

Ácido elágico e suas principais fontes de consumo e benefícios em doenças cardiovasculares

Ellagic acid and its main sources of consumption and benefits in cardiovascular diseases

Carla Pereira Brito Bernardo¹, Leticia de Mendonça Mesquita¹, Daniela Medeiros Lobo de Andrade Bufaiçal¹, Patrícia Ferreira da Silva Castro², Matheus Lavorenti Rocha¹

RESUMO

Introdução: O ácido elágico (AE) é um polifenol natural encontrado em muitos alimentos, como frutas vermelhas, nozes, castanhas, chás e bebidas fermentadas, apresentando uma vasta variedade de efeitos biológicos benéficos, destacando dentre eles os efeitos sobre doenças cardiovasculares e o grande potencial antioxidante. As doenças cardiovasculares são caracterizadas por apresentarem alto índice de estresse oxidativo por acúmulo exagerado de espécies reativas de oxigênio (EROs). O excesso de EROs altera várias vias de sinalização e transcrição intracelulares, causando lesões teciduais e alterando respostas fisiológicas normais no sistema cardiovascular. **Objetivos:** Identificar e descrever, com base na literatura científica, as principais fontes de AE para consumo humano, além de destacar seus efeitos biológicos em doenças do sistema cardiovascular. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa e seletiva da literatura de naturezas qualitativa e quantitativa, utilizando publicações disponíveis nas principais bases de dados científicos na área da saúde. **Resultados:** Foi demonstrado que vários alimentos são boas fontes de consumo de AE, como as frutas romã, morango, framboesa, amora e jaboticaba, além de nozes, castanhas, chás e vinho tinto. Além disso, a literatura traz uma série de efeitos benéficos que inibem, atenuam ou curam algumas disfunções cardiovasculares nas principais doenças que afetam o sistema, como hipertensão, infarto, AVC, diabetes melitus e aterosclerose. **Conclusão:** Foi possível identificar que o AE pode ser adquirido com o consumo de vários alimentos, podendo ser útil no combate aos efeitos maléficos de doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Ácido elágico; Alimentos funcionais; Antioxidante; Estresse oxidativo; Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: Ellagic acid (EA) is a natural polyphenol found in many foods such as red fruits, nuts, teas and fermented beverages, presenting a wide variety of beneficial biological effects, highlighting among them the effects on cardiovascular diseases and the great antioxidant potential. Cardiovascular diseases are characterized by having a high rate of oxidative stress due to exaggerated accumulation of reactive oxygen species (ROS). The excess of ROS alters several intracellular signaling and transcription pathways, causing tissue damage and altering normal physiological responses in the cardiovascular system. **Objectives:** To describe, based on the scientific literature, the main sources of this compound for human consumption, in addition to highlighting its biological effects in diseases of the cardiovascular system. **Methods:** This is an integrative and selective review of the qualitative and quantitative literature, using publications available in the main scientific databases in the health area. **Results:** It has been demonstrated that several foods are good sources of AE consumption, such as pomegranate, strawberry, raspberry, blackberry and jaboticaba fruit, as well as walnuts, chestnuts, teas and red wine. In addition, the literature brings a series of beneficial effects that inhibit, attenuate or cure some cardiovascular dysfunctions in the main diseases that affect this system, such as hypertension, heart attack, stroke, diabetes mellitus and atherosclerosis. **Conclusion:** It is concluded that AE can be acquired with the consumption of some foods, and it may be useful in combating the harmful effects of cardiovascular diseases.

Keywords: Ellagic acid; Functional foods; Antioxidant; Oxidative stress; Cardiovascular diseases.

¹ Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, Brasil.

² Universidade Estadual de Goiás, Unidade Universitária de Itumbiara, Itumbiara/GO, Brasil.

Correspondência:

matheusroch@yahoo.com.br

Direitos autorais:

Copyright © 2023 Bernardo, Mesquita, Bufaiçal, Castro, Rocha.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

17/4/2023

Aprovado:

26/10/2023

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são consideradas as principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo¹. O alto índice de mortalidade causado por DCV é um fenômeno ligado a diferentes doenças e fatores de risco associados, como hipertensão, diabetes, aterosclerose, obesidade, insuficiência cardíaca e renal, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença tromboembólica, apresentando crescimento de 10% em comparação há duas décadas^{1,2}.

Embora os idosos sejam a população mais afetada pelas DCV, esse índice vem diminuindo nos países desenvolvidos desde a década de 70, apesar do constante aumento nos países em desenvolvimento³. Os mecanismos subjacentes à DCV variam amplamente, dependendo do sexo, da idade e do tipo de doença. Estima-se que a hipertensão seja responsável por aproximadamente 15–17% das mortes por DCV, enquanto o tabagismo é responsável por 9–10%, diabetes 7–8%, estilo de vida sedentário 6–7% e excesso de peso 5–6%^{3,4}.

Dados clínicos e epidemiológicos estimam que aproximadamente 90% das DCV poderiam ser evitadas com medidas individuais simples e acessíveis, como abstinência ao álcool e tabagismo, alimentação saudável, perda de peso e exercícios físicos leves a moderados². A terapia medicamentosa para controlar os principais fatores de risco (hipertensão, diabetes, dislipidemia e aterosclerose) são medidas complementares e não menos importantes⁵.

A prevenção e o tratamento das DCV continuam sendo campos ativos de pesquisas na área biomédica. Estudos recentes de alto impacto na área cardiovascular mostraram uma participação importante do estresse oxidativo (EO), identificado como alvo potencial para novas intervenções terapêuticas^{6,7}. O uso de compostos antioxidantes de ocorrência natural (como o ácido elágico, polifenóis e flavonoides), além da grande aceitabilidade pela população, mostra-se como um potencial tratamento alternativo para DCV^{7,8}.

O EO parece desempenhar um papel fundamental no aparecimento e progressão das

DCV, com alta prevalência nos órgãos-alvos do sistema cardiovascular e renal (veias, artérias, vasos linfáticos, coração e rins)⁹. O EO foi identificado como o principal mecanismo regulador do funcionamento das células endoteliais, onde níveis anormalmente altos de radicais livres, sobretudo espécies reativas de oxigênio (EROs), desestabilizam sistemas antioxidantes endógenos e causam sérios danos em proteínas, DNA, na cadeia lipídica das membranas biológicas das células e organelas, afetando diretamente o funcionamento das células e dos tecidos⁷⁻⁹.

