

Utilização da *Punica granatum* L. na prevenção e tratamento da aterosclerose

Use of *Punica granatum* L. in the prevention and treatment of atherosclerosis

Uso de *Punica granatum* L. em la prevención y tratamiento de la aterosclerosis

Recebido: 27/10/2022 | Revisado: 03/11/2022 | Aceitado: 06/11/2022 | Publicado: 13/11/2022

Mônica Galdino da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5311-9660>

Centro Universitário Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: monicagaldino81@gmail.com

Joice da Silva Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5735-0413>

Centro Universitário Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: joice.dell@gmail.com

Tibério César Lima de Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

Centro Universitário Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: tiberio.vasconcelos@professores.unifavip.edu.br

Resumo

As doenças cardiovasculares são responsáveis por grande número de óbitos todos os anos, muitas delas de origem aterosclerótica caracterizada pela formação de placas de ateroma na parede das artérias. A *Punica granatum* L. é uma rica fonte de compostos bioativos com ação em patologias de origem cardiovascular. Sua atividade antioxidante e antiaterogênica são responsáveis pela ação terapêutica na prevenção e tratamento desse distúrbio. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo descrever os benefícios da utilização da romã no combate à aterosclerose e as vias farmacológicas por meio das quais é desenvolvido o tratamento. Se trata de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa realizada nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde- BVS e PubMed, utilizando os descritores *Punica granatum* L., romã e aterosclerose em português, inglês e espanhol e combinados entre si por meio do operador booleano “AND”. Os resultados evidenciaram a resposta positiva da romã frente a doenças cardiovasculares como demonstrado nas pesquisas utilizadas nesta revisão. Concluindo que o consumo da romã contribui para prevenção e redução de placas ateroscleróticas já instaladas.

Palavras-chave: Romã; Aterosclerose; Polifenóis.

Abstract

Cardiovascular diseases are responsible for a large number of deaths every year, many of them of atherosclerotic origin characterized by the formation of atheromatous plaques in the walls of the arteries. *Punica granatum* L. is a rich source of bioactive compounds with action in pathologies of cardiovascular origin. Its antioxidant and antiatherogenic activity are responsible for the therapeutic action in the prevention and treatment of this disorder. Thus, the present study aimed to describe the benefits of using pomegranate in the fight against atherosclerosis and the pharmacological pathways through which the treatment is developed. This is an integrative bibliographic review carried out in the databases of the Virtual Health Library- BVS and PubMed, using the descriptors *Punica granatum* L., pomegranate and atherosclerosis in Portuguese, English and Spanish and combined with each other through the Boolean operator “AND”. The results showed the pomegranate's positive response to cardiovascular diseases, as demonstrated in the studies used in this review. Concluding that the consumption of pomegranate contributes to the prevention and reduction of atherosclerotic plaques already installed.

Keywords: Pomegranate; Atherosclerosis; Polyphenols.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son responsables de un gran número de muertes cada año, muchas de ellas de origen aterosclerótico caracterizadas por la formación de placas de ateroma en las paredes de las arterias. *Punica granatum* L. es una rica fuente de compuestos bioactivos con acción en patologías de origen cardiovascular. Su actividad antioxidante y antiaterogénica son las responsables de la acción terapéutica en la prevención y tratamiento de este trastorno. Así, el presente estudio tuvo como objetivo describir los beneficios del uso de la granada en la lucha contra la aterosclerosis y las vías farmacológicas a través de las cuales se desarrolla el tratamiento. Se trata de una revisión bibliográfica integrativa realizada en las bases de datos de la Biblioteca Virtual en Salud - BVS y PubMed, utilizando los descriptores *Punica granatum* L., granada y aterosclerosis en portugués, inglés y español y combinados entre sí a través del operador booleano “AND”. Los resultados mostraron la respuesta positiva de la granada a las enfermedades cardiovasculares, como se demuestra en los estudios utilizados en esta revisión. Concluyendo

que el consumo de granada contribuye a la prevención y reducción de las placas ateroscleróticas ya instaladas.
Palabras clave: Granada; Aterosclerosis; Polifenoles.

