

Os efeitos do azeite de oliva da dieta mediterrânea em indivíduos com doenças cardiovasculares: revisão sistemática

The effects of olive oil from the Mediterranean diet on individuals with cardiovascular disease: systematic review

Los efectos del aceite de oliva de la dieta mediterránea en individuos con enfermedades cardiovasculares: revisión sistemática

Victória Ruschel Fernandes¹, Amanda Rodrigues Kappes²,
Isabella Rosa da Mata³, Rafaella Câmara Rocha Menezes⁴,
Simone Morelo Dal Bosco⁵

1. Graduanda do Curso de Nutrição na Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA). Porto Alegre-RS, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-5404-3042>
2. Graduanda do Curso de Nutrição na Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA). Porto Alegre-RS, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-9473-4772>
3. Nutricionista, Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA). Porto Alegre-RS, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7884-9539>
4. Nutricionista, Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA). Porto Alegre-RS, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3176-3716>
5. Doutora em Medicina e Ciências da Saúde, Professora Titular da Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA), Departamento de Nutrição. Porto Alegre-RS, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2388-0915>

Resumo

Introdução. O azeite de oliva desempenha um papel fundamental na prevenção e controle das doenças cardiovasculares, sendo um componente essencial da dieta mediterrânea que é caracterizada pelo alto consumo de frutas, vegetais, grãos integrais, peixes, nozes. Essa associação é estudada por seus efeitos benéficos à saúde, especialmente no controle de doenças cardiovasculares. **Objetivo.** Analisar os efeitos do azeite de oliva, um dos principais componentes da dieta mediterrânea, em indivíduos com doenças cardiovasculares. **Método.** Foi realizada uma revisão sistemática com bases de dados utilizadas foram o PubMed, Scopus e *Web of Science* que buscaram ensaios clínicos randomizados até agosto de 2023. Foi utilizada a ferramenta RoB 2.0 para análise de risco de viés. **Resultados.** O total de artigos encontrados foi de doze estudos. As doenças cardiovasculares que tiveram benefício com o consumo de azeite de oliva foram na Hipertensão Arterial Sistêmica, na Aterosclerose, na Síndrome Coronariana Aguda, como Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio, na Doença Coronária Estável, na Síndrome Coronariana Crônica. **Conclusão.** O azeite de oliva quando inserido na dieta mediterrânea tem impacto positivo nas doenças cardiovasculares, indicando que o consumo regular de azeite de oliva contribui para a redução dos níveis de colesterol LDL e o aumento do colesterol HDL, além de melhorar a função endotelial e reduzir a inflamação e a pressão arterial. Esses efeitos, somados à presença de outros alimentos saudáveis na dieta mediterrânea, fazem desta abordagem alimentar uma das mais eficazes para a prevenção e o tratamento de doenças cardiovasculares.

Unitermos. Azeite de oliva; Dieta mediterrânea; Doenças cardiovasculares; Revisão Sistemática; estudos randomizados

Abstract

Introduction. Olive oil is recognized as a key element in the prevention and management of cardiovascular diseases (CVDs), representing an integral component of the Mediterranean diet, characterized by a high intake of fruits, vegetables, whole grains, fish, nuts, and olive oil. This dietary association has been extensively investigated for its salutary effects, particularly in the

context of CVD mitigation. **Objective.** To analyze the impact of olive oil, a principal constituent of the Mediterranean diet, on individuals diagnosed with CVDs. **Method.** A systematic review was performed, employing PubMed, Scopus, and Web of Science databases to identify randomized controlled trials (RCTs) published up to August 2023. The Cochrane Risk of Bias tool (RoB 2.0) was utilized to assess the risk of bias. **Results.** Twelve studies met the inclusion criteria. Olive oil consumption was associated with beneficial outcomes in individuals with Systemic Arterial Hypertension, Atherosclerosis, Acute Coronary Syndrome (including Unstable Angina and Acute Myocardial Infarction), Stable Coronary Artery Disease, Chronic Coronary Syndrome, and Coronary Artery Disease. **Conclusion.** The incorporation of olive oil within a Mediterranean dietary pattern appears to exert a positive influence on CVDs. Evidence suggests that regular olive oil consumption contributes to a reduction in low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and an elevation in high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, alongside improvements in endothelial function and reductions in inflammation and blood pressure. These effects, in conjunction with other health-promoting food choices inherent in the Mediterranean diet, render this dietary strategy a highly efficacious approach for both the prevention and treatment of CVDs.

Keywords. Olive Oil; Mediterranean Diet; Cardiovascular Diseases; Systematic Review; Randomized Controlled Trials

RESUMEN

Introducción. El aceite de oliva desempeña un papel fundamental en la prevención y el control de las enfermedades cardiovasculares, siendo un componente esencial de la dieta mediterránea, que se caracteriza por el alto consumo de frutas, verduras, cereales integrales, pescado, nueces y aceite de oliva. Esta asociación es ampliamente estudiada por sus efectos beneficiosos para la salud, especialmente en el control de las enfermedades cardiovasculares.

Objetivo. Análisis de los efectos del aceite de oliva, uno de los principales componentes de la dieta mediterránea, en individuos con enfermedades cardiovasculares. **Método.** Se realizó una revisión sistemática, y las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Scopus y Web of Science, que buscaron ensayos clínicos aleatorizados hasta agosto de 2023. En cuanto al riesgo de sesgo, se utilizó la herramienta RoB 2.0. **Resultados.** El total de artículos encontrados fue de doce estudios. Las enfermedades cardiovasculares que tuvieron beneficio con el consumo de aceite de oliva fueron la Hipertensión Arterial Sistémica, la Aterosclerosis, el Síndrome Coronario Agudo, como Angina Inestable e Infarto Agudo de Miocardio, la Enfermedad Coronaria Estable, el Síndrome Coronario Crónico y la Enfermedad Arterial Coronaria.

Conclusión. El aceite de oliva, cuando se incluye en la dieta mediterránea, tiene un impacto positivo en las enfermedades cardiovasculares, indicando que el consumo regular de aceite de oliva contribuye a la reducción de los niveles de colesterol LDL y al aumento del colesterol HDL, además de mejorar la función endotelial y reducir la inflamación y la presión arterial. Estos efectos, sumados a la presencia de otros alimentos saludables en la dieta mediterránea, hacen de este enfoque alimentario uno de los más eficaces para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave. Aceite de oliva; Dieta mediterránea; Enfermedades cardiovasculares; Revisión sistemática; Estudios aleatorizados

Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA). Porto Alegre-RS, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 13/03/2025

Aceito em: 27/08/2025

Endereço para correspondência: Simone M Dal Bosco. Porto Alegre-RS, Brasil. Email: simonedb@ufcspa.edu.br

INTRODUÇÃO

A dieta mediterrânea é amplamente reconhecida por reduzir o risco de doenças cardíacas. O consumo regular de azeite de oliva, peixes ricos em ômega-3, frutas, vegetais e nozes ajudam a melhorar o perfil lipídico, reduzir a pressão

arterial e diminuir a inflamação, fatores que contribuem para a proteção contra infartos, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e outras doenças cardiovasculares¹.

Aproximadamente 19 milhões de pessoas morrem anualmente devido a doenças cardiovasculares, o que representa cerca de 32% do total de mortes globais².

Destaca-se que os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares incluem hipertensão arterial, tabagismo, obesidade e níveis elevados de colesterol LDL. Dentre as estratégias nutricionais propostas para a prevenção e manejo dessas doenças, a dieta mediterrânea tem se destacado por seus benefícios potenciais à saúde cardiovascular¹.

A dieta mediterrânea, tradicionalmente seguida por populações ao longo da bacia do Mediterrâneo, é caracterizada pelo consumo abundante de frutas, vegetais, grãos inteiros, legumes, nozes e azeite de oliva e um consumo reduzido de carnes vermelhas e produtos lácteos³. Entre os componentes dessa dieta, o azeite de oliva é apontado como um dos principais responsáveis pelos efeitos protetores observados. O azeite de oliva, especialmente o extravirgem, é rico em ácidos graxos mono insaturados, antioxidantes e compostos anti-inflamatórios, que têm sido associados à redução do risco cardiovascular⁴.

