, J.; YEONG-OK, S. Cholesteryl ester transfer protein activity and atherogenic parameters in rabbits supplemented with cholesterol and garlic powder. **Life Sciences** v. 72, p. 2953-2964, 2003.

NEGRE-SALVAYRE, A.; SALVAYRE, R. Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized LDL on lymphoid cell lines. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 12, n. 2, p. 101-106, 1992.

NELSON, Idavid L.; COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger.** 6. ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2014. 1328 p.

NEWALL, C. A.; ANDERSON, L. A.; PHILLIPSON, J. D. Plantas Medicinas: Guia para profissional de saúde. **Editora Premier**, 2002.

NODA, Y.; KNEYUKI, T.; IGARASHI, K.; MORI, A.; PACKER, L. Antioxidant activity of nasunin, an anthocyanin in eggplant. **Toxicology** v. 148, n. 2-3, p. 119-123, 2000.

NTAMBI, J. M.; YOUNG-CHEUL, K. Adipocyte differentiation and gene expression. **Journal of Nutrition**, v. 130, n. 12, p. 3122-3126, 2000.

O'NEIL, E.; NICKLAS, T. A.; RAMPERSAUD, G. C.; FULGONI, V. L. 100% orange juice consumption is associated with better diet quality, improved nutrient adequacy, decreased risk

for obesity, and improved biomarkers of health in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. **Journal of Nutrition**, v. 11, p. 107, 2012.

OLTHOF, M. R.; HOLLMAN, P. C.; KATAN, M. B. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. **Journal of Nutrition**, v. 131, n. 1, p. 66-671, 2001.

OREKHOV, A. N.; TERTOV, V. V.; SOBENIN, I. A.; PIVOVAROVA, E. M. Direct anti-atherosclerosis-related effects of garlic. **Annals of Medicine**, v. 27, n. 1, p. 63-65, 1995.

Organização Mundial de Saúde (OMS). **Doenças cardiovasculares: Principais fatos.** [Internet] Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839. Acesso em: 24 de agosto. 2017.

PALATINI, P.; JULIUS, S. The physiological determinants and risk correlations of elevated heart rate. **American Journal of Hypertension**, v. 12, n. 1 Pt 2, p. 3-8, 1999.

PICCINATO, C. E.; CHERRI, J.; MORIYA, T. Hipertensão e doença arterial periférica. **A REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO**, v. 8, p. 306-315, 2001.

PRACA, J. M.; THOMAZ, A.; CARAMELLI, B. Eggplant (*Solanum melongena*) extract does not alter serum lipid levels. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 82, n. 3, p. 269-276, 2004.

PRZYGODDA, F.; MARTINS, Z. N.; CASTALDELLI, A. P. A.; MINELLA, T. V.; VIEIRA, P. L.; CANTELLI, K.; FRONZA, J.; PADOIN, M. J. Effect of erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil., Aquifoliaceae) on serum cholesterol, triacylglycerides and glucose in Wistar rats fed a diet supplemented with fat and sugar. **Revista Brasileira de Farmacognosia** v. 20, p. 956-961, 2010.

QIANG, Z.; LEE, S.; YE, Z.; WU, X.; HENDRICH, S. Artichoke Extract Lowered Plasma Cholesterol and Increased Fecal Bile Acids in Golden Syrian Hamsters. **Phytotherapy Research**, v. 26, p. 1048-1052, 2012.
RABINOWITZ, G. L.; BEIDEMAN, R. W. 3-Hydroxy-3-methyl glutaryl Co enzyme. A reductase activity and chemical composition in rat tissue after gammairradiation. **Journal of Oral Biology**, v. 21, p. 401-407, 1976.

RANG, Humphrey P.; DALE, Maureen M.; RITTER, J. M. **RANG E DALE Farmacologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Campus, 2012. 808

RECHNER, A. R.; SPENCER, J. P.; KUHNLE, G.; HAHN, U.; RICE-EVANS, C. A. Novel biomarkers of the metabolism of caffeic acid derivatives in vivo. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 30, n. 11, p. 1213-22, 2001.

RIBEIRO, M. S. C.; DOURADO, G.; CESAR, T. Orange juice allied to a reduced-calorie diet results in weight loss and ameliorates obesity-related biomarkers: A randomized controlled trial. **Nutrition**, v. 38, p. 13-19, 2016.