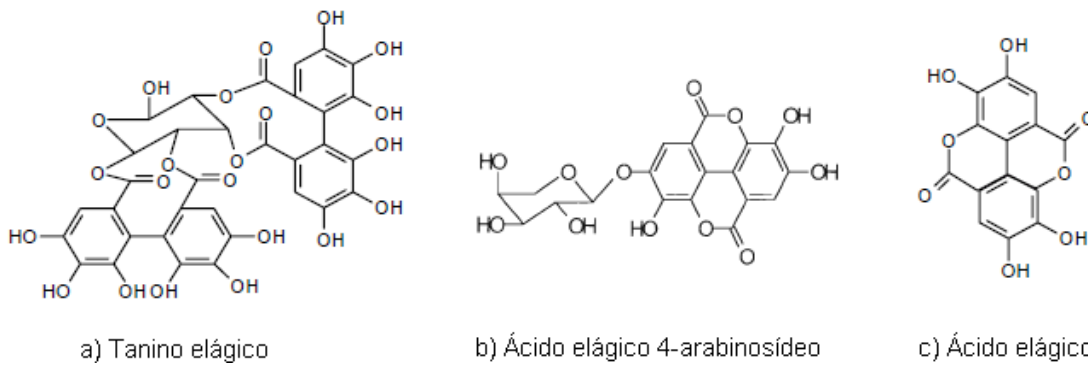
Apesar de a estreita relação entre o aumento de EROs e DCV ser bem fundamentada, o efeito biológico de compostos com alta atividade antioxidante, sobretudo de origem natural, de impedir o dano oxidativo também está sendo bem descrita nos últimos anos⁸⁻¹⁰. É cada vez mais evidente o conceito de que, em populações com risco elevado de DCV, a ingestão de alimentos funcionais e compostos antioxidantes são capazes de restaurar o equilíbrio redox e interromper o aumento do EO, evitando a progressão de lesões oxidativas e melhorado o funcionamento do sistema cardiovascular¹⁰.

Os compostos fenólicos incluem mais de 8.000 compostos, representando o grupo de compostos antioxidantes mais presente na dieta.

O ácido elágico (AE) (dilactona do ácido gálico, $C_{14}H_6O_8$) é um fitoquímico fenólico de ocorrência natural pertencente ao grupo dos elagitaninos, que por sua vez pertencem ao grupo de taninos hidrolisáveis dos polifenóis. O AE pode ser encontrado em plantas tanto na forma livre como na forma de derivados de EA, ou, ainda, glicosilados ou complexados em elagitaninos (Figura 1). O AE está presente em muitas espécies vegetais, sendo principalmente encontrado em maior quantidade em frutas (romã, morango, framboesa, amora, jabuticaba, entre outras), alguns chás, nozes e bebidas fermentadas, como vinhos¹¹⁻¹².

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão do tipo estudo bibliométrico narrativo, exploratório e compreensivo, utilizando

FIGURA 1. Estrutura do (a) elagitanino, da (b) forma glicosilada e do (c) ácido elágico livre

Fonte: Elaborado pelos autores.

artigos científicos em língua inglesa e portuguesa. A busca pelos artigos foi conduzida em bases de dados on-line (PubMed, MEDLINE, LILACS, SciELO e Google Acadêmico) no período de novembro de 2012 a fevereiro de 2023. Os descritores utilizados para pesquisa dos artigos foram: *ellagic acid*, *cardiovascular disease*, *hypertension*, *functional foods*, *antioxidant* e *oxidative stress*, assim como suas respectivas versões em língua portuguesa, utilizando o operador booleano “and”.

Os artigos incluídos neste estudo abordavam temas como alterações patológicas causadas por doenças cardiovasculares e estresse oxidativo, os efeitos de produtos naturais com elevado potencial biológico (com destaque para o ácido elágico) e dados epidemiológicos sobre doenças cardiovasculares, publicados em português ou inglês, no período de 2012 até 2023. Não foram incluídos nesta revisão artigos publicados antes do ano de 2012 ou que não abordavam o tema proposto.

RESULTADOS

Foram encontrados 568 artigos usando a tática de busca descrita. Aproximadamente 88% dos artigos foram excluídos após a leitura dos títulos e resumos. Os resultados foram analisados considerando o tipo de estudo, o tipo de análise de dados utilizada e a relação direta dos resultados obtidos com o tema principal do presente trabalho. Após a leitura crítica e análise dos resultados, 68 artigos foram selecionados para compor esta revisão, sendo os

principais resultados sumarizados nas tabelas a seguir. A discussão deste artigo foi dividida em dois eixos principais, que abordam a sistemática do artigo: 1) Principais fontes de ingestão do AE; e 2) Efeito do ácido elágico em doenças cardiovasculares.

Na Tabela 1 estão representadas as principais fontes de AE disponíveis para o consumo humano, as quantidades aproximadas do AE para cada fonte e as referências bibliográficas. Observa-se uma grande diferença na proporção da fonte de ingestão (em mg) pela quantidade de AE disponível.

Na análise dos artigos, foi identificado que o AE pode ser útil em diversas doenças que afetam o sistema cardiovascular. No Quadro 1 estão sumarizados os principais efeitos benéficos que foram diretamente atribuídos ao AE e os mecanismos biológicos pelo qual o AE atua, melhorando as disfunções cardiovasculares causadas por hipertensão, infarto do miocárdio, AVC, diabetes e aterosclerose.

DISCUSSÃO

Principais fontes de ingestão do ácido elágico

Os maiores grupos fenólicos são os flavonoides, ácidos fenólicos ou taninos. Os taninos, como os polímeros de ácido elágico (elagitaninos), representam exemplares de elevado potencial biológico e, sobretudo, ação antioxidante, podendo

TABELA 1. Principais fontes de ingestão de AE e seus efeitos biológicos sobre as DCV

Insumos ou fontes naturais de AE	Quantidade de AE total	Efeitos sobre DCV	Referência
Romã (<i>P. granatum</i>)	62 mg/100g	Antioxidante; antiaterogênico; antilipidêmico; anti-hipertensivo; anti-hiperglicêmico, vasodilatador	15,16,17,18,39,64
Morango (<i>F. ananassa</i>)	42 mg/100g	Antioxidante; anti-inflamatório	19,20,21,23
Framboesa (<i>R. idaeus</i>)	32 mg/100g	Antioxidante; inibe migração celular	14,22,24,23
Amora (<i>R. fruticosus</i>)	140 mg/100g	Antioxidante; antiproliferativo; anti-inflamatório; antiaterogênico	23,25
Jabuticaba (<i>M. cauliflora</i>)	311 mg/100g	Antioxidante; anti-hipertensivo; vasodilatador; antiproliferativo	26,27,28,29
Nozes (<i>J. regia</i>)	149 a 823 mg/100g	Antioxidante; antiaterogênico; anti-inflamatório	30,31
Chá verde (<i>C. sinensis</i>)	15 a 446 mg/100g	Antioxidante; diurético; anti-hipertensivo; vasodilatador	32,33
Vinho tinto	1,5 a 6,7 mg/mL	Antioxidante; vasodilatador; antiaterogênico	34,35,36

Fonte: Elaborado pelos autores.