Dessa maneira, as análises do presente estudo irão ajudar os profissionais de saúde a realizar orientações nutricionais baseadas em evidências, ajudando os pacientes a tomarem decisões alimentares benéficas à saúde

cardiovascular. Assim, o objetivo da presente revisão sistemática foi analisar os estudos clínicos randomizados acerca do manejo do azeite de oliva inserido na dieta mediterrânea e seus efeitos benéficos na saúde de indivíduos com doenças cardiovasculares.

MÉTODO

O protocolo de revisão sistemática foi relatado de acordo com os Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Protocolo de meta-análises (PRISMA-P)⁵. O protocolo foi registrado no prospecto internacional de registro de banco de dados de revisões sistemáticas (PROSPERO) sob o número de registro CRD42023443390.

Estratégia de pesquisa e critérios de elegibilidade

Foi realizada uma pesquisa eletrônica da literatura utilizando as bases de dados PubMed, Scopus, e Web Of Science. Utilizaram-se os seguintes termos de procura: ("Oil(s), Olive" OR, "Olive Oil(s)", "Diet(s), Mediterranean" "Mediterranean Diet(s)"; "Cardiovascular Disease(s)"; "Disease(s), Cardiovascular"; OR "Disease(s) Cardiovascular"; "Cardiac Event(s)"; OR "Event, Cardiac"; clinical trial. Todos os termos foram pesquisados em título, resumo e palavra-chave. Nenhuma restrição foi aplicada em relação ao idioma ou data de publicação.

Nessa pesquisa foram incluídos apenas artigos com ensaios clínicos em humanos. Os critérios de inclusão foram: (1) indivíduos com diagnóstico de doença cardiovascular; (2)

adultos acima de 18 anos; (3) ensaio clínico randomizado; (4) ingestão por via oral de azeite de oliva inserido na dieta mediterrânea; (5) doença cardiovascular e outras comorbidades além das cardiovasculares. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) Outras doenças não concomitantes com doenças cardiovasculares; (2) estudo animal; (3) estudo in vitro; (4) estudo com crianças; (5) artigos de revisão.

Seleção do estudo

Os artigos foram triados em duas fases. Inicialmente, os artigos duplicados e triplicados foram removidos. Na primeira fase, dois revisores (VRF e AKR) analisaram os títulos e resumos na base de dados eletrônica para selecionar e identificar artigos potencialmente elegíveis. Na segunda fase, dois revisores (VRF e IRM) analisaram de forma independente e realizaram a leitura completa dos artigos selecionados na primeira etapa, excluindo todos os artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Quanto aos artigos que tiveram discordância entre as duas revisoras foi realizado novamente uma leitura e entrado em um consenso.

Extração do estudo

A extração de dados foi concluída de forma independente por dois autores. Foi administrado e registrado em uma planilha Microsoft Excel desenvolvida em reuniões que aconteciam semanalmente. Na extração de dados foi extraído o título do artigo, o ano de publicação, o nome dos

autores, objetivo do estudo, delineamento, país, número de participantes, dose, o tipo de doença cardiovascular, intervenção, tempo de estudo, o grupo controle, o desfecho, os principais achados, potenciais limitações e financiamento do estudo, o cegamento e a randomização.

Avaliação do risco de viés

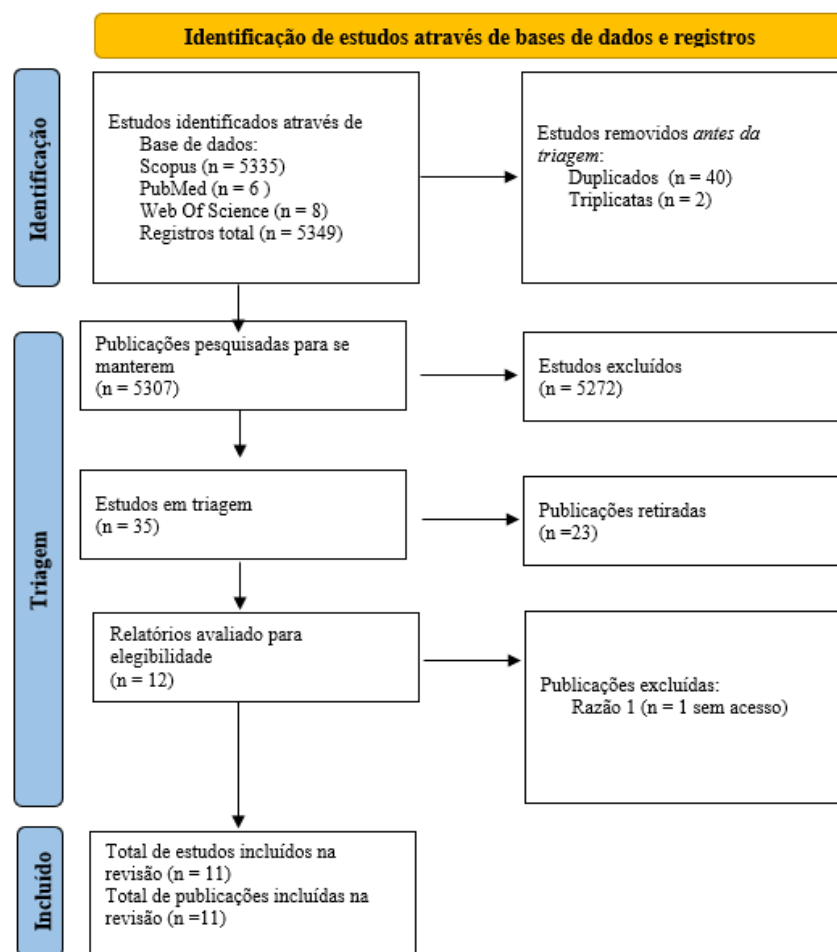
A ferramenta de avaliação de risco utilizada foi a ferramenta RoB 2.0 (*revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*) para avaliar o risco de viés em ensaios clínicos randomizados (ECR) examinando os seguintes domínios: risco de surgimento de viés do processo de randomização; risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da atribuição à intervenção); falta de dados de resultados; risco de viés na mensuração do desfecho; risco de viés na seleção do resultado relatado; e outros riscos de preconceito⁶. A discussão foi orientada pelos critérios claros e detalhados fornecidos pela ferramenta ROB 2, que ajudam a esclarecer como cada domínio deve ser avaliado.

RESULTADOS

Foram identificados 5363 estudos potencialmente relevantes a partir dos resultados dos bancos de dados (seis no PubMed, 5349 no Scopus e oito no *Web of Science*). Após a remoção de duplicatas e triplicatas, restaram 5321 registros para triagem de títulos e resumos. Destes, 35 estudos completos foram lidos na íntegra. Após a exclusão

de 23 artigos que não atendiam aos critérios de inclusão e um artigo sem disponibilidade de acesso, 11 estudos foram incluídos na presente revisão⁷⁻¹⁷. Um fluxograma da revisão sistemática, detalhando o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos é apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática



As principais características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática estão descritas na Tabela 1. Entre os artigos selecionados, todos os estudos são ensaios clínicos

randomizados. As amostras dos onze estudos selecionados totalizaram 3805 indivíduos. O tamanho da amostra variou de 24 indivíduos¹⁴ a 1002¹¹. Além disso, alguns estudos eram duplo-cego^{8,10,13,14}, enquanto outros artigos foram mono-cego^{11,12,16,17}, outros não tiveram cegamento^{7,9,15}.

As doenças cardiovasculares diagnosticadas eram a Doença arterial coronária (DAC), como Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio^{16,17}; Síndrome coronária aguda (SCA)^{7-9,11,12}; Síndrome Coronariana crônica (SCC)¹⁰⁻¹²; aterosclerose¹³; Hipertensão Arterial^{9,14,15}. O modo de intervenção foi a ingestão da dieta mediterrânea em comparação a outro tipo de dieta, como a dieta com baixo teor de gordura^{7,11,12,16,17}.