1. Introdução

A aterosclerose é uma doença crônica, lenta e progressiva relacionada com o modo de vida, alimentação e características genéticas de cada pessoa. Estudos apontam que embora haja grande número de casos envolvendo pacientes acima dos 45 anos de idade, há ocorrências de lesões ateroscleróticas em mais de 40% dos jovens, demonstrando que a patologia pode ser desenvolvida precocemente (Gottlieb et al., 2005). Conforme observado na pesquisa de Seki et al. (2001) envolvendo 624 pacientes com até 19 anos de idade, foi analisado o perfil lipídico e identifica do dislipidemias em 38,8 % do total. Tais evidências demonstram que apesar do aparecimento dos sintomas muitas vezes em idade avançada, o surgimento da patologia pode ter início na população ainda jovem (Timóteo et al., 2010).

O processo de instalação e desenvolvimento da doença é denominado aterogênese, por meio do qual ocorre inicialmente a formação de estrias gordurosas seguido pela evolução até a inserção de depósitos de lipídeos as paredes das artérias. As altas concentrações de LDL no plasma constitui-se um dos principais fatores responsáveis por desencadear tal processo, apresentando como característica primária a disfunção endotelial (Xavier et al., 2004), seguido da agregação e oxidação das partículas de LDL a parede dos vasos, sendo a permeabilidade das lipoproteínas de baixa densidade no sangue diretamente proporcional a formação de placas ateroscleróticas (Who, 2017). Segundo Almeida et al. (2022) as dislipidemias constituem-se um dos principais fatores determinantes na ocorrência de acidente vascular cerebral, consequência da aterosclerose.

Diante do crescente número de pacientes acometidos por essa patologia, formulações terapêuticas foram sintetizadas e combinadas a modificações no estilo de vida, incluindo dentre as mudanças uma alimentação saudável. Fármacos alopáticos como estatinas, nitratos vem sendo utilizados no tratamento da aterosclerose, alguns, entretanto, apesar de bem tolerados sua utilização clínica encontra-se a baixo do ideal ou causa tolerância a longo prazo (Razavi, Mehta & Sperling, 2022; Leite, 2019). No que se refere a medidas terapêuticas naturais tem se ampliado a busca por produtos que contenham em sua composição substâncias bioativas como os polifenóis que entre as suas funções desempenham atividade antioxidante e antiaterogênica (Oliveira et al., 2006).

De acordo com os experimentos realizados nas pesquisas, a romã demonstrou resposta positiva a nível vasculoprotetor devido à alta concentração de antioxidantes em diversas partes do fruto (Jardini & Filho, 2007), e frente a doenças cardiovasculares como a aterosclerose, haja vista a ação dos compostos fenólicos reduzindo lesões (Vital, 2014). Dentre a quantidade de substâncias presentes em sua composição vale evidenciar os flavonoides, que entre suas muitas funções desempenham também a ação antioxidante (Machado et al., 2008) por meio das antocianinas, antoxantinas, taninos elágicos, ácido gálico e elágico, ambos responsáveis pela atividade terapêutica (Aviram & Roseblat, 2013).

Portanto, este trabalho tem como finalidade, por meio dos estudos utilizados sintetizar informações referentes a aplicabilidade da romã para a saúde cardiovascular, seus benefícios e assim promover maior alcance do tema entre estudantes e profissionais, cujo interesse é implementar medidas terapêuticas a base de compostos naturais como a *Punica granatum L.*

