

**AZEITE DE OLIVA EXTRA VIRGEM E ESPESSURA ÍNTIMA-MÉDIA CAROTÍDEA:
 UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Francieli Aline Conte¹
 Lígia Beatriz Bento Franz²
 Maristela Borin Busnello^{1,2}

RESUMO

Introdução: O espessamento da camada íntima-média carotídea ou mesmo o desenvolvimento da aterosclerose representam riscos sério sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular. Alimentos típicos da dieta mediterrânea podem auxiliar na prevenção ou redução do processo oxidante e inflamatório, entre eles, o azeite de oliva extravirgem, devido sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória. **Objetivo:** Este estudo busca verificar se o azeite de oliva extravirgem é capaz de reduzir o espessamento da camada íntima média carotídea. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa. Foi realizada busca científica nas bases eletrônicas, Capes, PubMed, BVS e Scielo, publicados no período de 2008 a 2017, utilizando os termos individualmente e posteriormente os entretermos "olive oil" and "Carotid intima-media thickness", em língua portuguesa, inglesa e espanhola. **Resultados:** Os estudos demonstram que os compostos minoritários do azeite promovem a melhora da função endotelial ao reduzir a produção de interleucinas, agentes de agregação plaquetária, fator de necrose tumoral. **Discussão:** É comprovado os efeitos de proteção cardiovascular do azeite e da dieta mediterrânea, no entanto, a redução da espessura íntima média carotídea ou mesmo da placa de ateroma ainda não está elucidada. **Conclusões:** Estudos mais controlados precisam ser realizados.

Palavras-chave: Artéria carótida primitiva. Inflamação. Aterosclerose. Azeite de oliva.

1-Departamento de Ciência da Vida, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), Ijuí-RS, Brasil.
 2-Faculdade de Saúde Pública (FSP), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo-SP, Brasil.

ABSTRACT

Olive oil extravirgem and carotid intima-media thickness: an integrating review

Introduction: Carotid intima-media thickness or even the development of atherosclerosis pose serious risks for cardiovascular morbidity and mortality. Typical foods of the Mediterranean diet can help prevent or reduce the oxidizing and inflammatory process, among them, extra virgin olive oil, due to its antioxidant and anti-inflammatory capacity. **Objective:** This study aims to verify if extra virgin olive oil is able to reduce carotid intima-media thickness. **Materials and methods:** This is an integrative review. A scientific search was conducted in the electronic bases, Capes, PubMed, BVS and Scielo, published in the period from 2008 to 2017, using the terms individually and later entertaining them "olive oil" and "Carotid intima-media thickness", in Portuguese, English And Spanish. **Results:** Studies have shown that minority olive oil compounds promote the improvement of endothelial function by reducing the production of interleukins, platelet aggregation agents, tumor necrosis factor. **Discussion:** The cardiovascular protection effects of olive oil and the Mediterranean diet have been demonstrated, however, the reduction of the carotid intima thickness or even of the atheroma plaque has not yet been elucidated. More controlled studies need to be performed.

Key words: Carotid artery common. Inflammation. Atherosclerosis. Olive oil.

E-mails dos autores:
 francieliconte@yahoo.com.br
 ligiafra@unijui.edu.br
 marisb@unijui.edu.br

Endereço para correspondência:
 Rua Pedro Sanfelice, 1133. Bairro São Geraldo, Ijuí-RS. CEP: 98700-000.
 Fone: (55) 996111201.

INTRODUÇÃO

Evidencia-se que o fator principal para o desencadeamento da aterosclerose é o acúmulo de lipoproteínas infiltradas e oxidadas na camada íntima arterial, promovendo reações celulares específicas no endotélio, iniciando a chamada disfunção endotelial (Martelli, 2014).

A disfunção endotelial é caracterizada por uma deficiência de vasodilatação do endotélio (Libby, Ridker e Hansson, 2011), em conjunto com o desencadeamento de estado inflamatório (produção de interleucinas (IL-), migração e proliferação das células musculares lisas) que formarão parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica, atingindo preferencialmente a aorta e as artérias coronárias e cerebrais (Martelli, 2014)

Avaliações específicas podem demonstrar a presença ou início de processo aterosclerótico, entre eles, a tomografia computadorizada cardíaca, teste ergométrico, ecocardiograma, cintilografia, angiografia (ABC, 2004), além de avaliações subclínicas, como o índice tornozelo-braquial, (Giollo Júnior e Vilela, 2010), ultrassonografia de carótidas (Vilas Freire e colaboradores, 2015) e também exames laboratoriais específicos como proteína C-reativa (PCR), interleucinas, óxido nítrico, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), entre outros (Teixeira e colaboradores, 2014).