Ademais, os estudos de Fitó *et al.*^{8,9} tiveram como intervenção a dieta mediterrânea com o consumo de azeite de oliva virgem ou do azeite de oliva refinado. Ikonomidis *et al.*¹⁰ avaliou uma dieta mediterrânea suplementado com extrato de azeite de oliva enriquecido com compostos fenólicos. Widmer *et al.*¹³ avaliou dieta mediterrânea com a suplementação de azeite de oliva enriquecido com compostos fenólicos derivado do chá verde. Outro estudo teve a suplementação de cápsulas contendo azeite de oliva, maceração da cebola¹⁴ e, por fim, suplementação de azeite de oliva virgem comparado à suplementação de azeite enriquecido com nozes¹⁵.

Os onze estudos incluídos foram publicados entre 2001 e 2022, todos em inglês. Os estudos foram conduzidos nos

seguintes países: Espanha^{7-9,11,12,15-17}; Grécia¹⁰; Itália¹³; Alemanha¹⁴.

Tabela 1. Ensaios clínicos com azeite de oliva da dieta mediterrânea em indivíduos com doenças.

Estudo	População	Intervenção	Controle	Resultado
Alcala-Diaz <i>et al.</i> 2022 ⁷ Espanha	Pacientes com SCA e DAC	A população total foi 557 indivíduos e foi dividida em dois grupos. O primeiro grupo composto por 268 indivíduos consumindo uma MedDiet com 35% de LIP, 22% MUFA, 6% PUFA, <10% SFA, 15% PNT e 50% CHO. O segundo grupo composto por 255 indivíduos consumindo a LF diet com < 30% LIP, 12-14% MUFA, 6-8% PUFA, <10% SFA, 15% PNT, 55% CHO. O tempo de intervenção foi de 3 anos.	Estudo não cego	Antes da intervenção LF diet, os indivíduos portadores do alelo de risco C/G+G/G tinham níveis de HDL-C 38mg/dL e TG 168mg/dL. Quanto aos indivíduos da MedDiet, tinham níveis de HDL-C 42mg/dL e TG 140mg/dL. Após os 3 anos de intervenção, a LF diet teve níveis de HDL-C 37mg/dL e diminuição de TG para 154mg/dL; enquanto a MedDiet, teve HDL-C 40mg/dL e diminuição de TG para 176 mg/dL.
Fitó <i>et al.</i> 2008 ⁸ Espanha	Pacientes com DAC	Consumo de 50ml/dia de azeite com quantidade de compostos fenólicos diferentes. O total de população são 28 indivíduos dos quais 13 receberam o azeite de oliva virgem que contém 161 mg/Kg de compostos fenólicos. Enquanto, 15 indivíduos receberam azeite de oliva refinado com 14,67 mg/kg de compostos fenólicos. O tempo de intervenção foi dois períodos de 3 semanas, precedido por períodos de eliminação de 2 semanas.	Estudo duplo-cego	Após a intervenção de 3 meses, a IL-6 ($p<0,002$) e a PCR ($p=0,024$) diminuíram após a intervenção com VOO em PCR de 0,279mg/dL e IL-6 de 1,49pg/ml e aumento de T, OHT, MOHT ($p\leq0,001$).
Fitó <i>et al.</i> 2005 ⁹ Espanha	Pacientes com DAC e HAS	Consumo de 50ml/dia de azeite com quantidade de compostos fenólicos diferentes. O total de população são 40 indivíduos dos quais 22 receberam o azeite de oliva virgem que contém 161mg/Kg de compostos fenólicos. Enquanto, 18 indivíduos receberam azeite de oliva refinado com 14,67mg/kg de compostos fenólicos. O tempo de intervenção foi dois períodos de 3 semanas, precedido por períodos de <i>washout</i> de 2 semanas.	Estudo cruzado	Após a intervenção de VOO, menores níveis de ox-LDL no plasma ($P<0,001$) e de peróxido lipídico ($P=0,003$), juntamente com maiores atividades de glutathione peroxidase ($P=0,033$), foram observados e a PAS também diminui ($P=0,001$) em pacientes hipertensos.
Ikonomidis <i>et al.</i> 2023 ¹⁰ Grécia	Pacientes com SCC	Os 30 indivíduos selecionados seguiram uma dieta mediterrânea e ingeriram 4 cápsulas por dia contendo extrato de azeite enriquecido com OOHT ou cápsulas placebo. Além disso, não ultrapassar o consumo de 40g de azeite de oliva. Num primeiro momento, um grupo placebo de 17 indivíduos e outros com 13 indivíduos, receberam a cápsula com OOHT. Uma cápsula contém 2,5mg de HT e 412,5mg de extrato de azeite de oliva. O tempo de intervenção foi de 12 meses.	Estudo cruzado	O tratamento com OOHT melhorou PBR, FMD, CFR e PWV em comparação à linha de base ($1,8\pm0,3$ vs. $1,7\pm0,4\mu\text{m}$; $p=0,040$; $3,7\pm2,1$ vs. $6,5\pm2,3\%$; $p<0,001$; $2,3\pm0,4$ vs. $2,5\pm0,4$; $p=0,030$ e $11,1\pm1,8$ vs. $11,8\pm2,3\text{m/s}$; $p=0,002$) enquanto não houve efeito após placebo. Nenhum efeito do tratamento OOHT foi observado na pressão arterial. Houve uma melhora paralela de E' do anel mitral e tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral após OOHT ($p<0,05$), mas não depois do placebo. Em comparação com a linha de base, o tratamento com OOHT reduziu o malondialdeído, um marcador de peroxidação lipídica, ox-LDL, TG, PCSK9 e níveis sanguíneos de PCR ($p<0,05$) em comparação ao placebo.

Tabela 1 (cont.). Ensaios clínicos com azeite de oliva da dieta mediterrânea em indivíduos com doenças.

