



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

DIANA FILIPA MARTINS OLIVEIRA

VELHO ALIMENTO, NOVOS BENEFÍCIOS

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO CLÍNICA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR FERNANDO JOSÉ LOPES DOS SANTOS**

JANEIRO/2013

Velho Alimento, Novos Benefícios

Diana Filipa Martins Oliveira*

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

***Endereço eletrónico do autor: difilpa_oliveira@hotmail.com**

Índice

Lista de Abreviaturas	5
Resumo	7
Abstract	9
I. Introdução	11
II. Material e Métodos	12
III. História	12
1. Origem.....	12
2. Consumo.....	13
IV. Constituintes	15
V. Metabolismo dos Constituintes e suas Consequências	16
VI. Efeitos sobre a Saúde	20
1. Função Endotelial e NO.....	20
2. Propriedades Antioxidantes.....	22
3. Função Plaquetária.....	22
4. Efeitos Anti-hipertensivos.....	24
5. Resistência à Insulina.....	25
6. Perfil Lipídico.....	26
7. Cancro.....	27
8. Humor.....	27
9. Exposição UV.....	28
10. Acne.....	29

11. Outros Benefícios.....	29
12. Possíveis Efeitos Nefastos.....	30
VII. Estudos Realizados.....	31
VIII. Conclusão.....	37
IX. Níveis de Consumo Aconselháveis.....	39
X. Agradecimentos.....	40
XI. Bibliografia.....	41

Lista de Abreviaturas

ACC – Acetil coenzima A carboxilase

ADP – Difosfato de adenosina

AHA – Associação Americana do Coração

AKT – Proteína cinase B

ATP – Trifosfato de adenosina

AVC – Acidente vascular cerebral

cGMP – Monofosfato de guanosina cíclico

DAG – Diacilglicerol

DCV – Doenças cardiovasculares

eNOS – Sintetase endotelial de óxido nítrico

ESCE – Sociedade Europeia de Cardiologia

FACE – Ácido gordo coenzima A elongase

HOMA-IR – Modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina

HDL – Lipoproteína de elevada densidade

HTA – Hipertensão arterial

IC – Insuficiência cardíaca

ICAM – Molécula de adesão intercelular

IL1 – Interleucina 1

IL2 – Interleucina 2

IL5 – Interleucina 5

IL6 – Interleucina 6

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

IMC – Índice de massa corporal

NADPH – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenosina

NFkB – Factor nuclear kappa B

NO – Óxido nítrico

O²⁻ - Ião superóxido

ONOO⁻ - Peróxido nítrico

PCR – Proteína C reativa

PEA – Feniletilamina

PFA-100 – Analisador da função plaquetária

ROS – Espécie reativa de oxigénio

SCD – Estearoil coenzima A dessaturase

Sn – Sistema de numeração estereoespecífica

SREBP – Proteína reguladora da ligação a esterol

TA – Tensão arterial

TBARS – Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TG – Triglicéridos

TGF-β – Fator de crescimento tumoral beta

TNF-α – Fator de necrose tumoral alfa

TRAP – Parâmetro antioxidante total

TxA2 – Tromboxano A2

UV – Ultravioleta

Resumo

O chocolate é um produto alimentar derivado do cacau. Outrora usado com fins medicinais, o seu consumo ficou associado a obesidade, problemas dentários e diabetes. O sentimento prazeroso que desperta em quem o consome faz com que por vezes, seja ingerido em elevada quantidade e o género preferido não seja o melhor para a saúde. Atualmente, cada vez mais se associam efeitos benéficos ao seu consumo, estando isto a criar, de novo, uma procura desmedida deste produto, procura essa, que deve ser travada e racionalizada.

Com este trabalho de revisão pretendi realizar uma análise global dos malefícios e benefícios associados ao consumo de chocolate sobre a saúde humana. Procurei também perceber qual a melhor forma de regular a sua ingestão, em relação com diversos fatores (ex.: prática de exercício físico e tipo de alimentação realizada), com o objetivo final de que os benefícios obtidos suplantassem os malefícios e fossem alcançadas melhorias na saúde dos seus consumidores.

