

LIGA DE ENSINO DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO NORTE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ANDRÉA MACÊDO DE LIMA

**MECANISMOS DE AÇÃO DOS FLAVONOIDES NA PREVENÇÃO DA
ATEROSCLEROSE**

NATAL/RN

2018

ANDRÉA MACÊDO DE LIMA

**MECANISMOS DE AÇÃO DOS FLAVONOIDES NA PREVENÇÃO DA
ATEROSCLEROSE**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à disciplina Introdução ao TCC
como requisito básico para a conclusão do
Curso de Nutrição.

Orientadora: Profa. Ms. Teresa Elisa Sousa
da Silva

NATAL/RN

2018

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, que me permitiu concluir uma etapa extremamente importante e gratificante em minha vida. Em segundo lugar, gostaria de agradecer aos meus pais, Arcelino José Paracampes de Lima e Socorro Macêdo de Castro, pois sem eles jamais teria conseguido. Agradeço as chamadas de atenção e o incentivo muitas vezes não externado por meio de palavras, mas imensamente sentido por mim. Um imenso obrigado ao meu noivo, Pedro Barbosa Cascudo Rodrigues, pela disponibilidade em me ajudar, pela paciência de sempre e pelo incentivo diário. Por último, mas não menos importante, meus agradecimentos à minha orientadora Teresa Elisa, que tanto me auxiliou e me guiou no desenvolvimento desse estudo, sempre com muita paciência, carinho, acolhimento e ternura.

**MECANISMOS DE AÇÃO DOS FLAVONOIDES NA PREVENÇÃO DA
ATEROSCLEROSE
MECHANISMS OF ACTION OF FLAVONOIDS IN THE PREVENTION OF
ATHEROSCLEROSIS**

Andréa Macêdo de Lima¹

Teresa Elisa Sousa da Silva²

RESUMO

A aterosclerose é uma doença arterial inflamatória crônica caracterizada pelo acúmulo de lipídeos, disfunção endotelial, proliferação, migração celular e inflamação. Diversos mecanismos naturais de prevenção para essa doença vêm sendo estudados. O objetivo deste trabalho foi analisar os mecanismos de ação dos flavonoides na prevenção da aterosclerose. Trata-se de um estudo de revisão sistemática realizado nas bases de dados SCIELO, BIREME, MEDLINE e PUBMED. Os descritores utilizados foram: aterosclerose, flavonoides, alimentos funcionais; *atherosclerosis, flavonoids. Functional foods*. Foram analisados 10 artigos, publicados entre os anos de 2013 a 2018, nos idiomas inglês e português. Foram analisados estudos com alimentos fontes de flavonoides como o chá verde, cacau, frutas cítricas, semente de uva vermelha, própolis e geleia real. Observou-se que os flavonoides possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que auxiliam na inibição da formação dos ateromas, atuando como importante mecanismo natural de prevenção da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Aterosclerose. Flavonoides. Alimentos funcionais.

ABSTRACT

Atherosclerosis is a chronic inflammatory arterial disease characterized by accumulation of lipids, endothelial dysfunction, proliferation, cell migration and inflammation. Several natural mechanisms of prevention for this disease have been studied. The objective of this work was to analyze the mechanisms of action of flavonoids in the prevention of atherosclerosis. This is a systematic review study carried out in the databases SCIELO, BIREME, MEDLINE and PUBMED. The descriptors used were: atherosclerosis and flavonoids. Ten articles, published between the years of 2013 and 2018, were analyzed in English and Portuguese. We analyzed studies with food sources of flavonoids such as green tea, cocoa, citrus fruits, red grape seed, propolis and royal jelly. It was observed that flavonoids have antioxidant and anti-inflammatory properties, which aid in inhibiting the formation of atheromas, acting as an important natural mechanism for disease prevention.

KEYWORDS: Atherosclerosis. Flavonoids. Functional foods.

¹ Graduanda do Curso de Nutrição, Centro Universitário do Rio Grande do Norte. E-mail: andreamacedopc@gmail.com.

² Docente do Curso de Nutrição, Centro Universitário do Rio Grande do Norte. E-mail: teresaelisa@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

O mundo pós-industrial e globalizado transmitiu a sua funcionalidade e praticidade para as práticas alimentares, as quais tem como base alimentos de baixa qualidade nutricional que acarretam danos à saúde dos seus consumidores. Os alimentos industrializados contêm em excesso componentes como o sódio, açúcares e aditivos e são altamente maléficos para a saúde humana. O elevado consumo desse tipo de alimento pode ser o responsável pelo aumento da incidência de sobrepeso e obesidade na população, os quais representam fatores de risco para o desenvolvimento de diversas Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) (ARRUDA et al., 2014).