A ultrassonografia de carótidas via eco-doppler é um método eficaz e não invasivo de avaliação da espessura da camada íntima-média carotídea, a qual, detecta a presença de espessamento arterial (indicativo de inflamação) ou da própria doença, predizendo eventos cardiovasculares futuros, como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral (Eustáquio, 2016).

O estado de saúde, estilo de vida e hábitos alimentares são importantes fatores para a prevenção dos agravos cardiovasculares (Simosono, 2015).

Hábitos alimentares saudáveis, ricos em alimentos funcionais, presentes em elevada quantidade na dieta mediterrânea, exercem efeitos na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV) por modular os principais intervenientes na gênese da aterosclerose (Vilahur e Badimon, 2013).

Os alimentos da dieta mediterrânea são capazes de melhorar o perfil lipídico, a

função vascular, reduzir o estresse oxidativo, inflamação, risco trombótico, mediante a ação de compostos bioativos, presentes em alimentos como, alho, cebola, tomates, cogumelos, bebidas ricas em polifenóis, cacau, flavonoides, peixes de água fria, azeite de oliva, entre outros (Vilahur e Badimon, 2013).

Estudos sugerem que compostos bioativos alimentares, como gorduras, vitaminas lipossolúveis e compostos fenólicos podem promover efeitos sobre a função endotelial mediante mecanismos complexos que incluem a inibição da adesão de monócitos e ativação de plaquetas, aumento da produção de óxido nítrico e melhora da vasodilatação (Storniolo e colaboradores., 2014).

É reconhecido que a população da região Mediterrânea apresenta menor prevalência de obesidade, diabetes *mellitus*, síndrome metabólica e eventos cardiovasculares pelo alto consumo de ácido oleico, sementes oleaginosas e azeite de oliva (De Lorgeril e Salen, 2006).

Segundo Chiva-Blanch, Badimon e Estruch (2014), "O primeiro passo na prevenção de doenças cardiovasculares é o estilo de vida saudável e a dieta".

O modelo alimentar Mediterrâneo é capaz de exercer efeitos na redução da pressão arterial, na melhora do metabolismo da glicose, do perfil lipídico, inflamação e estresse oxidativo (Chiva-Blanch, Badimon e Estruch, 2014).

O azeite de oliva extravirgem, é um alimento típico da dieta mediterrânea, produzido por prensagem mecânica e livre de calor e processos químicos (Domenico, 2017) que mantém a estabilidade deste óleo e a manutenção de pelo menos 230 compostos químicos, como, álcoois alifáticos, triterpênicos, esteróis, hidrocarbonetos, vitaminas hidrossolúveis, fitoesteróis, pigmentos, polifenóis (hidroxitiroso, tirosol, oleocantal, oleuropeína, e outros), flavonoides, lignanas, entre outros, capazes de proteger as lipoproteínas e membranas celulares de danos oxidativos (Romero, 2011).

Este alimento mostra-se capaz de promover ações positivas na função endotelial (Storniolo e colaboradores, 2014), nas lipoproteínas de alta densidade (HDL) e consequentemente na remoção do excesso de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)

(Hernández, Farràs e Fitó, 2016) além de benefícios imunológicos (elevação de células T anti-CD3 /anti-CD28) (Rozati e colaboradores, 2015) de efeitos anti-inflamatórios, nutrigenômicos, quimioprotetores (Parkinson e Cicerale, 2016).

Tais propriedades benéficas à saúde são atribuídas à sua composição química equilibrada em ácidos graxos (elevado em ácido oleico e boa relação entre ω -3 e ω -6), além de elevada quantidade de componentes minoritários (compostos fenólicos, tocoferóis e frações insaponificáveis) com propriedades antioxidantes (Caporaso e colaboradores, 2015) de lipídeos dentro da lesão aterosclerótica, promovendo a redução de marcadores inflamatórios e a progressão da placa de ateroma (Claro e colaboradores., 2015).

Mediante tais conhecimentos, este estudo busca verificar se o azeite de oliva extravirgem é capaz de reduzir o espessamento da camada íntima média carotídea (IMT).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa realizada a partir da seguinte pergunta de pesquisa: o azeite de oliva extravirgem é capaz de reduzir a espessura da camada íntima carotídea?