Estudo	População	Intervenção	Controle	Resultado
Garcia-Rios <i>et al.</i> 2018 ¹¹ Espanha	Pacientes com SCA e DCC	A população total foi 424 indivíduos e foi dividida em dois grupos. O primeiro grupo composto por 209 indivíduos consumindo uma MedDiet com 35% de LIP, 22% MUFA, 6% PUFA, 7% SFA, 15% PNT e 50% CHO. O segundo grupo composto por 215 indivíduos consumindo a LF diet com <30% LIP, 12% MUFA, 8% PUFA, 8% SFA, 15% PNT, 55% CHO. O tempo de intervenção foi de 12 meses.	Estudo cruzado	Após a intervenção, os indivíduos que passaram pela MedDiet e com o alelo principal (GG) e alelo menor (TT+TG) apresentaram concentrações mais altas de HDL-C (P=0,021) e menores níveis de TG em comparação àqueles que eram homozigotos para o alelo GG. No grupo da LF diet com indivíduos portadores do alelo T menor (TT+TG) tenderam a ter menores concentrações de HDL-C e maiores concentrações de TG em comparação com homozigotos para o alelo principal (GG).
Garcia-Rios <i>et al.</i> 2014 ¹² Espanha	Pacientes com SCA e DCC	A população total foi 1002 indivíduos e foi dividida em dois grupos. O primeiro grupo composto por 502 indivíduos consumindo uma MedDiet com 35% de LIP, 22% MUFA, 6% PUFA, 7% SFA, 15% PNT e 50% CHO. O segundo grupo composto por 500 indivíduos consumindo a LF diet com <30% LIP, 12% MUFA, 8% PUFA, 8% SFA, 15% PNT, 55% CHO. O tempo de intervenção foi de 1 mês.	Estudo duplo-cego	Após a intervenção da LFDiet, os indivíduos homozigotos para o alelo principal (TT) tiveram concentrações plasmáticas de insulina mais baixas (p=0,032), menor resistência à insulina (HOMA-IR; p=0,027) e maior sensibilidade à insulina (QUICKI; p=0,024) em comparação aos indivíduos homozigotos para o alelo principal (TT) que tiveram a MedDiet como intervenção. Já os indivíduos portadores do alelo menor C (TC+CC) tiveram menores concentrações de insulina, menor resistência à insulina (HOMA-IR; p=0,027) e maior sensibilidade à insulina (QUICKI; p=0,024) com a intervenção da MedDiet.
Widmer <i>et al.</i> 2013 ¹³ Itália	Pacientes com aterosclerose	Os 50 participantes receberam uma porção diária de 30ml azeite de oliva simples ou azeite de oliva suplementado com epigallocatequina 3-galato (EGCG) um polifenol derivado do chá verde. Enquanto o grupo placebo consumiu azeite de oliva sem o polifenol por um período total de quatro meses. O tempo de intervenção foi de 4 meses. O azeite de oliva simples contém 340 mg/kg de polifenol, enquanto o azeite de oliva suplementado com EGCG contém 600 mg/kg de polifenol.	Estudo não cego	A suplementação de azeite de oliva a longo prazo melhora a função endotelial em indivíduos com risco CV baixo a intermediário. No entanto, o azeite de oliva enriquecido com EGCG não proporciona qualquer benefício adicional acima daqueles atribuídos apenas ao azeite. Após os 4 meses de intervenção, a ingestão de apenas azeite de oliva reduziu significativamente os parâmetros inflamatórios (sICAM de 196ng/mL para 183ng/mL, p<0,001); leucócitos (6,0×10 ⁹ L para 5,8×10 ⁹ L, p<0,05); monócito de 0,48×10 ⁹ L a 0,44×10 ⁹ L, p=0,05 e linfócito de 1,85×10 ⁹ L a 1,6×10 ⁹ L, p= 0,01).
Mayer <i>et al.</i> 2001 ¹⁴ Alemanha	Pacientes com Hipertensão Arterial.	Vinte e quatro indivíduos receberam 4 cápsulas de um produto de maceração de cebola e azeite, contendo ingredientes essenciais da dieta mediterrânea, ou placebo diariamente durante um período de uma semana. Cada cápsula continha 270mg do produto macerado, 50mg de extrato de casca de uva, 30mg de carnitina, 3mg de vitamina E, 2mg de ascorbil palmitato, 1 mg de licopeno e 44 µg de ácido fólico. Após uma fase de eliminação de 2 semanas seguida de um cruzamento, foi realizada a segunda fase do estudo, de desenho idêntico. O tempo de intervenção foi de 1 semana recebendo o produto ou placebo seguido de 2 semanas de eliminação e depois cruzamento.	Estudo duplo-cego	Após a intervenção, levou uma diminuição significativa da pressão (PAS de 150,7mmHg para 143,7mmHg, p=0,014), melhoria do fluxo sanguíneo e diminuição do hematócrito de 44,1% para 43,4%, p=0,039.

Tabela 1 (cont.). Ensaios clínicos com azeite de oliva da dieta mediterrânea em indivíduos com doenças.

Estudo	População	Intervenção	Controle	Resultado
Barceló <i>et al.</i> 2009 ¹⁵ Espanha	Pacientes com HAS.	A população total foi de 36 indivíduos que foi dividida em 12 indivíduos no grupo MedDiet enriquecido com azeite de oliva virgem (grupo MDVOO), depois 12 indivíduos no grupo MedDiet com azeite de oliva enriquecido com nozes (MDnuts) e, por fim, 12 indivíduos no grupo LFDiet. Foi administrado durante 3 meses a dose de azeite de oliva extravirgem (1L/semana) ou nozes mistas (30g/d, como 15,0g de nozes, 7,5g de avelãs e 7,5g de amêndoas). O tempo de intervenção foi de 1 ano.	Estudo não-cego.	A pressão arterial foi medida no início e após 1 ano de intervenção em todos os grupos. Houve redução significativa da pressão arterial sistólica em ambos os grupos que tiveram como intervenção a dieta mediterrânea enriquecida com nozes ou VOO (P=0,05). Em contrapartida, não foram encontradas alterações naqueles que seguiram a dieta pobre em gordura durante o mesmo período. Ademais, foi observado redução dos marcadores inflamatórios das concentrações séricas de PCR, IL-6, E Selectina e P-selectina apenas após consumo da dieta mediterrânea enriquecida com VOO na concentração plasmática de PCR (P=0,01), IL-6 (P=0,001), Selectina (P=0,01) e P-selectina (P=0,05) que foram significantes. A concentração de fosfatidiletanolamina (PE) aumentou naqueles que consumiram o MD enriquecido com nozes ou VOO, mas diminuiu nas membranas eritrocitárias de voluntários que consumiram a dieta com baixo teor de gordura. A fosfatidilcolina foi reduzida em todos os grupos após a intervenção dietética, mas apenas significantemente nos grupos MDnuts e LFDiet; a esfingomielina (SM) só foi reduzida em pacientes com dieta MDVOO.
Jiménez-Torres <i>et al.</i> 2021 ¹⁶ Espanha	Pacientes com doença cardíaca coronária.	A população total foi 809 indivíduos que foi dividida em dois grupos. O primeiro grupo composto por 432 indivíduos consumindo uma MedDiet com 35% de LIP, 22% MUFA, <50% CHO. O segundo grupo é composto por 255 indivíduos consumindo a LFDiet com 28% LIP, 12% MUFA e >55% CHO. O tempo de intervenção foi de 5 anos.	Estudo cruzado	O consumo a longo prazo de uma dieta mediterrânea rica em azeite de oliva extravirgem, se comparado a uma dieta com baixo teor de gordura, foi associado à diminuição da progressão da aterosclerose, conforme demonstrado pela redução do IMT-CC e da altura da placa carotídea. IMT-CC após 5 anos com a MedDiet ($\bar{y}$ 0,027±0,008mm; P<0,001). IMT-CC = A espessura íntima-média de ambas as artérias carótidas comuns (IMT-CC)
Yubero-Serrano <i>et al.</i> 2020 ¹⁷ Espanha	DCC	A população total foi de 805 que foi dividida em dois grupos. O primeiro grupo composto por 418 indivíduos consumiu uma MedDiet com 35% de LIP, 22% MUFA, <50% CHO. O segundo grupo composto por 387 indivíduos consumiu uma LFDiet com 28% LIP, 12% MUFA e >55% CHO. No grupo da dieta mediterrânea, as principais recomendações foram o uso abundante de azeite virgem para cozinhar e temperar (4 colheres de sopa/dia; 10–15 g/colher de sopa). O tempo de intervenção foi de 1 ano.	Estudo cruzado	Pacientes que seguiram a dieta mediterrânea apresentaram maior FMD (3,83%; IC95% 2,91–4,23) em comparação com aqueles na dieta com baixo teor de gordura (1,16%; IC95% 0,80 a 1,98) com uma diferença entre as dietas de 2,63% (IC95% 1,89–3,40; p=0,011), mesmo naqueles pacientes com disfunção endotelial grave. Observamos níveis mais elevados de EPC (diferença entre grupos: 1,64%; IC95% 0,79–2,13; p=0,028) e menores níveis de EMP nos indivíduos que seguiram a MedDiet.

*SCA: Síndrome Coronariana Aguda; DAC: Doença arterial Coronariana; MedDiet: dieta mediterrânea; LFDiet: dieta com baixo teor de gordura; LIP: lipídeo; PNT: proteína; CHO: carboidrato; SFA: ácidos graxos saturados; MUFA: ácido graxo monoinsaturado; PUFA: ácido graxo poliinsaturado; HDL-C: colesterol lipoprotéico de alta densidade; LDL-ox: lipoproteína de baixa densidade oxidada; TG: triglicerídeo; IL-6: interleucina 6; PCR: reação em cadeia da polimerase; T: tirosol; OHT: Hidroxitirosol; MOHT: metil-hidroxitirosol; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; VOO: azeite de oliva virgem; PAS: pressão arterial sistólica; PWV: arterial stiffness assessment by pulse wave velocity; CFR: coronary flow reserve (CFR) evaluation; FMD: *flow-mediated dilation brachial artery*; PBR: *glycocalyx evaluation by measuring perfused boundary region*; PCSK9: pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9; HOMA: Índice de resistência insulínica; IMT-CC: espessura íntima-média de ambas as artérias carótidas comuns; MDVOO: dieta mediterrânea enriquecida com azeite de oliva virgem; Mdnuts: dieta mediterrânea com azeite de oliva enriquecido com nozes; EPC: célula progenitoras endoteliais; EMP: micropartícula endotelial.