QUADRO 1. Efeitos benéficos do AE em diferentes doenças cardiovasculares

Doença	Efeitos atribuídos ao AE	Referência
Hipertensão	a) redução da pressão arterial b) redução da hipertrofia (cardíaca, vascular e renal) c) redução do estresse oxidativo d) maior produção de óxido nítrico vascular e) vasodilatação f) inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA)	11,13,17,29,39,40,41,48,55
Infarto do miocárdio	a) antiarrítmico b) redução da hipertrofia e fibrose cardíaca c) redução da área infartada d) redução do estresse oxidativo e necrose local e) redução de perda de eletrólitos teciduais f) antiapoptótico g) reestabelece a função cardíaca	43,44,45,46,57
AVC	a) inibe a peroxidação lipídica e as lesões teciduais b) neuroprotetor c) melhora reperfusão pós-isquêmica d) reduz área de lesão e) melhora recuperação das áreas afetadas	47,48,49,51,52
Diabetes	a) hipoglicemiante b) aumenta secreção de insulina c) aumento da sensibilidade celular à insulina d) aumenta transportador de glicose nas células musculares (GLUT4) e) efeitos sinérgicos quando associado a outros hipoglicemiantes f) melhora cardiopatia e nefropatia diabética g) reduz retinopatia diabética h) melhora disfunção erétil diabética	11,17,55,56,57,58,59,60,61,62
Aterosclerose	a) Reduz o LDL, triglicerídeos e aumenta o HDL b) reduz aterosclerose e formação de placa de ateroma c) diminui placas já existentes d) reduz estresse oxidativo tecidual local e) reduz processo inflamatório local f) aumenta sobrevida de pacientes	11,13,17,39,40,41,42,43,55,60,61,64,65,68

Fonte: Elaborado pelos autores.

ser encontrados em diversos alimentos, como descritos a seguir.

Após a ingestão de alimentos ricos em AE, a concentração desse polifenol no sangue atinge quantidades suficientes para apresentar ação antioxidante, neutralizando o EO produzido de modo fisiológico ou patológico, minimizando, assim, injúrias oxidativas^{13,14}.

A romã (*Punica granatum* L.) é uma fruta originária do Oriente Médio, rica em compostos fenólicos que exibe alto potencial antioxidante. Seu consumo é feito principalmente através de suco da polpa e chás da entrecasca (mesocarpo), apresentando vários benefícios relacionados à prevenção de doenças caracterizadas por alto EO¹⁵.

Entre os principais compostos fenólicos encontrados na fruta, antocianinas, flavonoides, taninos hidrolisáveis, como elagitaninos, galotaninos e os ácidos fenólicos, principalmente o AE livre e o ácido gálico, são os mais prevalentes¹⁶. A concentração de AE total (na forma livre, presente em elagitaninos ou glicosilados) pode alcançar o valor de 62 mg/100g de fruta fresca, sendo a atividade antioxidante do suco de romã superior às alcançadas pelo vinho tinto e pelo chá verde, duas bebidas reconhecidas pelo seu alto poder antioxidante^{16,17}.

Após o consumo da fruta na forma de suco da polpa ou extrato padronizado, a presença do AE e seus metabolitos foram detectados no plasma humano logo na primeira hora após a ingestão¹⁸. A avaliação da atividade antioxidante do plasma após o consumo da fruta demonstrou um aumento de 2,5 vezes na capacidade antioxidante. Os elagitaninos são hidrolisados e metabolizados no intestino em estruturas menores, como o AE, que na forma livre alcançam a circulação sistêmica e efetua um papel de proteção antioxidante^{17,18}.

O morango (*Fragaria ananassa* Duch.) é um fruto comum no mundo todo, sendo considerado uma das principais fontes de ácido elágico na nossa dieta. A análise de sucos de morango frescos feitos a partir de diferentes cultivares comprovou uma alta capacidade antioxidante contra EROs incluindo ânions superóxido, peróxidos de hidrogênio, radicais livres hidroxila e oxigênio singlete,

colocando os morangos num patamar de destaque, exibindo alto teor de compostos fenólicos e ação antioxidante, sendo a concentração de AE total (na forma livre, presente em elagitaninos e glicosilados) calculada em 42 mg/100g da fruta fresca^{20,21}.

Dentre os vários compostos fenólicos encontrados no morango, destaque é dado aos elagitaninos, que alcançam porcentagem de 95%, quando comparado aos outros polifenóis¹⁹. Ainda mais, uma proporção de até 10% de AE livre foi encontrada em geleias de morango, sendo essa porcentagem superior às encontradas em morangos frescos. Essa diferença pode ser explicada pelo processo de preparo e cocção das frutas, levando à hidrólise dos elagitaninos e aumentando a proporção de AE livre²¹.

A framboesa (*Rubus idaeus* L.) é uma planta medicinal, comestível e perene, pertencente à família *Rosaceae*. Além do sabor agradável, os frutos possuem várias ações biológicas, como anti-inflamatória e antidiabética, mas destaca-se pelo potencial antioxidante²².

Apesar do baixo teor de AE na forma livre (1,6 mg/100g fruto), o AE presente como taninos hidrolisáveis (elagitaninos) nos vacúolos das células vegetais da fruta é o composto fenólico predominante nas framboesas²³. Alguns modelos experimentais de EO utilizando células isoladas apontaram que o AE livre liberado no processo de digestão a partir dos elagitaninos são responsáveis por até 60% do potencial antioxidante total detectável dessa fruta²⁴. Como o AE é mais abundante nas sementes de framboesas, em comparação com polpa e suco, essa parte da fruta poderia ser usado como fonte natural de elagitaninos, que podem apresentar benefícios terapêuticos, agindo como um antioxidante natural²²⁻²⁴.

A amora (*Rubus fruticosus*, amora preta) é composta por inúmeras espécies de difícil identificação e são facilmente encontradas em todo o mundo. A composição química da amora (ou *blackberry*) varia de acordo com a variedade, as condições de crescimento, o estágio de maturação, as condições de colheita e o armazenamento. A amora é uma fruta de interesse por causa de seu alto conteúdo de antocianinas e elagitaninos, bem

como outros compostos fenólicos que contribuem para sua alta capacidade antioxidante²⁵.

Vários estudos documentam o potencial antioxidante da amora preta com base em sua capacidade de neutralização de EROs em comparação com outras frutas. O maior percentual de AE encontrado em amoras (140 mg AE total/100g da fruta fresca) estão principalmente na forma de elagitaninos, estando em maior quantidade nas sementes (cerca de 88%) quando comparados com a polpa (cerca de 12%)²³⁻²⁵.