2. Metodologia

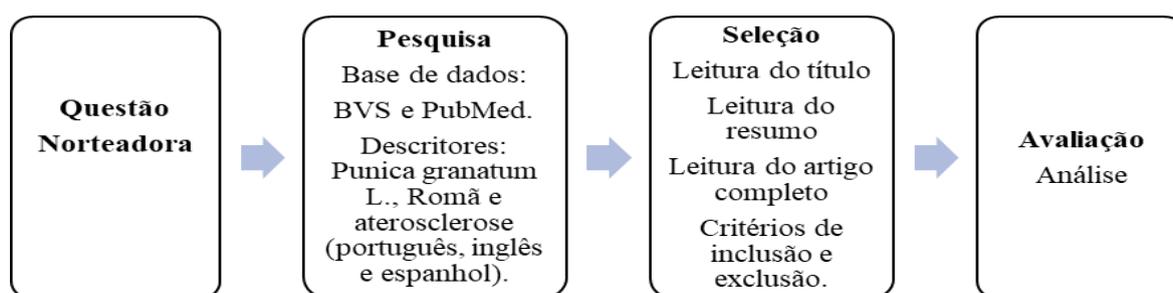
Este estudo é uma revisão integrativa segundo os parâmetros metodológicos descritos por Souza et al. (2010), realizando uma análise embasada na literatura teórica e empírica de forma ampla, no intuito de obter uma compreensão completa acerca do objeto de estudo.

Para o desenvolvimento da pesquisa foi elaborada uma pergunta norteadora baseada em: Qual a eficácia do consumo da romã (*Punica Granatum L.*) na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares? As bases de dados utilizadas nesta revisão para busca de artigos foram o portal BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Pub Med.

Na pesquisa por artigos científicos que abordem essa temática foi utilizado o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), ferramenta que permite a pesquisa de forma controlada e ordenada. Os descritores aplicados foram Romã, Pomegranate, Granada, *Punica granatum L.*, aterosclerose, atherosclerosis e aterosclerosi, ambos combinados com o operador booleano “AND”.

Foram determinados alguns critérios de elegibilidade na seleção dos artigos, dentre eles trabalhos originais que apresentam o texto completo, gratuito e que foram publicados nos idiomas português, inglês e espanhol (Figura 1).

Figura 1 - Desenvolvimento da revisão integrativa.



Fonte: Autoria própria.

Foram utilizados artigos publicados entre os anos de 2000 a 2022, no intuito de abranger maior número de estudos.

Foram excluídos periódicos duplicados, revisões de literatura e trabalhos originais pagos, que não apresentam o texto completo e que após a leitura do título, resumo e texto na íntegra não corresponderam a temática estudada.

O tipo de análise utilizada para construção desta revisão trata-se da análise de conteúdo descrita por Bardin (1977), cuja metodologia consiste em uma observação apurada acerca das informações obtidas, no intuito de uma maior compreensão e conseqüentemente formulação de hipóteses explicativas acerca do conteúdo estudado.

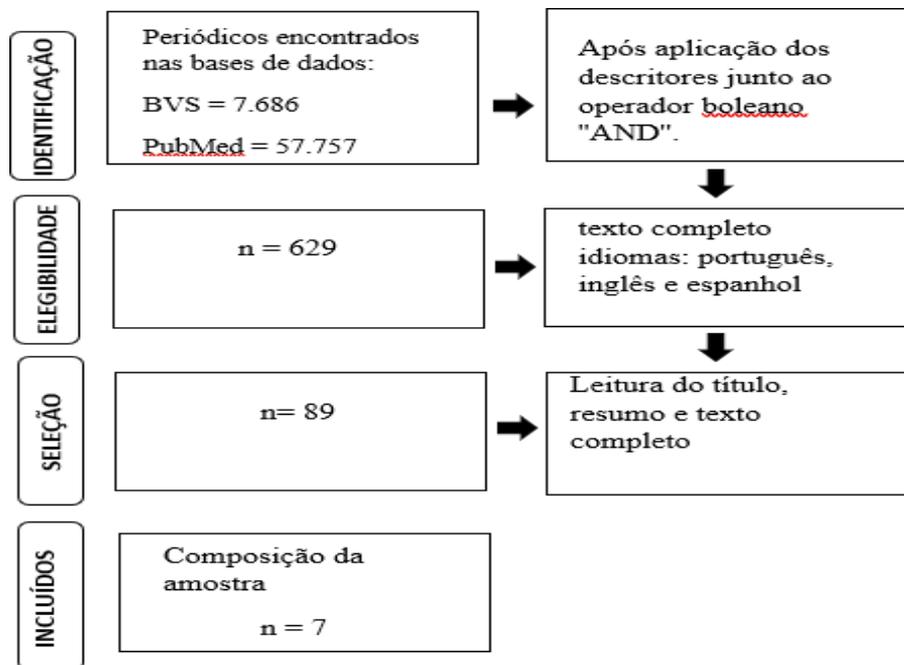
Foi efetuada uma análise detalhada quanto ao conjunto de informações de interesse extraídas dos documentos, as quais foram submetidas a um exame comparativo no que se refere ao potencial vasoprotetor e antiaterogênico da *Punica granatum L.*