RIBEIRO, P. A. J.; NEYRA, L. C.; OSAKI, R. M.; ALMEIDA, E.; BRAGAGNOLO, N. Efeito da Berinjela sobre os Lipídeos Plasmáticos, a Peroxidação Lipídica e a Reversão da Disfunção Endotelial na Hipercolesterolemia Experimental. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. vol. 70, n. 2, p. 87-91, 1998.

RIED, K.; TRAVICA, N.; SALI, A. The effect of aged garlic extract on blood pressure and other cardiovascular risk factors in uncontrolled hypertensives: the AGE at Heart trial. **Dove Press Journal** v. 9, p. 9-21, 2016.

RIL, F. T.; LOCH, C. R.; VALDUGA, A. T.; MACEDO, S. M. D.; CICHOSKI, A. J. Perfil bioquímico de ratos alimentados com iogurte contendo extrato de erva-mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil). **Brazilian Journal of Food Technology,** v. 14, p. 332-337, 2011.

RODRIGUES, R.; GOTTSCHALL, C. A. M. Aterogênese. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 38, p. 88-95, 1972.

RODRIGUES, S. L. R.; MARTINS, L. V.; BANTIM, F. C.; MEIRELES, D. M. S.; FERREIRA, P. M. P.; PERON, A. P. Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. **Acta Toxicológica Argentina**, v. 23, p. 36-43, 2015.
ROMALDINI, C. C.; ISSLER, H.; CARDOSO, A. L.; DIAMENT, J.; FORTI, N. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. **Jornal de Pediatria**, v. 80, p. 135-140, 2003.

ROMERO, F. J.; BOSCH-MORELL, F.; ROMERO, M. J.; JAREÑO, E. J.; ROMERO, B.; MARÍN, N.; ROMÁ, J. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. **Environmental health perspectives**, v. 106, p. 1229-1234, 1998.

ROSA, J. M.; XIAN-LIU, Z.; GUTHRIE, N. Effect of citrus flavonoids and tocotrienols on serum cholesterol levels in hypercholesterolemic subjects. **Alternative Therapies in Health and Medicine**, v. 13, p. 44-48, 2007.

ROSS, D.; MOLDEUS, P. Antioxidant defense systems and oxidative stress. In Vigo-Pelfrey C (ed): Membrane lipid oxidation. **CRC Press**, v. 1, p. 151-170, 1991.

SAITO, I.; OZAWA, H.; AONO, H.; IKEBE, T.; YAMASHITA, T.; MAKINO, Y. Trends in fatal coronary heart disease among people aged 25-74 years in Oita City, Japan, from 1987-1998**. Journal of Clinical Epidemiology**, v. 55, n. 5, p. 469-76, 2002.

SANTOS, M. G.; PEGORARO, M.; SANDRINI, F.; MACUCO, E. C. Fatores de Risco no Desenvolvimento da Aterosclerose na Infância e Adolescência. **ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA**, v. 90, p. 301-308, 2008.

SCHÜTZ, K.; KAMMERER, D.; CARLE, R.; SCHIEBER, A. Identification and quantification of caffeoylquinic acids and flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) heads, juice, and pomace by HPLC-DAD-ESI/MS. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, p. 4090-4096, 2004.

SCOTT, M. D.; LUBIN, B. H.; ZUO, L.; KUYPERS, F. A. Erythrocyte defense against hydrogen peroxide: preeminent importance of catalase. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 118, n. 1, p. 7-16, 1991.

SEOHYUN, L.; HYUNJIN, J.; CHONG-TAI, K.; IN-HWAN, K.; YANGHA, K. High hydrostatic pressure extract of garlic increases the HDL cholesterol level via upregulation of apolipoprotein A-I gene expression in rats fed a high-fat diet. **Lipids in Health and Disease**, v. 11, p. 77, 2012.

SHEELA, C. G.; KUMUD, K.; AUGUSTI, K. T. Anti-diabetic effects of onion and garlic sulfoxide amino acids in rats. **Journal of medicinal plant research**, v. 61, n. 4, p. 356-7, 1995.

SHIMODA, H.; NINOMIYA, K.; NISHIDA, N. Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.): structure requirement and mode of action. Bioorg. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, p. 223-228, 2003.

SILVA, E. L.; NEIVA, T. J. C.; SHIRAI, M.; TERAO, J.; ABDALLA, D. S. P. Acute ingestion of yerba mate infusion (*Ilex paraguariensis*) inhibits plasma and lipoprotein oxidation. **Food Research International**, v. 41, p. 973-979, 2008.