A jaboticaba é originária do centro-sul do Brasil e se apresenta com várias espécies, dentre as quais se destacam a *Myrciaria cauliflora* e a *Myrciaria jaboticaba*, cujos frutos são frequentemente consumidos em todo o Brasil *in natura* ou na forma de geleias, bebidas e doces, nos quais se verifica o alto potencial antioxidante devido ao grande teor de compostos fenólicos, majoritariamente antocianinas e elagitaninos²⁷.

A presença de alta concentração de AE na jaboticaba (311 mg AE total/100g da fruta fresca) põe a espécie em destaque quando comparada com outras frutas.²⁸ Além do potencial antioxidante, essa fruta ainda apresenta efeito vasodilatador e anti-hipertensivo, o que poderia aumentar ainda mais seus benefícios no tratamento e na prevenção de DCV^{26,29}.

O consumo de nozes e castanhas tem sido associado a benefícios para a saúde devido à presença de ácidos graxos poli-insaturados e de significativas quantidades de polifenóis antioxidantes, particularmente elagitaninos, que foram considerados responsáveis, pelo menos em parte, pelas propriedades biológicas desses alimentos, principalmente relacionados à saúde cardiovascular, com redução de lipídeos plasmáticos, redução da peroxidação lipídica e aumento da capacidade antioxidante total plasmática³⁰. São excelentes fontes de AE tanto na forma livre como na forma de elagitaninos. A concentração de compostos fenólicos, incluindo AE, varia muito dependendo da espécie. Dentre elas, as maiores concentrações estão nas nozes (*Juglans regia* L.), pecan (*Carya illinoensis*) e castanha portuguesa (*Castanea*

sativa) apresentando aproximadamente 823, 301 e 149 mg de AE total/100g, respectivamente³¹.

Chás são bebidas preparadas a partir da infusão de partes de plantas (flores, folhas, frutos, cascas ou raízes) frescas, secas ou desidratadas, geralmente preparados com água quente. Os chás são originários das regiões orientais (China e Japão) e eram usados principalmente em reuniões sociais, difundindo essa cultura para todo o mundo. Há muitos anos são conhecidos como alimentos funcionais, podendo ser utilizados para combater várias enfermidades por apresentarem muitos efeitos biológicos, sobretudo atividade antioxidante³². O chá preto e o chá verde, ambos obtidos a partir das folhas tostadas ou frescas de *Camellia sinensis*, são os chás mais estudados e consumidos mundialmente. Amplamente conhecido pelo seu potencial antioxidante, esses chás podem apresentar quantidades consideráveis e também muito variadas de polifenóis, dentre eles AE livre e elagitaninos^{32,33}. As concentrações de elagitaninos nas infusões de chás podem oscilar bastante, uma vez que a quantidade desse polifenol varia entre 15 e 446 mg de AE total/100g de material vegetal. A concentração de AE absorvido após o consumo de uma única xícara de chá preparada com 4 g de material vegetal seco pode variar entre 0,59 e 17,89 mg. Esses resultados apontam que o chá (preto ou verde) pode contribuir significativamente para a ingestão alimentar de AE e alagitaninos com alto poder antioxidante³³.

Os elagitaninos são grupos de polifenóis amplamente distribuídos em bebidas fermentadas como vinhos. Os métodos de processamento para a produção de vinho são fatores importantes que influenciam no potencial antioxidante, nas concentrações de flavonoides e AE³⁴. De acordo com o potencial antioxidante das bebidas fermentadas, o vinho tinto ocupa lugar de destaque, caracterizado por alto teor de compostos fenólicos, incluindo AE³⁵. Sua concentração no vinho tinto depende do local de cultivo das vinhas, da espécie das uvas, das técnicas de maceração, fermentação, envelhecimento e estocagem. Desse modo, a concentração de AE em vinhos tinto pode variar bastante, desde 1,5 a 6,7 mg/mL, caracterizando a bebida como uma boa fonte de obtenção de AE³⁶.

Efeito do ácido elágico em doenças cardiovasculares

Hipertensão

Apesar de ser considerada uma doença grave, apresentando condição clínica multifatorial e multicausal, dados mostram que 50% dos hipertensos relatam não fazer o uso de nenhum medicamento ou tratamento não farmacológico. Ainda, no primeiro ano de tratamento medicamentoso, cerca de 50% dos pacientes abandonam a terapia, podendo esse índice chegar até a 75% dos casos, após cinco anos³⁷.

Podemos associar a hipertensão arterial a um prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio, aumento do tônus contrátil vascular associado ou não a aumento do débito cardíaco. O excesso de radicais livres é uma das principais causas para disfunção endotelial, onde as EROs interagem e diminuem os efeitos de agentes vasodilatadores³⁸. Ainda, os efeitos vasculares promovidos pelo óxido nítrico (vasodilatação, antiagregante plaquetário, antifibrótico, antiproliferativo, angiogênico etc.) são reduzidos devido ao aumento de EROs^{7-9,38}.

Vários estudos evidenciaram os efeitos benéficos do AE utilizado de forma pura ou como extratos vegetais ricos em AE (padronizados em AE) em animais e humanos hipertensos, mostrando não somente redução da pressão arterial, mas também aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico (devido à menor degradação e aumento direto da sua produção), maior grau de vasodilatação dependente (maior produção de óxido nítrico) ou independente do endotélio (bloqueando a entrada de Ca^{2+} nas células musculares lisas), menor calcificação nas artérias, inibindo a atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) e reduzindo a formação de angiotensina II, menor hipertrofia cardíaca, vascular e renal, atividade antioxidante reduzindo os níveis de peroxidação lipídica e protegendo órgãos alvos como artérias, coração e rins^{11,13,39-41}.

Infarto do miocárdio

O infarto do miocárdio (IM) é um dos principais fatores de risco para mortalidade e morbidade nas

DCV. Dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) mostraram que aproximadamente 14–15 milhões de pessoas morreram de IM no mundo em 2021, sendo que no Brasil o IM matou 320 milhões de pessoas, correspondendo à metade dos casos de mortes por DCV e a principal causa de morte por doença no mundo há 20 anos^{1,3,42}. Trata-se de uma doença resultante da necrose de cardiomiócitos devido à isquemia prolongada, podendo ser gerada principalmente pela formação de placas arterioscleróticas ou por trombose, tornando as artérias coronarianas estreitas e dificultando o fluxo sanguíneo para o coração e, conseqüentemente, o suporte de oxigênio, lesionando o músculo cardíaco⁴².

O tratamento com AE é capaz de melhorar significativamente o perfil lipídico (triglicerídeos e colesterol), a peroxidação lipídica, hipertrofia, fibrose e necrose do tecido cardíaco em modelos animais de IM. Ainda mais, esse composto foi capaz de inibir a enzima HMG-CoA redutase, importante enzima reguladora da biossíntese do colesterol, reduzindo, assim, o LDL e aumentando o HDL dos animais tratados com AE⁴³.

