

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE NUTRIÇÃO EMÍLIA DE JESUS FERREIRO
BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

CAROLINE ANTUNES REVELES DE SOUZA E GISELE CARVALHO DE SOUZA

**EFEITOS DO CACAU EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Niterói
2019

CAROLINE ANTUNES REVELES DE SOUZA E GISELE CARVALHO DE SOUZA

**EFEITOS DO CACAU EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de Bacharelado em
Nutrição, como requisito parcial para
conclusão do curso.

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Andréa Cardoso de Matos

Co orientadora:

Prof.^a Dr.^a Grazielle Vilas Bôas Huguenin

Niterói
2019

CAROLINE ANTUNES REVELES DE SOUZA E GISELE CARVALHO DE SOUZA

**EFEITOS DO CACAU EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de Bacharelado em
nutrição, como requisito parcial para
conclusão do curso.

Aprovada em 19 de junho de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Andréa Cardoso de Matos (Orientadora) - UFF

Prof.^a Dr.^a Renata Frauches Medeiros Coimbra - UFF

Dr.^a Sabrina Pereira da Cruz - UFRJ

Niterói
2019

AGRADECIMENTOS

Não podemos começar os nossos agradecimentos sem antes agradecer a Deus, por ter iluminado e guiado os nossos passos até aqui, por ter cuidado de nós quando estávamos longe de casa e por ter dado forças para suportar os momentos difíceis e persistir em busca dos nossos sonhos.

Agradecemos também as nossas famílias, nossas avós e avôs; nossos pais Rosângela e Sérgio; Gilcinea e Manoel; e irmão Leonam, porque tiveram expressiva participação nessa caminhada, com suporte financeiro para uma vida longe de nossas cidades. E, ainda, foram fonte de amor, força, confiança e suporte emocional. Obrigada por acreditarem na gente e por ser fonte de inspiração e de motivação diária para que realizássemos os nossos sonhos. Obrigada por suportar as distâncias e por relevarem os eventos familiares em que não podíamos estar presentes fisicamente, porque vocês sabiam que estávamos construindo o nosso futuro. Esse representa um pequeno agradecimento perto de tudo que vocês já fizeram por nós até hoje. Te amamos.

Não podemos esquecer dos amigos que estavam ao nosso lado e deram forças quando entrar para graduação ainda era só um sonho. Agradecemos a Bheatriz Reveles, Douglas Lima, Laíssa Soares e Matheus Mota por todo carinho, compreensão, apoio e palavras de incentivos antes mesmo de começar essa jornada e durante todo o processo. Ficamos felizes em poder dividir essa conquista com vocês. Também agradecemos a Pedro Gomes, Ana Luiza Spinelli, Bárbara Martins, Gilberto Ceccon e Larissa Feliciano que dividiram os momentos de pré-vestibular e foram essenciais com toda força, amor e motivação que vocês proporcionaram no início e ao longo dessa caminhada. Que a distância não seja capaz de destruir os laços de amor construídos.

Gostaria de citar o nosso agradecimento as amigas que estiveram presentes ao nosso lado diariamente do início ao fim dessa jornada, compartilhando conhecimentos, sendo suporte nas horas ruins, sendo incentivadoras umas das outras e torcendo para que cada uma brilhe e consiga realizar tudo que almeja no caminho que escolheu dentro da nutrição. Vocês foram a nossa família nesses 5 anos. Nosso muito obrigada para Clara Nóvoa, Tuany Ramos, Veronica Aiceles, Márcia Ribeiro e Larissa Fonseca. Vocês são brilhantes e sem o maravilhoso convívio diário teria sido difícil chegar até aqui. Amamos vocês.

É importante agradecer as colegas de profissão que nos inspiram a ser melhor a cada dia, a estudar, ir em busca de conteúdos novos e buscar sempre sua melhor versão para

contribuir na vida do paciente. Não podíamos deixar de agradecer à equipe do Ambulatório Geral de Nutrição do HUAP; Rosane Quaranta Lessa, que é uma profissional extremamente dedicada, compartilha os seus conhecimentos e nos ensinou muito como profissional nutricionista e como ser humano que é. E estendemos as mesmas palavras a Maíra Duque. Obrigada por fazerem parte dessa caminhada, por compartilharem os seus saberes e por ter sido suporte e motivação no final dessa caminhada. Vocês contribuíram muito para as profissionais que vamos ser a partir de agora.

E, por último, não podemos deixar de agradecer as professoras Andréa Matos e Grazielle Huguenin porque aceitaram dividir essa caminhada de construir um trabalho de conclusão de curso com a gente. Obrigada por toda paciência, atenção, disponibilidade, auxílio e por todo conhecimento compartilhado. Esse tempo de convivência foi de grande aprendizado e tenho certeza que vão contribuir para o nosso futuro profissional.

O fim é o começo, ou recomeço, a história é a repetição, ou nova versão, tudo que se move muda, ou reestrutura. Ciclos, fases, páginas, chame como quiser, o importante é viver como é.

Willian Tressma

RESUMO

A hipertensão arterial tem afetado 1,13 bilhões de pessoas no mundo todo e é um dos principais fatores de risco para doença cardiovascular, que tem alta taxa de mortalidade. Nesse estudo foi realizado uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar o efeito do cacau na pressão sistólica e diastólica em pacientes hipertensos. Os estudos foram pesquisados em agosto de 2018 nas bases de dados PubMed, Scopus, Science direct, Lilacs e MedLine. Os critérios de inclusão foram limitados a indivíduos hipertensos, com doenças cardiovasculares, estudos clínicos de intervenção e randomizados; publicados desde o ano 2000 e aos idiomas inglês, espanhol e português. Foram localizados 433 artigos nas buscas, sendo 13 estudos selecionados para análise qualitativa. Os estudos apresentavam amostra de 19 a 122 participantes. As formas de apresentação de cacau foram em barras de chocolate e bebidas à base de cacau em pó. As doses em barra variavam de 6g a 100g/ dia e as doses em pó variavam de 5g a 31g/ dia. O tempo de intervenção variou entre os estudos de 2 a 18 semanas. Os resultados observados foram de redução significativa da pressão arterial, aumento da dilatação mediada pelo fluxo na avaliação da função endotelial e não foram observadas alterações na capacidade antioxidante e anti-inflamatória após intervenção. A conclusão obtida é de que o cacau apresenta efeito redutor na pressão arterial, mas novos estudos ainda precisam ser realizados com indivíduos hipertensos para que seus mecanismos sejam mais bem avaliados e sua eficácia seja comprovada.

Palavras-chave: Cacau. Polifenóis. Hipertensão Arterial. Inflamação.

ABSTRACT

Hypertension has affected 1,13 billion people worldwide and is one of the main risk factors for cardiovascular disease, which has a high mortality rate. The aim of the study was review the effect of cocoa on systolic and diastolic pressure, endothelial function and inflammation in hypertensive patients. We searched PubMed, Scopus, Science Direct, Lilacs and MedLine databases in August 2018. Inclusion criteria were limited to hypertensive individuals, cardiovascular diseases, intervention and randomized clinical studies; published since 2000 and in English, Spanish and Portuguese languages. A total of 433 articles were found in the search, which 13 met the inclusion criteria. The trials had a sample of 19 to 122 participants. The cocoa was offer as chocolate bars and beverage of cocoa. Chocolate bars doses ranged from 6 g to 100 g/ day and cocoa powder doses ranged from 5 g to 31 g/ day. Intervention ranged from 2 to 18 weeks. The results observed revealed a significant blood pressure-reducing effect of cocoa, an increase in flow-mediated dilation in the assessment of endothelial function, and no changes in antioxidant and anti-inflammatory capacity were observed after intervention. The conclusion suggests that cocoa has a blood pressure lowering effect, but new studies are still required with hypertensive individuals so that their mechanisms are better evaluates and their efficacy proven.

Keywords: Cocoa. Chocolate. Polyphenols. Hypertension. Inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de triagem e seleção dos artigos	17
--------------------------------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Gerais dos Ensaio Clínicos incluídos na Revisão	19
Tabela 2 - Risco de viés.....	23
Tabela 3 - Valores dos resultados das intervenções extraídos dos artigos selecionados	24

LISTA DE ABREVIATURAS

HAS	Hipertensão arterial sistêmica
DCV	Doença Cardiovascular
DMF	Dilatação mediada pelo fluxo
eNOS	Óxido-nítrico sintase endotelial
NO	Óxido Nítrico
COX-2	Ciclooxigenase - 2
LPS	Lipopolissacarídeo
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PCR	Proteína c reativa
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
IL-6	Interleucina – 6
IL-12	Interleucina – 12
IL-10	Interleucina – 10
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
MCP-1	Proteína de quimioatração de monócitos
IL-8	Interleucina – 8
ECA	Enzima Conversa de Angiotensina

SUMÁRIO

1	PÁGINA DE TÍTULO	13
2	INTRODUÇÃO	14
3	MÉTODOS	15
4	RESULTADOS	16
5	DISCUSSÃO	25
6	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	30
	ANEXO – NORMAS DA REVISTA	34

(Artigo Científico referente ao Trabalho de Conclusão de Curso)

**EFEITOS DO CACAU EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

**COCOA EFFECTS ON HYPERTENSIVE INDIVIDUALS: A SYSTEMATIC
REVIEW**

MANUSCRITO A SER ENCAMINHADO PARA PUBLICAÇÃO NA BRITISH JOURNAL OF NUTRITION

Caroline Antunes Reveles de Souza^{1*}, Gisele Carvalho de Souza^{1*}, Andréa Cardoso de Matos², Grazielle Vilas Bôas Huguenin²

¹Graduação em Nutrição, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil.

² Departamento de Nutrição e Dietética, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil.

* Os autores contribuíram igualmente para a elaboração do manuscrito.

Título resumido: Efeito do cacau na hipertensão

Palavras-chave: Cacau. Polifenóis. Hipertensão Arterial. Função Endotelial. Inflamação.

1 INTRODUÇÃO

2 A hipertensão arterial (HAS) tem afetado 1,13 bilhões de pessoas no mundo todo e suas
3 complicações provocam 9,4 milhões de mortes a cada ano ^(1, 2). Além disso, é um dos fatores de
4 risco para Doença Cardiovascular (DCV), que foi a doença responsável por mais óbitos no mundo
5 em 2016 ⁽³⁾.