A revisão integrativa é um dos métodos de pesquisa científica baseada em evidências, ou seja: Prática Baseada em Evidências.

Esse método busca reunir e sintetizar resultados de pesquisas de delineamentos diversos, sobre determinado tema, de modo sistemático e ordenado (Dal Sasso, Pereira, Galvão, 2008).

Para a realização deste estudo, foram observadas as seguintes etapas: identificação do tema e pergunta de pesquisa, estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de artigos; seleção dos artigos; extração dos resultados obtidos; análise dos resultados, interpretação dos resultados; conclusão a partir dos estudos.

Os estudos foram localizados nas bases de dados, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPEs, U.S. National Library of Medicine-PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BVS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), entre os meses de junho e julho de 2017.

A estratégia de busca considerou os termos individualmente e posteriormente os entretermos, "olive oil" and "Carotid intima-media thickness", os quais foram encontradas nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH).

A busca foi realizada utilizando estudos oriundos de artigos científicos dos últimos 10 anos, em qualquer língua, em humanos.

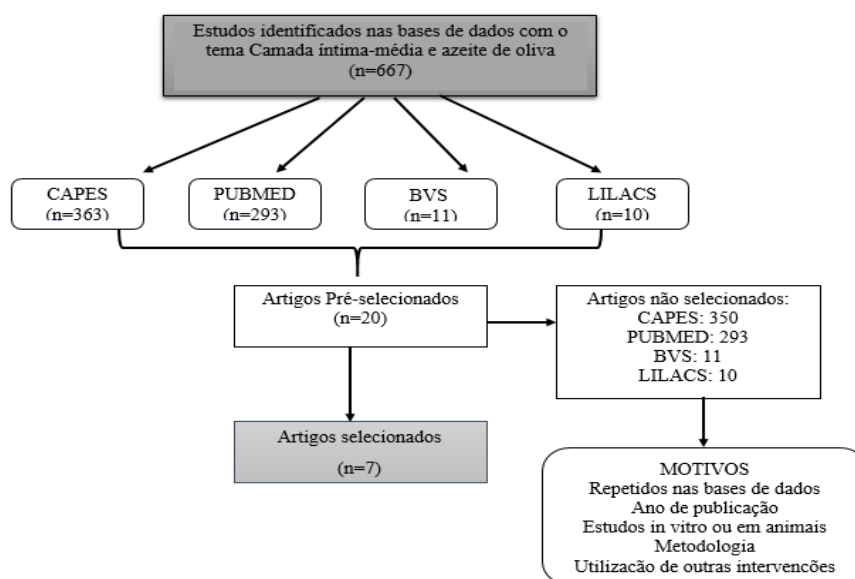
Materiais como teses, dissertações, editoriais e materiais publicados por órgãos públicos não foram incluídos nos resultados.

Foi realizada a leitura de todos os títulos encontrados em cada uma das bases de dados e exclusão de estudos que não atendem aos critérios de inclusão (estudos em animais, com outros tipos de gorduras, alimentos ou nutrientes, ou doenças não relacionadas com o tema).

Todos os resumos dos estudos pré-selecionados ou aparentemente selecionados que apresentaram os critérios mínimos de inclusão (em humanos, estudos com alimento azeite de oliva, com portadores de aterosclerose ou espessamento da camada íntima-média da artéria carótida) foram lidos na íntegra.

Estudos que não atenderam aos critérios de inclusão ou que estavam duplicados foram descartados. Finalmente, após a exclusão dos mesmos, os demais artigos foram lidos na íntegra e incluídos como resultados do presente trabalho.

No fluxograma 1 pode ser identificado nas bases de dados utilizadas, a seleção, exclusão e inclusão dos trabalhos.



Fluxograma 1 - Estudos identificados e selecionados na estratégia de busca.

RESULTADOS

Foram identificados ao total 667 artigos (fluxograma 1). Após a leitura prévia dos títulos e resumos, foram pré-selecionados 20 artigos. Após a leitura criteriosa do texto na íntegra, 13 estudos foram excluídos, pois não atenderam aos critérios mínimos de inclusão,

resultando em 7 estudos selecionados, descritos no quadro 1.

Os principais resultados encontrados para este estudo, referem o efeito ou associação entre a suplementação de azeite de oliva, função endotelial, espessura íntima média, além de marcadores indiretos de aterosclerose em períodos curtos de intervenção, de modo geral.

Quadro 1 - Principais estudos relacionados ao efeito do azeite de oliva sobre a função endotelial e espessura da camada íntima-média.