O estresse oxidativo, muito presente no IM, é capaz de ativar diferentes vias de sinalização celular, incluindo vias apoptóticas que levam à morte celular e à necrose tecidual observados no IM⁴³. O tratamento oral com AE se mostrou promissor em promover efeitos antiapoptóticos através do aumento da expressão enzimática de Bcl-2 (enzima antiapoptótica da superfície citosólica da membrana mitocondrial externa garante a integridade da membrana, impedindo a formação de poros) e da redução da expressão de caspases 8, 9 e BAX (enzimas pró-apoptóticas), protegendo as células cardíacas contra lesões teciduais no IM⁴⁴. O AE também mostrou reduzir a hipertrofia, o remodelamento e melhorar a função cardíaca após o IM agudo através da regulação da via miR-140-3p/MKK6, importante conjunto de moléculas intimamente relacionado ao aparecimento de lesões isquêmicas e apoptose das células cardíacas após o IM⁴⁵. Além disso, resultados promissores mostraram que o AE diminui a fibrose, proliferação celular e migração de fibroblastos no miocárdio

pela supressão de HDAC1, enzima que estimula vias celulares de indução da hipertrofia e fibrose do músculo cardíaco⁴⁶.

Acidente vascular cerebral

Estima-se que 15 milhões de pessoas sofrem acidente vascular cerebral (AVC) por ano em todo o mundo. De acordo com a OMS, o AVC representa a segunda principal causa de morte e a terceira principal causa de incapacidade dentre as doenças cardiovasculares, sendo uma doença altamente predominante não apenas em idosos, mas também em jovens e adultos de meia idade^{1,3,42}. Encontram-se dois dominantes tipos de AVC, que são o isquêmico e hemorrágico. O tipo isquêmico representa cerca de 85% dos casos de AVC, sendo provocado principalmente por trombose cerebral ou embolia, que impede ou limita o fluxo sanguíneo para certas regiões do cérebro e desencadeia uma série de reações bioquímicas deletérias, englobando estresse oxidativo, ativação de mediadores inflamatórios, aumento de expressão de proteases e modulação do óxido nítrico sintase endotelial. Já os tipos hemorrágicos incluem derramamento de sangue no cérebro provocado por rompimento de aneurismas, devido principalmente à hipertensão não controlada^{3,47}.

Como ainda não há um medicamento específico para o tratamento do AVC, estudos se concentram em reduzir o papel destrutivo da isquemia no cérebro. Sabe-se que o nível de EROs se eleva ao longo da isquemia e como consequência causa elevado estresse oxidativo, peroxidação lipídica e danos às membranas celulares. Portanto, o uso de compostos que possuem elevada capacidade antioxidante se torna útil na redução dos danos causados pelo AVC⁴⁷. Nesse sentido, para prevenir a progressão do dano oxidativo causado pela lesão isquêmica e pela reperfusão sanguínea após o AVC, agentes antioxidantes naturais têm sido utilizados, por exemplo os flavonoides, que são antioxidantes polifenólicos, e o próprio AE^{48,49}. Os danos oxidativos permanentes ao material genético das células nervosas causados pela isquemia cerebral está diretamente relacionado à morte dos pacientes após

o AVC⁵⁰. O uso do AE com agente neuroprotetor e antioxidante no sistema nervoso central pode ser útil em reparar lesões e evitar mortes causadas pelo AVC. Além do mais, o AE oferece uma eficiente proteção nas células nervosas contra danos causados pelo AVC através da regulação de vias apoptóticas, como a expressão de Bcl-2/Bax, retardando a apoptose e protegendo as células nervosas contra as injúrias causadas pela isquemia⁵¹.

Recentemente, estudos realizados por meio de análises bioquímicas e microscópicas comprovaram o efeito do AE em reduzir a área de lesões isquêmicas e prevenir a apoptose neuronal, corrigindo, assim, os danos permanentes no sistema cerebral após o AVC^{48,49,51}. As lesões cerebrais derivadas do AVC alteram a permeabilidade da barreira hematoencefálica, cuja função principal é impedir a entrada de substâncias estranhas, como xenobióticos, agentes endógenos pró-inflamatórios e pró-oxidativos, da corrente sanguínea para o encéfalo. No entanto, em tecidos cerebrais lesionados pelo AVC, o tratamento com AE melhorou a reconstituição da barreira hematoencefálica, ajudando a preservar e reconstituir o tecido cerebral afetado pela hipóxia^{51,52}.

Diabete mellitus

Diabete mellitus (DM) é uma doença crônica e progressiva que se tornou um problema de saúde pública no mundo todo como importante causa de morbidade e mortalidade. Estimativas globais mostram que 8,3% da população mundial (382 milhões de pessoas) vivem com DM, e essa taxa vem crescendo, podendo chegar a 595 milhões de pessoas em 2035. A taxa de incidência no Brasil cresceu 62% nos últimos dez anos, passando a ocupar o 4º lugar no ranking dos países com maior número de casos, com aproximadamente 16,5 milhões de diabéticos. Para piorar o quadro, acredita-se ainda que 50% dos diabéticos desconhecem essa condição, o que eleva a taxa de mortalidade causada pela doença⁵³.

O DM é uma doença metabólica em que as células e os tecidos do paciente não conseguem captar e metabolizar a glicose corretamente ou em velocidade suficiente devido a problemas na síntese

e secreção de insulina, ação da insulina ou ambos, instalando-se um quadro crônico de hiperglicemia. Vários fatores desempenham papel importante para instalação da doença, principalmente obesidade, sedentarismo, alimentação inadequada, além de fatores genéticos e envelhecimento^{3,53,54}.

A glicose é um tipo de açúcar básico essencial para a vida que ingerimos na alimentação. No entanto, altos níveis no sangue podem levar a graves consequências, principalmente de origem vascular, como retinopatia, infarto, AVC, complicações renais, cardiopatias e amputações de membros⁵⁴. Alguns mecanismos bioquímicos têm sido propostos para explicar as lesões celulares, estruturais e funcionais associadas ao DM, com indícios de que as defesas antioxidantes endógenas estejam diminuídas nesses pacientes, resultando em acúmulo de radicais livres. Esse aumento de EROs parece ser comum a todas as células expostas cronicamente à hiperglicemia⁵⁴.