6 Estudos experimentais têm sugerido que os polifenóis, encontrados em grande quantidade no
7 cacau, possuem efeitos protetores contra a DCV e seus fatores de risco. Principalmente a classe dos
8 taninos e flavonoides estão sendo estudadas devido a sua capacidade de redução da pressão arterial,
9 efeitos antioxidantes, anticoagulante e anti-inflamatório, melhora do metabolismo da glicose e perfil
10 lipídico, e efeitos na função endotelial por melhora na Dilatação Mediada pelo Fluxo (DMF) ^(4, 5, 6).

11 A explicação biológica do efeito protetor contra DCV encontra-se no fato de que o cacau é
12 rico em flavonoides monoméricos (epicatequina e catequina) e oligoméricos (procianidinas) que
13 tem ação antioxidante e capacidade de ativar a enzima óxido-nítrico sintase endotelial (eNOS),
14 aumentando a biodisponibilidade de Óxido Nítrico (NO), resultando no relaxamento dos vasos. Os
15 estudos trazem que essa capacidade de vasodilatação a partir do aumento da produção de NO,
16 interfere na redução da resistência vascular periférica e melhora as ações vasculares e metabólicas
17 da insulina, além de atuar na redução da pressão arterial ^(7,8, 9).

18 O cacau também possui efeitos em outro fator de risco da DCV, a inflamação. Sua alta
19 quantidade de polifenóis tem sido associada com a melhora do quadro inflamatório a partir da sua
20 ação antioxidante, modulação da cascata de sinalização, inibição da expressão de genes envolvidos
21 na inflamação, e ainda, a supressão da inflamação crônica ^(6, 10, 11). Os flavonoides têm ação na
22 supressão da expressão da Ciclooxygenase-2 (COX-2), inibem a produção e a expressão de TNF- α ,
23 a partir da modulação do NF-kB, e a produção de citocinas induzidas por Lipopolissacarídeo (LPS),
24 como IL-8. No entanto, a sua capacidade anti-inflamatória ainda não está totalmente elucidada na
25 literatura ^(12, 13, 14, 15).

26 Apesar dos inúmeros estudos sobre o cacau, as respostas sobre os seus efeitos na HAS e
27 suas implicações metabólicas, bem como, a relevância clínica da sua atuação ainda não está
28 devidamente esclarecida. As diferentes abordagens metodológicas utilizadas, o uso de formas e
29 quantidades variadas de cacau nos estudos e a escassez de trabalhos com o enfoque em pacientes
30 hipertensos, e seus efeitos sobre a função endotelial e inflamação podem explicar a falta de
31 consenso sobre o uso do cacau na prática clínica ^(16, 17).

32 Desta forma, o objetivo deste estudo é examinar sistematicamente a literatura e avaliar o
33 efeito da ingestão do cacau no tratamento da pressão arterial, as doses administradas e sua eficácia
34 em indivíduos hipertensos.

35 **MÉTODOS**

36 ***Definição do objeto do estudo/ intervenção***

37 A intervenção baseou-se na busca de estudos que avaliaram, doses diárias ou em um
 38 momento específico, de placebo ou alimentos que continham cacau em sua composição e foi
 39 realizada com indivíduos que apresentavam pressão arterial alta. A HAS é definida quando os
 40 níveis de pressão arterial se encontram iguais ou superiores a 140 mmHg de pressão sistólica e/ou
 41 90 mmHg de pressão diastólica ⁽²⁾. Além disso, atualmente existe uma categoria de indivíduos pré-
 42 hipertensos que apresentam de 120-129 mmHg de pressão sistólica e/ou 80-89 mmHg de pressão
 43 diastólica e possuem risco de progressão para hipertensão ⁽¹⁸⁾.

44 Foi considerado o consumo de cacau na forma de barras de chocolates, cacau em pó e
 45 bebida à base de cacau em pó, sem exposição mínima.

46 ***Busca de estudos e critérios de elegibilidade***

47 A busca foi definida a partir da estratégia PICOS: população, intervenção, comparação,
 48 *outcome* (desfecho), *study desing* (tipo de estudo). Três revisores selecionaram as seguintes
 49 palavras-chaves *blood pressure, high blood pressure, hypertension, theobroma cacao, cocoa, cacao*
 50 e *endothelial* que foram combinadas com os conectores *AND* e *OR*, aplicando os critérios: palavras-
 51 chave mais utilizadas na literatura e ser um descritor da saúde (MeSH e DeCS).

52 A pesquisa foi realizada em agosto de 2018 nas seguintes bases SCIENCE DIRECT,
 53 SCOPUS, PUBMED, LILACS e no MEDLINE e um exemplo de estratégia de busca utilizada foi
 54 “CACAO” or “COCOA” and “HYPERTENSION” and “ENDOTHELIAL”. Os critérios de
 55 inclusão foram limitados a indivíduos hipertensos, com doenças cardiovasculares, estudos clínicos
 56 de intervenção e randomizados; publicados desde o ano 2000 e nos idiomas inglês, espanhol e
 57 português.

58 Foram excluídos os estudos experimentais, estudos observacionais, caso-controle, artigos
 59 de meta-análise, revisão sistemática, carta ao editor, estudos com indivíduos saudáveis e estudos
 60 com outras doenças além da hipertensão e doenças cardiovasculares (doença renal crônica, doenças
 61 neurológicas, síndrome metabólica, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, hepatopatia,
 62 doenças relacionadas a tireoide, câncer, doenças pulmonares, doenças gastrointestinais ou qualquer
 63 outra doença sistêmica severa).

64 ***Desfechos primários e secundários***

65 Os desfechos primários investigados neste estudo foram Pressão arterial sistólica (PAS) e
 66 diastólica (PAD); e os desfechos secundários foram dilatação mediada pelo fluxo (DMF), estresse

67 oxidativo, capacidade antioxidante e os biomarcadores de inflamação IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e
68 PCR.

69 *Extração de dados*

70 A extração de dados dos artigos selecionados ocorreu a partir de uma planilha elaborada
71 no Microsoft Excel, através da ferramenta elaborada por Pereira e Galvão ⁽¹⁹⁾ sobre como elaborar
72 uma revisão sistemática, em que foram extraídos dados dos 13 artigos incluídos no estudo.

73 *Avaliação de risco de vieses*

74 O risco de viés foi avaliado por dois revisores separadamente. As divergências
75 encontradas quanto avaliação dos estudos, foi resolvida por discussão e acordo com um terceiro
76 revisor. Os artigos foram avaliados segundo o risco de viés com base na ferramenta da *Cochrane*
77 *Collaboration* (RoB – Risk of Bias). Os aspectos foram avaliados individualmente, sendo
78 classificado em Baixo risco de viés, Risco de viés Incerto e Alto Risco de Viés. A avaliação global
79 do estudo baseia-se de forma que se um ou mais aspectos forem classificados em risco de viés
80 incerto, o estudo é classificado em risco incerto, o mesmo ocorre na classificação para Alto Risco
81 de viés. O estudo só é classificado em Baixo risco de viés se obtiver essa classificação em todos os
82 aspectos.

83

84 **RESULTADOS**

85 *Busca dos Artigos e Coleta de dados*

86 Neste estudo foram encontrados 433 artigos por meio das estratégias de busca. Após
87 retirada das duplicatas, os artigos passaram por dois processos de avaliação de elegibilidade a partir
88 dos critérios definidos; primeiro foram avaliados por título e resumo, depois foram avaliados pela
89 leitura na íntegra. Restando 13 artigos que foram incluídos na revisão sistemática.