Avaliação do risco de viés entre estudos

Os ensaios clínicos randomizados mostraram baixo risco ou algum viés de preocupação para a maioria dos itens, conforme mostrado na Figura 2. Cinco estudos apresentaram baixo risco de viés^{11-13,16,17} enquanto seis artigos apresentaram algumas preocupações quanto ao risco de viés em um ou mais domínios^{7-10,14,15}. No estudo de Alcala-Diaz *et al.*⁷ foi demonstrado um potencial viés para desvio na seleção do resultado relatado. Enquanto nos estudos^{9,14,15} apresentaram um potencial risco de viés na seleção dos resultados relatados em virtude de não informar o protocolo utilizado. Ainda, Fitó *et al.*⁹ apresentou risco de viés no que diz respeito à intervenção dos pacientes e prestadores de serviços, que souberam da intervenção e não foram cegados.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática incluiu onze artigos e teve como objetivo avaliar os efeitos do azeite de oliva da dieta mediterrânea em indivíduos com doenças cardiovasculares submetidos a estudos clínicos randomizados. Devido à heterogeneidade dos dados, esta discussão será dividida em tópicos para uma melhor abordagem do conteúdo.

Figura 2. Resumo do risco de viés: análise dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	OVERALL
Study	Alcala-Diaz J.F (2022)						
	Fitó M. (2008)						
	Fitó M. (2005)						
	Ikonomidis I. (2023)						
	Garcia-Rios A. (2018)						
	Garcia-Rios A. (2018)						
	Widmer, R.J. (2013)						
	Mayer, B. (2001)						
	Barceló, F (2009)						
	Jimenez-Torres J (2021)						
Yubero-Serrano EM (2020)							
Domains:		Judgement					
D1: Bias arising from the randomization process.		Some concerns					
D2: Bias due to deviations from intended intervention.		Low					
D3: Bias due to missing outcome data.							
D4: Bias in measurement of the outcome.							
D5: Bias in selection of the reported result.							

Os benefícios do Azeite de Oliva da dieta mediterrânea na saúde

O padrão alimentar da dieta mediterrânea é caracterizado pelo consumo elevado de frutas, vegetais, cereais integrais, legumes, nozes, azeite de oliva e peixes. Esses alimentos, ricos em antioxidantes, fibras e gorduras saudáveis contribuem para diversos efeitos positivos, como na redução de marcadores inflamatórios, na melhora da

função endotelial, contribuindo para a longevidade e a qualidade de vida¹⁸.

O estudo *Prevención con Dieta Mediterránea*, (PREDIMED)¹⁸, um dos maiores e mais bem conduzidos ensaios clínicos sobre dieta e saúde cardiovascular, é um estudo intervencionista que oferece uma oportunidade de acompanhamento a longo prazo de uma grande coorte observacional de indivíduos de alto risco cardiovascular em um ambiente mediterrâneo. Inicialmente, contou com 7500 participantes adultos e idosos com alto risco cardiovasculares que foram divididos aleatoriamente em três grupos iguais: dieta de estilo mediterrâneo com adição de azeite de oliva virgem; dieta de estilo mediterrâneo com adição de nozes e dieta com baixo teor de gordura.

A intervenção com uma MedDiet na prevenção cardiovascular primária com azeite de oliva extravirgem ou nozes mistas, mostrou uma redução de risco relativo de 30% na ocorrência de um primeiro evento cardiovascular clínico em comparação a um grupo de controle, onde os participantes foram recomendados a seguir uma dieta com baixo teor de gordura^{18,19}. Esse estudo demonstrou que o consumo de azeite de oliva extravirgem, como parte de uma dieta mediterrânea, está associado a uma redução significativa nos eventos cardiovasculares.

A MedDiet representa a exposição alimentar em concordância mais próxima com os critérios de Bradford Hill para uma proteção causal potencial contra doença cardíaca coronária de acordo com uma recente revisão sistemática²⁰.

Uma meta-análise recente mostrou que a adesão à MeDiet foi associada a reduções na mortalidade total e na mortalidade por Doença arterial coronariana²¹.

Nesse contexto, o manejo nutricional pode incluir a personalização da dieta mediterrânea para atender às necessidades individuais dos pacientes, garantindo um consumo adequado de nutrientes essenciais enquanto se mantém o foco em alimentos que promovem a saúde cardiovascular.

Os efeitos do azeite de oliva na alimentação

O azeite de oliva é predominantemente composto por ácidos graxos monoinsaturados, particularmente o ácido oleico, que representa cerca de 70-80% do seu conteúdo lipídico. Além disso, contém uma ampla gama de compostos bioativos, incluindo polifenóis, tocoferóis (vitamina E), carotenoides e fitoesteróis, que são responsáveis por muitos de seus efeitos benéficos à saúde²². Por definição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o azeite de oliva virgem é o produto obtido do fruto da oliveira, somente por processos mecânicos ou outros meios físicos, em condições térmicas, que não produzam alteração do azeite, e que não tenha sido submetido a outros tratamentos além da lavagem, decantação, centrifugação e filtração.

O Azeite refinado é o produto obtido pelo tratamento do bagaço de frutos da oliveira (*Olea europaea* L.) que não possuem qualidade em virtude do ataque de pragas ou danos mecânicos, precisando ser purificado artificialmente pela

refinação. Ademais, por passar pelo processo de refinação, o azeite perde praticamente todos os seus compostos fenólicos que são essenciais para redução de biomarcadores inflamatórios. No estudo de Fitó *et al.*⁸, foi investigado o consumo de azeite de oliva virgem (VOO) e o azeite de oliva refinado, sobretudo, no impacto que o índice de compostos fenólicos de cada um tem na peroxidação lipídica, nos níveis de LDL oxidado no sangue, na interleucina-6 e na proteína C reativa.

Os resultados demonstraram a importância de escolher um azeite de oliva virgem, pois os benefícios dos compostos fenólicos, principalmente dos seus compostos antioxidantes, afetam na diminuição da oxidação do LDL que é um marcador do desenvolvimento de doença cardíaca coronariana, além de também diminuir marcadores, como IL-6 e proteína C reativa.

Impacto do azeite de oliva na função endotelial

A função endotelial refere-se às atividades realizadas pelo endotélio, que é uma fina camada de células que reveste o interior dos vasos sanguíneos que desempenha um papel crucial na regulação do tônus vascular²³. O azeite de oliva tem mostrado melhorar a função endotelial um fator essencial na prevenção da aterosclerose, indicando que o consumo regular de azeite de oliva pode prevenir a disfunção endotelial, reduzindo o risco de desenvolvimento de placas nas artérias²⁴.

Um estudo relevante que investigou os efeitos do azeite de oliva na função endotelial, avaliou o impacto do consumo de azeite de oliva extravirgem em indivíduos com níveis elevados de colesterol²⁵. Os resultados indicaram que o consumo regular de azeite de oliva extravirgem melhorou significativamente a produção de óxido nítrico (NO) endotelial, um marcador importante de função endotelial saudável. Além disso, observou-se uma redução nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas, o que pode estar associada à diminuição no início e na progressão da aterosclerose. Nessa mesma linha, o estudo de Ikonomidis *et al.*¹⁰ analisou a intervenção de uma dieta mediterrânea junto ao consumo de quatro cápsulas por dia contendo extrato de azeite enriquecido com OOHT nos marcadores inflamatórios como LDL oxidado. Os níveis de partículas de LDL (lipoproteína de baixa densidade) séricas e o acúmulo subsequente de LDL nas paredes dos vasos sanguíneos causam disfunção endotelial. Ao final do estudo, foi observado uma diminuição do LDL oxidado e dos triglicerídeos, mostrando uma melhora significativa na função vascular em virtude da diminuição do estresse oxidativo.