Os fármacos hipoglicemiantes atuam principalmente aumentando a secreção de insulina pelo pâncreas ou aumentando a sensibilidade das células e dos tecidos à insulina. Nesse sentido, o AE se mostrou com efetiva capacidade hipoglicemiante, aumentando a secreção de insulina e normalizando os níveis de glicose em animais diabéticos⁵⁵. Além disso, estudos mais aprofundados revelaram que o AE atua como hipoglicemiante oral, promovendo aumento da expressão nas células musculares do GLUT4 (transportador de glicose nas células) e do fator de transcrição PPAR- α , o qual modula a expressão de diversos genes que levam ao aumento da sensibilidade das células à insulina, levando à hipoglicemia⁵⁶. Além do efeito hipoglicemiante por si só, o AE se mostrou benéfico quando associado a outros hipoglicemiantes orais comumente usados, como pioglitazona. A associação do fármaco com AE apresentou um importante sinergismo, sendo capaz de possibilitar uma redução significativa em até metade da dose usual do fármaco quando associado ao AE⁵⁶.

A dislipidemia, a ativação de cascata inflamatória e o estresse oxidativo são fatores comuns durante o quadro de DM e levam à cardiomiopatia diabética, maior causa de morte em pacientes com DM. O

aumento das EROs localmente produzidos em consequência da hiperglicemia levam à apoptose de cardiomiócitos e necrose do tecido cardíaco. O tratamento com AE em animais diabéticos mostrou-se muito útil em evitar a cardiopatia diabética, principalmente por reduzir o estresse oxidativo e produção de citocinas inflamatórias no miocárdio diabético⁵⁷.

A exposição contínua às elevadas concentrações de glicose leva a várias complicações microvasculares, principalmente em órgãos alvos como rins, retina e cérebro. Nos rins, essa condição leva a situação de nefropatia diabética, causando fibrose renal e levando à perda do órgão. O uso do AE mostrou-se útil em proteger esse órgão principalmente por inibir um importante fator de transcrição de genes (NF- κ B, fator nuclear kappa B), cuja expressão está aumentada na nefropatia diabética⁵⁸. Por ser uma doença complexa, multifatorial e sistêmica, o DM causa uma série de complicações em vários órgãos do doente, o que agrava sua morbidade e mortalidade. O AE tem importantes efeitos biológicos, atenuando ou evitando complicações secundárias causadas pela crônica exposição à hiperglicemia, tais como esteatose hepática, neuropatia diabética, aterosclerose induzida por diabetes, miocardiopatia diabética, retinopatia diabética, disfunção erétil induzida por diabetes, entre outras⁵⁸⁻⁶².

Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença silenciosa, crônica e progressiva do sistema cardiovascular que pode ter início na infância ou adolescência, mas geralmente se manifesta na idade adulta ou avançada. É caracterizada principalmente por acúmulo de lipídeos, gorduras e colesterol (sobretudo LDL) na parede de artérias de médio e grande calibre, limitando o fluxo sanguíneo e causando uma série de disfunções teciduais locais, como formação de placa ateromatosa, inflamação, calcificação, fibrose e processo oxidativo. É causada por inúmeros fatores genéticos agravados por fatores individuais, como tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, dislipidemia, obesidade, diabetes e hipertensão⁶³.

Já que os radicais livres podem causar danos oxidativos aos lipídeos, podendo levar a um grande número de patologias, incluindo aterosclerose, presume-se que a ingestão de antioxidantes capazes de neutralizar os radicais livres possa ter um papel importante na redução do risco dessas doenças. Na verdade, um ensaio clínico realizado em animais hiperlipidêmicos mostrou que a ingestão de AE regulou o nível de colesterol e triglicerídeos sanguíneos, prevenindo a aterosclerose e a formação de placa de ateroma, aumentando a sobrevivência desses animais^{64,65}.

O consumo diário do suco de romã (padronizado em AE) foi efetivo em reconduzir o remodelamento arterial, reduzir a pressão arterial, diminuir a colesterol total, LDL oxidado e triglicerídeos em pacientes com doença coronariana, o que ativamente protegeu esses pacientes contra aterosclerose, eliminando as placas ateromatosas já existentes tanto em humanos como em animais de laboratório^{66,67}.

As propriedades antioxidante, antilipidêmica e antiaterogênica do AE também incluem a capacidade de modular a expressão vascular da sintase endotelial e inibir a agregação plaquetária por reduzir a produção de tromboxano A₂, principal agente de ativação e agregação das plaquetas, o que reduz a formação de trombos ateroscleróticos, evitando, assim, a progressão da doença ateromatosa⁶⁸.

CONCLUSÃO

Os compostos de origem natural com atividade biológica são encontrados principalmente em algumas espécies vegetais e produzem efeitos benéficos, tornando-os úteis como novas e promissoras moléculas bioativas para o tratamento de várias doenças, incluindo aquelas do sistema cardiovascular. Esta revisão mostrou a eficácia do uso do AE através de alimentos acessíveis e seus efeitos biológicos em diversas patologias que afetam o sistema cardiovascular. Vários alimentos são boas fontes de AE para consumo, como as frutas romã, morango, framboesa, amora e jabuticaba, além de

noz, castanhas, chás e vinho tinto. Além disso, a literatura trás uma série de efeitos benéficos que inibem ou atenuam as disfunções cardiovasculares nas suas principais doenças, como hipertensão, infarto, AVC, diabetes e aterosclerose. Conclui-se, portanto, que o AE pode ser naturalmente adquirido com o consumo de alguns alimentos específicos listados neste trabalho e pode ser útil em combater os efeitos maléficos de doenças cardiovasculares, melhorando a qualidade de vida dos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022; 43(8):716-99.
2. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Risk Assessment for Cardiovascular Disease with Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018; 320(3):272-80.
3. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021: Executive Summary. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022; 8(4):377-82.
4. Høgh A, Lindholt JS, Sogaard R, Refsgaard J, Svenstrup D, Moeslund NJ, et al. Protocol for a cohort study to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of general population screening for cardiovascular disease: the Viborg Screening Programme (VISP). *BMJ Open*. 2023; 13(2):e063335.
5. Moran AE, Wood DA, Narula J. The 2000-2016 WHF Global Atlas of CVD: Take Two. *Glob Heart*. 2018; 13(3):139-41.
6. Shaya GE, Leucker TM, Jones SR, Martin SS, Toth PP. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond. *Trends Cardiovasc. Med*. 2022; 32(4):181-94.
7. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Jimenez MTB. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019:7092151.
8. Di Minno A, Stornaiuolo M, Novellino E. Molecular Scavengers, Oxidative Stress and Cardiovascular Disease. *J Clin Med*. 2019; 8(11):e1895.
9. Donia T, Khamis A. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: mechanisms and challenges. *Environ Sci Pollut Res*. 2021; 26:34121-53.
10. Galano A, Mazzone R, Diduk A, Marino T, Idaboy JRA, Russo N. Food antioxidants: Chemical insights at the molecular level. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016; 7(15):15-8.

11. Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Ellagic Acid and Its Role in Chronic Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 928:473-9
12. Roche A, Ross E, Walsh N, O'Donnell K, Williams A, Klapp M, et al. Representative literature on the phytonutrients category: Phenolic acids. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 57(6):1089-96.
13. Jordão JBR, Porto HKP, Lopes FM, Batista AC, Rocha LR. Protective Effects of Ellagic Acid on Cardiovascular Injuries Caused by Hypertension in Rats. *Planta Med.* 2017; 83(10):830-6.
14. Qin Y, Wang L, Liu Y, Zhang Q, Li Y, Wu Z. Release of phenolics compounds from *Rubus idaeus* L. dried fruits and seeds during simulated *in vitro* digestion and their bio-activities. *J Funct Foods.* 2018; 46:57-65.
15. Eghbali S, Askari SF, Avan R, Sahebkar A. Therapeutic Effects of *Punica granatum* (Pomegranate): An Updated Review of Clinical Trials. *J Nutr Metab.* 2021; 2021:e5297162.
16. Vučić V, Grabež M, Trchounian A, Arsić A. Composition and Potential Health Benefits of Pomegranate: A Review. *Curr Pharm Des.* 2019; 25(16):1817-27.
17. Saeed M, Naveed M, BiBi J, Kamboh AA, Arain MA, Shah QA, et al. The Promising Pharmacological Effects and Therapeutic/Medicinal Applications of *Punica Granatum* L. (Pomegranate) as a Functional Food in Humans and Animals. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018; 12(1):24-38.
18. Brighenti V, Groothuis SF, Prencipe FP, Amir R, Benvenuti S, Pellati FJ. Metabolite fingerprinting of *Punica granatum* L. (pomegranate) polyphenols by means of high-performance liquid chromatography with diode array and electrospray ionization-mass spectrometry detection. *Chromatogr A.* 2017; 1480:20-31.
19. Milala J, Kosmala M, Karlińska E, Juśkiewicz J, Zduńczyk Z, Fotschki B. Ellagitannins from Strawberries with Different Degrees of Polymerization Showed Different Metabolism through Gastrointestinal Tract of Rats. *J Agric Food Chem.* 2017; 65(49):10738-48.
20. Xie Z, Charles MT, Fan J, Charlebois D, Khanizadeh S, Rolland D, et al. Effects of preharvest ultraviolet-C irradiation on fruit phytochemical profiles and antioxidant capacity in three strawberry (*Fragaria × ananassa* Duch.) cultivars. *J Sci Food Agric.* 2015; 95(14):2996-02.
21. Ganhão R, Pinheiro J, Tino C, Faria H, Gil MM. Characterization of Nutritional, Physicochemical, and Phytochemical Composition and Antioxidant Capacity of Three Strawberry "*Fragaria × ananassa* Duch." Cultivars ("Primoris", "Endurance", and "Portola") from Western Region of Portugal. *Foods.* 2019; 8(12):682.
22. Qin Y, Wang L, Liu Y, Zhang Q, Li Y, Wu Z. Release of phenolics compounds from *Rubus idaeus* L. dried fruits and seeds during simulated *in vitro* digestion and their bio-activities. *J Funct Foods.* 2018; 46:57-65.
23. Skrovankova S, Sumczynski D, Mlcek J, Jurikova T, Sochor J. Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(10):24673-706.
24. Raudone L, Bobinaite R, Janulis V, Viskelis P, Trumbeckaite S. Effects of raspberry fruit extracts and ellagic acid on respiratory burst in murine macrophages. *Food Funct.* 2014; 5(6):1167-74.
25. Oszmiański J, Nowicka P, Teleszko M, Wojdyło A, Cebulak T, Oklejewicz K. Analysis of Phenolic Compounds and Antioxidant Activity in Wild Blackberry Fruits. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(7):14540-53.
26. Alezandro MR, Dubé P, Desjardins Y, Lajolo FM, Genovese MI. Comparative study of chemical and phenolic compositions of two species of jaboticaba: *Myrciaria jaboticaba* (Vell.) Berg and *Myrciaria cauliflora* (Mart.) O. Berg. *Food Res Int.* 2013; 54(1):468-77.
27. Morales P, Barros L, Dias MI, Santos-Buelga C, Ferreira IC, Ramirez Asquieri E, et al. Non-fermented and fermented jaboticaba (*Myrciaria cauliflora* Mart.) pomaces as valuable sources of functional ingredients. *J Food Chem.* 2016; 208:220-27.
28. Abe LT, Lajolo FM, Genovese MI. Potential dietary sources of ellagic acid and other antioxidants among fruits consumed in Brazil: jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba* (Vell.) Berg). *J Sci Food Agric.* 2012; 92(8):1679-87.
29. Souza CG, de Andrade DML, Jordão JBR, de Ávila RI, Borges LL, Vaz BG, et al. Radical Scavenger Capacity of Jaboticaba Fruit (*Myrciaria cauliflora*) and Its Biological Effects in Hypertensive Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:2383157.
30. Lorenzon Dos Santos J, Quadros AS, Weschenfelder C, Garofallo SB, Marcadenti A. Oxidative Stress Biomarkers, Nut-Related Antioxidants, and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2020; 12(3):682.
31. Cardoso BR, Duarte GBS, Reis BZ, Cozzolino SMF. Brazil nuts: Nutritional composition, health benefits and safety aspects. *Food Res Int.* 2017; 100(Pt 2):9-18.
32. Zhao T, Li C, Wang S, Song X. Green Tea (*Camellia sinensis*): A Review of Its Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Molecules.* 2022; 27(12):3909.
33. Yang X, Tomas-Barberan FA. Tea is a significant dietary source of ellagitannins and ellagic acid. *J Agric Food Chem.* 2018; 67(19):5394-5404.
34. Zhang XK, He F, Zhang B, Reeves MJ, Liu Y, Zhao X, et al. The effect of prefermentative addition of gallic acid and ellagic acid on the red wine color, copigmentation and phenolic profiles during wine aging. *Food Res Int.* 2018; 106:568-79.
35. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368:1279-90.
36. Kekelidze I, Ebelashvili N, Japaridze M, Chankvetadze B, Chankvetadze L. Phenolic antioxidants in red dessert wine produced with innovative technology. *Ann Agrar Sci.* 2018; 16(1):34-38.
37. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM. Brazilian Guidelines of Hypertension-2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):516-658.