3. Resultados e Discussão

Após a inserção dos descritores nas bases de dados foram encontrados 65.443 artigos, dentre eles 57.757 na PUBMED e 7.686 na BVS. Contudo, dos 65.443 periódicos encontrados 64.819 não atendiam aos critérios de elegibilidade por estarem repetidos nas bases, não apresentarem o texto completo para leitura, serem pagos ou por não corresponder ao tipo de estudo de interesse, não abordando o tema, por fim restaram apenas 624, os quais foram lidos os títulos e eliminados 535, seguindo para análise criteriosa do resumo e texto apenas 89.

Em última análise, foram lidos os artigos restantes e incluídos 7, haja vista a abordagem que responde à pergunta norteadora referente a romã como um agente de alto potencial antioxidante e antiaterogênico na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, como demonstrado no fluxograma a seguir (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

Após a seleção da amostra composta por 7 artigos, dos quais 6 foram encontrados na BVS e 1 na PubMed permitiu a observação acerca dos anos em que foram publicados, totalizando apenas 1 periódico de 2000 e os demais a partir de 2013. O recente crescimento no número de estudos referentes a temática nos últimos anos se explica devido a necessidade e eficácia de implementar uma nutrição preventiva e terapêutica totalmente natural.

No que se refere ao idioma de publicação, maior parte dos periódicos foram encontrados em inglês totalizando 6 artigos, sendo eles (Benchagra et al, 2021), (Atrahimovich et al, 2016), (Manickam et al, 2022), (Aviram e Rosenblat, 2013), (Huwait et al, 2022), (Anwaier et al, 2021) e apenas 1 em português (Aviram et al, 2000), como apresentado no quadro a seguir (Quadro 1).

Quadro 1 - Caracterização quanto aos autores, título, ano e periódico da amostra final.

Id	Autores	Título	Ano	Periódico
1	Lamiae Benchagra, Hichan Berrougui, Mohamed obaidul Islam, Mohamed Samira Bolbbaroud, Abdelouah Hajjaji, Tamas Fulop, Gianna Ferrett Ranchoun e Abdelouahed Khallil.	Antioxidant effect of Moroccan pomegranate (<i>Punica granatum</i> L. Sefri variety) Extracts rich in punicalagin against the process of oxidative stress.	2021	Foods 2021.
2	Dana Atrahimovich, Soliman Khatib, Shifra Sela, Jacob Vaya e Abraham O. Samson.	Punicalagin induces low-density serum and lipoprotein influx to macrophages.	2016	Oxidative Medicine and cellular longevity, 2016.
3	Vijayprakash Manickam, Umesh Kumar Dhawan, Damapreet Singh, Mahesh Gupta e Manikandan Subramanian.	Pomegranate peel extract decreased plaque necrosis and advanced atherosclerosis progression in Apoe -/-.	2022	Frontiers in pharmacology, junho 2022.
4	Michael Aviram, Leslie Dornfeld, Mira Rosenblat, Nina Volkova, Marielle Kaplan, Raymond Coleman, Tony Hayek, Dita Presser e Bianca Fuhrman.	O consumo do suco de romã reduz o estresse oxidativo, modificações efeitos aterogênicos na agregação de LDL e plaquetas: estudos em humanos e em camundongos com deficiência aterosclerótica de apolipoproteína E 1,2.	2000	The American Journal of Clinical Nutrition, maio de 2000.
5	Michael Aviram, D. Sc e Mira Rosenblat, M. Sc.	Pomegranate for your cardiovascular health.	2013	RMMJ 2013.
6	Etimad Huwait, Sanaa Almowallad, All-Massabi, Salma Saddeek, Kalamegam Gauthaman e Alexandre Prola	Punicalagin targets atherosclerosis: gene expression profile of punicalagin-treated THP-1 macrophages and molecular anchoring.	2022	Atual Edições Mol. Biol. 2022.
7	Gulinigaer Anwaier, Guan Lian, Gui-zhi Ma, Wan-Li Shen, Chih-L Lee, Pei-Ling, Zhan-ying Chang, Yun-Xia Wang, Xião-Yu Tian, Xião-Li Gao, Jeng-Jiann Chiu e Rong Qi.	Punicalagin attenuates perturbed flow-induced vascular dysfunction by inhibiting the specific activation of Smad 1/5 force.	2021	Frente. Célula Dev. Biol. 2021.