90

91

92

93

94

95

96

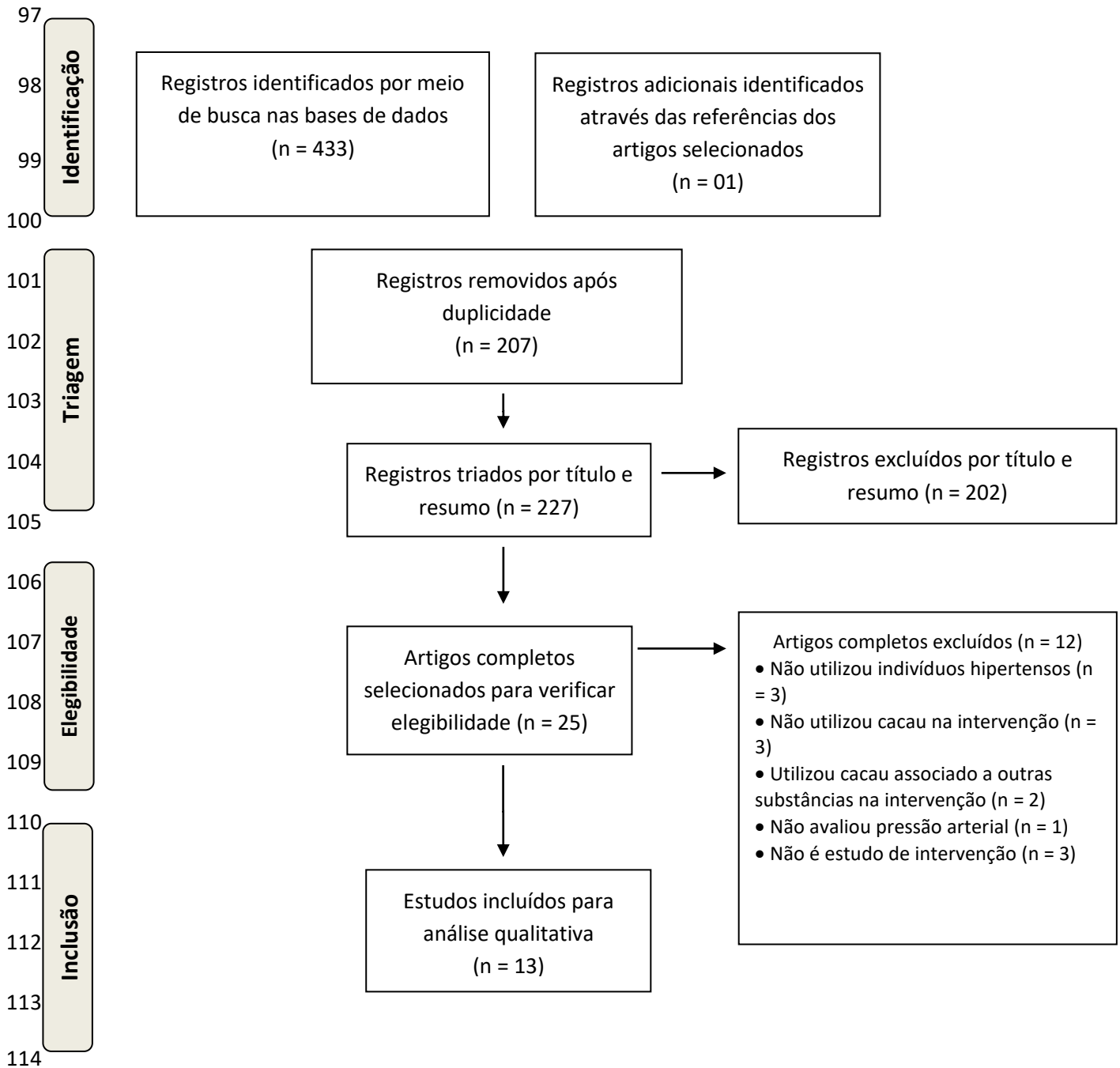


Figura 1. Fluxograma de triagem e seleção dos artigos

Características dos Estudos

Os estudos incluídos na revisão sistemática foram publicados desde o ano de 2005 a 2016 e abrangiam adultos e idosos. Devido ao baixo número de estudos encontrados na busca da literatura, consideramos estudos que utilizaram na intervenção homens e mulheres, mulheres na pós-menopausa, participantes intolerantes à glicose e com diabetes mellitus tipo 1 e 2. Ainda, os estudos avaliaram além de indivíduos hipertensos, indivíduos com normotensão, pré-hipertensão,

123 hipertensão leve e hipertensão estágio 1. As formas de apresentação de cacau foram em barras de
124 chocolate e bebidas à base de cacau em pó. As doses em barra variavam de 6g a 100g/ dia e as
125 doses em pó variavam de 5g a 31g/ dia. O tempo de intervenção variou entre os estudos de 2 a 18
126 semanas. Os estudos apresentavam amostra de 19 a 122 participantes, ou seja, não existia uma
127 regularidade em relação ao tamanho e alguns estudos apresentaram perda significativa de
128 participantes até sua conclusão. Somente alguns estudos utilizaram placebo na intervenção, mesmo
129 assim, tiveram dificuldade para encontrar algo similar aos produtos com cacau. Na tabela 1
130 encontram-se todas as informações relacionadas aos 13 estudos incluídos nessa revisão.

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150 Tabela 1 – Característica gerais dos Ensaio clínicos incluídos na Revisão

<i>Autor /ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Cegamento</i>	<i>N</i>	<i>Características</i>	<i>Média de idade</i>	<i>Proporção de cada sexo</i>	<i>Exposição/Intervenção</i>	<i>Desfecho</i>	<i>Tempo seguimento</i>	<i>Perdas</i>
Grassi, D. <i>et al.</i> , 2008 ⁽⁸⁾	Randomizado	Simple cego	19	Hipertensão estágio 1 e intolerância à glicose	44	H:11 /M:8	100g de chocolate preto / 100g de chocolate branco	Grupo FRDC: ↑ DMF, e após 15 dias ↓ PAS, PAD e MAPA	15 dias	NI
Muniyappa, R <i>et al.</i> , 2008 ⁽⁹⁾	Randomizado, CR, P CTR	Duplo cego	29	Hipertensão estágio 1	21-65	NI	31g de cacau em pó (≈450mg de flavonoides) /31g de Placebo (≈14mg de flavonoides) em 150 ml de água morna 2x ao dia	Não houve alterações significativas da pressão arterial em ambos os grupos	2 semanas	9
Nogueira, L. P. <i>et al.</i> , 2012 ⁽²⁰⁾	Clínico de intervenção	Não cego	28	Hipertensão estágio 1	44	H:10/M:10	50g de chocolate 70% cacau (2135mg de polifenóis)	Leve ↓ na PAS e PAD nas 24h de dia e de noite	4 Semanas	8
Koli, R. <i>et al.</i> , 2015 ⁽²¹⁾	Randomizado, CR, P CTR	Não cego	30	Hipertensão grau leve	45,8	H:19/M:11	49g de chocolate amargo	Não houve alterações significativas da pressão arterial de 24h com intervenção de chocolate amargo. PA ↓ significativamente durante todo estudo.	8 semanas	8
Ried, K. <i>et al.</i> , 2009 ⁽²²⁾	Randomizado, CTR	-	39	Pré-hipertensos	22-73	GC – H:5 / M:5 GI – H:7 / M:4	50g de chocolate 70% de cacau por dia/ extrato de tomate (15 mg de licopeno) / placebo (óleo de soja – 1 cápsula por dia)	Não houve alteração de pressão arterial significativa em ambos os grupos	8 semanas	14

Tabela 1 - Continuação

<i>Autor /ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Cegamento</i>	<i>N</i>	<i>Características</i>	<i>Média de idade</i>	<i>Proporção de cada sexo</i>	<i>Exposição/Intervenção</i>	<i>Desfecho</i>	<i>Tempo seguimento</i>	<i>Perdas</i>
Njike, V. Y. <i>et al.</i> , 2016 ⁽²³⁾	Randomizado, CTR	Duplo cego	122	Hipertensão estágio 1	53,6	H: 59 /M:63	5g de cacau em pó / 10g de cacau em pó/ placebo	Grupo 10g: ↓ PAS e PAD em pacientes em uso de inibidores de ECA. Participantes que usavam β-bloqueadores apresentaram melhora da função endotelial.	8 Semanas	21
Davison, k. <i>et al.</i> , 2010 ⁽¹⁶⁾	Randomizado	Duplo cego	59	Pré-hipertensão, Hipertensão leve e mulheres na pós-menopausa	NI	NI	Bebidas de cacau com 33, 372, 712 ou 1052 mg de flavonoides	Efeito geral: ↓ PAS, PAD e PAM. Grupo 1052 mg: ↓ PAS e PAD	6 semanas	7
Taubert, D. <i>et al.</i> , 2007 ⁽²⁴⁾	Randomizado, CTR	Investigador-cego	44	Pré hipertensão e Hipertensão grau 1	55-75	H:20/M:24	6,3g de chocolate preto (30mg de polifenóis) /dia / 5,6 g de chocolate branco/dia	Grupo chocolate preto: ↓ PAS e PAD; ↑ S-nitrosoglutathione após 12 semanas; 4 indivíduos mudaram de hipertensão estágio 1 para pré-hipertensão	18 semanas	0
Bogaard, B. <i>et al.</i> , 2010 ⁽²⁵⁾	Randomizado, P CTR, CR	Duplo cego	42	Pré-hipertensão, hipertensão estágio 1 e mulheres na pós-menopausa	62	H:32 /M: 10	Placebo / pó de cacau rico em flavonoides com uma dose natural de teobromina (106mg) / pó de cacau rico em flavonoides com dose alta de teobromina (979mg)	PAS central apresentou ↓ e as bebidas com cacau ↑ significativamente a PAS das 24h ambulatoriais comparada ao placebo	3 Semanas	3
Rostami, A. <i>et al.</i> 2015 ⁽²⁶⁾	Randomizado, P CTR	Duplo cego	68	Hipertensão e diabetes mellitus tipo 2	35-70	GCP – H :12/ M:20 GCB – H:12/ M:16	25g de chocolate preto (450mg de flavonoides) /dia / 25g de chocolate branco/dia	Em relação as características iniciais: GCP ↓ significativamente PAS, PAD, hbA1c e PCR. Em relação ao GCB: o GCP mostrou ↓ em PAS e PAD	8 semanas	8

151 Tabela 1 - Continuação

<i>Autor /ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Cegamento</i>	<i>N</i>	<i>Características</i>	<i>Média de idade</i>	<i>Proporção de cada sexo</i>	<i>Exposição/Intervenção</i>	<i>Desfecho</i>	<i>Tempo seguimento</i>	<i>Perdas</i>
Desch, S. <i>et al.</i> , 2010 ⁽²⁷⁾	Randomizado	NI	10 2	Pré hipertensão, hipertensão grau 1 e diabetes mellitus 1 e 2	NI	NI	6 g de chocolate amargo (5mg de epicatequina) / 25 g de chocolate amargo (21mg de epicatequina)	Em ambos os grupos: ↓ significativa na média e na PAS de 24h No grupo 6g: houve significativa ↓ PAD	3 meses	11
Alleyne, T. <i>et al.</i> , 2014 ⁽²⁸⁾	CR	NI	45	Hipertensão leve e normotensos	35-60	NI	5 g de cacau em 125 mL de água / Placebo 1 / Placebo 2	Hipertensão leve: ↓ PAS e PAD Hipertensão: ↓ PAS e PAD Normotenso: não houve alteração	1 semana	9
Grassi, D. <i>et al.</i> , 2005 ⁽²⁹⁾	Randomizado, CR, P CTR	NI	35	Hipertensão essencial e normotensos	HE: 43,65 NT: 33,9	HE - H:10/M:10 NT - H:7/M:8	100g de barra de chocolate preto / 90g de barra de chocolate branco (sem flavonoides)	Comparado ao início do estudo: chocolate preto nos hipertensos ↓ PAS, PAD, MAPA ↑ FMD Para os normotensos, ↑ FMD após chocolate preto	15 dias	NI

N= Número de participantes; *H*= Homem; *M*= Mulher; *CTR*= Controlado; *CR*= Cruzado; *P CTR* = Placebo Controlado; *NI*=Não informado; *GC*=Grupo Controle; *GI*=Grupo Intervenção; *GCP*=Grupo Chocolate Preto; *GCB*=Grupo Chocolate Branco; *HE*=Hipertensão Essencial; *NT*=Normotensos.

152

153

154

155 ***Resultados do Risco de Viés***

156 ***Geração de sequência aleatória***

157 Seis estudos detalharam o método utilizado para randomização^(20,22,23,24,25,27). Outros seis
158 estudos relataram que houve randomização, mas sem detalhar o método^(8,9,15,18,19,20). Um artigo
159 relatou que a randomização foi realizada por um funcionário que não participou da pesquisa, por
160 isso foi classificado em Alto risco de viés⁽¹²⁾.