38. Gracia KC, Llanas-Cornejo D, Husi H. CVD and Oxidative Stress. *J Clin Med*. 2017; 6:1-22.
39. Berkban T, Boonprom P, Bunbupha S, Welbat JU, Pakdeehote P, Pruchaney P, et al. Ellagic acid prevents L-NAME-induced hypertension via restoration of eNOS and p47phox expression in rats. *Nutrients*. 2015; 7(7):5265-80.
40. Yilmaz B, Usta C. Ellagic acid-induced endothelium-dependent and endothelium-independent vasorelaxation in rat thoracic aorta rings and the underlying mechanism. *Phytother Res*. 2013; 27:285-9.
41. Dos Santos RL, Dellacqua LO, Delgado NT, Rouver WN, Podratz PL, Lima LC, et al. Pomegranate peel extract attenuates oxidative stress by decreasing coronary angiotensin-converting enzyme (ACE) activity in hypertensive female rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2016; 79(21):998-1007.
42. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(1):115-373.
43. Kannan M, Quine M, Darlin S. Ellagic acid inhibits cardiac arrhythmias, hypertrophy and hyperlipidaemia during myocardial infarction in rats. *Metabolism*. 2013; 62(1):52-61.
44. Kannan M, Quine M, Darlin S. Protective efficacy of ellagic acid on glycoproteins, hematological parameters, biochemical changes, and electrolytes in myocardial infarcted rats. *J Biochem Mol Toxic*. 2012; 26(7):270-5.
45. Wei D, Lin C, Huang Y, Wu Y, Huang M. Ellagic acid promotes ventricular remodeling after acute myocardial infarction by up-regulating miR-140-3p. *Biomed Pharmacother*. 2017; 95:983-9.
46. Lin C, Wei D, Xin D, Pan J, Huang M. Ellagic acid inhibits proliferation and migration of cardiac fibroblasts by down-regulating expression of HDAC1. *J Toxicol Sci*. 2019; 44(6):425-33.
47. Srivastava K, Bath PMW, Bayraktutan U. Current therapeutic strategies to mitigate the eNOS dysfunction in ischaemic stroke. *Cell Mol Neurobiol*. 2012; 32(3):319-36.
48. Nejad KH, Dianat M, Sarkaki A, Naseri MKG, Badavi M, Farbood Y. Ellagic acid improves electrocardiogram waves and blood pressure against global cerebral ischemia rat experimental models. *Electron Physician*. 2015; 7(4):1153.
49. Liu QS, Li SR, Li K, Li XU, Yin X, Pang Z. Ellagic acid improves endogenous neural stem cells proliferation and neurorestoration through Wnt/ β -catenin signaling *in vivo* and *in vitro*. *Mol Nutr Food Res*. 2017; 61(3):160-587.
50. Lorente L, Martín MM, González-Rivero AF, Pérez-Cejas A, Abreu-González P, Ramos L. DNA and RNA oxidative damage are associated to mortality in patients with cerebral infarction. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021; 45(1):35-41.
51. Liu QS, Deng R, Li S, Li X, Li K, Kebaituli G, Li X, Liu R. Ellagic acid protects against neuron damage in ischemic stroke through regulating the ratio of Bcl-2/Bax expression. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017; 42(8):855-60.
52. Wang Y, Wu Y, Liang C, Tan R, Tan L, Tan R. Pharmacodynamic Effect of Ellagic Acid on Ameliorating Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *Pharmacology*. 2019; 104(5-6):319-30.
53. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PL, Sacre JW, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 183:109118.
54. Naqvi IH, Talib A, Naqvi SH, Yasin L, Rizvi NZ. The Neuro-Vascular Consequence of Diabetes: Foot Amputation and Evaluation of its Risk Factors and Health-Related Economic Impact. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021; 19(1):102-09.
55. Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Ellagic Acid and Its Role in Chronic Diseases. *Adv Exp Med Biol* 2016; 928:473-9.
56. Nankar RP, Doble M. Ellagic acid potentiates insulin sensitising activity of pioglitazone in L6 myotubes. *J Funct Foods*. 2015; 15:1-10.
57. Namekata I, Hamaguchi S, Wakasugi Y, Ohhara M, Hirota Y, Tanaka T. Ellagic acid and gingerol, activators of the sarco-endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, ameliorate diabetes mellitus-induced diastolic dysfunction in isolated murine ventricular myocardial. *Eur J Pharmacol*. 2013; 706(1-3):48-55.
58. Ahad A, Ganai AA, Mujeeb M, Siddiqui WA. Ellagic acid, an NF-kappaB inhibitor, ameliorates renal function in experimental diabetic nephropathy. *Chem Biol Interact*. 2014; 219:64-75.
59. Ding X, Jian T, Wu Y, Zuo Y, Li J, Lv H, et al. Ellagic acid ameliorates oxidative stress and insulin resistance in high glucose-treated HepG2 cells via miR-223/keap1-Nrf2 pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019; 110:85-94.
60. Yoshimura Y, Nishii S, Zaima N, Moriyama T Kawamura Y. Ellagic acid improves hepatic steatosis and serum lipid composition through reduction of serum resistin levels and transcriptional activation of hepatic *ppara* in obese, diabetic KK-*A*^y mice. *Biochem Bioph Res Co*. 2013; 434(3):486-91.
61. Rani PU, Kesavan R, Ganugula R, Avaneesh T, Kumar UP, Bhanuprakashb R, et al. Ellagic acid inhibits PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and prevents atheroma formation in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(11):1830-9.
62. Raghu G, Akileshwari C, Reddy VS, Reddy GB. Attenuation of diabetic retinopathy in rats by ellagic acid through inhibition of AGE formation. *Int J Food Sci Tech*. 2017; 54:2411-21.
63. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int*. 2022; 72(3):151-60.
64. Jin L, Dang H, Wu J, Yuan L, Chen X, Yao J. Supplementation of *Weizmannia coagulans* BC2000 and Ellagic Acid Inhibits High-Fat-Induced Hypercholesterolemia by Promoting Liver Primary Bile Acid Biosynthesis and Intestinal Cholesterol Excretion in Mice. *Microorganisms*. 2023; 11(2):264.
65. Lee KH, Jeong ES, Jang G, Na JR, Park S, Kang WS, et al. Unripe *Rubus coreanus* Miquel Extract Containing Ellagic Acid Regulates AMPK, SREBP-2, HMGCR, and INSIG-1 Signaling and

- Cholesterol Metabolism In Vitro and In Vivo. *Nutrients*. 2020; 12(3):610.
66. Akaberi M, Boghrati Z, Sahebkar A, Emami SA. Therapeutic Potential of Pomegranate in Metabolic Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1328:421-40.
67. El-Hadary AE, Ramadan MF. Phenolic profiles, antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and antioxidant properties of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract. *J Food Biochem*. 2019; 43(4):e12803.
68. Long L, Song Y. Dietary ellagic acid is protective for atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2018; 1:256-12.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção, investigação, metodologia, coleta de dados, tratamento e análise de dados, redação, revisão e aprovação da versão final deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux, Mara Rejane Barroso Barcelos.

Endereço para correspondência

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Rua 240, esq. com 5ª Av, s/n, Goiânia, GO, Brasil, CEP: 74605-170