Dentre as DCNTs mais incidentes atualmente, pode-se citar a aterosclerose, que ocorre devido ao acúmulo de moléculas no endotélio das artérias, ocasionando lesões denominadas de ateromas. É uma enfermidade cardiovascular, multifatorial, podendo ser originada por fatores genéticos, ambientais, psicossociais e patológicos. Suas causas estão atreladas às alterações no metabolismo lipídico, as quais geram um acúmulo de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) nas artérias, promovendo o recrutamento dos macrófagos, que fagocitam essa LDL-C, convertendo-os em células espumosas que geram as lesões (CAMPELO et al., 2014).

Com relação ao tratamento, existem alguns medicamentos utilizados para a prevenção primária das doenças cardiovasculares. Por exemplo, as estatinas, que possuem um custo elevado e a sua utilização prolongada pode acarretar prejuízos à saúde, fatos que aumentam a necessidade da busca de outras alternativas. Entretanto, a adoção de hábitos de vida saudáveis como alimentação adequada e prática de atividade física consiste no tratamento mais eficaz. Em alguns casos, são necessários procedimentos cirúrgicos para a retirada das placas gordurosas. Caso exista diagnóstico de doenças cardiovasculares na família, é ideal que o acompanhamento médico seja feito desde a adolescência (MARTELLI, 2016).

No Brasil, os índices de mortalidade correspondentes às complicações ocasionadas pela aterosclerose se elevam com o passar do tempo, fato que potencializa a necessidade urgente do desenvolvimento de medidas que possam reverter esse quadro alarmante. Uma dessas medidas que vêm sendo estudadas é o conhecimento a respeito de alternativas naturais que possam ser usadas como mecanismos de prevenção para essas enfermidades. Por exemplo, os alimentos funcionais, os quais podem ser um aliado essencial nessa luta, visto que possuem componentes que podem atuar preventivamente (SILVA et al., 2016).

O alimento ou ingrediente que alegar propriedades funcionais ou de saúde pode, além de funções nutricionais básicas, quando se tratar de nutriente, produzir efeitos metabólicos e ou fisiológicos e ou efeitos benéficos à saúde, devendo ser seguro para consumo sem supervisão médica (BRASIL, 1999).

Os compostos bioativos presentes nos alimentos funcionais são também denominados de fitoquímicos, e são os responsáveis por promover uma modulação no metabolismo do organismo, prevenindo o aparecimento precoce de doenças degenerativas e criando um sistema de proteção natural eficaz. Dentre esses compostos bioativos, pode-se encontrar os flavonoides, os quais possuem diversas propriedades que vêm sendo estudadas minuciosamente (COELHO; SALAS-MELADO, 2014).

Os flavonoides são polifenóis constituídos por três anéis, onde seus carbonos estão sujeitos a hidroxilação, hidrogenação, metilação e sulfonação, possibilitando a origem de mais de quatro mil compostos, os quais são agrupados em classes. São pigmentos naturais que protegem as plantas contra agentes oxidantes e são extremamente comuns na dieta dos indivíduos, possuindo propriedades que acarretam diversos benefícios de proteção para o organismo humano. Esses compostos possuem subdivisões como as isoflavonas, flavonas, antocianinas, flavonols e flavonóis (SILVA et al., 2015).

Diante do cenário de insegurança nutricional vigente, é essencial a promoção do conhecimento a respeito da composição dos alimentos, para que possam ser utilizados como mecanismos para a prevenção de DCNTs, as quais encontram-se em elevada prevalência.

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi analisar os mecanismos de ação dos flavonoides na prevenção da aterosclerose.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que foi realizada a partir de uma coleta de dados científicos sobre os mecanismos de ação dos flavonoides na prevenção da aterosclerose. Os artigos foram pesquisados nas bases de dados BIREME, Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e PUBMED, a partir dos descritores (palavras chave): aterosclerose, flavonoides e alimentos funcionais. Em seguida foi realizada uma nova busca a partir dos descritores (palavras chave): *atherosclerosis, flavonoids and functional foods*. A pesquisa aconteceu de fevereiro a julho de 2018.