161 ***Alocação***

162 Oito estudos descreveram ocultação da alocação adequadamente^(8,9,20,23,24,25,26,27). Três
163 estudos não forneceram informações suficientes sobre a ocultação da alocação^(16,28,29). Dois artigos
164 foram classificados com Alto Risco de Viés devido a falta de placebo para o cacau nos grupos
165 controles^(15,16).

166 ***Cegamento***

167 Quatro estudos compararam o grupo cacau não cego com o grupo controle de chocolate
168 branco, sendo classificados como Risco Incerto^(8,24,26,29). Além desses, três estudos não relataram se
169 houve cegamento dos participantes^(27,28,29). Outros dois estudos não realizaram o cegamento dos
170 participantes^(21,22) e apenas um estudo não houve cegamento, devido ao estudo ser clínico de
171 intervenção⁽²⁰⁾.

172 ***Desfecho incompleto***

173 Em dois estudos houve perda de cerca de 30% da amostra^(9,29). Dois artigos relataram
174 informações insuficientes sobre o motivo das perdas^(27,28).

175 ***Relato de desfecho seletivo***

176 Todos os estudos não apresentaram informações suficientes para realizar o julgamento.

177 ***Outras fontes de viés***

178 Consideramos fonte de financiamento como influência para possibilidade de viés. Um
179 artigo teve patrocínio da indústria⁽²⁵⁾.

180 Na tabela 2, é possível encontrar a classificação por domínio de todos os artigos incluídos
181 nessa revisão para o Risco de Viés, de acordo com a avaliação dos autores, a partir da ferramenta da
182 *Cochrane*.

Tabela 2. Risco de viés

Artigos Seleccionados	Geração da sequência aleatória	Ocultação da Alocação	Cegamento dos participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo
Grassi, D. et al 2008 ⁽⁸⁾	Risco incerto	Baixo risco	Risco incerto	Risco incerto	Baixo risco	Risco incerto
Muniyappa, R et al, 2008 ⁽⁹⁾	Risco incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto	Risco incerto
Grassi, D. et al, 2005 ⁽²⁹⁾	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto
Nogueira, L. P. et al, 2012 ⁽²⁰⁾	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Alto risco	Baixo risco	Risco incerto
Koli, R. et al 2015 ⁽²¹⁾	Risco incerto	Alto risco	Alto risco	Risco incerto	Baixo risco	Risco incerto
Ried, k. et al, 2009 ⁽²²⁾	Baixo risco	Alto risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto
Njike, V. Y. et al, 2016 ⁽²³⁾	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto
Davison, k. et al, 2010 ⁽¹⁶⁾	Alto risco	Risco incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto
Taubert, D. et al 2007 ⁽²⁴⁾	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto
Bogaard, B. et al, 2010 ⁽²⁵⁾	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto	Risco incerto	Baixo risco	Risco incerto
Rostami, A. et al 2015 ⁽²⁶⁾	Risco incerto	Baixo risco	Risco incerto	Risco incerto	Baixo risco	Risco incerto
Desch, S. et al, 2010 ⁽²⁷⁾	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto	Baixo risco	Risco incerto	Risco incerto
Alleyne, T. et al, 2014 ⁽²⁸⁾	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto

183

184

185 *Efeitos da intervenção de cacau sobre a hipertensão, resposta endotelial e inflamação*

186 A análise dos 13 artigos revelou, em sua maioria, um resultado significativo na redução
 187 da PAS e PAD do grupo intervenção comparadas as características iniciais do estudo e ao grupo
 188 placebo. Os valores dos resultados extraídos dos artigos seleccionados nessa revisão estão
 189 apresentados na tabela 3.

190

191

192

193

194

195

196 Tabela 3. Valores dos resultados das intervenções extraídos dos artigos selecionados

Autor	Δ Início/Final ou Grupo Intervenção/Grupo Controle PAS (mmHg)	Δ Início/Final ou Grupo Intervenção/Grupo Controle PAD (mmHg)	Valor de p
Grassi <i>et al.</i> , 2005 ⁽²⁹⁾	-11.0 \pm 6.3	-6.2 \pm 4.2	PAS: p < 0.0001 / PAD: p < 0.0001
Grassi <i>et al.</i> , 2008 ⁽⁸⁾	NI	NI	P < 0.05
Taubert <i>et al.</i> , 2007 ⁽²⁴⁾	-2,9 \pm 1,6	-1,9 \pm 1,0	PAS: p < 0,001 / PAD: p < 0,001
Muniyappa <i>et al.</i> , 2008 ⁽⁹⁾	NI	NI	PAS: p = 0,74 / PAD: p = 0,48
Ried <i>et al.</i> , 2009 ⁽²²⁾	NI	NI	PAS – semana 0-12: p = 0,23 / semana 0-24: p = 0,79 PAD – semana 0-12: p = 0,49 / semana 0-24: p = 1,0
Davison <i>et al.</i> , 2010 ⁽¹⁶⁾	1052mg de flavonoides Consultório: -4.1 \pm -12.1 24h: - 3.8 \pm - 5.5	1052mg de flavonoides Consultório: -2.0 \pm -3.2 24h: -2.1 \pm -3.2	1052mg de flavonoides 24h MAP: p < 0,001 PAS: p < 0,02 / PAD: p < 0,04
Bogaard <i>et al.</i> , 2010 ⁽²⁵⁾	24h: + 3,2 \pm 1,1	24h: + 1,3 \pm 0,6	24h PAS: p < 0,01 / PAD: p = 0,04
Nogueira <i>et al.</i> , 2012 ⁽²⁰⁾	NI	NI	24h PAS: p = 0,41 / PAD: p = 0,37
Rostami <i>et al.</i> , 2014 ⁽²⁶⁾	-6.4 \pm 6.25	-5.93 \pm 6.25	PAS: p = 0,001 / PAD: p = 0,001
Koli <i>et al.</i> , 2015 ⁽²¹⁾	-7	-3	p = 0,016
Desch <i>et al.</i> , 2010 ⁽²⁷⁾	NI	NI	6g de chocolate 24h PAS: p = 0,009 / PAD: p = 0,01 25g de chocolate 24h PAS: p = 0,02 / PAD: p = 0,20
Alleyne <i>et al.</i> , 2014 ⁽²⁸⁾	-18	-14	PAS: p = 0,0001 / PAD: p = 0,0001
Njike <i>et al.</i> , 2016 ⁽²³⁾	10g de cacau Consultório: 0.6 \pm 8.5 24h: -1.3 \pm 10.0 5g de cacau Consultório: -0.4 \pm 11.4 24h: -1.1 \pm 6.5	10g de cacau Consultório: 0.1 \pm 5.8 24h: -0.2 \pm 5.7 5g de cacau Consultório: -0.8 \pm 7.0 24h: -0.8 \pm 4.2	10g de cacau Consultório PAS p = 0,1371 / PAD p = 0,1285 24h PAS p = 0,2981 / PAD p = 0,5898 5g de cacau Consultório PAS p = 0,6457 / PAD p = 0,8359 24h PAS p = 0,7779 / PAD p = 0,837

NI = Não Informa.

197 No entanto, Muniyappa *et al.* ⁽⁹⁾ e Ried *et al.* ⁽²²⁾ não apresentaram alterações
198 significativas na pressão arterial nos grupos avaliados. Além disso, um estudo apresentou aumento
199 significativo da pressão arterial sistólica das 24 horas ambulatoriais comparada ao placebo, no
200 entanto a PAS central apresentou redução significativa ⁽²⁵⁾.

201 As doses que foram mais efetivas na redução da PAS e PAD foram 25g e 100g diárias ^{(26,}
202 ²⁹⁾. Sendo que a menor dose tinha em sua composição 450mg de flavonoides. A forma de cacau
203 utilizada foi em chocolate em barra nos dois estudos. As intervenções duraram 8 semanas e 15 dias,
204 respectivamente.

205 Na avaliação da função endotelial, foi utilizado o método DMF em Grassi *et al.* ⁽⁸⁾, Njike
206 *et al.* ⁽²³⁾ e Grassi *et al.* ⁽²⁹⁾, sendo que, somente Njike *et al.* ⁽²³⁾ não foi encontrado resultado
207 significativamente positivo ($p = 0,6920$), ou seja, aumento da DMF após consumo de produtos com
208 cacau. Nesse estudo, foram utilizados dois grupos intervenções, um com 5g de cacau em pó e outro
209 com 10g de cacau em pó, e um grupo placebo. Sendo que, o estudo relata que a dose mais alta de
210 cacau apresentou melhores resultados ⁽²³⁾. O único que avaliou um marcador plasmático de
211 vasodilatação foi o Taubert *et al.* ⁽²⁴⁾, ele utilizou a S-nitrosoglutathione, que apresentou resultado
212 significativamente positivo ($p < 0,001$) ao final do estudo.

213 Muniyappa *et al.* ⁽⁹⁾, Nogueira *et al.* ⁽²⁰⁾, Njike *et al.* ⁽²³⁾, Rostami *et al.* ⁽²⁶⁾, Desch *et al.* ⁽²⁷⁾
214 e Grassi *et al.* ⁽²⁹⁾ avaliaram a capacidade anti-inflamatória do cacau através dos parâmetros
215 bioquímicos PCR, ICAM-1, adipocinas, TNF- α e IL-6. Dentro desses estudos, apenas o Rostami *et*
216 *al.* ⁽²⁶⁾ apresentou resultado significativo ($p = 0,043$) para redução da inflamação avaliada através da
217 redução da PCR.

218 Em relação a capacidade antioxidante do cacau, somente Taubert *et al.* ⁽²⁴⁾ avaliou
219 alterações através do biomarcador 8-isoprostano, que não apresentou alterações ao final da
220 intervenção.

221

222 **DISCUSSÃO**

223 De acordo com a maioria dos estudos, a intervenção de cacau tem efeito significativamente
224 redutor na pressão arterial, os estudos que obtiveram melhores resultados em relação a redução da
225 pressão arterial foram Grassi *et al.* ⁽²⁹⁾ e Rostami *et al.* ⁽²⁶⁾. Eles utilizaram em períodos de 15 dias e
226 8 semanas, respectivamente, barras de chocolate na quantidade de 100g e 25g diárias, sendo que,
227 Rostami *et al.* ⁽²⁶⁾ utilizou chocolate 83% cacau com 450 mg de flavonoides. No entanto, esse efeito
228 redutor do cacau ainda é considerado pequeno e se compara a mudanças no estilo de vida como
229 prática de atividade física ⁽³⁰⁾.