Fonte: Autoria própria.

Os 7 artigos utilizados como base para essa pesquisa descrevem a eficiência da *Punica granatum* L. em sua totalidade, apresentando atividade terapêutica em todo o fruto e em alguns estudos de modo específico nas cascas, sementes e arilo com o apresentado na amostra. Além de diversas formas de consumo como suco, polpa ou extrato, ambos eficazes devido as grandes concentrações de princípios ativos responsáveis pela ação, conforme evidenciado no quadro a seguir (Quadro 2).

Quadro 2 - Caracterização quanto a metodologia, amostra e objetivos dos estudos.

	Citação	Metodologia	Amostra	Objetivo
1	Benchagra et al, 2021.	Estudo experimental	Casca e arilo.	Caracterizar a composição fenólica e o teor de flavonoides e antocianinas de diferentes partes (casca e arilo) da variedade Sefri de romã.
2	Atrahimovich et al, 2016.	Estudo experimental in vitro	Células de macrófagos murinos J774A. Isolamento de LDL humano.	Investigar uma possível interação da punicalagina com ApoB100 e as sequências biológicas de tal interação.
3	Manickam et al, 2022.	Estudo randomizado in vitro	Camundongos Apoe-/-	Demonstrar que um extrato hidroetanólico padronizados de casca de romã que é rico em polifenóis impediu a progressão avançada da aterosclerose em camundongos Apoe -/- alimentados com dieta ocidental.

4	Aviram et al, 1999.	Ex vivo	Humanos saudáveis do sexo masculino e camundongos ateroscleróticos.	Analisar o efeito do consumo de suco de romã na oxidação, agregação e retenção de lipoproteínas; aterogenicidade de macrófagos; agregação de plaquetas; e aterosclerose em voluntários saudáveis do sexo masculino e em camundongos ateroscleróticos com deficiência de apolipoproteína E (E0)
5	Aviram e Rosemlat, 2013.	In vivo	Humanos	Avaliar se os componentes antioxidantes ativos do PJ são absorvidos
6	Huwait et al, 2022.	In vitro	Células autenticadas THP-1	Avaliar os componentes antioxidantes ativos presentes no suco da romã, sua absorção e as vias por meio das quais desempenham atividade terapêutica.
7	Anwaier et al, 2021.	In vivo e In vitro	Camundongos e células endoteliais humanas.	Investigar os efeitos antiaterogênicos da extração de polifenóis da casca de romã (PPP) e seu composto purificado punicalagina (PU), bem como seus efeitos protetores na disfunção vascular induzida por fluxo e seus mecanismos moleculares subjacentes.

Fonte: Autoria própria.

O desenvolvimento de placas gordurosas na parede das artérias tem como principal característica a oxidação de LDL, que posteriormente pode ocasionar a aterosclerose, uma das principais causas de morte cardiovascular no mundo. Foi analisada a atividade dos compostos fenólicos presentes na romã (variedade sefri) responsáveis por inibir os danos oxidativos, utilizando diversas técnicas como extração e quantificação de compostos fenólicos, flavonoides, antocianinas, isolamento de lipoproteínas de baixa densidade, medição da atividade antioxidante usando o ensaio de eliminação de radicais DPPH, dentre outros métodos no intuito de avaliar a capacidade antioxidante presente na casca e arilo. Como apresentado nos resultados, tanto a casca da romã quanto o extrato aril fenólico eliminaram de maneira significativa os radicais livres, com destaque para a atividade terapêutica encontrada na casca, a qual apresentou efeito 1,73 vezes maior que o extrato de arilo (Benchagra et al, 2021).

