

Interação entre antioxidantes naturais e espécies reativas do oxigênio nas doenças cardiovasculares: perspectivas para a contribuição do alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.)

Interaction between natural antioxidants and reactive oxygen species in cardiovascular diseases: perspectives to rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) contribution

ABSTRACT

AFONSO, M. S.; SANT'ANA, L. S.; MANCINI-FILHO, J. Interaction between natural antioxidants and reactive oxygen species in cardiovascular diseases: perspectives to rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) contribution. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 35, n. 1, p. 129-148, abr. 2010.

*The association between high levels of LDL cholesterol and oxidative stress is the onset of the atherosclerotic process. Oxidative stress, verified by the significant increase in the concentration of reactive oxygen species, causes damage to the endothelial wall and leads to LDL oxidation, which in turn will be deposited as fatty cells leading to the obstruction of vessels and arteries. In vascular cells a lot of enzymes have been described as potential sources of ROS; however, enzymatic and non enzymatic mechanisms protect the organism against such species. Among non enzymatic antioxidants there are substances derived from foods such as vitamins and phenolic compounds, which have been receiving increasing attention due to their chemopreventive function against oxidative damages. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) belongs to the Labiatae family, the antioxidant properties of which have been attributed to a variety of phenolic compounds capable of reacting with free radicals and quench ROS. Studies have revealed that rosemary could be an important compound in antiglycative therapy, helping in the prevention and treatment of chronic-degenerative diseases, reinforcing the need of new researches to elucidate its antioxidant contribution in vivo.*

Keywords: Cardiovascular disease. Oxidative stress. Natural antioxidants. Phenolic compounds.

MILESSA DA SILVA AFONSO¹; LÉA SÍLVIA SANT'ANA²; JORGE MANCINI-FILHO¹

¹Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental – FCF/USP

²Departamento de Gestão e Tecnologia Agroindustrial – FCA/UNESP

Endereço para correspondência:

Milessa da Silva Afonso
Av. Prof. Lineu Prestes, 580
Butantã – São Paulo/SP
CEP 05508-000
e-mail: milessa_afonso@yahoo.com.br

Auxílio financeiro:

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).
Processo: 08/51333-1

RESUMEN

*La asociación entre niveles elevados de colesterol LDL y el estrés oxidativo compone el inicio del proceso arteriosclerótico y contribuye para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El estrés oxidativo, determinado por el aumento significativo de la concentración de especies reactivas del oxígeno (EROS), produce daños en la pared endotelial y oxidación de las LDL que serán depositadas como células grasas provocando la obstrucción de vasos y arterias. En las células vasculares muchas enzimas han sido descritas como fuentes potenciales de EROS, pero mecanismos enzimáticos y no enzimáticos protegen el organismo contra esas especies reactivas. Entre los antioxidantes no enzimáticos hay sustancias derivadas de los alimentos como las vitaminas y los compuestos fenólicos, los cuales han recibido una gran atención debido a sus propiedades quimiopreventivas contra el daño oxidativo. El romero (*Rosmarinus officinalis* L.) pertenece a la familia Labiatae cuyas propiedades antioxidantes han sido atribuidas a una variedad de compuestos fenólicos capaces de reaccionar con los radicales libres y eliminar las EROS. Estudios han revelado que el romero puede ser un elemento importante en el combate a la oxidación glicativa, auxiliando en la prevención y tratamiento de las enfermedades degenerativas crónicas y reforzando la necesidad de aumentar las investigaciones para dilucidar su contribución antioxidante in vivo.*

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares. Estrés oxidativo. Antioxidantes naturales. Compuestos fenólicos.

RESUMO

*A associação entre níveis elevados de LDL colesterol e o estresse oxidativo constituem o início do processo aterosclerótico e contribuem para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. O estresse oxidativo, verificado pelo aumento significativo da concentração de espécies reativas de oxigênio (EROS), causa danos na parede endotelial e leva à oxidação das partículas de LDL, que por sua vez serão depositadas como células gordurosas levando à obstrução dos vasos e artérias. Nas células vasculares, muitas enzimas têm sido descritas como fontes potenciais de EROS, contudo mecanismos enzimáticos e não-enzimáticos protegem o organismo contra tais espécies reativas. Dentre os antioxidantes não-enzimáticos encontram-se substâncias derivadas de alimentos como vitaminas e compostos fenólicos, os quais têm recebido crescente atenção devido às suas funções quimiopreventivas contra o dano oxidativo. O alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) é um membro da família Labiatae, cujas propriedades antioxidantes têm sido atribuídas a uma variedade de compostos fenólicos capazes de reagir com radicais livres e eliminar as EROS. Estudos relatam que o alecrim pode ser um componente importante na terapia antiglicativa, auxiliando na prevenção e no tratamento de doenças crônico-degenerativas, reforçando a necessidade de novas pesquisas para elucidar sua contribuição antioxidante in vivo.*

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Estresse oxidativo. Antioxidantes naturais. Compostos fenólicos.

PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV), nas últimas décadas, passaram a ser a principal causa de morbimortalidade nos países desenvolvidos e também em segmentos cada vez mais crescentes nos países em desenvolvimento (FALUDI; BERTOLAMI, 2005; REHRAH et al., 2007). As doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente cinquenta por cento das mortes em países ocidentais (ARAÚJO et al., 2005) e, no Brasil, cerca de 300.000 pessoas por ano são vítimas dessas doenças (COSTA; SILVA, 2005).

A transição nutricional no Brasil vem ocorrendo em consequência de mudanças seculares nos padrões nutricionais, tais como aumento no consumo de energia, sal, gorduras totais, ácidos graxos saturados e *trans*, colesterol e açúcares, associadas à modificação da estrutura alimentar, demográfica, socioeconômica, epidemiológica e de estilo de vida das populações (BARBOSA; SALLES-COSTA; SOARES, 2006). Juntas, tais mudanças possibilitaram o aumento na prevalência de dislipidemia, considerada um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e caracterizada pela elevação dos níveis de triacilgliceróis plasmáticos, colesterol total e sua fração LDL-c, associados à diminuição nos valores de HDL-c na população (BRAI; ODETOLA; AGOMO, 2007; BRUCKNER, 2008; ELLINGSEN et al., 2003; KAHN; VALDEZ, 2003; LIMA et al., 2004; REILLY; RADER, 2003; SOARES et al., 2005; YOKOZAWA et al., 2006).

A obesidade abdominal e a inatividade física foram positivamente associadas com o risco do desenvolvimento das DCVs, constituindo fatores de risco significativos, juntamente com os hábitos relacionados ao estilo de vida e à alimentação (MAGALHÃES; CHAGAS; LUZ, 2005; MARTINEZ; NASCIMENTO; MORAES, 2005). A mudança de hábitos alimentares e a prática de atividade física podem melhorar os fatores de risco das DCV sendo, além disso, intervenções de custo moderado, quando comparados aos ascendentes gastos dos tratamentos medicamentosos e aqueles dependentes de alta tecnologia (RIQUE; SOARES; MEIRELLES, 2002).

IMPLICAÇÕES DA LDL OXIDADA NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A inflamação crônica e a lesão oxidativa dos lipídios, nas paredes dos vasos sanguíneos, têm um papel chave no desenvolvimento da aterosclerose, já que a oxidação da LDL-c a transforma numa estrutura reativa potencialmente tóxica para as artérias. De acordo com a hipótese da modificação oxidativa, a LDL oxidada estimula a produção da proteína quimiotática para monócitos (MCP-1), os quais migram para o espaço subendotelial e se diferenciam em macrófagos. Estes possuem receptores que sequestram a LDL modificada, tais como SR-A e CD36, capturando-as de forma desordenada, desencadeando a formação de células espumosas ricas em lipídios (LECUMBERRI et al., 2007; LIBBY, 2002; MATSUURA et al., 2006; SINGH; JIALAL, 2006; VALENZUELA; SANHUEZA; NIETO, 2003). A figura 1 ilustra a hipótese da modificação oxidativa na aterosclerose.