230 Um estudo que pode ser destacado é o de Davison *et al.* ⁽¹⁶⁾, realizado por 6 semanas, em
231 que a dose diária de 1052 mg de flavonoides, na forma de bebida de cacau, apresentou redução
232 significativa da PAS e PAD. Existe na literatura a sugestão de que cerca de 900 mg de flavonoides
233 tenham efeito positivo na pressão arterial ⁽³¹⁾. Esses estudos sugerem que é interessante dimensionar
234 a quantidade de flavonoides do produto utilizado na intervenção, visto que, ele é apontado como
235 principal agente do efeito redutor da pressão arterial presente no cacau.

236 O mecanismo pelo qual o cacau tem ação na PA é explicado através da capacidade dos
237 flavonoides de ativar a enzima eNOS, propiciando vasodilatação estimulada pela produção de NO.
238 Esse relaxamento do músculo liso vascular leva a uma redução da pressão arterial ^(8,9,32). Além
239 disso, o consumo de cacau aumenta a sensibilidade a insulina, que tem ação na produção de NO
240 através da sua via de sinalização celular, modulando a regulação da NO sintase. Outro fator que
241 auxilia nesse mecanismo redutor é a capacidade antioxidante dos flavonoides e a inibição da enzima
242 ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), melhorando dessa forma o estresse oxidativo e,
243 conseqüentemente, favorecendo a produção e a disponibilidade de NO ^(14,33).

244 A partir disso, podemos observar uma limitação dessa revisão que foi a inclusão de estudos
245 que utilizaram na intervenção indivíduos com intolerância à glicose ⁽⁸⁾, Diabetes Mellitus tipo 1 e
246 tipo 2 ^(26,27). Sendo assim, é importante fazer uma ressalva em relação aos resultados encontrados
247 nesses estudos já que eles podem não ter sido tão efetivos por conta do quadro de deficiência e
248 resistência à insulina que existe nesses casos ⁽³⁴⁾.

249 É importante também ressaltar a variabilidade das formas de cacau utilizadas no estudo. A
250 maioria dos estudos avaliados utilizou o cacau na forma de barras de chocolate ricas em cacau ^{(8,20,}
251 ^{21, 22, 24, 26, 27, 29)}, mas também foi utilizado o cacau em pó para o preparo de bebidas ^(9, 16, 23, 25, 28).
252 Isso é importante porque o processamento do cacau pode interferir negativamente na quantidade
253 final de polifenóis, que é a classe apontada como responsável pelos efeitos na oxidação, inflamação
254 e função endotelial. E, dessa forma, afetar os desfechos relacionados a esses aspectos ^(10,35).

255 Na disfunção endotelial ocorre a queda no relaxamento dependente do endotélio devido à
256 baixa biodisponibilidade de NO, aumento dos efeitos vasoconstritores que cursam com aumento da
257 inflamação e lesões vasculares ⁽³⁶⁾. Atualmente, o padrão ouro para avaliação de função endotelial
258 não invasivo é o DMF, que indica a vasodilatação endotelial mediado pelo NO ⁽³⁷⁾. A epicatequina é
259 o principal responsável pela melhora na função endotelial, através do estímulo da síntese de NO ⁽³⁷⁾.
260 Nesta revisão, dois dos três estudos que avaliaram a DMF apresentaram resultados significativos na
261 melhora da função endotelial, eles utilizaram 65,97 mg ($p < 0,0001$) e 110,9 mg ($p < 0,05$) de
262 epicatequina ^(8, 29). O conteúdo de epicatequina em ambos os estudos foi superior ao utilizado por
263 Njike *et al.* ⁽²³⁾ que usou chocolate com 26 mg de epicatequina e bebida de cacau com 19,8 mg e
264 não apresentou resultados significativos ($p = 0,6920$). Esses achados vão de encontro a sugestão

265 dada pelo estudo de Vlachojannis *et al.* ⁽³¹⁾ que coloca que uma dose diária de epicatequina ao redor
266 de 100 mg apresentam efeitos na DMF.

267 A inflamação é reconhecida como fator desencadeador da disfunção endotelial, DCV e da
268 HA. Sua relação foi estabelecida através de estudos, que avaliaram indivíduos normotensos, e
269 observaram que biomarcadores de inflamação alterados no plasma eram um fator de risco para o
270 desenvolvimento de hipertensão. Sugerindo assim, que substâncias que auxiliem na redução da
271 pressão arterial, no caso os polifenóis, também afetem o processo inflamatório ^(9, 36).

272 Os polifenóis são apontados como promotores de mediadores anti-inflamatórios e estimulam
273 a produção de NO, alteram o recrutamento de células inflamatórias da circulação e dificultam a
274 migração delas para o espaço subendotelial, reduzindo a formação de placa aterosclerótica ⁽³⁸⁾. A
275 PCR é uma das proteínas pró-inflamatórias mais avaliadas nos estudos, sua transcrição é
276 comandada pela IL-6 ⁽³⁶⁾. Ela foi avaliada por 6 estudos dessa revisão, sendo que, somente o estudo
277 de Rostami *et al.* ⁽²⁶⁾ encontrou uma redução significativa ($p=0,043$). No entanto, esse resultado só
278 foi observado quando comparado ao início da intervenção e, quando comparado ao grupo placebo,
279 não apresentou alterações.

280 A interleucina-10 (IL-10) é uma citocina anti-inflamatória, responsável pela inibição do NF-
281 kB, resultando na redução de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α ⁽³⁶⁾. Algumas
282 dessas citocinas foram avaliadas nos estudos dessa revisão (TNF- α , IL-6, MCP-1 e 8-isoprostano) e
283 não apresentaram diferenças significativas ao final. Isso reforça o que já foi colocado pelo estudo de
284 Grassi *et al.* ⁽²⁹⁾ que talvez o método avaliativo dessas concentrações, a dose utilizada e o tempo de
285 intervenção não foram suficientes para obter resultados em relação a capacidade anti-inflamatória
286 do cacau ou que talvez o mecanismo proposto de atuação não tenha sido totalmente elucidado.

287 O cacau também é conhecido por sua capacidade antioxidante, segundo Lee *et al.* ⁽³⁹⁾, essa
288 capacidade chega a ser apontada como maior do que a do vinho, chá verde e chá preto, também
289 conhecidos por essa característica ⁽³⁹⁾. Essa explicação está no seu alto conteúdo de flavonoides
290 que, devido sua estrutura química, possui a capacidade de eliminar radicais livres ⁽⁴⁰⁾. Um estudo
291 realizado com intervenção de chocolate em homens fumantes, encontrou que a capacidade
292 antioxidante aumentou 2 horas após consumo ⁽⁴¹⁾. Resultado diferente do encontrado em estudo
293 avaliado nesta revisão, utilizando homens e mulheres não fumantes, em que não houve alterações
294 após intervenção com cacau ⁽²⁴⁾.

295 A heterogeneidade da classificação de HA das populações utilizadas mostrou uma
296 dificuldade de compilar e extrair uma afirmação quanto ao resultado dos estudos. Além de
297 influenciar nos valores obtidos, visto que, como foi já apontado, quanto maior o nível de pressão
298 arterial no início, melhores serão os resultados em relação a redução da pressão arterial ao final do
299 estudo ⁽²⁴⁾. O que também foi confirmado pelos artigos da revisão que utilizaram indivíduos

300 hipertensos, eles apresentaram desfechos melhores em relação a redução da PA comparadas ao
301 início do estudo e comparadas a estudos com pré-hipertensos ^(8, 24, 29).

302 Outra importante limitação dos estudos envolvendo cacau é a dificuldade de encontrar um
303 placebo que possua características sensoriais semelhantes, principalmente quando se utiliza o cacau
304 em pó e chocolate em barra. Quatro estudos nesta revisão utilizaram o chocolate branco (livre de
305 flavonoides) como o grupo controle e todos os estudos apresentaram resultados significativos na
306 redução da pressão arterial ^(8, 24, 26, 29). Segundo meta análise, o uso do chocolate branco pode
307 implicar em uma superestimação dos resultados do grupo intervenção, já que isso é um dos fatores
308 que altera o cegamento dos participantes, acarretando um possível risco de viés dos resultados ⁽³⁰⁾.

309 A aceitabilidade do chocolate e a possibilidade de manutenção da intervenção de cacau por
310 um longo tempo foi avaliada através de relatos e escalas de aceitabilidade preenchidas pelos
311 participantes de um dos estudos selecionados. Sendo que, 20% dos participantes relataram
312 dificuldade de aceitação da intervenção e somente 73% estariam dispostos a continuar fazendo uso
313 da dose diária, mesmo após intervenção ⁽²²⁾. Uma opção utilizada neste estudo na forma de placebo
314 e sugerida pelos participantes como forma de intervenção foi a utilização de cápsulas. Sendo assim,
315 é possível facilitar o cegamento dos participantes, aumentar a assiduidade dos mesmos e controlar
316 melhor o componente das cápsulas em estudos futuros, visto que, chocolates comerciais se
317 diferenciam em relação ao conteúdo de acordo com o processamento utilizado ⁽¹⁷⁾.

318 Apesar de facilitar o método de estudo, a utilização de cápsulas é contraditória, além de
319 encarecer o produto para uma posterior utilização pela população, ocorre a perda da inclusão do
320 cacau na dieta habitual em sua forma integral, como alimento, aproveitando além da sua
321 funcionalidade para saúde, as suas características sensoriais.

322 Alguns dos artigos relataram a quantidade de polifenóis fornecidos pela intervenção por dia,
323 sendo que, dois deles relataram a quantidade de polifenóis ^(20, 24) e quatro a subclasse polifenólica ^{(9,}
324 ^{16, 25, 27)}, enquanto outros estudos apenas a forma de intervenção. A falta de padronização no
325 conteúdo da intervenção implica negativamente em evidenciar qualquer descoberta em relação a
326 dose utilizada para resultados efetivos do uso do cacau.