A ação medicamentosa dos polifenóis está diretamente relacionada não só a prevenção de doenças cardiovasculares, mas também a redução de lesões já instaladas. Foi utilizado um extrato hidroetanólico padronizado da casca de romã, tendo em vista a alta concentração de compostos bioativos e concluiu-se que houve impedimento na progressão já avançada da aterosclerose em camundongos Apoe^{-/-}. O estudo randomizado foi feito em animais com oito semanas de idade envolvendo machos e fêmeas alimentados com uma dieta do tipo ocidental e foi observada diminuição da placa de necrose, aumento do colágeno nas lesões e de modo geral uma melhora considerável no perfil metabólico. De acordo com os resultados foi possível concluir que os polifenóis presentes na romã desempenham sua atividade na redução da placa aterosclerótica por meio do aumento de morte celular lesional em consonância com as células que já estão sendo suprimidas (Manickam et al., 2022).

A inibição tanto nas modificações aterogênicas de LDL, quanto na formação de células espumosas, se dá por meio da ação dos antioxidantes presentes no fruto da *Punica granatum L.*, a qual vem sendo estudada desde 2000. A pesquisa foi fundamentada por meio de testes envolvendo humanos saudáveis do sexo masculino e camundongos ateroscleróticos com deficiência de apolipoproteína E (E0), onde foi demonstrado pela primeira vez a capacidade do extrato da romã em inibir lipídios, peroxidação no plasma, nas lipoproteínas e nos macrófagos e conseqüentemente foi também inibida a retenção, oxidação e agregação de colesterol a paredes das artérias (Aviram et al., 2000).

Dentre as principais substâncias fenólicas presentes na romã, vale evidenciar a ação terapêutica da punicalagina, encontrada em diversas partes do fruto e em grande concentração. Se trata de um composto solúvel cuja função é impedir

o acúmulo de lipídios e células espumosas, uma vez que atua na proteção dos macrófagos. Foi analisada a interação desse polifenol com a apolipoproteína B-100 que age envolvendo o LDL e foi observado indução de influxo aos macrófagos em contraste quando utilizado outro polifenol. A razão para considerar os macrófagos como um sítio alvo dos antioxidantes está atrelada ao fato de que por meio deles a aterosclerose é iniciada e suscetível a evolução. Neste estudo foi observado a ligação da punicalagina a ApoB100 no receptor de LDL e analisada a alteração na conformação da proteína possivelmente aumentando a afinidade de LDL pelo receptor e resultando no influxo de LDL para os macrófagos (Atrahimovich et al, 2016).

Na pesquisa realizada por Anwaier et al. (2021) foi observado que a ativação do receptor smads constitui-se também um importante sítio de ação em que é possível intervir por meio da hemodinâmica e assim tratar distúrbios vasculares decorrentes do fluxo instável. Além disso foi observado como o extrato da casca da romã, rica em polifenóis, especialmente punicalagina desempenha sua função antiaterogênica por intermédio da diminuição do LDL e consequentemente das células espumosas. Após a aplicação dos métodos de estudo feitos em ratos e camundongos foi observado que a punicalagina exerce seus efeitos vasoprotetores a depender do endotélio, assim como inibiu a proliferação de células endoteliais induzidas pela força de cisalhamento. O estudo evidenciou pela primeira vez que a punicalagina presente na casca da romã protege a disfunção das células endoteliais ao inibir a proliferação e inflamação causada pela tensão do fluxo nos vasos, demonstrando que esse composto pode inibir a inflamação, migração e modulação de células vasculares.

De acordo com Huwait et al. (2022), a punicalagina exerce seus efeitos também a nível molecular, conforme os métodos utilizados foram avaliadas mudanças na expressão gênica de macrófagos THP-1. Entre os testes realizados, foi feita a ancoragem molecular e observado que dos 20 genes estudados todos foram regulados positivamente em relação a atividades da punicalagina. Foi observado aumento na expressão de genes responsáveis pelo influxo de colesterol e consequentemente reduzido o número de genes que atuam na inflamação, proliferação, migração, adesão e formação das placas. Embora ainda haja necessidade de mais estudos para confirmar os resultados, foi possível identificar as principais vias por meio das quais a punicalagina atua de forma mais eficiente, vale ressaltar que sua ação pode variar a depender da região em que se liga, todavia foi comprovada sua propriedade antiaterosclerótica em macrófagos THP-1.