Lumen Arterial

Adaptado de Stocker e Keaney, 2004

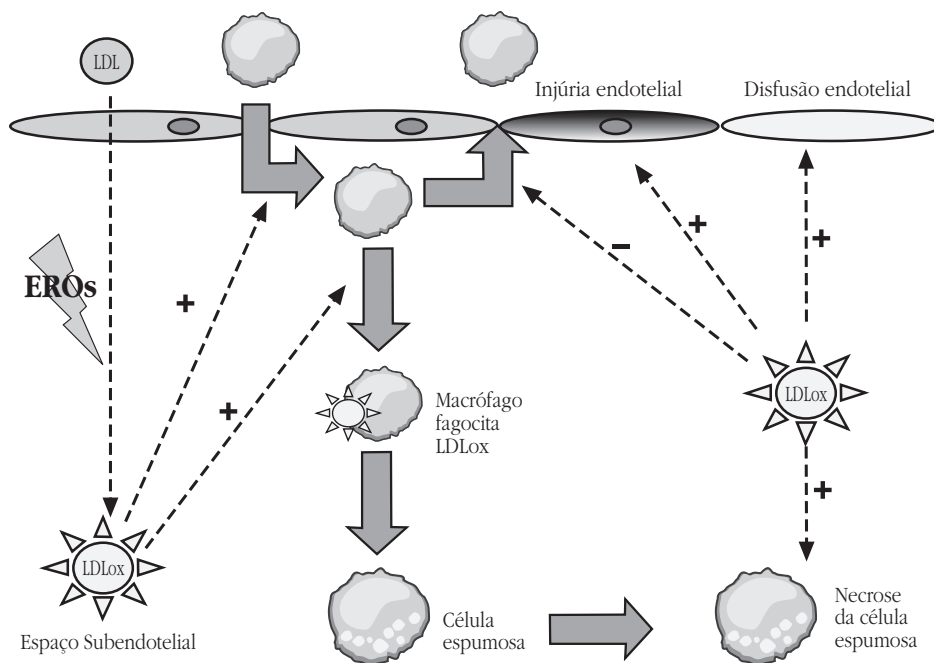


Figura 1 – A LDL oxidada estimula a quimiotaxia de monócitos, impede o egresso de monócitos, favorece a formação de células espumosas e leva à disfunção endotelial e injúria.

Os efeitos da LDL oxidada sobre a parede vascular também incluem o estímulo da produção de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento e o estabelecimento da disfunção endotelial (TIROSH; ARONIS, 2008). Os processos oxidativos também podem levar a danos no DNA da parede vascular (VIBO et al., 2007), desencadeando a apoptose de células endoteliais, macrófagos e células musculares lisas, o que pode favorecer a agregação de plaquetas e monócitos, a ativação de genes pró-inflamatórios e o aumento dos fosfolípidos oxidados capazes de induzir a interação monócito-endotélio (GIOVANNINI et al., 2007).

ESTRESSE OXIDATIVO E ATEROGÊNESE

A formação de espécies reativas do oxigênio (EROs) é uma consequência natural do metabolismo aeróbico e é importante para manter a homeostase de oxigênio nos tecidos (SEIFRIED et al., 2007). Entretanto, um aumento significativo na concentração de espécies reativas de oxigênio favorece o desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes em favor dos primeiros, levando a uma ruptura da sinalização e controle redox e/ou dano molecular (JONES, 2006). Esta condição é conhecida como estresse oxidativo, o

qual está relacionado a diversas patologias, como câncer, *diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial e outras enfermidades crônicas não transmissíveis (SEIFRIED et al., 2007).

Em sistemas biológicos, uma variedade de espécies reativas de oxigênio (EROs), tais como superóxido, alcoxilas, peroxilas, hidroxilas, óxido nítrico, peróxido de hidrogênio, ácido hipocloroso, oxigênio singlet e peroxinitritos, podem ser encontradas (GENESTRA, 2007; HALLIWELL, 2006; HARRISON et al., 2003). Muitas fontes potenciais de EROs enzimáticas nas células vasculares têm sido descritas e, dentre elas, algumas serão discutidas a seguir.

XANTINA OXIDASE (XO)

No contexto cardiovascular, a xantina oxidase está presente no plasma e em células endoteliais, mas não nas células musculares lisas (HARRISON et al., 2003) e atua doando elétrons para o oxigênio molecular, produzindo superóxido e peróxido de hidrogênio. Em coelhos hipercolesterolêmicos, a aterosclerose induzida por dieta foi atribuída ao estresse oxidativo induzido pela XO (OHARA; PETERSON; HARRISON, 1993), uma vez que níveis aumentados de colesterol têm mostrado estimular o deslocamento desta enzima do fígado para a circulação (FORSTERMANN, 2008). Em trabalho realizado em células endoteliais da aorta de bovinos submetidas a estresse por estiramento oscilatório, McNally et al. (2003) observaram aumento na produção de superóxido dependente de xantina, bem como a redução nos níveis e na atividade enzimática da xantina desidrogenase (XDH), resultando em uma razão aumentada de xantina oxidase (XO) e XDH.

NICOTINAMIDA ADENINA DINUCLEOTÍDEO FOSFATO OXIDASE (NADPH OXIDASE)

Esta enzima proporciona o aumento dos níveis de ânions superóxido levando a uma perda de NO, conseqüentemente alterando a vasodilatação e o relaxamento do endotélio e contribuindo para a disfunção endotelial (PAPAHARALAMBUS; GRIENGLING, 2007; SEIFRIED et al., 2007). Além disso, em lesões ateroscleróticas mais avançadas, as espécies reativas de oxigênio derivadas de NAD(P)H oxidase podem exercer um papel crucial na sua progressão, uma vez que os radicais podem contribuir para a oxidação da LDL, a produção local da proteína quimiotática para monócitos (MCP-1), o estímulo das moléculas de adesão, o recrutamento de macrófagos, a disfunção endotelial e o remodelamento da matriz extracelular através da degradação de colágeno, o que favorece uma eventual ruptura da placa (GRIENGLING; SORESCU; USHIO-FUKAI, 2000).

ÓXIDO NÍTRICO SINTASE (NOS)

É uma família de enzimas que catalisa a oxidação da L-arginina a L-citrulina, bem como o óxido nítrico (NO). No contexto cardiovascular, as mais relevantes são NOS

endotelial (eNOS) e NOS induzível (iNOS). A eNOS ativa é um homodímero sendo que cada monômero consiste em uma redutase (contendo sítios de ligação para NADPH, FAD e flavina mononucleotídeo) e um domínio oxigenase, contendo zinco, tetrahydrobiopterina, heme e L-arginina (STOCKER; KEANEY, 2004).

O NO é um potente oxidante produzido tanto pelas células endoteliais quanto por macrófagos e pode exercer efeitos aterogênicos ou protetores, dependendo da sua fonte de produção. Quando sintetizado a partir da eNOS, sua função vasodilatadora oferece proteção contra a hipertensão e a progressão da aterosclerose. Ao contrário, o NO produzido pela via iNOS nos macrófagos contribui para a oxidação da LDL *in vivo* (CHOU et al., 2008; DEANFIELD; HALCOX; RABELINK, 2007; GLASS; WITZTUM, 2001). Além disso, o aumento da produção de EROS nos vasos sanguíneos reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico endotelial (NO) e favorece o desacoplamento da eNOS pela oxidação da tetrahydrobiopterina, podendo induzir a disfunção endotelial (CHEN; PITTMAN; POPEL, 2008; TOUSOULIS et al., 2008).

A hipercolesterolemia induzida pela dieta proporciona a diminuição na atividade da óxido nítrico sintase (NOS) favorecendo as complicações cardiovasculares via redução no relaxamento endotelial (DEVIRIM et al., 2008). Em estudos realizados com coelhos e ratos hipercolesterolêmicos, observou-se que a suplementação oral com L-arginina e a administração de extratos fitoquímicos, respectivamente, possibilitaram a obtenção de valores aumentados de óxido nítrico e reduziram a severidade dos eventos coronarianos (BOUDERBALA et al., 2008; KUMAR; AGARWAL; KUMAR, 2007).

MIELOPEROXIDASE (MPO)

Derivada de leucócitos, esta enzima catalisa reações com peróxido de hidrogênio H_2O_2 para gerar oxidantes citotóxicos mais potentes como o ácido hipocloroso e o radical tiroxil e tem sido apontada como participante central do elo entre inflamação e doença cardiovascular (EISERICH et al., 2002; ROMAN et al., 2007). Na aterosclerose, a MPO está envolvida na oxidação da lipoproteína de baixa densidade e na ativação de metaloproteinases, participando da instabilização e da ruptura da placa, além de interferir na biodisponibilidade do óxido nítrico derivado do endotélio, fatores que alteram o tônus do vaso e certas propriedades anti-inflamatórias (ESPORCATTE et al., 2007). De acordo com Stocker e Keaney (2004), as MPO também tornam a superfície endotelial trombogênica pela expressão de vários fatores protrombóticos e antifibrinolíticos.