Os antioxidantes presentes no azeite de oliva da Mediet têm impacto na função endotelial, pois podem se ligar ao LDL ou preservar outros antioxidantes alimentares na lipoproteína (por exemplo, vitamina E) em um estado não oxidado, aumentando a resistência da lipoproteína contra ataques oxidativos²⁶. Além disso, as pequenas partículas de LDL também são mais aterogênicas²⁷, permanecendo mais

tempo na circulação e sendo mais facilmente oxidadas e, assim, tendem a atravessar a barreira endotelial mais do que as grandes²⁸. Portanto, altas concentrações de pequenas lipoproteínas LDL foram associadas a uma maior incidência de doença cardíaca coronária²⁹.

O estudo de Yubero-Serrano *et al.*¹⁷ teve o objetivo de comparar o efeito de dois padrões alimentares saudáveis (dieta com baixo teor de gordura versus dieta mediterrânea) na função endotelial de indivíduos com DCV, avaliada pela *flow-mediated vasodilation* (FMD) da artéria braquial e explorar os mecanismos biológicos subjacentes envolvidos na modulação da função endotelial, analisando marcadores de reparo e dano endotelial, como as células progenitoras endoteliais (EPCs) e as micropartículas endoteliais (EMPs).

A FMD é um indicador importante de saúde vascular, pois a disfunção endotelial (incapacidade de dilatação adequada) está associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como aterosclerose e doença arterial coronariana. Uma menor dilatação pode indicar danos ou disfunção no endotélio, ou que pode ser um marcador precoce de risco cardiovascular.

Já os EPCs desempenham um papel fundamental na regeneração e reparo do endotélio, a camada interna dos vasos sanguíneos. Eles têm a capacidade de migrar para áreas de lesão vascular, promover a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e contribuir para a manutenção da integridade endotelial, contribuindo para a saúde vascular²⁹. Os EMPs são pequenos fragmentos de

membrana liberados por células endoteliais em resposta a danos ou ativação celular, ou seja, são biomarcadores de lesão endotelial e estão associados a uma variedade de condições patológicas, incluindo particularmente aterosclerose e doenças cardiovasculares¹⁷. Os pacientes que seguiram a MedDiet observamos maior FMD em comparação com a dieta com baixo teor de gordura (diferença de grupo de 2,63%; IC95% 1,89–3,40; p=0,011), maior número de EPCs (diferença de grupo de 1,64%; IC95% 0,79–2,13; p=0,028) e um menor número de EMPs (diferença de grupo de -755 EMPs/yl; IC95%: $-1,010$ a -567 ; p=0,015). Esses resultados indicam que a dieta mediterrânea proporciona um melhor equilíbrio entre dano e reparo do endotélio, podendo ser uma estratégia nutricional superior para melhorar a função endotelial e reduzir o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardíaca coronariana.

Impacto do azeite de oliva na pressão arterial

A ingestão de azeite de oliva é considerada uma marca registrada dos países banhados pelo mar mediterrâneo em virtude da facilidade do seu cultivo na região, o que condiciona uma alta ingestão de ácidos graxos monoinsaturados e menor ingestão de ácidos graxos saturados pelos moradores dessa região. A substituição de ácido graxo saturado por lipídios monoinsaturados está associada a uma considerável redução de doença cardíaca coronária, como a hipertensão³⁰. O estudo de Mayer *et al.*¹⁴

investigou a diminuição da pressão arterial em pacientes hipertensos que seguiram uma dieta mediterrânea e suplementaram com cápsulas contendo um produto da maceração da cebola e do azeite de oliva. Ao final do período de intervenção, foi constatado uma diminuição expressiva da pressão arterial sistólica (PAS de 150,7mmHg para 143,7mmHg; $p=0,014$). Outros estudos, que tiveram a MedDiet suplementada com azeite de oliva extravirgem ou nozes, reduziram a pressão arterial e o risco de hipertensão em indivíduos de alto risco cardiovascular^{18,31}. A PAD diminuiu em mulheres hipertensas após ambas as intervenções da MedDiet^{32,33}. Valores mais baixos de PAD nos dois grupos que promoveram a MedDiet com azeite de oliva extravirgem ou nozes em comparação ao grupo controle também foram observados no acompanhamento de quatro anos do estudo³². Dessa maneira, foi observado que as doenças cardiovasculares podem ser retardadas com a adesão de uma dieta saudável como a mediterrânea e a suplementação de compostos bioativos em virtude de os mesmos aumentarem a longevidade e impactarem em marcadores cardiovasculares.

O papel do azeite de oliva na diminuição de marcadores inflamatórios

Os lipídios monoinsaturados (MUFAs) são encontrados em alimentos como azeite de oliva e exercem efeitos benéficos na redução do estado inflamatório através da modulação das citocinas inflamatórias. A interleucina-6(IL-

6) é uma citocina multifuncional que desempenha a regulação da resposta inflamatória do sistema imunológico e do metabolismo por meio da redução do seu nível no sangue, diminuindo o estado inflamatório do organismo¹¹. Níveis elevados de IL-6 em indivíduos com DCV promove inflamação endotelial, corroborando ao aumento do risco de infarto do miocárdio³⁴. O estudo de Barceló *et al.*¹⁵ é uma ramificação do estudo PREDIMED¹⁸ teve o objetivo de avaliar a composição lipídica e as propriedades da membrana dos eritrócitos e seu impacto em marcadores inflamatórios em indivíduos hipertensos como intervenção de três tipos de dieta: O grupo MedDiet enriquecido com azeite de oliva virgem, o grupo MedDiet com azeite de oliva enriquecido com nozes e, por fim, o grupo Lfdiet, seguindo uma dieta com baixo teor de gordura. Os grupos que seguiram a MedDiet enriquecida com VOO e com nozes tiveram marcadores inflamatórios, como proteína C reativa, IL-6, proteína selectina-E e proteína Selectina-P reduzidos, mas os indivíduos que seguiram a MedDiet enriquecida com VOO tiveram uma redução dos marcadores inflamatórios muito maior, como a PCR de 4mg/L para 2,375mg/L no grupo MedDiet enriquecido com VOO, enquanto o grupo MedDiet enriquecido com nozes a PCR foi de 3,5mg/L para 2,875mg/L. As selectinas têm um papel significativo na patogênese das doenças cardiovasculares, especialmente nas condições associadas à inflamação. Além disso, as selectinas, especialmente a selectina E, estão envolvidas na adesão de leucócitos ao endotélio vascular, um passo inicial

na formação de placas ateroscleróticas³⁵. Esse processo inflamatório promove a progressão da aterosclerose e pode levar a eventos cardiovasculares adversos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Dessa maneira, a adesão de uma dieta mediterrânea, tendo o azeite de oliva virgem como fonte de gordura, é benéfica no que tange à diminuição da inflamação, sobretudo das células endoteliais que estão interligadas no processo de formação das placas ateroscleróticas.

A disfunção endotelial é considerada um estágio inicial da aterosclerose e está fortemente associada a doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. O artigo de Widmer *et al.*¹³ destacava que a disfunção endotelial ocorre devido a uma redução na biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e um aumento no estresse oxidativo e inflamação, que são fatores-chave no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Além disso, ele demonstra que o uso de azeite de oliva rico em polifenóis pode melhorar a função endotelial, sugerindo uma boa estratégia entre as gorduras existentes para preparar as refeições quanto à prevenção de doenças cardiovasculares, principalmente em indivíduos com aterosclerose, doença de base encontrada na amostra do estudo.