SILVA, G. E. C.; TAKAHASHI, M. H.; FILHO, W. E.; ALBINO, C. C.; TASIM, G. E.; SERRI, L. A. F.; ASSEF, A. H.; CORTEZ, D. A. G.; BAZOTTE, R. B. Ausência de efeito hipolipemiante da *Solanum melongena* L. (berinjela) em pacientes hiperlipidêmicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. vol. 48, n. no. 3, 2004

SILVA, M. E.; SANTOS, R. C.; O'LEARY, M. C.; SANTOS, R. S. Effect of Aubergine (*Solanum melongena*) on Serum and Hepatic Cholesterol and Triglycerides in Rats. **Brazilian Archives of Biology Technology**, v. vol. 42 n. no.3, 1999.

SIMÕES, M. V.; SCHIMIDT, A. Hipertensão arterial como fator de risco para doenças cardiovasculares. **Medicina**, v. 29, p. 214-219, 1996.

SIMPSON, E. J.; MENDIS, B.; MACDONALD, I. A. Orange juice consumption and its effect on blood lipid profile and indices of the metabolic syndrome; a randomised, controlled trial in an at-risk population. **Food Function**, v. 7, p. 1884, 2016.

SLOWING, K.; GANADO, P.; SANZ, M.; RUIZ, E.; TEJERINA, T. Study of garlic extracts and fractions on cholesterol plasma levels and vascular reactivity in cholesterol-fed rats. **Journal of Nutrition**, v. 131, n. 3s, p. 9945-9949, 2001.

SOBENIN, I. A.; ANDRIANOVA, I. V.; LAKUNIN, K. Y.; KARAGODIN, V. P.; BOBRYSHEV, Y. V.; OREKHOV, A. N. Anti-atherosclerotic effects of garlic preparation in freeze injury model of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. **Phytomedicine**, v. 23, n. 11, p. 1235-1239, 2016.

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. [Internet] Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/img/pockets/Pocket_Book_2014_Interativa.pdf. Acesso em: 14 de agosto. 2017.

SOHN, C. W.; KIM, H.; YOU, B. R.; KIM, M. J.; KIM, H. J.; LEE, J. Y.; SOK, D. E.; KIM, J. H.; LEE, K. J.; KIM, M. R. High temperature- and high pressure-processed garlic improves lipid profiles in rats fed high cholesterol diets. **Journal of Medicinal Food**, v. 15, n. 5, p. 435-440, 2012.

SOUSA, C. M. M.; SILVA, H. R.; VIEIRA-JR, G. M. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais Quim. **Nova**, v. 30, p. 351-355, 2007.

SOUSA, Mirian Pinheiro de; MATOS, Maria Elisa Oliveira. **Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras.** 2. ed. Fortaleza: Ufc Edições, 1991. 416 p.

SPERONI, E.; CERVELLATI, R.; GOVONI, P. Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. **Journal Ethnopharmacology**, v. 86, p. 203-211, 2003.

SRIVASTAVA, K. C. Evidence for the mechanism by which garlic inhibits platelet aggregation. **Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine** v. 22, p. 313-321, 1986.

SRIVASTAVA, K. C.; TYAGI, O. D. Effects of a garlic-derived principle (ajoene) on aggregation and arachidonic acid metabolism in human blood platele. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 49, p. 587-595, 1993.

STEIN, F. L. P.; SCHIMIDT, B.; FURLONG, E. B.; SOARES, L. A. S.; SOARES, M. C. F.; VAZ, M. R. C.; BAISCH, A. L. M. Vascular Responses to Extractable Fractions of Ilex paraguariensis in Rats Fed Standard and High-Cholesterol Diets. **Biology Resource of Nutrition**, v. 7, p. 146-156, 2005.

SUGANO, M.; MAKINO, N.; SAWADA, S.; OTSUKA, S.; WATANABE, M.; OKAMOTO, H.; KAMADA, M.; MIZUSHIMA, A. Effect of antisense oligonucleotides against cholesteryl ester transfer protein on the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 2073, n. 5033-5036, 1998.

TAKAHASHI, M.; IKEDA, U.; MASUYAMA, J.; FUNAYAMA, H.; KANO, S.; SHIMADA, K. Nitric oxide attenuates adhesion molecule expression in human endothelial cells. **Cytokine**, v. 8, n. 11, p. 817-821, 1996.

TANNER, F. C.; NOLL, G.; BOULANGER, C. M.; LUSCHER, T. F. Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. **Circulation**, v. 83, n. 6, p. 2012-2020, Jun 1991.