LIPOOXIGENASES (LOX)

Estas enzimas catalisam a inserção estereoespecífica do oxigênio molecular nos ácidos graxos polinsaturados (preferencialmente no carbono 5 do ácido araquidônico) para dar origem a uma família complexa de lipídios biologicamente ativos, tais como os leucotrienos (PRASAD et al., 2004). A 5-lipo-oxigenase é responsável pela produção

de leucotrienos e, segundo Whatling, McPheat e Herslöf (2007), variações genéticas na via desta enzima estão associadas com um risco relativo no desenvolvimento de infarto do miocárdio e derrame cerebral. A 15-LOX tem sido associada com a inflamação e aterosclerose, já que citocinas pró-inflamatórias específicas estimulam a expressão desta enzima em macrófagos e sua forma ativa está superexpressa em lesões ateroscleróticas (PIRILLO et al., 2008).

CICLO-OXIGENASES (COX)

O ácido araquidônico também pode ser metabolizado via ciclo-oxigenase formando as prostaglandinas e tromboxanos (SCHNEIDER; BUCAR, 2005). As duas isoformas conhecidas são COX 1 e 2 (também denominadas prostaglandinas H sintases 1 e 2). A expressão da COX 2 é aumentada após exposição a citocinas (processos inflamatórios), enquanto a COX 1 é expressa em muitos tipos celulares (BAI; ZHU, 2008).

A COX-2 tem um papel importante na angiogênese, já que sua expressão pode ser detectada em neovasos e é regulada nas células endoteliais por fatores proangiogênicos tais como os fatores de crescimento vasoendotelial (VEGF) e fibroblástico básico (bFGF) (ALFRANCA et al., 2006). Alguns antioxidantes naturais tais como o açafrão, alho, erva-doce, mostarda e canela têm mostrado uma ação anti-inflamatória inibindo mediadores como NFκB, ciclooxigenase-2 (COX-2), lipoxigenase (LOX) e a iNOS (ASHRAF; HUSSAIN; FAHIMA, 2005; BENGMARK, 2006; MOREIRA; MANCINI-FILHO, 2004).

MECANISMOS ANTIOXIDANTES

Nos seres humanos, a proteção contra o estresse oxidativo é realizada por uma variedade de mecanismos (TOUSOULIS et al., 2008), que incluem enzimas como catalase, glutatona peroxidase e superóxido dismutase (ANILA; VIJAYALAKSHMI, 2003; BOUDERBALA et al., 2008; CHENNI et al., 2007; CHOI; HWANG, 2005), enzimas reparadoras como as DNA glicosilases, bem como antioxidantes hidrossolúveis como o ácido ascórbico (Vitamina C) e lipossolúveis, como o α-tocoferol (Vitamina E) e os carotenoides (HELMERSSON et al., 2009; PRATICÒ, 2005).

SUPERÓXIDO DISMUTASE (SOD)

A superóxido dismutase é a enzima responsável pela catálise através da redução e da oxidação univalente do íon superóxido a peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular. Em humanos existem três formas enzimáticas: uma citoplasmática (cobre zinco SOD), uma mitocondrial (manganês SOD) e uma extracelular (SOD3 - cobre zinco SOD) (WASSMANN; WASSMANN; NICKENIG, 2004). Em ratos Wistar com hipercolesterolemia induzida pela dieta, houve aumento da atividade desta enzima no plasma e no coração após tratamento com antioxidantes naturais (BOUDERBALA et al., 2008; CHOI; HWANG, 2005).

CATALASE (CAT)

A principal função da catalase é promover a decomposição do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio (JEZEK; HLAVATÁ, 2005), protegendo as células no estresse oxidativo, uma vez que o peróxido altera o estado redox da célula reagindo diretamente com resíduos tióis das proteínas redox-sensíveis ou modificando a razão da glutatona reduzida para glutatona oxidada (GSH/GSSG) (ANDERSON et al., 2009). Em trabalho realizado por Silva et al. (2005), animais com ligadura de coronária para mimetizar os efeitos da insuficiência cardíaca, tiveram uma redução de 77% da atividade desta enzima, a qual é especialmente importante nos casos onde a quantidade de glutatona ou a atividade da glutatona peroxidase estão reduzidas, sendo importantes para a resposta adaptativa de células ao estresse oxidativo (WASSMANN; WASSMANN; NICKENIG, 2004).

SISTEMA TIORREDOXINA

Envolve enzimas que catalisam reduções (tiorredoxina e tiorredoxina redutase), utilizando vários substratos tais como peróxido de hidrogênio, ácido desidroascórbico, hidroperóxidos de lipídios, sítio ativo da glutatona peroxidase, peroxirredoxinas, dentre outros e estão presentes em diversos compartimentos celulares como mitocôndria, núcleo e citosol (PARK et al., 2000; WOOD et al., 2003). Por estes motivos, acredita-se que este sistema tenha função primordial na manutenção do estado redox da célula, podendo atuar direta (efeito antioxidante) ou indiretamente (regulação da transdução de sinais) (RIBEIRO et al., 2005) sobre os danos oxidativos.

HEMEOXIGENASE

Existem três isoformas, contudo, a hemeoxigenase 1 está diretamente relacionada aos estímulos de estresse, tais como irradiação ultravioleta, angiotensina II, óxido nítrico, citocinas inflamatórias, choque térmico e o grupamento heme (STOCKER; KEANEY, 2004). O possível mecanismo pelo qual a hemeoxigenase pode proteger as células do estresse oxidativo, inclui a degradação do heme pró-oxidativo a biliverdina, a qual é convertida a bilirrubina, uma molécula com propriedades de sequestro de radicais e que inibe a ação da NADPH oxidase (FORSTERMANN, 2008).

GLUTATIONA PEROXIDASE (GPx)

A função bioquímica da glutatona peroxidase é reduzir os hidroperóxidos lipídicos em seus alcoóis correspondentes, bem como o peróxido de hidrogênio livre em água e glutatona oxidada (GSSG) (WASSMANN; WASSMANN; NICKENIG, 2004). A família GPx possui quatro isoformas e integra o grupo de selenoproteínas, pois contém selênio em seu sítio ativo (VASCONCELOS, 2007). Trabalhos recentes têm mostrado o efeito positivo

de compostos fenólicos sobre a atividade desta enzima em tecidos como fígado, coração, rins (CHENNI et al., 2007) e também em eritrócitos (BOUDERBALA et al., 2008) de animais submetidos a uma dieta hipercolesterolêmica.

PARAOXONASE

A família de enzimas paraoxonase também parece contribuir para a defesa antioxidante e proteção contra doenças coronarianas, pois segundo Durrington, MacKness e MacKness (2001), a paraoxonase 1 (PON1) associada à HDL tem propriedades antioxidantes e protege a LDL dos danos oxidativos. Contudo, fatores como disfunção endotelial e hiperglicemia, podem reduzir a atividade desta enzima. Se a hipótese de que o desequilíbrio entre a formação de radicais livres e a capacidade do endotélio de destruí-las tem um papel importante sobre a função endotelial, este pode ser prevenido por moléculas com capacidade de sequestrar as ERO. Portanto, uma intervenção farmacológica com antioxidantes exógenos deverá proteger o endotélio vascular, principalmente via atividade de sequestro de radicais livres e restaurando a biodisponibilidade de óxido nítrico (PRATICÒ, 2005).

POLIFENOIS E A PREVENÇÃO DE DCV

De maneira geral, os antioxidantes aumentam a resistência da LDL-c à oxidação e vêm sendo associados com a redução de risco para coronariopatias (RIQUE; SOARES; MEIRELLES, 2002). Observou-se em modelos animais que a vitamina E e o probucol preveniram a oxidação de LDL e retardaram o desenvolvimento de placas ateroscleróticas, sugerindo a eficiência de antioxidantes para o tratamento e prevenção da aterosclerose (YOKOZAWA; NAKAGAWA; KITANI, 2002). Em estudo com humanos realizado na Holanda, a suplementação com vitamina E e carotenoides reduziu a oxidação de LDL de modo dose dependente (UPRITCHARD et al., 2003). Yusuf et al. (2000) observaram no Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) que a suplementação com 400UI de vitamina E em pacientes com alto risco cardiovascular não proporcionou proteção contra a mortalidade por doenças cardiovasculares. No estudo Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP), a combinação de 272 UI de α -tocoferol e 500mg de ácido ascórbico diariamente possibilitaram uma redução significativa da espessura da camada íntima-média em homens hipercolesterolêmicos (SALONEN et al., 2003). No Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS), a suplementação diária com 400 e 800UI vitamina E em pacientes com doença arterial coronariana, reduziu a frequência de infartos não-fatais, contudo não exerceu efeito sobre a incidência de mortes cardiovasculares (STEPHENS et al., 1996).