Quanto aos resultados, o consumo de azeite resultou em melhorias significativas na função endotelial (medida pelo índice de hiperemia reativa), bem como em uma redução dos parâmetros inflamatórios, como a molécula de adesão intercelular (sICAM) e as contagens de leucócitos,

que são importantes mediadores da inflamação vascular¹³. Essas melhorias podem estar relacionadas à redução na inflamação celular, promovendo uma melhor vasodilatação mediada pelo NO. No artigo em questão, apesar dos resultados do enriquecimento adicional com polifenóis (EGCG) não proporcionarem qualquer benefício adicional acima daqueles atribuíveis apenas ao azeite, o estudo apoia ainda mais o papel do efeito atribuído do azeite de oliva virgem na saúde cardiovascular. Dessa maneira, essas descobertas suportam a ideia de que intervenções dietéticas com azeite de oliva podem retardar a progressão da aterosclerose e melhorar a saúde cardiovascular em pacientes com disfunção endotelial.

Azeite de oliva e genética na DCA e DCC

A nutrigenômica desempenha um papel crucial na promoção da saúde personalizada, especialmente quando combinada com padrões alimentares saudáveis, como a dieta mediterrânea. A interação entre a nutrigenômica e a dieta mediterrânea pode ser explorada para otimizar a saúde individual de maneira mais precisa e eficaz. A interação gene-dieta refere-se ao modo como os genes de um indivíduo podem influenciar a resposta do corpo a diferentes padrões alimentares. Um estudo com o objetivo de investigar se o consumo habitual de uma dieta com baixo teor de gordura (Lfdiet), em comparação com uma dieta mediterrânea enriquecida (MedDiet) com azeite, mostrou que influencia a relação entre polimorfismos do gene CLOCK

(rs1801260, rs3749474 e rs4580704) e parâmetros relacionados ao metabolismo de lipídios e glicose em pacientes com Síndrome Coronariana Crônica e Aguda e síndrome metabólica⁶. Os pesquisadores buscaram entender as interações entre gene e dieta, especialmente no impacto sobre a resistência à insulina e a sensibilidade à insulina após 12 meses de intervenção dietética¹¹. O estudo encontrou uma relação significativa entre o polimorfismo rs1801260 do gene CLOCK e os parâmetros relacionados ao metabolismo da insulina, mas não observou interações significativas com os outros polimorfismos (rs3749474 e rs4580704). Após 12 meses de intervenção, os indivíduos com o genótipo TT apresentaram resultados metabólicos mais favoráveis após seguirem a Lfdiet. Esses indivíduos tiveram menores concentrações de insulina no plasma, menor resistência à insulina (HOMA-IR), maior sensibilidade à insulina (QUICKI), enquanto, após a intervenção da MedDiet, não foram observados de maneira significativa diminuição. No entanto, os Indivíduos que carregavam o alelo C (genótipos TC e CC) tiveram resultados benéficos com a intervenção da MedDiet, menores concentrações de insulina, menor resistência à insulina (HOMA-IR; $p=0,027$) e maior sensibilidade à insulina (QUICKI; $p=0,024$). Outro estudo teve o objetivo de explorar se o consumo de uma MedDiet, em comparação com a Lfdiet, interage com o polimorfismo do gene CETP rs3764261 no metabolismo lipídico, sobretudo, nas concentrações de HDL-C e triglicerídeos no plasma¹². O gene o CETP desempenha um papel importante na modulação do

risco de doenças cardiovasculares, pois a sua principal função é mediar a troca de ésteres de colesterol (moléculas de colesterol esterificadas) do HDL (lipoproteína de alta densidade, conhecida como "bom colesterol") para as lipoproteínas de baixa densidade (LDL, "mau colesterol") e as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL)³⁶. Os resultados encontrados mostraram que os pacientes que eram portadores do alelo T (TT+TG) e que seguiram a dieta mediterrânea apresentaram um aumento significativo nas concentrações de HDL-C no plasma e reduziram de modo significativa os níveis de triglicerídeos, em comparação com aqueles que eram homozigotos para o alelo G (GG). Já no grupo que seguiu a dieta de baixo teor de gordura, não foram encontradas diferenças significativas entre os genótipos (TT+TG versus GG) após 12 meses de tratamento. Esses dados sugerem que a dieta mediterrânea pode desempenhar um papel importante na modificação do metabolismo lipídico por meio de interações gene-dieta em pacientes com doenças coronarianas, indicando a necessidade de uma abordagem personalizada na dieta para esses pacientes¹². Os resultados do estudo reforçam a ideia de que um padrão alimentar único pode não ser igualmente benéfico para todos os indivíduos. Isso aponta para a importância da nutrição personalizada, onde dietas podem ser adaptadas de acordo com o perfil genético de cada pessoa para otimizar os resultados metabólicos. Além disso, a resposta ao padrão alimentar não é determinada apenas pela composição da dieta, mas também pela interação complexa entre genes e

ambiente (neste caso, a alimentação). O estudo sugere que a genética pode desempenhar um papel importante na modulação dos efeitos da dieta no metabolismo, especialmente em populações de alto risco, como pacientes com doenças cardiovasculares.

O impacto do azeite de oliva na Doença Arterial Coronariana (DAC)

A Doença Arterial Coronariana (DAC) é uma condição caracterizada pela obstrução das artérias coronárias, que são responsáveis pelo suprimento de sangue ao músculo cardíaco. Essa doença ocorre principalmente devido ao acúmulo de placas de ateroma, formadas por depósitos de gordura, colesterol e outras substâncias na parede arterial, o que leva ao estreitamento e endurecimento das artérias³⁷. Como resultado, a circulação sanguínea é comprometida, podendo causar sintomas como angina (dor no peito) e, em casos mais graves, desencadear eventos cardíacos agudos, como o infarto do miocárdio³⁶. O estudo de Jimenez-Torres *et al.*¹⁶ é uma análise de um dos desfechos secundários do estudo CORDIOPREV (*Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention*)³⁸, que é um ensaio clínico randomizado de prevenção secundária em pacientes com doença cardíaca coronária (DAC). O artigo de Jimenez-Torres *et al.*¹⁶ focou na análise da espessura íntima-média das artérias carótidas (IMT-CC) e das características das placas carotídeas, como altura e número. A espessura íntima-média é um marcador validado de aterosclerose subclínica e de

risco cardiovascular, sendo um forte preditor de novo infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral^{39,40,41}. Os resultados do artigo concluem que o azeite de oliva inserido na dieta mediterrânea é capaz de ajudar na diminuir a progressão da aterosclerose, como indicado pela redução da IMT-CC e da altura das placas carotídeas¹⁶. Assim, essa dieta pode ser considerada uma intervenção eficaz na prevenção secundária de doenças cardiovasculares, promovendo benefícios para pacientes com DAC estabelecida.

O baixo número de estudos incluídos na presente revisão sistemática é um fator limitador; além disso, a heterogeneidade dos estudos encontrados impossibilitou a realização de um metanálise na presente revisão sistemática. Outro fator limitador foi a complexidade das interações entre gene e dieta que demonstraram não ser totalmente compreendidos^{11,12}. Ademais, a ausência de um grupo controle no estudo¹³ que uso de azeite de oliva sozinho como controle, impediu uma comparação com uma dieta sem a adição de azeite de oliva. Por fim, entre os estudos selecionados, quatro estudos clínicos randomizados tinham limitações de tamanho de amostra^{8,9,14,15}.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos pelos estudos incluídos na presente revisão sistemática mostraram evidências de que o uso de azeite de oliva inserido na dieta mediterrânea contribui beneficamente nos indivíduos com doenças cardiovasculares. Os efeitos do azeite de oliva da dieta

mediterrânea em indivíduos com doenças cardiovasculares demonstram-se amplamente benéficos.

Incorporar esse alimento na alimentação diária contribui significativamente para a melhora dos perfis lipídicos, redução da inflamação e do estresse oxidativo, além de promover a saúde endotelial. Tais benefícios se traduzem em uma menor incidência de eventos cardiovasculares adversos, como infartos e acidentes vasculares cerebrais, reforçando o papel do azeite de oliva como um aliado essencial na gestão e prevenção de doenças cardiovasculares.