Foram incluídos artigos originais e de revisão, publicados entre os anos de 2013 a 2018, escritos em inglês e português. Como critérios de exclusão, além daqueles que não atendiam aos critérios de inclusão, foram excluídos os artigos repetidos e os que não atendiam ao objetivo da pesquisa. A seleção ocorreu por meio da leitura do título e do resumo.

Os artigos selecionados foram tabulados na forma de um quadro que continha o número referente a cada artigo, os autores, o título, o tipo de estudo, o alimento fonte de flavonoide, a biodisponibilidade, os mecanismos de ação e benefícios para a saúde.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram encontrados 1.590 artigos, sendo 05 no Scielo, 128 no BIREME, 119 no MEDLINE e 1338 no PUBMED. Após a aplicação dos critérios de inclusão, restou 01 artigo do Scielo, 01 da BIREME, 02 da MEDLINE e 420 do PUBMED, somando um total de 424 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de exclusão a partir da leitura do título e do resumo dos artigos restantes, sendo selecionados 10 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade, conforme o quadro a seguir:

Quadro 1 – Estudos sobre os alimentos fontes, mecanismos de ação e benefícios dos flavonoides realizado no banco de dados da BIREME, PUBMED, SCIELO e MEDLINE, a partir dos descritores: Flavonoides. Aterosclerose. Alimentos funcionais.

#	AUTORES	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	ALIMENTO FONTE DE FLAVONOIDE	BIODISPONIBILIDADE	MECANISMOS DE AÇÃO/ BENEFÍCIOS PARA A SAÚDE HUMANA
01	Argani et al., 2016	O Efeito do extrato de semente de uva vermelha na atividade do soro paraoxonase em doentes com hiperlipidemia leve a moderada.	Clínico randomizado duplo cego controlado com placebo.	Semente de uva vermelha.	*****	Melhorias no metabolismo lipídico a partir da elevação da HDL e função antioxidante a partir do aumento da atividade da enzima paraoxonase.
02	Kim et al., 2016	Maior capacidade antioxidante total da dieta e suplementos é associado com um menor perfil sanguíneo aterogênico	Transversal.	Suco de laranja, maçã, vegetais verdes escuros, chás e vinho.	Consumo de alimentos ricos em flavonoides associado ao	Melhorias no metabolismo lipídico a partir do aumento da HDL, redução da LDL e triglicerídeos, função antioxidante.

		em Adultos dos EUA.			consumo de suplementos antioxidantes como vitamina C.	
03	Curtis et al., 2013	Função vascular e progressão da aterosclerose após 1 ano de ingestão de flavonóides em mulheres pós-menopáusicas com diabetes tipo 2 tratadas com estatina: um ensaio clínico randomizado duplo-cego ¹⁻³ .	Randomizado, duplo cego, controlado por placebo.	Cacau.	*****	Diminuição da pressão diastólica e da pressão arterial média.
04	Assini et al., 2013	Naringenina previne inflamação sistêmica induzida pelo colesterol, desregulação metabólica, e aterosclerose em camundongos.	Revisão.	Naringenina- frutas cítricas.	*****	Inibição da formação de células espumosas nos vasos sanguíneos e o desenvolvimento de lesões complexas.
05	Kocot et al., 2018	Potencial antioxidante do própolis, pólen de abelha e geléia real: Possível aplicação médica.	Revisão.	Própolis, pólen da abelha e geleia real.	*****	Função antioxidante a partir da redução de efeitos do estresse oxidativo.
06	Moss et al., 2018	Nutracêuticos como agentes terapêuticos para a aterosclerose.	Revisão.	Cacau.	*****	Função anti-inflamatória a partir da redução da liberação da citocina pró inflamatória IL-1 β .
07	Luo et al., 2017	Luteolina: um flavonóide que tem vários efeitos de cardio-proteção e seus mecanismos moleculares.	Revisão.	Frutas, vegetais e ervas.	*****	Função anti-inflamatória a partir da inibição de citocinas nocivas e capacidade de inibir a migração e proliferação celular.
08	Hernandez et al., 2017	Extrato metanólico de morango (cv. romina) e	Revisão.	Morango.	*****	Redução de inflamação endotelial e