Autores	Estudo	Objetivo	Tempo	Dose	N	Resultados/Conclusões
Widmer e colaboradores (2013)	Ensino clínico, duplo-cego randomizado	Comparar o efeito de uma ingestão diária de azeite de oliva (OO) simples de 30 ml, com 30 ml de azeite de oliva suplementado com epigallocatequina de 3-galato (EGCG), na função endotelial, inflamação e estresse oxidativo.	4 meses	30 ml	25	O OO melhorou a função endotelial. Não houve diferenças significativas nos resultados entre os dois grupos de azeite. A suplementação de OO promoveu reduções nos parâmetros inflamatórios: glóbulos brancos, monócitos, linfócitos e plaquetas, promovendo melhora na disfunção endotelial.
De oliveira e colaboradores (2017)	Ensaio clínico	Demonstrar o efeito da suplementação de gordura poli-insaturada e monoinsaturada nos marcadores bioquímicos e endoteliais da doença aterosclerótica.	3 meses	30 ml	69	O grupo OO melhorou a apolipoproteína (Apo) B / ApoA (p=0,021), reduziu a CIMT (p=0,028) e melhorou a vasodilatação por fluxo mediada (p=0,054). A suplementação de ácidos graxos não saturados atenuou propriedades pró-inflamatórias e melhorou as condições pró-trombóticas.
Buil-Cosiales e colaboradores (2007)	Transversal	Avaliar a relação entre IMT carotídeo e consumo de óleo de oliva.	-	-	1112	Houve associação inversa de consumo de azeite de oliva com IMT elevado, sugerindo papel protetor do azeite contra o desenvolvimento de aterosclerose em pessoas de alto risco CDV.
Petersen, Clifton e Keogh (2014)	Revisão	Verificar a correlação entre componentes dietéticos individuais e espessura da IMT carotídea.	-	-	-	O azeite está inversamente associado ao CIMT, com um benefício visto quando > 34g/dia é consumido.
Murie-Fernandez e colaboradores (2011)	Ensaio clínico	Testar o efeito de dois tipos de MedDiet na progressão da aterosclerose carotídea subclínica.	1 ano	1 litro/semana	187	Houve interação (p=0,03) entre IMT basal e efeito do tratamento entre os participantes com alterações de IMT de 1 ano versus controle, mostraram diferenças significativas de -0,079mm, para MedDiet com VOO e de -0,072mm (-0,140 a -0,004) para o MedDiet com nozes. Nenhuma das dietas reduziram a aterosclerose.
Sala-Vila e colaboradores (2014)	Ensaio clínico	Avaliar o efeito da dieta Mediterrânea suplementada com nozes ou azeite sobre a IMT carotídea e a altura da placa em indivíduos com alto risco cardiovascular	2,4 anos	30g	164	A ICA-IMT média regrediu no grupo MedDiet + nozes (-0,084mm (-0,158 a -0,010mm); p=0,024 versus controle). Não houve alterações no ICA-IMT ou placa após o MedDiet + azeite de oliva.

Em um ensaio clínico, com duração de 4 meses, foi realizada a suplementação de 30g/dia de azeite de oliva extravirgem para 25 pessoas com riscos cardiovasculares. A função endotelial e marcadores indiretos de aterosclerose foram avaliados.

Verificou-se que a suplementação promoveu reduções nos parâmetros inflamatórios de glóbulos brancos, monócitos, linfócitos e plaquetas, promovendo melhora da disfunção endotelial (Widmer e colaboradores, 2013).

Em outro estudo, com 69 idosos em estado de obesidade foi comparado o efeito de diferentes gorduras na dieta, com o objetivo de demonstrar o efeito das mesmas sobre marcadores bioquímicos e endoteliais da doença aterosclerótica, os idosos foram divididos em 3 grupos.

Um grupo recebeu 30ml/dia de óleo de linhaça, outro, recebeu a mesma quantidade de azeite de oliva, e o terceiro grupo recebeu a mesma quantidade de óleo de girassol, por um período de 3 meses.

O grupo que fez o consumo de azeite de oliva melhorou os marcadores apolipoproteína (Apo) B/ApoA (p = 0,021), além da melhora da vasodilatação por fluxo mediada (p = 0,054) e redução do

espessamento da IMT (p = 0,028) (De oliveira e colaboradores, 2017).