Assim, adotar o azeite de oliva como parte de uma dieta equilibrada e rica em alimentos frescos e naturais, como a dieta mediterrânea, pode ser uma estratégia eficaz para a promoção da saúde do coração em indivíduos que já enfrentam desafios cardiovasculares. Entretanto, devido ao estado preliminar das evidências atuais.

Ainda são necessários mais estudos com populações e tempo de seguimento maiores para uma avaliação mais abrangente de sua eficácia com doenças cardiovasculares para ainda estimar a dosagem e tempo de uso do azeite de oliva extravirgem.

REFERÊNCIAS

1. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcala-Diaz JF, Perez-Caballero AI, Gomez-Delgado F, *et al.* CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients. *Am Heart J* 2016;177:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.04.011>

2. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, *et al.* American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation* 2024;149:e347-913.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001209>
3. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-96. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673>
4. Kris-Etherton PM, Hu FB, Ros E, Sabaté J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *J Nutr* 2008;138:1746S-51.
<https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1746S>
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Declaración Rev Panam Salud Publica* 2022;46:e112. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>
6. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
7. Alcala-Diaz JF, Arenas-de Larriva AP, Torres-Peña JD, Rodriguez-Cantalejo F, Rangel-Zuñiga OA, Yubero-Serrano EM, *et al.* A Gene Variation at the ZPR1 Locus (rs964184) Interacts with the Type of Diet to Modulate Postprandial Triglycerides in Patients With Coronary Artery Disease: From the Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention Study. *Front Nutr* 2022;9:885256.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.885256>
8. Fitó M, Cladellas M, de la Torre R, Martí J, Muñoz D, Schröder H, *et al.* Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients: a randomized, crossover, controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:570-4. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602724>
9. Fitó M, Cladellas M, de la Torre R, Martí J, Alcántara M, Pujadas-Bastardes M, *et al.* Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 2005;181:149-58.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.036>
10. Ikonomidis I, Katogiannis K, Chania C, Iakovis N, Tsoumani M, Christodoulou A, *et al.* Association of hydroxytyrosol enriched olive oil with vascular function in chronic coronary disease. *Eur J Clin Invest* 2023;53:e13983. <https://doi.org/10.1111/eci.13983>
11. Garcia-Rios A, Gomez-Delgado FJ, Garaulet M, Alcala-Diaz JF, Delgado-Lista FJ, Marin C, *et al.* Beneficial effect of CLOCK gene polymorphism rs1801260 in combination with low-fat diet on insulin metabolism in the patients with metabolic syndrome. *Chronobiol Int* 2014;31:401-8. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.864300>
12. Garcia-Rios A, Alcala-Diaz JF, Gomez-Delgado F, Delgado-Lista J, Marin C, Leon-Acuña A, *et al.* Beneficial effect of CETP gene

- polymorphism in combination with a Mediterranean diet influencing lipid metabolism in metabolic syndrome patients: CORDIOPREV study. Clin Nutr 2018;37:229-34. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.011>
13. Widmer RJ, Freund MA, Flammer AJ, Sexton J, Lennon R, Romani A, *et al.* Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis. Eur J Nutr 2013;52:1223-31. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0433-2>
14. Mayer B, Kalus U, Grigorov A, Pindur G, Jung F, Radtke H, *et al.* Effects of an onion-olive oil maceration product containing essential ingredients of the Mediterranean diet on blood pressure and blood fluidity. Arzneimittelforschung 2001;51:104-11. <https://doi.org/doi.org/10.1055/s-0031-1300011>
15. Barceló F, Perona JS, Prades J, Funari SS, Gomez-Gracia E, Conde M, *et al.* Mediterranean-style diet effect on the structural properties of the erythrocyte cell membrane of hypertensive patients: the Prevencion con Dieta Mediterranea Study. Hypertension 2009;54:1143-50. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137471>
16. Jimenez-Torres J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Gutierrez-Mariscal FM, Leon-Acuña A, Gómez-Luna P, *et al.* Mediterranean Diet Reduces Atherosclerosis Progression in Coronary Heart Disease: An Analysis of the CORDIOPREV Randomized Controlled Trial. Stroke 2021;52:3440-9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033214>
17. Yubero-Serrano EM, Fernandez-Gandara C, Garcia-Rios A, Rangel-Zuñiga OA, Gutierrez-Mariscal FM, Torres-Peña JD, *et al.* Mediterranean diet and endothelial function in patients with coronary heart disease: An analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial. PLoS Med 2020;17:e1003282. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003282>
18. Martínez-González MÁ, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, *et al.* PREDIMED Study Investigators. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. Int J Epidemiol 2012;41:377-85. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq250>
19. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, *et al.* Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med 2018;378:e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
20. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 2009;169:659-69. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.38>
21. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010;92:1189-96. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673>
22. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-

- analysis. *Public Health Nutr* 2015;18:1292-9. <https://doi.org/10.1017/S1368980014001542>
23. Romani A, Ieri F, Urciuoli S, Noce A, Marrone G, Nediani C, *et al*. Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea europaea* L. *Nutrients* 2019;11:1776. <https://doi.org/10.3390/nu11081776>
24. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118:620-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
25. Farràs M, Canyelles M, Fitó M, Escolà-Gil JC. Effects of Virgin Olive Oil and Phenol-Enriched Virgin Olive Oils on Lipoprotein Atherogenicity. *Nutrients* 2020;12:601. <https://doi.org/10.3390/nu12030601>
26. Gimeno E, Fitó M, Lamuela-Raventós RM, Castellote AI, Covas M, Farré M, *et al*. Effect of ingestion of virgin olive oil on human low-density lipoprotein composition. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:114-20. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601291>
27. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III2-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131511.50734.44>
28. Kwiterovich PO Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002;90:30i-47. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02935-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02935-6)
29. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, *et al*. Small dense lowdensity lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1069-77. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303284>
30. Qiu Y, Zhang C, Zhang G, Tao J. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Aging Med* 2018;1:204-8. <https://doi.org/10.1002/agm2.12041>
31. Zamora-Zamora F, Martínez-Galiano JM, Gaforio JJ, Delgado-Rodríguez M. Effects of olive oil on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Grasas Aceites* 2018;69:e272. <https://doi.org/10.3989/gya.0105181>
32. Domenech M, Roman P, Lapetra J, Garcia de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, *et al*. Mediterranean Diet Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Blood Glucose, and Lipids: One-Year Randomized, Clinical Trial Hypert 2014;64:69-76. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03353>
33. Storniolo CE, Casillas R, Bulló M, Castañer O, Ros E, Sáez GT, *et al*. A Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil or nuts improves endothelial markers involved in blood pressure control in hypertensive women. *Eur J Nutr* 2017;56:89-97. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1060-5>
34. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, *et al*. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013;11:207. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-207>

35. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, Gorman Dn, *et al.* Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012;379:1205-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61931-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61931-4)
36. Riolo R, De Rosa R, Simonetta I, Tuttolomondo A. Olive Oil in the Mediterranean Diet and Its Biochemical and Molecular Effects on Cardiovascular Health through an Analysis of Genetics and Epigenetics. *Int J Mol Sci* 2022;23:16002. <https://doi.org/10.3390/ijms232416002>
37. Taheri H, Filion KB, Windle SB, Reynier P, Eisenberg MJ. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology* 2020;145:236-50. <https://doi.org/10.1159/000505365>
38. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de prevenção cardiovascular (internet). 2020. <https://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-prevencao-cardiovascular-portugues.pdf>
39. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcala-Diaz JF, Perez-Caballero AI, Gomez-Delgado F, *et al.* CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients. *Am Heart J* 2016;177:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.04.011>
40. Lin HF, Huang LC, Chen CH, Hsu CY, Lin RT, Juo SH. Age and sex differences in the effect of parental stroke on the progression of carotid intimamedia thickness. *Atherosclerosis* 2015;241:229-33. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.025>
41. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, *et al.* PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379:2053-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60441-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60441-3)