		fração enriquecida com antocianina melhora o perfil lipídico e estado antioxidante em células HepG2.				melhoria do metabolismo lipídico a partir da redução da LDL.
09	Xu et al., 2015	Os polifenóis da maçã reduzem a aterosclerose e Esteatose hepática em camundongos.	Revisão.	Maçã.	*****	Redução de inflamação endotelial e melhoria do metabolismo lipídico a partir da redução da LDL.
10	Ding et al., 2017	Tratamento de polifenol do chá verde atenua aterosclerose em camundongos knockout e de apolipoproteína alimentados com dieta rica em gorduras através do alívio da dislipidemia e regulação positiva da autofagia.	Revisão.	Chá verde.	*****	Melhorias no metabolismo lipídico a partir da redução da LDL e regulação da autofagia em células vasculares endoteliais.

A relação inversa entre a capacidade antioxidante total (TAC) da dieta alimentar com a hiperglicemia, níveis de triglicérides e níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi comprovada por um estudo transversal, que ainda observou relação positiva entre a TAC de uma dieta e o colesterol de lipoproteína de alta intensidade (HDL). Nesse quesito, destacaram-se alimentos como o suco de laranja, maçã, berries, vegetais verde escuros, chás e vinhos, ricos em flavonoides com elevada capacidade antioxidante (KIM et al., 2016).

As frutas são elementos ricos em variados tipos de flavonoides, fato que aumenta sua propriedade antioxidante e anti-inflamatória, como é o caso do morango, analisado no estudo de Hernandez et al. (2017) e da maçã, como foi descrito por Xu et al. (2015). Foi demonstrado que o consumo diário dessas frutas promoveu melhorias do metabolismo lipídico a partir da redução dos níveis de LDL, de triglicerídeos e redução da inflamação endotelial, etapa crítica no início do desenvolvimento de lesões ateroscleróticas.

Outrossim, a partir de estudo clínico randomizado duplo cego controlado por placebo, pôde-se verificar que a suplementação de extrato de semente de uva vermelha, rica em diversos tipos de flavonoides, pode ser eficaz na prevenção do estresse oxidativo e da

aterosclerose em pacientes com dislipidemia leve a moderada. Isso ocorre devido a sua capacidade de elevar a HDL, promovendo um consequente aumento da atividade da enzima paraoxonase, a qual possui a capacidade de hidrolisar uma grande variedade de hiperóxidos lipídicos envolvidos em doenças cardiovasculares como a aterosclerose (ARGANI et al., 2016).

Não se pode olvidar que diversos tipos de flavonoides se encontram amplamente distribuídos nos alimentos, como é o caso da luteonina, presente principalmente na maçã, cenoura, repolho e em alguns tipos de chás. Suas propriedades anti- inflamatórias reduzem a liberação de citocinas nocivas ao organismo e sua capacidade de inibir a proliferação e imigração celular evitam a formação de ateromas nas artérias (LUO; SHANG; LI, 2017).

Já a naringenina, outro tipo de flavonoide, encontra-se presente nas frutas cítricas como limão e laranja, cujo consumo foi associado a uma redução de cerca de 40% dos níveis de colesterol total no plasma sanguíneo, promovendo a atenuação expressiva da formação de células espumosas nas artérias e a inibição de lesões complexas características da aterosclerose (ASSINI et al., 2013).

Convém notar que o chá verde é considerado um alimento fonte de variados tipos de flavonoides e a sua suplementação diária em indivíduos saudáveis acarretou diversos benefícios como a inibição da agregação plaquetária, redução das citocinas pró inflamatórias e quimiocinas de células endoteliais ativadas, como foi concluído por Ding et al. (2017). Já Moss et al. (2018) constataram que a suplementação do chá verde ocasionou melhorias no metabolismo lipídico a partir de um impacto direto no fluxo de LDL- ox e autofagia no epitélio dos vasos sanguíneos.

Alguns tipos de alimentos agrícolas também são fontes de flavonoides e os benefícios obtidos a partir da inserção deles na dieta alimentar já foi objeto de alguns estudos. Foi revelado o potencial antioxidante e possíveis aplicações médicas do própolis, do pólen da abelha e da geleia royal, observando que tais alimentos contrariaram os efeitos do estresse oxidativo subjacente à patogênese de inúmeras doenças, incluindo a aterosclerose (KOCOT et al., 2018).