Resultados de um estudo transversal, realizado com 112 participantes de elevado risco cardiovascular, em um centro de recrutamento PREDMED, objetivou avaliar a relação entre IMT carotídeo e consumo de azeite de oliva.

As análises do estudo mostraram que houve associação inversa de consumo de azeite de oliva com IMT elevado, sugerindo, deste modo, que o azeite desempenha papel protetor sobre o desenvolvimento da aterosclerose em indivíduos com elevado risco CDV (Buil-Cosiales e colaboradores, 2007).

Já em um estudo de revisão os pesquisadores buscaram verificar a correlação entre componentes dietéticos individuais e espessura da IMT carotídea, a relação entre padrões alimentares e o efeito das intervenções alimentares na progressão do espessamento da IMT. O estudo concluiu, entre os diversos alimentos avaliados, que o azeite de oliva mostrou associação inversa com a espessura da IMT, com uma ingestão de mais de 34 gramas/dia (Petersen, Clifton e Keogh, 2014).

Vale ressaltar, que em uma população ocidental, tal quantidade de azeite adicionado

à dieta, pode representar uma quantidade exagerada ou de difícil adesão.

Em um ensaio clínico de longa duração, 187 pessoas com elevados riscos cardiovasculares foram randomizadas com a finalidade de testar o efeito de dois tipos de dieta mediterrânea, sobre a progressão da aterosclerose carotídea subclínica, os sujeitos foram divididos em três grupos, um controle, uma dieta suplementada com azeite virgem e outra com nozes.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos azeite de oliva e nozes, comparado ao grupo controle, na progressão da IMT após 1 ano, no entanto foi observada discreta redução da IMT no grupo azeite de oliva (-0,079 mm na espessura) e no grupo nozes (redução -0,072 na espessura), no entanto, nenhuma das dietas foi capaz de reduzir a aterosclerose carotídea após 1 ano de intervenção (Murie-Fernandez e colaboradores, 2011).

Semelhante ao estudo anterior, outro estudo clínico de longa duração, aproximadamente 2,4 anos, aninhado em uma coorte, estudou 164 indivíduos com alto risco cardiovascular.

A suplementação com azeite de oliva mais dieta mediterrânea sobre o espessamento da camada arterial não apresentou resultados positivos sobre o espessamento (enquanto que a dieta com nozes mostrou efeitos favoráveis) mas sim, observou efeitos positivos sobre a redução de marcadores indiretos de aterosclerose segundo Sala-Vila e colaboradores (2014).

DISCUSSÃO

Atualmente, há poucos estudos com azeite de oliva extravirgem, especificamente e a espessura da camada íntima-média, ou azeite de oliva e aterosclerose.

A maioria dos estudos que envolvem redução da IMT ou aterosclerose pelo consumo de azeite de oliva estão associados a estudos conjuntos à dieta mediterrânea (Gardener e colaboradores, 2014; Maiorino e colaboradores, 2016; Sala-Vila e colaboradores, 2010) e não apenas ao azeite de oliva, isoladamente.

Algumas pesquisas demonstram os efeitos de compostos fenólicos específicos do azeite (Abe e colaboradores, 2012; Valls e colaboradores, 2015) ou de outros alimentos

típicos da dieta mediterrânea (Buscemi e colaboradores, 2014; Heffron e colaboradores, 2017) sobre a IMT carotídea.

Alguns pesquisadores mostram resultados indiretos sobre a melhora da função endotelial por meio de avaliações de marcadores específicos de doenças cardiovasculares (TNF- α , interleucinas, proteína C-reativa) (Lockyer e colaboradores, 2017; Zhang, Cao e Zhong, 2009) e de estresse oxidativo além de estudos que englobam o azeite de oliva e a função endotelial (Chistiakov e colaboradores, 2015; Moreno-Luna e colaboradores, 2012; Stonehouse, Brinkworth e Noakes, 2015).

Entre os estudos avaliados, observou-se que em estudos de menor duração, houveram resultados positivos sobre o efeito do azeite de oliva sobre a redução de marcadores inflamatórios, da IMT e a melhora da função endotelial, contudo, nos dois estudos de maior duração, foram observados efeitos discretos sobre o espessamento, mas não sobre a lesão aterosclerótica.

É evidente que o acréscimo de azeite de oliva extravirgem é capaz de melhorar a função endotelial através de mecanismos indiretos, mediante a redução de marcadores inflamatórios (Calle e De Barnabé, 2015) moléculas de adesão e de agentes pró-trombóticos (Moreno e Da Solís, 2015) no entanto, a redução da IMT ou da placa aterosclerótica permanecem ainda inconclusiva, devido aos poucos estudos encontrados. Todavia, o que é evidente é o papel protetor do azeite de oliva sobre o desenvolvimento das DCV (Michas, Micha e Zampelas, 2015) e não curativo.