Os resultados controversos encontrados nos estudos alertam para a importância do uso de fontes alimentares destas vitaminas para atingir o perfil antioxidante adequado de forma segura, evitando possíveis danos causados por doses elevadas. Neste contexto,

alimentos naturais e antioxidantes derivados de alimentos como vitaminas e fitoquímicos fenólicos têm recebido crescente atenção (AKKOL et al., 2008; CHENNI et al., 2007; KWON; APOSTOLIDIS; SHETTY, 2008; KWON; VATTEN; SHETTY, 2006; MANCINI-FILHO, 2006; SHAHIDI; ALASALVAR; LIYANA-PATHIRANA, 2007).

Os antioxidantes naturais são compostos de baixo peso molecular capazes de sequestrar diretamente as EROs, e compreendem os tocoferóis, ascorbato, carotenoides, tióis, micronutrientes (como aminoácidos contendo selênio) e polifenóis (SIES; STAHL; SEVANIAN, 2005). As substâncias fenólicas são potentes antioxidantes *in vitro* (GHISELLI et al., 2000) e, como protegem os constituintes lipídicos da oxidação, julga-se que as mesmas tenham um papel importante na prevenção de muitas doenças crônico-degenerativas (KULISIC et al., 2007; SEIFRIED et al., 2007). Esta propriedade também pode ser atribuída à ação anti-inflamatória destas substâncias inibindo tanto a cicloxigenase (COX) como a lipoxigenase (LOX) enzimas já discutidas anteriormente (MOREIRA; MANCINI-FILHO, 2004).

Muitos estudos epidemiológicos têm sugerido a existência de uma correlação entre ingestão de alimentos ricos em polifenóis e a redução de mortalidade por DCV (DIMITRIOS, 2006; FKI; SAHNOUN; SAYADI, 2007; GHISELLI et al., 2000; GIOVANNINI et al., 2007; KAWAI et al., 2008; LAM et al., 2007). Alguns estudos clínicos têm confirmado esta correlação, tal como os estudos conduzidos por Clifton (2004) e Vinson, Proch e Bose (2001) com o extrato da semente de uva em pacientes dislipidêmicos e normais, respectivamente. Nestes trabalhos, os pesquisadores observaram que o extrato foi capaz de melhorar a função endotelial, o grau de dano oxidativo e a dilatação mediada pelo fluxo, bem como reduzir o colesterol plasmático e o LDL-c. Aviram et al. (2004) observaram que o suco de romã foi capaz de diminuir a espessura íntima-média arterial e a pressão arterial sistólica em pacientes com estenose em carótidas. Uma melhora na função endotelial também foi relatada em indivíduos saudáveis que consumiram chocolate amargo (VLACHOPOULOS et al., 2005) e chá preto (DUFFY et al., 2001; HODGSON et al., 2002).

Embora os mecanismos e alvos moleculares envolvidos necessitem de maior investigação (CHEN et al., 2008), postula-se que os compostos fenólicos podem diminuir o risco de DCV pela indução da hipolipidemia por meio da redução de colesterol e triacilglicerol plasmáticos; inibição da agregação plaquetária e promoção do relaxamento endotelial induzido pelo óxido nítrico (NO) (GHISELLI et al., 2000). Além destes fatores, Vinson et al. (1998) também destacam o efeito protetor contra as espécies reativas de oxigênio, enquanto Giovannini et al. (2007) relatam a redução da expressão de moléculas de adesão (VCAM e ICAM), exercendo ação anti-inflamatória e contendo a oxidação da LDL mediada por macrófagos.

ALECRIM COMO FONTE ANTIOXIDANTE

Diversos extratos de ervas, tais como alecrim, coentro, sálvia, tomilho e manjerição têm sido estudados devido ao poder antioxidante, que pode ser atribuído ao seu conteúdo

de compostos fenólicos (MOREIRA; MANCINI-FILHO, 2004). O alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) é um membro da família *Labiatae* e tem sido utilizado por suas propriedades medicinais desde a antiguidade (ANGIONI et al., 2004). Em sistemas lipídicos, esta especiaria é reconhecida como o maior agente antioxidante (PEARSON et al., 1997) e, além disso, seus maiores componentes bioativos têm mostrado possuir atividades antioxidantes (CORONADO et al., 2002; SÁNCHEZ-ESCALANTE et al., 2001; WELLWOOD; COLE, 2004), antimicrobianas (PRASAD; SEENAYYA, 2000), anti-inflamatórias (DEL BAÑO et al., 2003; KUHLMANN; ROHL, 2006; LEE et al., 2008; MINICH et al., 2007; SILVA, 2008), antitumorais e quimiopreventivas (PÉREZ-FONS et al., 2006).

Suas propriedades antioxidantes têm sido atribuídas a uma variedade de isoprenoides quinonas, diterpenos fenólicos como ácido carnósico e carnosol, ácido rosmarínico, além de antioxidantes adicionais incluindo ácidos fenólicos e os flavonoides (DEL BAÑO et al., 2003; PÉREZ-FONS et al., 2006; SEWALT; ROBBINS; GAMBLE, 2005; TRIANTAPHYLLOU; BLEKAS; BOSKOU, 2001) capazes de finalizar as reações de radicais livres e sequestrar as espécies reativas de oxigênio (SÁNCHEZ-ESCALANTE et al., 2001) e, portanto, prevenir a oxidação do colesterol e de ácidos graxos insaturados (VALENZUELA; SANHUEZA; NIETO, 2003). Por isso, o alecrim pode ser benéfico na aterosclerose uma vez que a administração de antioxidantes, aliada à redução dos níveis de LDL plasmáticos e ao aumento na produção de prostaglandinas que inibam a agregação plaquetária, previnem a oxidação da LDL.

Baseados nesta afirmação alguns estudos têm sido conduzidos, porém os resultados são controversos. Um aumento na produção de prostaglandina E2, diminuição de leucotrieno B4 nos leucócitos polimorfonucleares e inibição do sistema complemento, bem como um efeito inibidor direto sobre a agregação plaquetária e a formação de trombos arteriais pelos compostos presentes no alecrim foram relatadas (AL-SEREITIA; ABU-AMERB; SENA, 1999; NAEMURA et al., 2008; YAMAMOTO et al., 2005). A administração do extrato aquoso de alecrim em codornas por três semanas causou significativa redução nos níveis de triacilgliceróis (45,47%), colesterol (29,54 %), LDL-c (76,98%) e VLDL-c (45,47%), bem como aumentou o HDL-c (19,86%) (AL-ATTAR, 2006). Contudo, em estudos com animais de laboratório, Soares et al. (2005) mostraram que a infusão com folhas de alecrim a 0,5% possibilitou aumento dos níveis de LDL em 33,82%. Por isso, apesar da reconhecida capacidade antioxidante, o possível benefício do extrato de alecrim sobre as doenças cardiovasculares precisa ser melhor elucidado, já que diferentes componentes antioxidantes estão presentes nesta especiaria.

Dentre os principais compostos do alecrim, Pearson et al. (1997) destacaram o ácido carnósico, o qual é hidrofóbico e demonstrou capacidade em reduzir a formação de dienos conjugados e a oxidação da LDL. Em trabalho realizado por Wijeratne e Cuppett (2007) observou-se que a suplementação de ácido carnósico e carnosol por 24h em células Caco-2 submetidas a estresse por hidroperóxidos lipídicos foi capaz de aumentar a atividade das enzimas glutatona peroxidase e superóxido dismutase, reduzir o dano de membranas e do DNA e inibir a lipoperoxidação dependendo de suas

concentrações. Embora não foram capazes de inibir ou retardar a fase de propagação nas partículas de LDL após o início da oxidação, Dorman et al. (2003) relataram que os extratos aquosos da família *Lamiaceae*, provavelmente pela quantidade de ácido rosmarínico presente, prolongaram a fase *lag* antes do início da oxidação induzida pelo cobre. Esta também foi a conclusão obtida no trabalho de Kulisic et al. (2007), os quais utilizaram o mesmo modelo e atribuíram o efeito protetor dos extratos aquosos de orégano e tomilho à grande quantidade de polifenóis, dentre eles o ácido rosmarínico e flavonoides como quercetina, eriocitrina, luteolina-7-O-glucosídeo, apigenina-7-O-glucosídeo, luteolina, apigenina.