Por fim, sabendo das propriedades não só antioxidantes como também antiaterogênicas da *Punica granatum L.* comprovadas por meio de experimentos, evidenciam que sua ação terapêutica é superior quando comparada com outros agentes naturais, haja vista a variedade de polifenóis presentes no fruto, alguns agindo especialmente em determinados estágios da doença, como foi observado com a punicalagina. Conhecendo sua composição bem como as mais variadas formas de consumo permitem a ingestão dos compostos fenólicos na forma de suco, extrato ou polpa. Nessas extrações foi identificada a presença de antocianinas e antoxantinas, dentre as quais é frequentemente encontrado ácido elágico e elagitaninos, cuja ação fornece proteção contra a aterogênese. Estudos realizados por Aviram & Rosembat (2013) demonstraram a efetividade do suco da romã atenuando doenças cardiovasculares e aumentando a elasticidade arterial como visto em 73 pacientes. Além disso foi observado que os compostos fenólicos são encontrados durante a digestão em (29%) sendo comprovada sua absorção.

4. Conclusão

Os dados descritos nesta revisão comprovam que o consumo da romã fornece inúmeros benefícios aos usuários, até mesmo em pacientes já acometidos por problemas vasculares, dentre eles a aterosclerose. A vasta gama de polifenóis como antocianinas, quercetinas, ácidos fenólicos e taninos podem ser encontrados e utilizados de forma isolada ou em conjunto

a base de polpa, extrato e até mesmo sucos como descrito no estudo de Jardini (2010). Embora, ainda prevaleça a visão de que drogas vegetais não são tão eficazes quanto fármacos sintetizados em laboratórios, vale evidenciar a necessidade de estudos para elucidar a melhor forma de utilização da fruta e possíveis combinações com outros medicamentos de acordo com a necessidade do paciente (Santos et al., 2018).

Assim, por meio desta pesquisa foi possível visualizar comprovações científicas na literatura a cerca do uso da *Punica granatum L.* na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, bem como enfatizar a importância de novos estudos em grande escala que abordem indícios clínicos da sua aplicação, promovendo segurança aos profissionais e aos pacientes quanto à utilização da romã para a saúde cardiovascular.

Apesar das evidências científicas encontradas, vale ressaltar a necessidade de que hajam mais pesquisas acerca da temática. Sugere-se, portanto, a realização de estudos futuros, por meio dos métodos *in vivo*, *in vitro* e *ex vivo* que permitam a obtenção de mais informações acerca das propriedades farmacológicas, segurança e eficácia da *Punica granatum L.* frente a aterosclerose.