Entretanto, é claro o papel prejudicial de algumas gorduras sobre a saúde cardiovascular, como as hidrogenadas ou parcialmente hidrogenadas (trans), as quais, favorecem o desenvolvimento de doenças vasculares e cardíacas (Michas, Micha e Zampelas, 2015) Pesquisadores afirmam (Perez-Jimenez e colaboradores, 2005, p.422) que o azeite de oliva extravirgem:

“...melhora os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, como o perfil das lipoproteínas, a pressão arterial, o metabolismo da glicose e o perfil antitrombótico. A função endotelial, a inflamação e o estresse oxidativo também são modulados positivamente. Alguns

desses efeitos são atribuídos a componentes menores de azeite virgem.”

Os microconstituintes do azeite são biodisponíveis em seres humanos e demonstram propriedades antioxidantes e antitrombóticas, melhorando a função endotelial, porém, não isoladamente, e sim em conjunto com modelo alimentar mediterrâneo (Perez-Jimenez e colaboradores, 2005) deste modo, em uma população não mediterrânea, tais resultados não necessariamente se deem com mesma efetividade.

A alta quantidade de ácidos graxos monoinsaturados do azeite e de compostos minoritários exclusivos do alimento promovem também efeito anticancerígeno, que pode também estar associado à presença de tocoferol (vitamina E) e carotenoides, que em associação apresentam elevada capacidade antioxidante, quando em ingestão crônica (Perez-Jimenez e colaboradores, 2005),

Estudos epidemiológicos confirmaram que o consumo habitual de azeite é eficaz na prevenção e/ou tratamento de doenças de neurodegeneração, doenças cardiovasculares, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, câncer de mama, colorretal, pulmão, estômago, endométrio, ovário e próstata (Romero, 2011).

Uma dieta enriquecida com azeite de oliva extravirgem reduz a sensibilidade de agregação plaquetária (Lopez-Miranda e colaboradores, 2007), níveis plasmáticos de fatores de coagulação como A2 tromboxano e fibronectina na superfície do endotélio danificado (Fuentes e colaboradores, 2008), melhora os níveis de colesterol no sangue, previne a oxidação do colesterol LDL, além de promoverem o relaxamento da parede das artérias e a pressão vascular (Abuznait e colaboradores, 2013) ou seja, tal alimento apresenta-se como um potente agente antiaterogênico, capaz de prevenir a aterosclerose (Carluccio e colaboradores, 2003).

No entanto, os efeitos do azeite e seus polifenóis não estão bem elucidados quanto a redução da lesão aterosclerótica ou espessamento da camada íntima-média.

CONCLUSÃO

O azeite de oliva extravirgem devido sua elevada concentração de ácido oleico, vitaminas antioxidantes e compostos

minoritários com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias são capazes de promover a melhora do perfil lipídico e impedir a oxidação de LDL-colesterol.

Promove também efeitos benéficos sobre a função endotelial, pela capacidade de redução de células de adesão, proteínas pró-inflamatórias e fator de necrose tumoral-alfa, resultando em efeito pró-trombótico e protetor cardiovascular, em especial, quando associado ao modelo alimentar mediterrâneo.

No entanto, o efeito isolado do alimento em populações ocidentais, bem como a redução de espessamento da IMT ou da placa de ateroma instalada é ainda inconclusivo. Estudos controlados devem ser realizados a fim de elucidar tal questão.

REFERÊNCIAS

- 1-Abe, R.; e colaboradores. Olive Oil Polyphenols Differentially Inhibit Smooth Muscle Cell Proliferation through a G1/S Cell Cycle Block Regulated by ERK1/2. The International Journal of Angiology. Vol. 21. Núm. 2. p. 69-76. 2012
- 2-Abuznait, A. H.; e colaboradores. Olive-oil-derived oleocanthal enhances beta-amyloid clearance as a potential neuroprotective mechanism against Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. ACS Chemical Neuroscience. Vol. 4. p. 973-982. 2013.
- 3-Arquivos Brasileiros de Cardiologia-ABC. Diretrizes de Doença Coronariana Crônica Angina Estável. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Vol. 83. Sup. 2. 2004.
- 4-Buil-Cosiales, P.; e colaboradores. Carotid intima-media thickness is inversely associated with olive oil consumption. Atherosclerosis. Vol. 196. Núm. 2. p. 742-748. 2007.
- 5-Buscemi, S.; e colaboradores. Habitual fish intake and clinically silent carotid atherosclerosis. Nutrition Journal. Vol. 9. Núm. 13. p.1-8. 2014.
- 6-Calle, M. E, P.; Bernabé, B. V. Virgin olive oil in the fight against ageing. Official Journal of the International Olive Council-OLIVAE. Vol. 121. 2015.