Em estudo realizado por Chlopcíková et al. (2004), o ácido rosmarínico foi capaz de estabilizar as membranas e o estado energético de cardiomiócitos após preincubação com doxorubicina, um potente agente tóxico. Este ácido também mostrou capacidade em inibir a formação de peroxinitrito e de superóxido em macrófagos, provavelmente pela sua capacidade em inibir a fosforilação do inibidor do fator nuclear kappa B ($\text{I}\kappa\text{B}\alpha$) (QIAO et al., 2005), além de reduzir significativamente a expressão da proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e da proteína inflamatória de macrófagos-1 α (MIP-1 α) induzida por lipopolissacarídeos e inibir a ativação da MAPK e a translocação nuclear do NF- κ B induzida por LPS em células dendríticas provenientes da medula óssea (KIM, 2008). Já no trabalho de Melzig e Henke (2005) foi observada a ação inibitória do ácido rosmarínico sobre a atividade enzimática da trombina, fator importante uma vez que esta se liga ao receptor ativador de protease-1 (PAR-1), o qual está envolvido na inflamação.

Além do extrato aquoso, trabalhos anteriores mostraram a importante capacidade antioxidante das frações de ácidos fenólicos esterificados e não esterificados (livres) em sistemas *in vitro*. Moreira (2003) observou uma capacidade de inibição da co-oxidação beta caroteno/ácido linoleico maior que 90% em uma mistura de especiarias contendo canela, erva-doce e mostarda. Da mesma maneira, Silva (2008) relatou uma expressiva atividade antioxidante dos ácidos fenólicos presentes no alecrim nos métodos β -caroteno/ácido linoleico, varredura do radical DPPH e ORAC (*Oxygen radical absorbance capacity assay*) abrindo a perspectiva de estudos em sistemas biológicos envolvendo situações de estresse.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais têm apontado os compostos fenólicos como uma nova perspectiva para a prevenção e o tratamento de doenças cardiovasculares, *Diabetes Mellitus* e câncer. O alecrim exibe importante capacidade anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, antitumoral e quimiopreventiva, contudo mesmo com o avanço das pesquisas, sua atividade sobre os sistemas biológicos ainda não está clara e necessita de mais estudos para alegação de seus possíveis efeitos funcionais.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- AKKOL, E. K.; GÖGER, F.; KOŞAR, M.; CAN BAŞER, K. H. Phenolic composition and biological activities of *Salvia halophila* and *Salvia virgata* from Turkey. *Food Chem.*, v. 108, n. 3, p. 942-949, 2008.
- AL-ATTAR, A.M. Comparative physiological study on the effect of rosemary, tarragon and bay leaves extract on serum lipid profile of quail, *Coturnix coturnix*. *Saudi J. Biol. Sci.*, v. 13, n. 2, p.91-98, 2006.
- ALFRANCA, A.; IÑIGUEZ, M. A.; FRESNO, M.; REDONDO, J. M. Prostanoid signal transduction and gene expression in the endothelium: Role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Res.*, v. 70, n. 3, p. 446-456, 2006.
- AL-SERETIA, M. R.; ABU-AMERB, K. M.; SENA, P. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. *Indian J. Exp. Biol.*, v. 37, n. 2, p. 124-130, 1999.
- ANDERSON, E. J.; LUSTIG, M. E.; BOYLE, K. E.; WOODLIEF, T. L.; KANE, D. A.; LIN, C. T.; PRICE, J. W. 3RD; KANG, L.; RABINOVITCH, P. S.; SZETO, H. H.; HOUMARD, J. A.; CORTRIGHT, R. N.; WASSERMAN, D. H.; NEUFER, P. D. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J. Clin. Invest.*, v. 119, p. 573-581, 2009.
- ANGIONI, A.; BARRA, A.; CERETI, E.; BARILE, D.; COÏSSON, J. D.; ARLORIO, M.; DESSI, S.; CORONEO, V.; CABRAS, P. Chemical composition, plant genetic differences, antimicrobial and antifungal activity investigation of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* L. *J. Agric. Food Chem.*, v. 52, n. 11, p. 3530-3535, 2004.
- ANILA, L.; VIJAYALAKSHMI, N. R. Antioxidant action of flavonoids from *Mangifera indica* and *Embllica officinalis* in hypercholesterolemic rats. *Food Chem.*, v. 83, n. 4, p. 569-574, 2003.
- ARAÚJO, R. G.; CASELLA FILHO, A.; GALVÃO, T. F. G.; CHAGAS, A. C. P. Dislipidemia, inflamação e aterosclerose. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, v. 15, n. 6, p. 470-476, 2005.
- ASHRAF, M. Z.; HUSSAIN, M. E.; FAHIMA, M. Antiatherosclerotic effects of dietary supplementations of garlic and turmeric. Restoration of endothelial function in rats. *Life Sci.*, v. 77, n. 8, p. 837-857, 2005.
- AVIRAM, M.; ROSENBLAT, M.; GAITINI, D.; NITECKI, S.; HOFFMAN, A.; DORNFELD, L.; VOLKOVA, N.; PRESSER, D.; ATTIAS, J.; LIKER, H.; HAYEK, T. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin. Nutr.*, v. 23, n. 3, p. 423-433, 2004.
- BAI, H. W.; ZHU, B. T. Strong activation of cyclooxygenase I and II catalytic activity by dietary bioflavonoids. *J. Lipid Res.*, v. 49, n. 12, p. 2557-2570, 2008.
- BARBOSA, R. M. S.; SALLES-COSTA, R.; SOARES, E. A. Guias Alimentares para Crianças: aspectos históricos e evoluções. *Rev. Nutr.*, v. 19, n. 2, p. 255-263, 2006.
- BENGMARK, S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFκB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: A shield against acute and chronic diseases. *JPEN.*, v. 30, n. 1, p. 45-51, 2006.
- BOUDERBALA, S.; LAMRI-SENHADJI, M.; PROST, J.; LACAÏLLE-DUBOIS, M. A.; BOUCHENAK, M. Changes in antioxidant defense status in hypercholesterolemic rats treated with *Ajuga iva*. *Phytomedicine*, v. 15, n. 6-7, p. 453-461, 2008.
- BRAI, B. I. C.; ODETOLA, A. A.; AGOMO, P. U. Hypoglycemic and hypocholesterolemic potential of *Persea americana* leaf extracts. *J. Med. Food*, v. 10, n. 2, p. 356-360, 2007.