Referências

- Almeida, B. E. G., Ferregato, I. C. K., de Oliveira, J. P., & Sbardelotto, B. M. (2022). Acidente vascular cerebral em adultos jovens: uma análise de casos. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 11 (13).
- Aviram, M., & Rosenblat, M. (2013). Pomegranate for your cardiovascular health. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 4(2).
- Aviram, M., Dornfeld, L., Rosenblat, M., Volkova, N., Kaplan, M., Coleman, R., ... & Fuhrman, B. (2000). Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic changes in LDL and platelet aggregation: studies in humans and in mice with atherosclerotic apolipoprotein E deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(5), 1062-1076.
- Anwaier, G., Lian, G., Ma, GZ, Shen, W. L., Lee, CI, Lee, PL, ... & Qi, R. (2021). Punicalagin attenuates vascular dysfunction induced by disturbed flow by inhibiting the force-specific activation of smad1/5. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 697539.
- Atrahimovich, D., Khatib, S., Sela, S., Vaya, J., & Samson, AO (2016). A punicalagina induz o influxo de lipoproteínas de baixa densidade sérica para os macrófagos. *Medicina Oxidativa e Longevidade Celular*, 2016.
- Bardin L. (1977). *Análise de conteúdo*. Lisboa: Edições, 70.
- Benchagra, L., Berrougui, H., Islam, M. O., Ramchoun, M., Boulbaroud, S., Hajjaji, A., ... & Khalil, A. (2021). Antioxidant effect of Moroccan pomegranate extracts (*Punica granatum L. sefri*) rich in punicalagin against the oxidative stress process. *Food*, 10(9), 2219.
- Faludi, A. A., Izar, M. C. D. O., Saraiva, J. F. K., Chacra, A. P. M., Bianco, H. T., Afíune, A., ... & Salgado, W. (2017). Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose—2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 109, 1-76.
- Gottlieb, M. G., Bonardi, G. & Moriguchi, E. H. (2005). Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica*. 15(3), 203-207.
- Huwait, E., Almowallad, S., Al-Massabi, R., Saddeek, S., Gauthaman, K., & Prola, A. (2022). Punicalagin targets atherosclerosis: gene expression profile of THP-1 macrophages treated with punicalagin and molecular docking. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(5), 2153-2166.
- Jardini, F. A., De Lima, A., Mendonça, R. M. Z., Pinto, R.J., Mancini, D.A.P., & Mancini-Filho, J. (2010). Phenolic compounds from pomegranate pulp and seeds (*punica granatum L.*): antioxidant and protective activity in mdck cells. *Brazilian Journal of Food & Nutrition/Alimentos e Nutrição*, 21(4), 509-517.
- Jardini, F. A., & Mancini Filho, J. (2007). Avaliação da atividade antioxidante em diferentes extratos da polpa e sementes da romã (*Punica granatum L.*). *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43, 137-147.
- Leite, E. G. (2019). Avaliação dos efeitos induzido pelo 2-nitrito-1, 3-dibutoxiopropano (NDBP) na função vascular em modelo de aterosclerose. *Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia do Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas*. Dissertação (Mestrado) – UFPB/Biotecnologia.
- Machado, H., Nagem, T. J., Peters, V. M., Fonseca, C. S., & de Oliveira, T. T. (2008). Flavonóides e seu potencial terapêutico. *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução (Descontinuada)*, 27(1/2), 33-39.
- Manickam, V., Dhawan, U. K., Singh, D., Gupta, M., & Subramanian, M. (2022). Pomegranate peel extract decreases plaque necrosis and advances atherosclerosis progression in Apoe^{-/-} mice. *Borders in Pharmacology*, 13.
- Razavi, A. C., Mehta, A. & Sperling, L. S. (2022). Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease: Pros. *Atherosclerosis*, 356, 41-45.
- Oliveira, V. P. D., Espescht, A. C. R., & Peluzio, M. D. C. G. (2006). Flavonóides e doenças cardiovasculares: ação antioxidante. *Rev Med Minas Gerais*, 16(4), 234-238.

- dos Santos, J. D. F., Correa, T. V., & da Piedade Ribeiro, M. C. (2018). Terapias alternativas x tratamento alopáticos. *Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde*, 8(1), 53-63.
- Seki, M., Seki, M. O., Lima, A. D., Onishi, M. H. O., Seki, M. O., & Oliveira, L. A. G. D. (2001). Estudo do perfil lipídico de crianças e jovens até 19 anos de idade. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 37, 247-251.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.
- Timóteo, A. T., Toste, A., Araújo, A., & Cruz Ferreira, R. (2010). Expressão de Aterosclerose Sub-Clínica para Diferentes Factores de Risco Cardiovasculares em Populações Jovens. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29, 1181-1190.
- Vital, K. L. (2014). Extração e quantificação dos compostos fenólicos da romã. *Fundação Educacional do Município de Assis-FEMA—Assis*, 44.
- Xavier, H. T., Abdalla, D. S. P., Martinez, T. L. D. R., Ramires, J. A. F., & Gagliardi, A. R. D. T. (2004). Efeitos da lipoproteína LDL oxidada sobre a proliferação e a motilidade espontânea in vitro de células endoteliais de artérias coronárias humanas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 83, 488-492.