7-Carluccio, M. A.; e colaboradores. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Vol. 23. p. 622-629. 2003.

8-Caporaso, N.; e colaboradores. Avaliação da qualidade nutricional do azeite virgem extra do mercado de varejo italiano: os antioxidantes naturais satisfazem as alegações de saúde da EFSA? *Jornal Composto de alimentos*. Anal. Vol. 40. p. 154-162. 2015.

9-Claro, C.; e colaboradores. Phenolic content of extra virgin olive oil is essential to restore endothelial dysfunction but not to prevent vascular inflammation in atherosclerotic lesions of Apo E deficient mice. *Journal of Functional Foods*. p. 126-136. 2015.

10-Chiva-Blanch, G.; Badimon, L.; Estruch, R. Latest evidence of the effects of the Mediterranean diet in prevention of cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports*. Vol. 16. Núm. 10. p. 446. 2014.

11-Chistiakov, D. A.; e colaboradores. Vascular endothelium: functioning in norm, changes in atherosclerosis and current dietary approaches to improve endothelial function. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. Vol. 15. Núm. 4. p. 338-350. 2015.

12-Dal Sasso, M. K.; Pereira, S. R. C.; Galvão, C. R. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto-enfermagem*. Vol. 17. Núm. 4. p. 758-764. 2008.

13-De Lorgeril, M.; Salen P. The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. *Public Health Nutrition*. Vol. 9. sup. 1. p. 118-123. 2006.

14-De Oliveira, P. A.; e colaboradores. Unsaturated Fatty Acids Improve Atherosclerosis Markers in Obese and Overweight Non-diabetic Elderly Patients. *Obesity Surgery*. Vol. 3. 2017.

15-Domenico, T.; e colaboradores. Analytical Evaluation and Antioxidant Properties of Some

Secondary Metabolites in Northern Italian Mono- and Multi-Varietal Extra Virgin Olive Oils (EVOOs) from Early and Late Harvested Olives. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 18. Núm. 4. p. 797. 2017.

16-Eustáquio, M. M. Relação entre a espessura da camada íntima-média da artéria carótida e o risco de ter diabetes numa amostra da população portuguesa. *Dissertação de Mestrado*. Universidade do Porto. 2016.

17-Fuentes, F.; e colaboradores. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr*. Vol. 100. p. 159-166. 2008.

18-Gardener, H.; e colaboradores. Mediterranean diet and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*. Vol. 234. Núm. 2. p. 303-310. 2014.

19-Giollo Júnior, L.T.; Vilela, J. F. V. M. Índice tornozelo-braquial no diagnóstico da doença aterosclerótica carotídea. *Revista Brasileira de Hipertensão*. Vol. 17. Núm. 2. p. 117-118. 2010.

20-Heffron, S. P.; e colaboradores. Greater Frequency of Fruit and Vegetable Consumption Is Associated with Lower Prevalence of Peripheral Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Vol. 37. Núm. 6. p. 1234-1240. 2017.

21-Hernández, A.; Farràs M, Fitó, M. Olive oil phenolic compounds and high-density lipoprotein function. *Current Opinion in Lipidology*. Vol. 27. Núm. 1. p. 47-53. 2016.

22-Libby, P.; Ridker, P. M.; Hansson, G. K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. Vol. 473. p. 317-325. 2011.

23-Lockyer, S.; e colaboradores. Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomised controlled trial. *European Journal of Nutrition*. Vol. 56. Núm. 4. p. 1421-1432. 2017.