Por conseguinte, a partir da análise do consumo do cacau como agente preventivo da aterosclerose, não foram encontradas melhorias na pressão arterial e no perfil lipídico nos participantes do estudo, os quais eram homens hipertensos e pré hipertensos. Na mesma obra, foi destacada outra experiência em que novamente não foram detectadas melhorias no colesterol total e na pressão arterial a partir da suplementação de cacau em pacientes

moderadamente hipercolesterolêmicos, todavia, em ambos os casos, foram observadas reduções na liberação da citosina pró inflamatória IL-1 β (MOSS et al., 2018).

Convém ponderar que estudos envolvendo condições clínicas mais específicas também foram desenvolvidos, como é o caso do estudo randomizado, duplo cego, no qual foi analisado se o consumo combinado de isoflavona e flavona -3 por um ano seria capaz de promover alguma alteração na função vascular em mulheres na pós menopausa que possuem diabetes mellitus do tipo 2. As participantes foram suplementadas com cacau e observou-se a inexistência de alterações significativas na pressão sanguínea, ao tempo em que apresentaram diminuição na pressão diastólica e pressão arterial média, significando uma redução de 10% do risco de doenças cardiovasculares como a aterosclerose (CURTIS et al., 2013).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desta revisão, conclui-se que os flavonoides podem representar um significativo mecanismo natural de prevenção às doenças cardiovasculares como a aterosclerose, visto que possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que auxiliam na inibição do acúmulo de moléculas no endotélio das artérias, evitando o desenvolvimento dos ateromas.

Os estudos destacaram o chá verde, cacau, frutas cítricas, vegetais, semente de uva vermelha, vinhos, própolis, pólen de abelha e geleia real como alimentos fontes de flavonoides, os quais a sua inserção na dieta alimentar pode promover a prevenção da aterosclerose.

Com relação à biodisponibilidade dos flavonoides, foi observado que esta não foi considerada uma informação relevante para os autores dos artigos, visto que a maioria deles não abordou o assunto.

É necessária a realização de mais estudos sobre os diversos tipos de flavonoides existentes e seus mecanismos de ação dependentes da biodisponibilidade, para que mais alternativas preventivas sejam desenvolvidas, visando uma melhoria na qualidade de vida dos indivíduos, utilizando como aliado uma alimentação adequada.

REFERÊNCIAS

ARGANI, Hassan; GHORBANIHAGHJO, Amir; VATANKHAHAN, Hamid; RASHTCHIZADEH, Nadereh; RAEISI, Sina; ILGHAMI, Hadi. The effect of red grape seed extract on sérum paraoxonase activity in patients with mild to moderate hyperlipidemia.

Trabiz, jun. 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27191247> >. Acesso em: 23 de jun. 2018.

ARRUDA, Guilherme Oliveira; SANTOS, Aliny de Lima; TESTON, Elen Ferraz; CECILIO, Hellen Pollyanna Mantelo; RADOVANOVIC, Cremilde Aparecida Trindade; MARCON, Sonia Silva. Associação entre autopercepção de saúde e características sociodemográficas com doenças cardiovasculares em indivíduos adultos. **Sistema de Información Científica**, Paraná, out. 2014. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v49n1/pt_0080-6234-reeusp-49-01-0061.pdf >. Acesso em: 9 mar. 2018.

ASSINI, Julia; MULVIHILL, Erin; SUTHERLAND, Brian; TELFORD, Dawn; SAWYEZ, Cynthia; FELDER, Sarah; CHHOKER, Sanjiv; EDWARDS, Jane; GROS, Robert; HUFF, Murray. Naringenin prevents cholesterol- induced systemic inflammation, metabolic dysregulation and atherosclerosis. **Journal of Lipid Research**, Ontario, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3617945/>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

CAMPELO, Regina Célia Vilanova; COSTA, Débora Cristina Couto; SILVA, Francirraimy Sousa; ARAÚJO, Raquel Vilanova; CAVALCANTE, Maria Michele Araújo de Sousa; SILVA, Ana Roberta Vilarouca; LANDIM, Maurício Batista Paes. Fatores de risco para aterosclerose em adolescentes brasileiros. **Revista Int. Ciências e Saúde**, Teresina, v. 1, p.21-29, 2014. Disponível em: < <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/rics/article/view/2374> >. Acesso em: 11 mar. 2018.