Para a sua realização selecionei artigos científicos, disponíveis na base de dados “Pubmed” e “b-on”, que obtive através das seguintes palavras-chave: “chocolate”, “lipids”, “healthy diet”, “oxidative stress”, “antioxidants”, “nitric oxid” e “stearic acid”.

O chocolate é rico em hidratos de carbono e gorduras saturadas que levam a uma elevada ingestão calórica, o que pode proporcionar aumento de peso e o desenvolvimento de patologias como HTA, dislipidemia ou IC. Em contraposição, outros componentes, nomeadamente as gorduras monoinsaturadas e os flavanóis, conferem-lhe um elevado poder antioxidante, pelo que o seu consumo pode proporcionar benefícios à saúde humana, a nível cardiovascular ou na prevenção de neoplasias, por exemplo. Crê-se que possa melhorar a função endotelial, a resistência à insulina, a distímia e a libido; reduzir a pressão arterial, o nível de colesterol plasmático e estados inflamatórios. Parece ainda modular a função plaquetária, conferir proteção contra queimaduras solares e prevenir o envelhecimento precoce da pele.

A quantidade e a qualidade do chocolate ingerido podem ser ajustadas segundo diversos fatores como a predisposição genética para determinadas doenças, a alimentação diária, a prática de exercício físico, o metabolismo específico de cada indivíduo e o seu IMC. A sua dosagem pode ser controlada e avaliada também em função dos restantes nutrientes

alimentares, constituintes da alimentação diária, considerando ainda o momento do dia em que é consumido de modo a não exceder as suas doses diárias recomendadas ou seja, mantendo um plano alimentar isoenergético. Face às exigências de mercado atuais e ao elevado processamento sofrido pelo cacau torna-se importante escolher um chocolate com o maior teor em cacau possível e por conseguinte, com a menor percentagem de gorduras saturadas e hidratos de carbono. Conjugando todos estes fatores, o chocolate negro pode fazer parte de uma dieta rica, variada e equilibrada, sem alteração do plano alimentar diário. Deste modo, pretende-se que os benefícios suplantem os malefícios, tão comumente enraizados no conhecimento popular.

Diversos estudos têm sido realizados, mas ainda são necessários resultados mais conclusivos. Novos estudos devem tornar-se mais precisos e com resultados prospetivos, para que os efeitos do consumo do chocolate sejam melhor esclarecidos e se possa falar de uma dose diária limite, estando esta dependente e relacionada com o benefício que se espera obter.

Com um conhecimento tão aprofundado, espera-se informar a população acerca dos melhores métodos de consumo e qual o melhor chocolate a ser consumido. Desta forma, pretende-se evitar a ideia generalizada e errónea de que todos os chocolates/restante doçaria produzem os mesmos efeitos que o chocolate negro.

Palavras-chave: Chocolate, Cacau, Antioxidantes, Óxido Nítrico, Doenças Cardiovasculares, Flavanoles, Cancro, Gordura.

Abstract

Chocolate is an eatable cacao derivative. Once used with medicinal purposes, its consumption was associated with obesity, dental problems and diabetes. The pleasant feeling that arouses in those who consume it causes, sometimes, an indiscriminate and high amount of ingestion with the preferred type of chocolate not always being the best for health. Nowadays, there have been increasingly reports associating beneficial effects with its consumption, creating, over again, an immoderate search for this product, which must be stopped and rationalized.

The present review intended to carry out a comprehensive analysis of harms and benefits associated with chocolate consumption on human health. It is also tried to understand the best way to regulate its ingestion, taking different factors into account (e.g.: physical exercise and diet type), aiming that the benefits can supplant the harms and health improvement can be reached in its consumers.

Therefore, scientific articles were selected, available in “Pubmed” and “b-on” database, using the following key-words: “chocolate”, “lipids”, “healthy diet”, “oxidative stress”, “antioxidants”, “nitric oxid” and “stearic acid”.