- 24-Lopez-Miranda, J.; e colaboradores. Olive oil and the haemostatic system. *Molecular Nutrition & Food Research*. Vol. 51. p.1249-59. 2007.
- 25-Maiorino, M. I.; e colaboradores. Effect of a Mediterranean diet on endothelial progenitor cells and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: Follow-up of a randomized trial. *European Journal of Preventive Cardiology: SAGE Journals*. Vol. 24. Num. 4. p. 399-408. 2017.
- 26-Martelli, A. Aspectos fisiopatológicos da aterosclerose e a atividade física regular como método não farmacológico no seu controle. *Revista Saúde Desenvol Humano*. Vol. 2. Núm. 1. p. 41-52. 2014.
- 27-Michas, G.; Micha, R.; Zampelas, A. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*. Vol. 234. Num. 2. p. 320-328. 2014.
- 28-Moreno, E.; Da Solís, L. Olive oil, a cornerstone of the Mediterranean diet. *Official Journal of the International Olive Council-OLIVAE*. Vol. 121. 2015.
- 29-Moreno-Luna, R.; e colaboradores. Olive oil polyphenols decrease blood pressure and improve endothelial function in young women with mild hypertension. *Sou. Journal Hypertens*. Vol. 25. p. 1299-1304. 2012.
- 30-Murie-Fernandez, M.; e colaboradores. Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: a randomized trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis*. Vol. 219. p. 158-162. 2011.
- 31-Parkinson, L.; Cicerale, S. The Health Benefiting Mechanisms of Virgin Olive Oil Phenolic Compounds. *Molecules*. Vol. 21. Núm. 12. 2016.
- 32-Petersen, P. M.; Clifton, J.B.; Keogh. The association between carotid intima media thickness and individual dietary components and patterns. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. Vol. 24. sup. p. 495-502. 2014.
- 33-Perez-Jimenez, A. C.; e colaboradores. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *European Journal of Clinical Investigation*. Vol. 35. p. 421-424. 2005.
- 34-Romero C. A. L. Hot Topic: An Up-Date of Olive Oil and Bioactive Constituents in Health: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Current Pharmaceutical Design*. Vol.17. Núm. 8. p. 752-753. 2011.
- 35-Rozati, M.; e colaboradores. Cardio-metabolic and immunological impacts of extra virgin olive oil consumption in overweight and obese older adults: a randomized controlled trial. *Nutrition Metabolism (London)*. Vol. 7. p. 12-28. 2015.
- 36-Sala-Vila, A.; e colaboradores. Fatty acids in serum phospholipids and carotid intima-media thickness in Spanish subjects with primary dyslipidemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 92. Sup. p. 186-193. 2010.
- 37-Sala-Vila, A.; e colaboradores. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a Mediterranean diet: a substudy of the PREDIMED trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Vol. 34. Núm. 2. p. 439-45. 2014.
- 38-Simosono, M. L. A prevenção de doenças cardiovasculares: projeto de intervenção na atenção primária. TCC em Atenção Básica em Saúde da Família. Universidade Federal de Minas Gerais. 2015.
- 39-Stonehouse, W.; Brinkworth, G. D.; Noakes, M. Palmolein and olive oil consumed within a high protein test meal have similar effects on postprandial endothelial function in overweight and obese men: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. Vol. 239. Núm. 1. p. 178-185. 2015.
- 40-Storniolo, C. E.; e colaboradores. Polyphenol fraction of extra virgin olive oil protects against endothelial dysfunction induced by high glucose and free fatty acids through modulation of nitric oxide and endothelin-1. *Redox Biology*. sup. 2C. p. 971-977. 2014.

41-Teixeira, B. C.; e colaboradores. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. *Jornal Vascular Brasileiro*. Vol. 13. Núm. 2. p. 108-115. 2014.

42-Vilas Freire, C. M.; e colaboradores. Recomendação para a Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia: Imagem cardiovascular*. Vol. 28. p. 1-64. 2015.

43-Vilahur, L.; Badimon, L. Antiplatelet properties of natural products. *Vascular Pharmacology*. Vol. 59. Sup. 3-4. p. 67-75. 2013.

44-Valls R. M.; e colaboradores. Effects of functional olive oil enriched with its own phenolic compounds on endothelial function in hypertensive patients. A randomised controlled trial. *Food Chemistry*. Vol. 15. Núm. 167. p. 30-5. 2015.

45-Widmer, R. J.; e colaboradores. Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis. *European Journal of Nutrition*. Vol. 52. Núm. 3. p. 1223-1231. 2013.

46-Zhang, X.; Cao, J.; Zhong, L. Hydroxytyrosol inhibits pro-inflammatory cytokines, iNOS, and COX-2 expression in human monocytic cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. Vol. 379. Núm. 6. p. 581-586. 2009.

Recebido para publicação em 13/11/2017

Aceito em 01/01/2018