- BRUCKNER, G. Fatty acids and cardiovascular disease. In: CHOW, C. K. (Ed.). *Fatty acids in food and their health implications*. 3rd ed. New York: CRC Press, 2008. cap. 44. p. 1061-1084.
- CHEN, D.; MILACIC, V.; CHEN, M. S.; WAN, S. B.; LAM, W. H.; HUO, C.; LANDIS-PIWOWAR, K. R.; CUI, Q. C.; WALI, A.; CHAN, T. H.; DOU, Q. P. Tea polyphenols, their biological effects and potential molecular targets. *Histol. Histopatol.*, v. 23, n. 4, p. 487-496, 2008.
- CHEN, K.; PITTMAN, R. N.; POPEL, A. S. Oxidant stress: A major cause of reduced endothelial nitric oxide availability in cardiovascular disease. *Antioxid. Redox Signal.*, v. 10, p. 1185-1198, 2008.
- CHENNI, A.; YAHIA, D. A.; BOUKORTT, F. O.; PROST, J.; LACAILE-DUBOIS, M. A.; BOUCHENAK, M. Effect of aqueous extract of *Ajuga iva* supplementation on plasma lipid profile and tissue antioxidant status in rats fed a high-cholesterol diet. *J. Ethnopharmacol.*, v. 109, n. 2, p. 207-213, 2007.
- CHLOPCÍKOVÁ, S.; PSOTOVÁ, J.; MIKETOVÁ, P.; SOUSEK, J.; LICHNOVSKÝ, V.; SIMÁNEK, V. Chemoprotective effect of plant phenolics against anthracycline-induced toxicity on rat cardiomyocytes. Part II: caffeic, chlorogenic and rosmarinic acids. *Phytother. Res.*, v. 18, n. 5, p. 408-413, 2004.
- CHOI, E. M.; HWANG, J. K. Effect of some medicinal plants on plasma antioxidant system and lipid levels in rats. *Phytother. Res.*, v. 19, n. 5, p. 382-386, 2005.
- CHOU, T. C.; LIN, Y. F.; WU, W. C.; CHU, K. M. Enhanced nitric oxide and cyclic GMP formation plays a role in the anti-platelet activity of simvastatin. *Br. J. Pharmacol.*, v. 153, n. 6, p. 1281-1287, 2008.
- CLIFTON, P. M. Effect of grape seed extract and quercetin on cardiovascular and endothelial parameters in high-risk subjects. *J. Biomed. Biotechnol.*, v. 5, n. 5, p. 272-278, 2004.
- CORONADO, S. A.; TROUT, G.; DUNSHEA, F. R.; SHAN, N. P. Antioxidant effects of rosemary extract and whey powder on the oxidative stability of wiener sausages during 10 months frozen storage. *Meat Sci.*, v. 62, n. 2, p. 217-224, 2002.
- COSTA, R. P.; SILVA, C. C. Doenças cardiovasculares. In: CUPPARI, L. *Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto*. Barueri: Manole, 2005. p. 287-312.
- DEANFIELD, J. E.; HALCOX, J. P.; RABELINK, T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, v. 115, n. 10, p. 1285-1295, 2007.
- DEL BAÑO, M. J.; LORENTE, J.; CASTILLO, J.; BENAVENTE-GARCÍA, O.; DEL RÍO, J. A.; ORTUÑO, A.; QUIRIN, K. W.; GERARD, D. Phenolic diterpenes, flavones and rosmarinic acid distribution during the development of leaves, flowers, stems, and roots of *Rosmarinus officinalis*: antioxidant activity. *J. Agric. Food Chem.*, v. 51, n. 15, p. 4247-4253, 2003.
- DEVIRIM, E.; ERGÜDER, I. B.; OZBEK, H.; DURAK, I. High-cholesterol diet increases xanthine oxidase and decreases nitric oxide synthase activities in erythrocytes from rats. *Nutr. Res.*, v. 28, n. 3, p. 212-215, 2008.
- DIMITRIOS, B. Sources of natural phenolic antioxidants. *Trends Food Sci. Technol.*, v. 17, p. 505-512, 2006.
- DORMAN, H. J. D.; PELTOKETO, A.; HILTUNEN, R.; TIKKANEN, M. J. Characterisation of the antioxidant properties of de-odourised aqueous extracts from selected Lamiaceae herbs. *Food Chem.*, v. 83, n. 2, p. 255-262, 2003.
- DUFFY, S. J.; KEANEY, J. F. JR.; HOLBROOK, M.; GOKCE, N.; SWERDLOFF, P. L.; FREI, B.; VITA, J. A. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*, v. 104, n. 2, p. 151-156, 2001.

- DURRINGTON, P. N.; MACKNESS, B.; MACKNESS, M. I. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 21, n. 4, p. 473-480, 2001.
- EISERICH, J. P.; BALDUS, S.; BRENNAN, M. L.; MA, W.; ZHANG, C.; TOUSSON, A.; CASTRO, L.; LUSIS, A. J.; NAUSEEF, W. M.; WHITE, C. R.; FREEMAN, B. A. Myeloperoxidase, a leukocyte derived vascular NO oxidase. *Science*, v. 296, n. 5577, p. 2391-2394, 2002.
- ELLINGSEN, I.; HJERMANN, I.; ABDELNOOR, M.; HJERKINN, E. M.; TONSTAD, S. Dietary and antismoking advice and ischemic heart disease mortality in men with normal or high fasting triacylglycerol concentrations: a 23-y follow-up study. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, n. 5, p. 935-940, 2003.
- ESPORCATTE, R.; REY, H. C. V.; RANGEL, F. O. D.; ROCHA, R. M.; MENDONÇA FILHO, H. T. F.; DOHMANN, H. F. R.; ALBANESI FILHO, F. M. Valor preditivo da mieloperoxidase na identificação de pacientes de alto risco admitidos por dor torácica aguda. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 89, n. 6, p. 341-347, 2007.
- FALUDI, A. A.; BERTOLAMI, M. C. Estratégia no seguimento a longo prazo de pacientes dislipidêmicos sob tratamento farmacológico. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, v. 15, p. 546-549, 2005.
- FKI, I.; BOUAZIZ, M.; SAHNOUN, Z.; SAYADI, S. Hypocholesterolemic effects of phenolic-rich extracts of Chemlali olive cultivar in rats fed a cholesterol-rich diet. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 13, n. 18, p. 5362-5370, 2005.
- FKI, I.; SAHNOUN, Z.; SAYADI, S. Hypocholesterolemic effects of phenolic extracts and purified hydroxytyrosol recovered from olive mill wastewater in rats fed a cholesterol-rich diet. *J. Agric. Food Chem.*, v. 55, n. 3, p. 624-631, 2007.
- FORSTERMANN, U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, v. 5, n. 6, p. 338-349, 2008.
- GENESTRA, M. Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal.*, v. 19, n. 9, p. 1807-1819, 2007.
- GHISELLI, A.; SERAFINI, M.; NATELLA, F.; SCACCINI, C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic. Biol. Med.*, v. 29, n. 11, p. 1106-1114, 2000.
- GIOVANNINI, C.; SCAZZOCCHIO, B.; VARI, R.; SANTANGELO, C.; D'ARCHIVIO, M.; MASELLA, R. Apoptosis in cancer and atherosclerosis: polyphenol activities. *Ann. Ist. Super Sanita*, v. 43, n. 4, p. 406-416, 2007.
- GLASS, C. K.; WITZTUM, J. L. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*, v. 104, n. 4, p. 503-516, 2001.
- GRIENDLING, K. K.; SORESCU, D.; USHIO-FUKAI, M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ. Res.*, v. 86, n. 5, p. 494-501, 2000.
- HALLIWELL, B. Reactive species and antioxidants: redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.*, v. 141, n. 2, p. 312-322, 2006.
- HARRISON, D.; GRIENDLING, K. K.; LANDMESSER, U.; HORNIG, B.; DREXLER, H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, v. 91, n. 3A, p. 7A-11A, 2003.
- HELMERSSON, J.; ARNLÖV, J.; LARSSON, A.; BASU, S. Low dietary intake of β -carotene, α -tocopherol and ascorbic acid is associated with increased inflammatory and oxidative stress status in a Swedish cohort. *Brit. J. Nutr.*, v. 101, n. 12, p. 1775-1782, 2009.
- HODGSON, J. M.; PUDDEY, I. B.; BURKE, V.; WATTS, G. F.; BEILIN, L. J. Regular ingestion of black tea improves brachial vasodilator function. *Clin. Sci.*, v. 102, n. 2, p. 195-201, 2002.
- JEZEK, P.; HLAVATÁ, L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues and organism. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, v. 37, n. 12, p. 2478-2503, 2005.