Chocolate is rich in carbohydrates and saturated fats leading to a high caloric intake which can provide weight gain and the development of diseases such as high blood pressure, dyslipidaemia or heart failure. In contrast, other components, namely monounsaturated fats and flavanols, give it a high antioxidant power, so its consumption can provide benefits to human health, at cardiovascular level or cancer prevention, for example. It is believed that it can improve endothelial function, insulin resistance, dysthymia and libido; it also decreases blood pressure, plasmatic cholesterol level and inflammatory states. Moreover, it appears to modulate platelet function, confer protection against burns and prevent premature skin aging.

Quantity and quality of ingested chocolate could be adjusted according to various factors, such as genetic predisposition to certain diseases, daily diet, physical exercise, specific metabolism of each individual and their BMI. Furthermore, its dosage could be controlled and evaluated taking into account other dietary nutrients, constituents of the diet, considering as well the day moment in which it is consumed so that, it won't exceed its recommended daily doses, in other words, maintaining a isoenergetic diet plan. Facing the

current market requirements and the high processing suffered by cacao, it is also important to choose a chocolate with the highest cacao content possible and, consequently, with the lowest percentage of saturated fats and carbohydrates. Combining all these factors, black chocolate may be part of a rich, varied and balanced diet, without changing the diary diet plan. In this way benefits may supplant harms, contrary to what is popular knowledge.

Several studies have been conducted but there is still a need for more conclusive results. New studies should become more accurate and with prospective results, aiming at better understanding the effects of chocolate's consumption and at establishing a limit daily dose, being this dependent and related to the benefits that are expected to arise.

With a thorough knowledge on the matter, it is largely looked forward to correctly inform the population about the best methods of consumption and what is the best chocolate to consume, so that there is not a mistaken belief that all chocolates/remnant sweets produce the same beneficial effects as black chocolate.

Key-words: Chocolate, Cacao, Antioxidants, Nitric Oxid, Cardiovascular diseases, Flavanols, Cancer, Fat.

I. Introdução

O chocolate é um produto fermentado, [1] constituído na sua maioria por cacau, fruto da árvore *Theobroma cacao*. [2] Contém propriedades alimentares e farmacológicas, tendo sido considerado medicinal em tempos ancestrais. Desde as civilizações Azteca e Maia que o seu consumo está associado a benefícios para a saúde. [1] As suas propriedades energéticas, afrodisíacas bem como os bons resultados obtidos no tratamento de problemas respiratórios, de pele, fígado, rim, dor torácica e as suas propriedades gustativas apelativas, levaram a que o seu consumo se generalizasse. [3,4] Por estas razões, o chocolate sofreu um consumo desenfreado durante anos até ficar associado a problemas dentários, diabetes e obesidade, não tendo o mínimo valor nutricional. [4] No entanto, pelo facto de ser um alimento rico em polifenóis, teobromina e conter gordura monoinsaturada despertou a curiosidade para possíveis efeitos benéficos, depois de se descobrir que os habitantes das ilhas da costa do Panamá não desenvolveram hipertensão arterial nem declínio da função renal associados à idade. [1,3,5-7] Atualmente, assiste-se a uma nova procura deste composto alimentar pelo facto de, o seu consumo poder acarretar benefícios para a saúde.

O principal motivo que me levou a escolher este tema, para elaboração do trabalho final do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, foi o de poder contribuir para a desmistificação dos “malefícios” associados ao consumo de chocolate, consciencializando, por outro lado, os seus consumidores de que os benefícios não são obtidos através de um consumo desajustado, quer em termos de quantidade quer de qualidade, estando ainda dependentes de uma variedade de outros fatores tais como, a prática de exercício regular. Sendo eu própria uma apreciadora de bom chocolate, a motivação com que me predispus a realizar esta pesquisa exaustiva acerca dos seus menosprezados efeitos, foi certamente maior do que para qualquer outro tema.