327 Atualmente há vários estudos que avaliam o efeito do cacau em indivíduos saudáveis, em
328 contrapartida os com indivíduos hipertensos são escassos, logo, para que haja um consenso sobre o
329 uso do cacau na prática clínica é importante que tenham mais estudos que utilizem essa população,
330 que sejam bem controlados, com maior número de participantes e com maior tempo de intervenção.
331 Além disso, características reconhecidas do cacau como capacidade antioxidante e anti-inflamatória
332 ainda não estão bem elucidadas e não apresentam resultados na literatura em indivíduos hipertensos.
333 Seriam, então, necessários novos estudos clínicos randomizados e análise de biomarcadores que não

334 foram vistos em nenhum dos estudos citados nesta revisão como, por exemplo a IL-1 β , visando
335 aumentar o corpo de evidências acerca da atividade anti-inflamatória do cacau.

336

337 **CONCLUSÃO**

338 Nossa revisão sistemática concluiu que o cacau possui a capacidade de reduzir a pressão
339 arterial com ingestão diária mínima de 1 semana. Entretanto, estudos clínicos randomizados em
340 indivíduos hipertensos ainda são escassos na literatura. Sendo assim, novos estudos são necessários
341 para obter um consenso em relação a dose de efeito e o tempo de intervenção.

342

343 **AGRADECIMENTOS**

344 Gostaríamos de agradecer a biblioteca de medicina da Universidade Federal Fluminense que
345 auxiliou no processo de busca dos artigos nas bases de dados.

346

347 **CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES**

348 As autoras Caroline Antunes Reveles de Souza e Gisele Carvalho de Souza contribuíram
349 igualmente em todas as etapas de confecção do artigo, desde as buscas até a escrita e discussão. A
350 autora Andréa Cardoso de Matos auxiliou na elaboração da ideia de pesquisa e em toda produção
351 textual. A autora Grazielle Vilas Bôas Huguenin participou de todas as etapas de busca, construção
352 dos métodos utilizados e avaliação inicial dos artigos selecionados.

353

354 **CONFLITO DE INTERESSES**

355 Essa revisão não recebeu nenhum apoio financeiro para sua produção. Os autores declaram
356 que não possuem nenhum conflito de interesse para produção e conclusão desse trabalho.

357

358

359

360

361

362 **REFERÊNCIAS**

- 363 1 - World Health Organization (2015). Q&A on hypertension. Disponível em:
364 <http://www.who.int/features/qa/82/en/>. (acessado em 16 maio 2016)
- 365 2 - World Health Organization (2019). Hypertension. Disponível em: [https://www.who.int/news-](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension)
366 [room/fact-sheets/detail/hypertension](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension). (acessado em 15 maio 2019)
- 367 3 - World Health Organization (2017). Cardiovascular diseases (CVDs). Disponível em:
368 [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). (acessado em 15
369 maio 2019)
- 370 4 - Ludovici V, Barthelmes J, Nägele MP *et al.* (2017) Cocoa, Blood Pressure, and Vascular
371 Function. *Front Nutr* **4**, 1 – 12.
- 372 5 - Giglio RV, Patti AM, Cicero AFG *et al.* (2018) Polyphenols: Potential Use in the Prevention
373 and Treatment of Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des* **24**, 239 – 258.
- 374 6- Matsumoto C (2017) Cocoa Polyphenols: Evidence from Epidemiological Studies. *Curr Pharm*
375 *Des* **24**, 140 – 145.
- 376 7- Cerqueira NF, Yoshida WB (2002) Óxido nítrico: revisão. *Acta Cir Bras* **17**, 17 – 23.
- 377 8 - Grassi D, Desideri G, Necozione S *et al.* (2008) Blood pressure is reduced and insulin sensitivity
378 increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol
379 dark chocolate. *J Nutr* **138**, 1671 – 1676.
- 380 9- Muniyappa R, Hall G, Kolodziej TL *et al.* (2008) Cocoa consumption for 2 wk enhances insulin-
381 mediated vasodilatation without improving blood pressure or insulin resistance in essential
382 hypertension. *Am J Clin Nutr* **88**, 1685 – 1696.
- 383 10- Khan N, Khymenets O, Urpí-Sardà M *et al.* (2014) Cocoa polyphenols and inflammatory
384 markers of cardiovascular disease. *Nutrients* **6**, 844 – 880.
- 385 11- Goya L, Martín MA, Sarriá B *et al.* (2016) Effect of Cocoa and Its Flavonoids on Biomarkers of
386 Inflammation: Studies of Cell Culture, Animals and Humans. *Nutrients* **8**, 212 – 234.
- 387 12- Teixeira BC, Lopes AL, Oliveira MRC *et al.* (2014) Marcadores inflamatórios, função
388 endotelial e riscos cardiovasculares. *J. vasc. bras.* **13**, 108 – 115.

- 390 13- Impellizzeri D, Bruschetta G, Di Paola R *et al.* (2014) The anti-inflammatory and antioxidant
391 effects of bergamot juice extract (BJe) in an experimental model of inflammatory bowel disease.
392 *Clin Nutr.* **34**, 1146 – 1154.
- 393 14- Boots AW, Haenen GR, Bast A (2008) Health effects of quercetin: from antioxidant to
394 nutraceutical. *Eur J Pharmacol.* **585**, 325 – 337.
- 395 15- Rubió L, Motilva MJ, Romero MP (2013) Recent advances in biologically active compounds in
396 herbs and spices: a review of the most effective antioxidant and anti-inflammatory active principles.
397 *Crit Rev Food Sci Nutr.* **53**, 943 – 943.
- 398 16- Davison K, Berry NM, Misan G *et al.* (2010) Dose-related effects of flavanol-rich cocoa on
399 blood pressure. *J Hum Hypertens* **24**, 568 – 576.
- 400 17- Ried K, Fakler P, Stocks NP (2017) Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst*
401 *Rev* **4**.
- 402 18- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood
403 Pressure (2003) The seventh report of the joint national committee on prevention, detection,
404 evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* **289**, 2560 – 2572.
- 405 19- Pereira M, Galvão T (2014) Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão
406 sistemática. *Epidemiol Serv Saude* **23**, 577-78.
407
- 408 20- Nogueira LP, Knibel MP, Torres MRSG *et al.* (2012) Consumption of high polyphenol dark
409 chocolate improves endothelial function in individuals with stage 1 hypertension and excess body
410 weight. *Int J Hypertens* **2012**.
- 411 21- Koli R, Köhler K, Tonteri E *et al.* (2015) Dark chocolate and reduced snack consumption in
412 mildly hypertensive adults: an intervention study. *Nutr J* **14**.
- 413 22- Ried K, Frank OR, Stocks NP (2009) Dark chocolate or tomato extract for prehypertension: a
414 randomised controlled trial. *BMC Complement Altern Med* **9**.
- 415 23- Njike VY, Hamburg N, Kellogg M *et al.* (2016) Dose and response to cocoa (DARC): A
416 randomized double-blind controlled trial. *Clin Trials Regul Sci Cardio* **23**, 9-15.
417
- 418 24- Taubert D, Roesen R, Lehmann C *et al.* (2007) Effects of low habitual cocoa intake on blood
419 pressure and bioactive nitric oxide: a randomized controlled trial. *JAMA* **298**, 49-60.

- 420 25- Bogaard B, Draijer R, Westerhof BE *et al.* (2010) Effects on peripheral and central blood
421 pressure of cocoa with natural or high-dose theobromine: a randomized, double-blind crossover
422 trial. *Hypertension* **56**, 839-46
423
- 424 26- Rostami A, Khalili M, Haghighat N *et al.* (2015) High-cocoa polyphenol-rich chocolate
425 improves blood pressure in patients with diabetes and hypertension. *ARYA atheroscler* **11**, 21-29.
- 426 27- Desch S, Kobler D, Schmidt J *et al.* (2010) Low vs. higher-dose dark chocolate and blood
427 pressure in cardiovascular high-risk patients. *Am j hypertens* **23**, 694-700.
428
- 429 28 - Alleyne T, Alleyne A, Arrindell D *et al.* (2014) Short term effects of cocoa consumption on
430 blood pressure. *West indian med j* **63**, 312-317.
- 431 29 - Grassi D, Necozione S, Lippi C *et al.* (2005) Cocoa reduces blood pressure and insulin
432 resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension* **46**,
433 398-405.
434
- 435 30- Ried K, Sullivan T, Fakler P, *et al.* (2010) Does chocolate reduce blood pressure? A meta-
436 analysis. *BMC med* **8**, 39.
437
- 438 31- Vlachojannis J, Erne P, Zimmermann B *et al.* (2016) The Impact of Cocoa Flavanols on
439 Cardiovascular Health. *Phytother res* **30**, 1641- 1657.
440
- 441 32- Cerqueira NF, Yoshida WB (2002) Óxido nítrico: revisão. *Acta Cir Bras* **17**, 417 – 423.
442
- 443 33- Al-Faris NA (2008) Short-term consumption of a dark chocolate containing flavanols is
444 followed by a significant decrease in normotensive population. *Pakistan j nutr* **7**, 773-781.
445
- 446 34- American Diabetes Association (2019) Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes*
447 *Care* **42**, Suppl.1, S7 – S12.
448
- 449 35- Osakabe N, Yamagishi M, Sanbongi C *et al.* (1998) The antioxidative substances in cacao
450 liquor. *J nutr sci vitaminol* **44**, 313-21.
451
- 452 36- Andrade DO, Santos SPO, Vilela-Martin JF (2014) Inflamação, disfunção endotelial e eventos
453 agudos na hipertensão arterial. *Rev bras hipertens* **21**, 129-133.

454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488

37- Schroeter H, Heiss C, Balzer J *et al.* (2006) (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc natl acad sci U S A* **103**, 1024-1029.

38- Tangney CC, Rasmussen HE (2013) Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *Curr atheroscler rep* **15**, 324.

39- Lee KW, Kim YJ, Lee HJ *et al.* (2003) Cocoa has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. *J Agric Food Chem* **51**, 7292-7295.

40- Ding EL, Hutfless SM, Ding X *et al.* (2006) Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutr metab* **3**, 2.