- JONES, D. P. Redefining oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.*, v. 8, n. 9-10, p. 1865-1879, 2006.
- KAHN, H. S.; VALDEZ, R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, n. 5, p. 928-934, 2003.
- KAWAI, Y.; NISHIKAWA, T.; SHIBA, Y.; SAITO, S.; MUROTA, K.; SHIBATA, N.; KOBAYASHI, M.; KANAYAMA, M.; UCHIDA, K.; TERAOKA, J. Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries Implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids. *J. Biol. Chem.*, v. 283, n. 14, p. 9424-9434, 2008.
- KIM, H. K.; LEE, J. J.; LEE, J. S.; PARK, Y. M.; YOON, T. R. Rosmarinic acid down-regulates the LPS-induced production of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) via the MAPK pathway in bone-marrow derived dendritic cells. *Cells Mol.*, v. 26, n. 6, p. 583-589, 2008.
- KUHLMANN, A.; ROHL, C. Phenolic antioxidant compounds produced by in vitro cultures of Rosemary (*R. officinalis* L.) and their anti-inflammatory effect on lipopolysaccharide-activated microglia. *Pharm. Biol.*, v. 44, n. 6, p. 401-410, 2006.
- KULISIĆ, T.; KRISKO, A.; DRAGOVIĆ-UZELAC, V.; MILOŠ, M.; PIFAT, G. The effects of essential oils and aqueous tea infusions of oregano (*Origanum vulgare* L. spp. *hirtum*), thyme (*Thymus vulgaris* L.) and wild thyme (*Thymus serpyllum* L.) on the copper-induced oxidation of human low-density lipoproteins. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, v. 58, n. 2, p. 87-93, 2007.
- KUMAR, P.; AGARWAL, J. L.; KUMAR, A. Effect of long term oral administration of L-arginine on experimentally produced myocardial ischemia in rabbits. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, v. 51, n. 2, p. 147-152, 2007.
- KWON, Y. I.; APOSTOLIDIS, E.; SHETTY, K. Inhibitory potential of wine and tea against α -amylase and α -glucosidase for management of hyperglycemia linked to type 2 diabetes. *J. Food Biochem.*, v. 32, n. 1, p. 15-31, 2008.
- KWON, Y. I.; VATTEN, D. A.; SHETTY, K. Evaluation of clonal herbs of Lamiaceae species for management of diabetes and hypertension. *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.*, v. 15, n. 1, p. 107-118, 2006.
- LAM, R. Y.; WOO, A. Y.; LEUNG, P. S.; CHENG, C. H. Antioxidant actions of phenolic compounds found in dietary plants on low-density lipoprotein and erythrocytes in vitro. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 26, n. 3, p. 233-242, 2007.
- LECUMBERRI, E.; GOYA, L.; MATEOS, R.; ALÍA, M.; RAMOS, S.; IZQUIERDO-PULIDO, M.; BRAVO, L. A diet rich in dietary fiber from cocoa improves lipid profile and reduces malondialdehyde in hypercholesterolemic rats. *Nutrition*, v. 23, n. 4, p. 332-341, 2007.
- LEE, H. J.; CHO, H. S.; PARK, E.; KIM, S.; LEE, S. Y.; KIM, C. S.; KIM, D. O. K.; KIM, S. J.; CHUN, H. S. Rosmarinic acid protects human dopaminergic neuronal cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Toxicology*, v. 250, n. 2-3, p. 109-115, 2008.
- LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, v. 420, n. 6917, p. 868-874, 2002.
- LIMA, S. C. V. C.; ARRAIS, R. F.; ALMEIDA, M. G.; SOUZA, Z. M.; PEDROSA, L. F. C. Perfil lipídico e peroxidação de lipídeos no plasma em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *J. Pediatr.*, v. 80, n. 1, p. 23-28, 2004.
- MAGALHÃES, C. C.; CHAGAS, A. C. P.; LUZ, P. L. Hipertrigliceridemia: implicações clínicas e terapêuticas. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, v. 15, n. 6, p. 483-488, 2005.
- MANCINI-FILHO, J. Alimentos funcionais nas doenças cardiovasculares. In: COSTA, N. M. B.; ROSA, C. O. B. *Alimentos funcionais*. Viçosa: Folha de Viçosa, 2006. cap. 5, p. 99-114.

- MARTINEZ, T. L. R.; NASCIMENTO, H. M.; MORAES, C. A. A. Tratamento não-farmacológico das dislipidemias: o que os estudos ensinaram? *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, v. 15, n. 6, p. 489-494, 2005.
- MATSUURA, E.; KOBAYASHI, K.; TABUCHI, M.; LOPEZ, L. R. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog. Lipid Res.*, v. 45, n. 6, p. 466-486, 2006.
- MCNALLY, J. S.; DAVIS, M. E.; GIDDENS, D. P.; SAHA, A.; HWANG, J.; DIKALOV, S.; JO, H.; HARRISON, D. G. Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, v. 285, n. 6, p. H2290-H2297, 2003
- MELZIG, M. F.; HENKE, K. Inhibition of thrombin activity by selected natural products in comparison to neutrophil elastase. *Planta Med.*, v. 71, n. 8, p. 787-789, 2005.
- MINICH, D. M.; BLAND, J. S.; KATKE, J.; DARLAND, G.; HALL, A.; LERMAN, R. H.; LAMB, J.; CARROLL, B.; TRIPP, M. Clinical safety and efficacy of NG440 a novel combination of rho-iso-alpha acids from hops, rosemary, and oleanolic acid for inflammatory condition. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, v. 85, n. 9, p. 872-883, 2007.
- MOREIRA, A. V. B. *Efeito antioxidante dos compostos fenólicos de especiarias sobre os ácidos graxos das séries w3 e w6*. 2003. 153 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- MOREIRA, A. V. B.; MANCINI-FILHO, J. Influência dos compostos fenólicos de especiarias sobre a lipoperoxidação e o perfil lipídico de tecidos de ratos. *Rev. Nutr.*, v. 17, n. 4, p. 411-424, 2004.
- NAEMURA, A.; URA, M.; YAMASHITA, T.; ARAI, R.; YAMAMOTO, J. Long term intake of rosemary and common thyme herbs exhibits experimental thrombosis without prolongation of bleeding time. *Thromb. Res.*, v. 122, n. 4, p. 517-522, 2008.
- OHARA, Y.; PETERSON, T. E.; HARRISON, D. G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J. Clin. Invest.*, v. 91, n. 6, p. 2546-2551, 1993.
- PAPAHARALAMBUS, C. A.; GRIENDLING, K. K. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury. *Trends Cardiovasc. Med.*, v. 17, n. 2, p. 48-54, 2007.
- PARK, S. G.; CHA, M. K.; JEONG, W.; KIM, I. H. Distinct physiological functions of thiol peroxidase isoenzymes in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.*, v. 275, n. 8, p. 5723-5732, 2000.
- PEARSON, D. A.; FRANKEL, E. N.; AESCHBACH, R.; GERMAN, J. B. Inhibition of endothelial cell-mediated oxidation of low-density lipoprotein by rosemary and plant phenolics. *J. Agric. Food Chem.*, v. 45, n. 3, p. 578-582, 1997.
- PÉREZ-FONS, L.; ARANDA, F. J.; GUILLÉN, J.; VILLALÁIN, J.; MICOL, V. Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) diterpenes affect lipid polymorphism and fluidity in phospholipid membranes. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 453, n. 2, p. 224-236, 2006.
- PIRILLO, A.; UBOLDI, P.; BOLEGO, C.; KUHN, H.; CATAPANO, A. L. The 15-lipoxygenase-modified high density lipoproteins 3 fail to inhibit the TNF- α -induced inflammatory response in human endothelial cells. *J. Immunol.*, v. 181, n. 4, p. 2821-2830, 2008.
- PRASAD, M. M.; SEENAYYA, G. Effect of spices on the growth of red halophilic cocci isolated from salted cured fish and solar salt. *Food Res. Intern.*, v. 33, n. 9, p. 793-798, 2000.
- PRASAD, N. S.; RAGHAVENDRA, R.; LOKESH, B. R.; NAIDU, K. A. Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase. Prostaglandins, Leukot. *Essent. Fatty Acids*, v. 70, n. 6, p. 521-528, 2004.
- PRATICÒ, D. Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis*, v. 181, n. 2, p. 215-224, 2005.