COELHO, Michele Silveira; SALAS-MELLADO, Myriam de las Mercedes. Revisão: Composição química, propriedades funcionais e aplicações tecnológicas da semente da chia (*Salvia hispânica*) em alimentos. **Brazilian Journal of Food Technology**, Campinas, jan. 2015. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/bjft/v17n4/1981-6723-bjft-17-4-259.pdf> >. Acesso em: 22 jun. 2018.

CURTIS, Peter J; POTTER John; KROON, Paul A; WILSON, Paddy; DHATARIYA, Ketan; SAMPSON, Mike; CASSIDY, Aedín. Vascular function and atherosclerosis progression after 1 y of flavonoid intake in statin- treated postmenopausal women with type 2 diabetes: a double- blind randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, mai, 2013. Disponível em: < <https://academic.oup.com/ajcn/article/97/5/936/4577196>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

DING, Shibin; JIANG, Jinin; YU, Pengxin; ZHANG, Guofu; ZHANG, Guanghui; LIU, Xiaoting. Green tea polyphenol treatment attenuates atherosclerosis in high-fat diet-fed apolipoprotein E-knockout mice via alleviating dyslipidemia and up-regulating autophagy. *Plos One*, ago. 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28777810>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

FORBES-HERNANDEZ, Tamara; GASPARRINI, Massimiliano; AFRIN, Sadia; CIANCIOSI, Danila; GONZÁLES-PARAMÁS, Ana M.; SANTOS-BUELGA, Celestino; MEZZETTI, Bruno; QUILES, José; BATTINO, Maurizio; GIAMPIERI, Francesca; BOMPADRE, Stefano. Strawberry methanolic extract and anthocyanin-enriched fraction improve lipid profile and antioxidant status in hepG2 cells. **International Journal of Molecular Sciences**, mai. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28555032>>. Acesso em: 16 mar. 2018.

KIM, Kijoon; TERRENCE, M. Vance; CHUM, Ock K. Grater total antioxdant capacity from diet and supplements is associated with a less atherogenic blood profile in U.S adults. **Nutrients**, Connecticut, jan. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742057>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

KOCOT, Joanna; KIELCZYKOWSKA, Malgorzata; LUCHOWSKA, Dorota; KURZEPA, Jacek; MUSIK, Irena. Antioxidant potential os própolis, bee polen and royal jelly: Possible medical application. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Lublin, mai. 2018. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/7074209/abs/>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

LUO, Yuanyuan; SHANG, Pingping; LI, Dongye. Luteolin: A flavonoid that has multiple cardio- protective effects and its molecular mechanisms. Columbia, out. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635727/>>. Acesso em: 16 mar. 2018.

MARTELLI, Anderson. Aspectos fisiopatológicos da aterosclerose e atividade física regular como método não farmacológico do seu controle. **Revista de Saúde e Desenvolvimento Humano**, São Paulo, mai. 2014. Disponível em: <https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento/article/view/1519>. Acesso em: 22 jun. 2018.

MOSS, Joe W. E.; WILLIAMS, Jessica O.; RAMJI, Dipak P. Nutraceuticals as therapeutic agentes for atherosclerosis. **Molecular Basis of Desease**, Cardiff, fev. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29454074>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

RODRIGUES, Laís da Silva; MARTINS, Livia do Vale; BANTIM, Iana Felicio; MEIRELES, Maria do Socorro de Deus; FERREIRA, Paulo Miche Pinheiro; PERON, Ana Paula. Flavonoides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. **Acta Toxicológica**, Buenos Aires, maio. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432015000100004>. Acesso em: 23 jun. 2018.

SILVA, Aldaires Oliveira; SAMPAIO, Fabiane Araújo; QUEIROZ, Ilmara Patrícia Compasso da SILVA; Conceição, Kelson Nascimento; SILVA, Vaniele Fernandes. Poder antioxidante de carotenoides, flavonoides e vitamina e na prevenção da aterosclerose. **Nutrição e Saúde**, Maranhão, dez. 2016. Disponível em: <<http://www.facema.edu.br/ojs/index.php/ReOnFacema/article/viewFile/162/71>>. Acesso em: 23 de jun. 2018.

XU, Zhe-Rong; LI, Jin-You; DONG, Xin-Wei; TAN, Zhong-Ju; WU, Wei-Zhei; XIE, Qiang-Min; YANG, Yun-Mei. Apple polyphenols decrease atherosclerosis and hepatic steatosis in apoE. **Nutrients**, ago. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26305254>>. Acesso em: 16 mar. 2018.