41- Hermann F, Spieker LE, Ruschitzka F *et al.* (2006) Dark chocolate improves endothelial and platelet function. *Heart* **92**, 119-20.

ANEXO – NORMAS DA REVISTA

489
490

491 **Formato de manuscrito para British Journal of Nutrition (BJN)**

492 Os requisitos da BJN estão de acordo com os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a
493 Revistas Biomédicas produzidos pelo ICMJE.

494 Os textos digitados devem ser preparados com espaçamento de 1,5 linhas e margens largas (2 cm),
495 sendo a fonte preferida o tamanho Times New Roman 12. No final das linhas, as palavras não
496 devem ser hifenizadas a menos que os hífen sejam impressos. **A numeração de linhas e a**
497 **numeração de páginas são necessárias.**

498 **OS MANUSCRITOS DEVEM SER ORGANIZADOS COMO SE SEGUE:**

499 **Carta de apresentação**

500 Os artigos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação, incluindo um breve resumo do
501 trabalho e uma breve explicação da novidade do estudo e como ele avança na ciência
502 nutricional. Como parte do processo de submissão on-line, os autores são solicitados a afirmar que a
503 submissão representa um trabalho original que não foi publicado anteriormente e que não está sendo
504 considerado por outro periódico. O texto da carta de apresentação deve ser inserido na caixa
505 apropriada como parte do processo de envio on-line.

506 **Folha de rosto**

507 A página de título deve incluir:

508 O título do artigo;

509 Nomes dos autores;

510 Nome e endereço do (s) departamento (s) e instituição (ões) aos quais o trabalho deve ser atribuído
511 para cada autor;

512 Nome, endereço para correspondência, endereço de e-mail, números de telefone e fax do autor
513 responsável pela correspondência sobre o manuscrito;

514 Uma versão abreviada do título, não excedendo 45 caracteres (incluindo letras e espaços) de
515 comprimento;

516 Pelo menos quatro palavras-chave ou frases (cada uma contendo até três palavras).

517 Os nomes dos autores devem ser dados sem títulos ou títulos e um nome próprio pode ser dado na
518 íntegra. Identifique a instituição de cada autor por um número sobrescrito (por exemplo, AB
519 Smith¹) e liste as instituições abaixo e depois do autor final.

520 **Abstrato**

521 Cada artigo deve ser aberto com um resumo **não** estruturado de **no máximo 250 palavras**. O
522 resumo deve ser um parágrafo único de texto contínuo, sem subposições, delineando os objetivos do
523 trabalho, a abordagem experimental adotada, os principais resultados (incluindo o tamanho do

524 efeito e os resultados da análise estatística) e as conclusões e sua relevância para a ciência
525 nutricional.

526 Introdução

527 Não é necessário introduzir um artigo com um relato completo da literatura relevante, mas a
528 introdução deve indicar brevemente a natureza da pergunta e as razões para fazê-lo. Não
529 deve **ultrapassar duas páginas do manuscrito**.

530 **Métodos experimentais**

531 A seção de métodos deve incluir uma subseção que descreva os métodos usados para análise
532 estatística (consulte a seção sobre análise estatística no Apêndice) e o tamanho da amostra deve ser
533 justificado pelos resultados de cálculos apropriados e relacionados aos resultados do estudo.

534 *Justificativa do tamanho da amostra:* Todos os manuscritos que relatam a pesquisa primária devem
535 conter uma justificativa estatística do tamanho da amostra que é declarada explicitamente na
536 subseção Estatística dos Métodos. Os manuscritos que não contiverem essa informação serão
537 devolvidos aos autores para correção antes da revisão por pares. As versões alteradas serão tratadas
538 como novas submissões. A informação requerida deve incluir, mas não se restringir a, o seguinte:

539 Tamanho do efeito hipotético com justificativa apropriada.

540 Uma declaração sobre poder estatístico (tipicamente 80%) e o nível de significância bilateral
541 (tipicamente 0,05).

542 Uma explicação de como o poder estatístico foi calculado.

543 Se o tamanho da amostra for determinado pela viabilidade de recrutamento, devem ser fornecidos
544 tamanhos de efeito minimamente detectáveis em vez de análise de potência.

545 As únicas exceções são:

546 Meta-análises

547 Análise exploratória ou secundária de estudos observacionais baseados em grandes amostras

548 Para estudos envolvendo seres humanos ou animais experimentais, a seção Métodos deve incluir
549 uma subseção que relate as aprovações éticas apropriadas para o estudo (ver Normas éticas acima).

550 Todos os procedimentos analíticos devem ser acompanhados por uma declaração dentro e entre a
551 precisão do ensaio.

552 *Dietas:* A composição nutricional das dietas usadas em estudos publicados na BJA deve ser descrita
553 em detalhes, preferencialmente em uma tabela (s). Diferenças experimentais relevantes na
554 composição entre as dietas são essenciais. Por exemplo, estudos de nutrição de gordura devem
555 sempre incluir composições de ácidos graxos de todas as dietas.

556 *Análise de PCR:* Onde as experiências envolvem a medição de ARNm incluindo análise de
557 microarray, para análise de genes individuais, o ARNm deve ser medido por RTPCR
558 quantitativo. Uma declaração sobre a qualidade e integridade do RNA deve ser fornecida

559 juntamente com os resultados da análise eletroforética da pureza dos produtos de PCR. A menos
560 que publicado em outro lugar, detalhes completos dos primers oligonucleotídeos e do protocolo de
561 PCR devem ser declarados no texto ou em Material Complementar. A estabilidade dos genes de
562 referência utilizados para a normalização dos dados de PCR deve ser relatada para as condições
563 experimentais descritas. Quando possível, a análise dos níveis de mRNA deve ser acompanhada
564 pela avaliação dos níveis ou atividades das proteínas.

565 *Análise de micromatrizes:* Os estudos envolvendo a análise de microarray de mRNA devem estar
566 em conformidade com as diretrizes de "Informações Mínimas sobre um Microarray Experiment"
567 (MIAME), incluindo a deposição dos dados brutos em um repositório apropriado (o Código de
568 Acesso deve estar especificado em Métodos). Todos os experimentos de microarray devem ser
569 acompanhados por validação apropriada por RTPCR quantitativo.

570 **Resultados**

571 Estes devem ser dados o mais concisamente possível, usando figuras ou tabelas, conforme
572 apropriado. Os dados não devem ser duplicados em tabelas e figuras.

573 **Discussão**

574 Embora seja geralmente desejável que a apresentação dos resultados e a discussão de seu
575 significado devam ser apresentados separadamente, pode haver ocasiões em que a combinação
576 dessas seções possa ser benéfica. Os autores também podem achar que seções adicionais ou
577 alternativas, como 'conclusões', podem ser úteis. A discussão deve ter **no máximo cinco páginas**
578 **manuscritas** .

579 **Agradecimentos**

580 Aqui você pode reconhecer indivíduos ou organizações que forneceram aconselhamento e / ou
581 apoio (não financeiros). O apoio financeiro formal e o financiamento devem ser listados na seção
582 seguinte.

583 **Ajuda financeira**

584 Por favor, forneça detalhes das fontes de apoio financeiro para todos os autores, incluindo os
585 números das concessões. Por exemplo, "Este trabalho foi apoiado pelo Conselho de pesquisa
586 médica (número de concessão XXXXXXXX)". Vários números de subsídios devem ser separados
587 por vírgula e espaço, e onde a pesquisa foi financiada por mais de uma agência, as diferentes
588 agências devem ser separadas por um ponto-e-vírgula, com "e" antes do financiador
589 final. Subvenções de diferentes autores devem ser identificadas como pertencentes a autores
590 individuais pelas iniciais dos autores. Por exemplo, "Este trabalho foi apoiado pelo Wellcome Trust
591 (AB, conceder números XXXX, YYYY), (CD, número de concessão ZZZZ), o Natural
592 Environment Research Council (EF, conceder número FFFF) e os Institutos Nacionais de Saúde (
593 AB, número de concessão GGGG), (EF, número de concessão HHHH) ".

594 Essa divulgação é particularmente importante no caso de pesquisas apoiadas pela indústria. O apoio
595 da indústria não inclui apenas apoio financeiro direto para o estudo, mas também apoio em espécie,
596 como fornecimento de medicamentos, equipamentos, kits ou reagentes sem custo ou a custo
597 reduzido e prestação de serviços, como análise estatística; todo esse apoio deve ser divulgado aqui
598 e, se tal apoio não tiver sido recebido, isso deve ser declarado. Quando nenhum financiamento
599 específico tiver sido fornecido para pesquisa, forneça a seguinte declaração: "Esta pesquisa não
600 recebeu nenhuma concessão específica de nenhuma agência de financiamento, comercial ou sem
601 fins lucrativos."

602 Além da fonte de apoio financeiro, indique se o financiador contribuiu para o desenho do estudo,
603 condução do estudo, análise de amostras ou dados, interpretação dos resultados ou preparação do
604 manuscrito. Se o financiador não fez tal contribuição, por favor forneça a seguinte declaração: "[O
605 nome de Funder] não teve nenhum papel no desenho, análise ou redação deste artigo."

606 **Conflito de interesses**

607 Por favor, forneça detalhes de todas as relações financeiras, profissionais e pessoais conhecidas com
608 o potencial de influenciar o trabalho. Quando não houver conflitos de interesses conhecidos, inclua
609 a seguinte declaração: "Nenhum".

610 Para mais informações sobre o que constitui um conflito de interesses, consulte as diretrizes do
611 Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) .

612 **Autoria**

613 Por favor, forneça uma breve descrição da contribuição de cada autor para a pesquisa. Seus papéis
614 na formulação da (s) questão (ões) de pesquisa, concepção do estudo, realização, análise dos dados
615 e redação do artigo devem ser claros.

616 **Referências**

617 As referências devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem pela primeira
618 vez no texto, usando algarismos arábicos sobrescritos entre parênteses, por exemplo, 'A dificuldade
619 conceitual dessa abordagem foi recentemente destacada ^(1,2)'. Se uma referência é citada mais de
620 uma vez, o mesmo número deve ser usado a cada vez. Referências citadas apenas em tabelas e
621 legendas de figuras devem ser numeradas em seqüência do último número usado no texto e na
622 ordem de menção das tabelas e figuras individuais no texto.