- QIAO, S.; LI, W.; TSUBOUCHI, R.; HANEDA, M.; MURAKAMI, K.; TAKEUCHI, F.; NISIMOTO, Y.; YOSHINO, M. Rosmarinic acid inhibits the formation of reactive oxygen and nitrogen species in RAW264.7 macrophages. *Free Radic. Res.*, v. 39, n. 9, p. 995-1003, 2005.
- REHRAH, D.; AHMEDNA, M.; YU, J.; GOKTEPE, I.; HURLEY, S.; HANNER, T.; RAO-PATEL, A. Enhanced cholesterol- and triglyceride lowering effect of West African green tea. *J. Sci. Food Agric.*, v. 87, n. 7, p. 1323-1329, 2007.
- REILLY, M. P.; RADER, D. J. The Metabolic Syndrome: More Than the Sum of Its Parts? *Circulation*, v. 108, n. 13, p. 1546-1551, 2003.
- RIBEIRO, S. M. R.; QUEIROZ, J. H.; PELUZIO, M. C. G.; COSTA, N. M. B.; MATTA, S. L. P.; QUEIROZ, M. E. L. R. A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico. *Biosci. J.*, v. 21, n. 3, p. 133-149, 2005.
- RIQUE, A. B. R.; SOARES, E. A.; MEIRELLES, C. M. Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. *Rev. Bras. Med. Esporte*, v. 8, n. 6, p. 244-254, 2002.
- ROMAN, R. M.; WENDLAND, A. E.; POLANCZYK, C. A. Mieloperoxidase e doença arterial coronariana: da pesquisa à prática clínica. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 91, n. 1, p. e12-e19, 2008.
- SALONEN, R. M.; NYSSÖNEN, K.; KAIKKONEN, J.; PORKKALA-SARATAHO, E.; VOUTILAINEN, S.; RISSANEN, T. H.; TUOMAINEN, T. P.; VALKONEN, V. P.; RISTONMAA, U.; LAKKA, H. M.; VANHARANTA, M.; SALONEN, J. T.; POULSEN, H. E.; ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION IN ATHEROSCLEROSIS PREVENTION STUDY. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: The Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study. *Circulation*, v. 107, n. 7, p. 947-953. 2003.
- SANCHEZ-ESCALANTE, A.; DJENANE, D.; TORRESCANO, G.; BELTRAN, J. A.; RONCALES, P. The effects of ascorbic acid, taurine, carnosine and Rosemary powder on colour and lipid stability of beef patties packaged in modified atmosphere. *Meat Sci.*, v. 58, n. 4, p. 421-429, 2001.
- SCHNEIDER, I.; BUCAR, F. Lipoxygenase inhibitors from natural plant sources. Part 1: medicinal plants with inhibitory activity on arachidonate 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase/cyclooxygenase. *Phytother. Res.*, v. 19, n. 2, p. 81-102, 2005.
- SEIFRIED, H. E.; ANDERSON, D. E.; FISHER, E. I.; MILNER, J. A. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J. Nutr. Biochem.*, v. 18, n. 9, p. 567-579, 2007.
- SEWALT, V.; ROBBINS, K. L.; GAMBLE, W. Lipid-soluble antioxidant components of *Rosmarinus officinalis*. *Lipid Technol.*, v. 17, n. 5, p. 106-111. 2005.
- SHAHIDI, F.; ALASALVAR, C.; LIYANA-PATHIRANA, C. M. Antioxidant Phytochemicals in Hazelnut Kernel (*Corylus avellana* L.) and Hazelnut Byproducts. *J. Agric. Food Chem.*, v. 55, n. 4, p. 1212-1220, 2007.
- SIES, H.; STAHL, W.; SEVANIAN, A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J. Nutr.*, v. 135, n. 5, p. 969-972, 2005.
- SILVA, A. M. O. *Efeito os compostos fenólicos presentes no alecrim (Rosmarinus officinalis L.) sobre as enzimas antioxidantes e os parâmetros bioquímicos de ratos diabéticos*. 2008. 88 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.
- SILVA, F. L.; MAZZOTTI, N. G.; PICORAL, M.; NASCIMENTO, D. M.; MARTINS, M. I. M.; KLEIN, A. B. Infarto do miocárdio experimental e aumento do estresse oxidativo em diafragma de ratos. *J. Bras. Pneumol.*, v. 31, n. 6, p. 506-510, 2005.

- SINGH, U.; JIALAL, I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology*, v. 13, n. 3, p. 129-142, 2006.
- SOARES, D.; MARTHENDAL, G.; ZIMMERMANN, M. C.; ZENI, A. L. B. Estudo dos níveis lipídicos em ratos após tratamento com infusão de algumas plantas medicinais de uso popular. *Rev. Bras. Farm.*, v. 86, n. 2, p. 71-74, 2005.
- STEPHENS, N. G.; PARSONS, A.; SCHOFIELD, P. M.; KELLY, F.; CHEESEMAN, K.; MITCHINSON, M. J. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*, v. 347, n. 9004, p. 781-786, 1996.
- STOCKER, R.; KEANEY JR, J. F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol. Rev.*, v. 84, n. 4, p. 1381-1478, 2004.
- TIROSH, O.; ARONIS, A. Lipid-induced death of macrophages: implication for destabilization of atherosclerotic plaques. In: PACKER, L.; SIES, H. (Ed.). *Oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes, and the metabolic syndrome*. New York: Taylor & Francis Group, 2008. cap. 16, p. 251-260.
- TOUSOULIS, D.; ANDREOU, I.; ANTONIADES, C.; TENTOLOURIS, C.; STEFANADIS, C. Role of inflammation and oxidative stress in endothelial progenitor cell function and mobilization: therapeutic implications for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, v. 201, n. 2, p. 236-247, 2008.
- TRIANAPHYLLOU, K.; BLEKAS, G.; BOSKOU, D. Antioxidative properties of water extracts obtained from herbs of the species *Lamiaceae*. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, v. 52, n. 4, p. 313-317, 2001.
- UPRITCHARD, J. E.; SCHUURMAN, C. R.; WIERSMA, A.; TIJBURG, L. B.; COOLEN, S. A.; RIJKEN, P. J.; WISEMAN, S. A. Spread supplemented with moderate doses of vitamin E and carotenoids reduces lipid peroxidation in healthy, nonsmoking adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, n. 5, p. 985-992, 2003.
- VALENZUELA, A.; SANHUEZA, J.; NIETO, S. Cholesterol oxidation: health hazard and the role of antioxidants in prevention. *Biol. Res.*, v. 36, n. 3-4, p. 291-302, 2003.
- VASCONCELOS, S. M. L.; GOULART, M. O. F.; MOURA, J. B. F.; MANFREDINI, V.; BENFATO, M. S.; KUBOTA, L. T. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quim. Nova*, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, 2007.
- VIBO, R.; KÔRV, J.; ROOSE, M.; KAMPUS, P.; MUDA, P.; ZILMER, K.; ZILMER, M. Acute phase proteins and oxidised low-density lipoprotein in association with ischemic stroke subtype, severity and outcome. *Free Radic. Res.*, v. 41, n. 3, p. 282-287, 2007.
- VINSON, J. A.; DABBAEH, Y. A. Tea phenols antioxidant effectiveness of teas, tea components, tea fractions and their binding with lipoproteins. *Nutr. Res.*, v. 18, n. 6, p. 1067-1075, 1998.
- VINSON, J. A.; PROCH, J.; BOSE, P. Mega natural gold grapeseed extract: In vitro antioxidant and in vivo human supplementation studies. *J. Med. Food*, v. 4, n. 1, p. 17-26, 2001.
- VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; ALEXOPOULOS, N.; ECONOMOU, E.; ANDREADOU, I.; STEFANADIS, C. Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals, *Am. J. Hypertens*, v. 18, n. 6, p. 785-791, 2005.
- WASSMANN, S.; WASSMANN, K.; NICKENIG, G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension*, v. 44, n. 4, p. 381-386, 2004.
- WELLWOOD, C. R. L.; COLE, R. A. Relevance of carnolic acid concentrations to the selection of rosemary, *Rosmarinus officinalis* (L.), accessions for optimization of antioxidant yield. *J. Agric. Food Chem.*, v. 52, n. 20, p. 6101-6107, 2004.

WHATLING, C.; MCPHEAT, W.; HERSLÖF, M. The potential link between atherosclerosis and the 5-lipoxygenase pathway: investigational agents with new implications for the cardiovascular field. *Expert Opin. Investig. Drugs*, v. 16, n. 12, p. 1879-1893, 2007.

WIJERATNE, S. S.; CUPPETT, S. L. Potential of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) diterpenes in preventing lipid hydroperoxide-mediated oxidative stress in Caco-2 cells. *J. Agric. Food Chem.*, v. 55, n. 4, p. 1193-1199, 2007.

WOOD, Z. A.; SCHRÖDER, E.; ROBIN HARRIS, J.; POOLE, L. B. Structure, mechanism and regulation of peroxiredoxins. *Trends Biochem. Sci.*, v. 28, n. 1, p. 32-40, 2003.

YAMAMOTO, J.; YAMADA, K.; NAEMURA, A.; YAMASHITA, T.; ARAI, R. Testing various herbs for antithrombotic effect. *Nutrition*, v. 21, n. 5, p. 580-587, 2005.

YOKOZAWA, T.; CHO, E. J.; SASAKI, S.; SATOH, A.; OKAMOTO, T.; SEI, Y. The protective role of chinese prescription Kangen-karyu extract on diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, v. 29, n. 4, p. 760-765, 2006.

YOKOZAWA, T.; NAKAGAWA, T.; KITANI, K. Antioxidative activity of green tea polyphenol in cholesterol-fed rats. *J. Agric. Food Chem.*, v. 50, n. 12, p. 3549-3552, 2002.

YUSUF, S.; DAGENAIS, G.; POGUE, J.; BOSCH J.; SLEIGHT, P. Vitamin E, supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, v. 342, n. 3, p. 154-160, 2000.

Recebido para publicação em 16/03/09.

Aprovado em 19/01/10.