TROVATO, A.; MONFORTE, M. T.; BARBERA, R.; ROSSITO, A.; GALATI, E. M.; FORESTIERI, A. M. Effects of fruit juices of Citrus sinensis L. and Citrus limon L. on experimental hypercholesterolemia in the rat. **Phytomedicine**, v. 2, p. 221-227, 1996.

UNNO, T.; HISADA, T.; TAKAHASHI, S. Hesperetin Modifies the Composition of Fecal Microbiota and Increases Cecal Levels of Short-Chain Fatty Acids in Rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 36, p. 7952-7957, 2015.

VALERIO, M.; AWAD, A. B. beta-Sitosterol down-regulates some pro-inflammatory signal transduction pathways by increasing the activity of tyrosine phosphatase SHP-1 in J774A.1 murine macrophages. **International Immunopharmacology**, v. 11, n. 8, p. 1012-1017, 2011.

VEIGA JUNIOR, V. F. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 308-313, 2008.

VIEIRA, M. A.; SILVA, A. D.; SOUZA, M. V. N.; BENÍCIO, A. A. A cascata dos fosfoinositídeos. **Química nova** v. 26, p. 105-111, 2003.

WAGNER, H.; BREU, W.; SENDL, A.; STEINKE, B. I. Comparative studies of extracts and pure compounds from garlic, wild garlic and onion on the arachidonic acid metabolism and platelet aggregation. **International Symposium: Pharmacy, Pharmacology and ClInical Application of Allium sativum**, 1991.

WALLDIUS, G.; JUNGNER, I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy: a review of the evidence. **Journal of Internal Medicine**, v. 259, n. 5, p. 493-519, 2006.

WARD, M.; MCNULTY, H.; MCPARTLIN, J.; STRAIN, J. J.; WEIR, D. G.; SCOTT, J. M. Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid. **QJM**, v. 90, n. 8, p. 519-524, 1997.

WITTEMER, S. M. Bioavailability and pharmacokinetics of caffeolquinic acids and flavonoids after oral administration of artichoke leaf extract in humans. **Phytomedicine**, v. 12, p. 28-38, 2005.

XAVIER, I. S.; SOUZA, J. A.; BAPTISTA, R. S.; BRITTO, V. R. Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. **Revista Brasileira de Enfermagem** v. 61, p. 201-208, 2008.

YEH, Y. Y.; YEH, S. M. Garlic reduces plasma lipids by inhibiting hepatic cholesterol and triacylglycerol synthesis. **Lipids**, v. 29, n. 3, p. 189-193, 1994.

YONEZAWA, T.; KURATA, R.; HOSOMICHI, K.; KONO, A.; KIMURA, M.; INOKO, H. Nutritional and hormonal regulation of uncoupling protein 2. **IUBMB Life**, v. 61, n. 12, p. 1123-1131, 2009.

YOUNG, I. S.; MCENENY, J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. **Biochemical Society Transactions**, v. 29, n. Pt 2, p. 358-362, 2001.

LEONTOWICZ, Z. J.; LEONTOWICZ, M. H.; NAMIESNIK, J.; ZACHWIEJA, Z.; BARTON, H.; PAWELZIK, E.; ARANCIBIA-AVILA, P.; TOLEDO, F.; GORINSTEIN, S. The bioactivity of processed garlic (*Allium sativum* L.) as shown in vitro and in vivo studies on rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, p. 1626–1633, 2007.
ZANCHETTI, A. The hipertensive patients with multiple risk factors. Is treatment really so difficult. **American Journal of Hypertension**, v. 10, p. 223-229, 1997.

ZANDBERGEN, F.; PLUTZKY, J. PPARa in atherosclerosis and inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1771, n. 8, p. 972-82, 2007.

ZANNIS, V. I.; CHRONI, A.; KRIEGER, M. Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. **Journal of Molecular Medicine (Berlin)**, v. 84, n. 4, p. 276-94, 2006.

ZAPOLSKA-DOWNAR, D.; ZAPOLSKI-DOWNAR, A.; NARUSZEWICZ, M.; SIENNICKA, A.; KRASNODEBSKA, B.; KOLDZIEJ, B. Protective properties of artichoke (*Cynara scolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. **Life Sciences**, v. 71, n. 24, p. 2897-2898, 2002.

ZHU, X.; ZHANG, H.; LO, R. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, p. 7272-7278, 2004.

ZIMMERMAN, M. A.; REZNIKOV, L. L.; RAEBURN, C. D.; SELZMAN, C. H. Interleukin-10 attenuates the response to vascular injury. **Journal of Surgical Research**, v. 121, n. 2, p. 206-213, 2004.