623 Os nomes e as iniciais dos autores dos trabalhos não publicados devem ser fornecidos no texto
624 como "resultados não publicados" e não incluídos nas Referências. Referências que foram
625 publicadas on-line apenas, mas ainda não em uma edição, devem incluir a data de publicação on-
626 line e a referência de identificador de objeto digital (doi), conforme o exemplo abaixo.

627 No final do artigo, em uma página (s) separada do texto, as referências devem ser listadas em ordem
628 numérica usando o sistema Vancouver. Quando um artigo tiver mais de três autores, somente os

629 nomes dos três primeiros autores devem ser dados, seguidos de ' *et al.* 'O número do problema deve
630 ser omitido se houver paginação contínua ao longo de um volume. Os títulos dos periódicos devem
631 aparecer em sua forma abreviada usando a [página NCBI LinkOut](#) . As referências a livros e
632 monografias devem incluir a cidade de publicação e o número da edição para a qual é feita
633 referência. As referências ao material disponível nos sites devem seguir um estilo similar, com o
634 URL completo incluído no final da referência, bem como a data da versão citada e a data de acesso.
635 Exemplos de formas corretas de referências são dadas abaixo.

636 *artigos de jornal*

637 Rebello SA, Koh H, Chen C *et ai.* (2014) Quantidade, tipo e fontes de carboidratos em relação à
638 mortalidade por doença isquêmica do coração em uma população chinesa: um estudo prospectivo
639 de coorte. *Am J Clin Nutr* **100** , 53-64.

640 Villar J, Ismail LC, Victora CG *et al.* (2014) Padrões internacionais para peso, comprimento e
641 perímetro cefálico de recém-nascidos por idade gestacional e sexo: o Estudo Transversal Neonatal
642 do Projeto INTERGROWTH-21st. *Lancet* **384** , 857-868.

643 Alonso VR & Guarner F (2013) Vinculando a microbiota intestinal à saúde humana. *Br J Nutr* **109** ,
644 Suppl. 2, S21-S26.

645 Bauserman M, Lokangaka A, Gado J et al. Um ensaio clínico randomizado em cluster
646 determinando a eficácia do cereal de lagarta como um alimento complementar localmente
647 disponível e sustentável para prevenir o atraso no crescimento e a anemia. *Nutr Nutr* . Publicado
648 online em 29 de janeiro de 2015. doi: 10.1017 / S1368980014003334.

649 *Livros e monografias*

650 Bradbury J (2002) Intervenção alimentar em pacientes desdentados. Tese de doutorado,
651 Universidade de Newcastle.

652 Ailhaud G & Hauner H (2004) Desenvolvimento do tecido adiposo branco. No *Manual de*
653 *Obesidade. Etiology and Pathophysiology* , 2nd ed., Pp. 481-514 [GA Bray e C Bouchard,
654 editores]. Nova York: Marcel Dekker.

655 Bruinsma J (editor) (2003) *Agricultura Mundial para 2015/2030: Uma Perspectiva da*
656 *FAO* . Londres: Publicações Earthscan.

657 Organização Mundial da Saúde (2003) *Dietas, Nutrição e Prevenção de Doenças*
658 *Crônicas* . Consulta conjunta de especialistas da OMS / FAO. Série de Relatórios Técnicos da OMS
659 no. 916. Genebra: OMS.

660 Keiding L. (1997) *Astma, Allergi og Anden Overfølsomhed i Danmark - Og Udviklingen 1987-1991*
661 *(asma, alergia e outras hipersensibilidades na Dinamarca, 1987-1991)* . Copenhaga, Dinamarca:
662 Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi.

663 *Fontes da internet*

664 Nationmaster (2005) HIV AIDS - Taxa de prevalência de adultos. http://www.nationmaster.com/graph-T/hea_hiv_aid_ad... (acessado em junho de 2013).

666 Para autores que usam o Endnote, você pode encontrar o guia de estilo para o BJN [aqui](#) .

667 **Figuras**

668 As figuras devem ser fornecidas como arquivos eletrônicos separados. As legendas de figuras
669 devem ser agrupadas em uma seção no final do texto do manuscrito. Cada figura deve ser
670 claramente marcada com seu número e os painéis separados dentro das figuras devem estar
671 claramente marcados com (a), (b), (c) etc. para que sejam facilmente identificáveis quando o artigo
672 e os arquivos de figuras são mesclados para revisão. Cada figura, com sua legenda, deve ser
673 compreensível sem referência ao texto e deve incluir definições de abreviaturas. A natureza da
674 informação apresentada nas figuras (por exemplo, média (SEM)) e o teste estatístico utilizado
675 devem ser indicados.

676 Recomendamos que somente os formatos TIFF, EPS ou PDF sejam usados para arte
677 eletrônica. Outros formatos não preferidos, mas utilizáveis, são arquivos e imagens JPG, PPT e GIF
678 criados no Microsoft Word. Note que estes formatos não preferidos geralmente NÃO são adequados
679 para conversão para reprodução de impressão. Para obter mais informações sobre como preparar
680 suas figuras, incluindo os requisitos de dimensionamento e resolução, consulte nosso [guia de](#)
681 [ilustrações](#) .

682 Nas curvas que apresentam resultados experimentais, os pontos determinados devem ser claramente
683 mostrados, sendo os símbolos utilizados, por ordem de preferência, ○, ●, △, ▲, □, ■, ×, +. Curvas e
684 símbolos não devem se estender além dos pontos experimentais. As marcas de escala nos eixos
685 devem estar no lado interno de cada eixo e devem se estender além do último ponto
686 experimental. Certifique-se de que as linhas e os símbolos usados nos gráficos e sombreados usados
687 nos histogramas sejam grandes o suficiente para serem facilmente identificados quando o tamanho
688 da figura for reduzido para se ajustar à página impressa. Efeitos estatisticamente significativos
689 devem ser indicados com símbolos ou letras.

690 Figuras coloridas serão publicadas on-line gratuitamente, e há uma taxa de £ 350 por figura para
691 figuras coloridas na versão impressa. Se você solicitar figuras em cores na versão impressa, você
692 será contatado pelo CCC-Rightslink que está agindo em nosso nome para cobrar taxas em
693 cores. Por favor, siga as instruções para evitar atrasos na publicação do seu artigo.

694 Imagens submetidas com um manuscrito devem ser minimamente processadas; algum
695 processamento de imagem é aceitável (e pode ser inevitável), mas a imagem final deve representar
696 com precisão os dados originais. Agrupamento ou recorte de imagens deve ser identificado na
697 legenda e indicado por demarcação clara. Por favor, consulte as [diretrizes do Office of Research](#)
698 [Integrity](#) sobre processamento de imagens em publicações científicas. Os autores devem fornecer

699 detalhes suficientes sobre procedimentos de coleta de imagens e manipulação de processos nas
700 seções de Métodos para permitir que a precisão da apresentação da imagem seja avaliada. Os
701 autores devem manter seus dados originais, pois os editores podem solicitá-los para comparação
702 durante a revisão do manuscrito.

703 **Tabelas**

704 As tabelas devem ser colocadas no arquivo principal do manuscrito no final do documento, não
705 dentro do texto principal. Por favor, **não** forneça tabelas como imagens (por exemplo, no formato
706 TIFF ou JPG). Certifique-se de que cada tabela seja citada no texto. As tabelas devem conter títulos
707 que descrevam seu conteúdo e devem ser compreensíveis sem referência ao texto.

708 As dimensões dos valores, por exemplo mg / kg, devem ser fornecidas no topo de cada
709 coluna. Colunas separadas devem ser usadas para medidas de variância (SD, SE etc.), o sinal \pm não
710 deve ser usado. O número de casas decimais usadas deve ser padronizado; para números inteiros
711 1.0, 2.0 etc. devem ser usados. Formas abreviadas das palavras peso (wt) height (ht) e experiment
712 (Expt) podem ser usadas para economizar espaço nas tabelas, mas somente Expt (quando se refere a
713 um experimento especificado, por exemplo, Expt 1) é aceitável no cabeçalho.

714 As notas de rodapé são dadas na seguinte ordem: (1) abreviaturas, (2) letras sobrescritas, (3)
715 símbolos. Abreviaturas são dadas no formato: RS, amido resistente. Abreviações em tabelas devem
716 ser definidas em notas de rodapé na ordem em que aparecem na tabela (lendo da esquerda para a
717 direita na tabela, depois para baixo em cada coluna). Os símbolos das notas de rodapé devem ser
718 usados na seqüência: * † ‡ § || ¶, depois ** etc. (omitir * ou †, ou ambos, da seqüência, se forem
719 usados para indicar níveis de significância).

720 Para indicar significância estatística, letras ou símbolos sobrescritos podem ser usados. As letras
721 sobrescritas são úteis quando as comparações estão dentro de uma linha ou coluna e o nível de
722 significância é uniforme, por exemplo, ' ^{a, b, c} Os valores médios dentro de uma coluna ao contrário
723 das letras sobrescritas foram significativamente diferentes ($P < 0 \cdot 05$)'. Os símbolos são úteis para
724 indicar diferenças significativas entre linhas ou colunas, especialmente onde diferentes níveis de
725 significância são encontrados, por exemplo, 'Os valores médios foram significativamente diferentes
726 daqueles do grupo de controle: * $P < 0 \cdot 05$, ** $P < 0 \cdot 01$, *** $P < 0 \cdot 001$ '. Os símbolos usados
727 para valores P nas tabelas devem ser consistentes.

728 **Material suplementar**

729 Dados adicionais (por exemplo, conjuntos de dados, tabelas grandes) relevantes para o artigo
730 podem ser enviados apenas para publicação on-line, onde são disponibilizados através de um link
731 do documento. O papel deve ficar sozinho sem esses dados. Material Suplementar deve ser citado
732 em local relevante no texto do trabalho.

733 Embora o Material Complementar seja revisado por pares, ele não é verificado, copiado ou
734 formatado após a aceitação e é carregado no site da revista exatamente como fornecido. Você deve
735 verificar cuidadosamente seu Material Suplementar para garantir que ele esteja de acordo com os
736 estilos de diário. Correções não podem ser feitas ao Material Suplementar após a aceitação do
737 manuscrito. Por favor tenha isso em mente ao decidir qual conteúdo incluir como Material
738 Suplementar.
739