Neste contexto, este trabalho visa obter uma apreciação global das consequências, benéficas e nefastas, associados ao consumo de chocolate negro, sobre a saúde humana. É meu objetivo também, tentar perceber qual a forma mais indicada de proceder ao seu consumo, tendo em conta diversas características intrínsecas do consumidor e também do ambiente sociocultural em que está integrado.

Para atingir os objetivos a que me propus, selecionei artigos científicos, disponíveis na base de dados da “Pubmed” e “b-on”, obtidos através das seguintes palavras-chave: “chocolate”, “lipids”, “healthy diet”, “oxidative stress”, “antioxidants”, “nitric oxid” e “stearic acid”.

Ao longo da pesquisa realizada verifiquei que o consumo de chocolate negro pode proporcionar benefícios ao nível da saúde cardiovascular, nomeadamente, atuando na prevenção de alguns dos seus fatores de risco (hipertensão arterial, agregação plaquetária e dislipidémia) e também na prevenção de certos tipos de cancro. [1]

Porém, proporciona igualmente, uma elevada ingestão calórica devido aos hidratos de carbono e gorduras saturadas que contém, e que podem contrariar os ditos efeitos benéficos.

II. Material e Métodos

A revisão baseou-se numa pesquisa nas bases de dados “Pubmed” e “b-on”, a partir de combinações entre as seguintes palavras-chave: “chocolate”, “lipids”, “healthy diet”, “oxidative stress”, “antioxidants”, “nitric oxid” e “stearic acid”.

Da pesquisa foram recolhidos e analisados cerca de 65 artigos com base na data de publicação e tema de interesse. A estes juntaram-se outros considerados pertinentes e obtidos a partir da pesquisa original.

III. História

1. Origem

O chocolate tradicional provém do cacau [8] tendo sido, ao longo dos anos, sujeito a diversas transformações até adquirir a forma e conteúdo atuais.

O cacau deriva da árvore “*Theobroma cacao*”, assim batizada por Carl vón Linné, para enobrecer o seu nome que significa “alimento dos deuses”. [3,5,9]

Pensa-se que esta árvore seja cultivada, há mais de 3 mil anos, pelos habitantes da América central e da região norte da América do Sul. [2]

Foi através de Cristovão Colombo que o cacau foi introduzido na Europa, aquando da sua quarta viagem de regresso da América Central para Espanha, em 1502. [2, 3]

Quando a Espanha colonizou a América, os Aztecas consumiam uma bebida fermentada de chocolate, com efeitos psicoativos, chamada “xocolatl”, que usavam nos seus rituais. [3, 6] Dependendo da quantidade de cacau consumida, a bebida tinha elevado valor calórico e por isso, o cacau representava também uma fonte de energia e vigor. [10]

Era sabido que Montezuma foi acostumado a beber alguns copos da bebida de cacau antes da atividade sexual com as suas numerosas mulheres, e os seus efeitos eufóricos chamavam a atenção de todos. [4]

Os espanhóis não apreciavam muito esta bebida mas depois de lhe ter sido adicionado açúcar, foi-se tornando, progressivamente, popular por toda a Europa durante os séculos XVII e XVIII. [6]

2. Consumo

Entre 1600 e 1700, o chocolate e o cacau eram vistos não só como uma bebida prazerosa, mas também como uma bebida que trataria alguns males como a dor de origem cardíaca. [3]

Alguns médicos europeus, recomendavam o cacau e seus derivados também para problemas respiratórios e dentários, constipação, disenteria e indigestão, problemas de pele, fraqueza, gota, hemorróidas e problemas de rim e fígado. Além destas propriedades, o chocolate era ainda conhecido pelos seus efeitos afrodisíacos. [3, 4]

Durante o séc. XVII, surgiram as primeiras lojas de venda de chocolate no Reino Unido. Já em meados do séc. XIX, um produtor suíço adicionou-lhe leite, pela primeira vez, para fazer chocolate de leite. [2]

O desenvolvimento industrial, durante o séc. XIX, permitiu a incorporação do cacau em tabletes e doçaria que, atualmente, são as suas principais formas de consumo. [6]

O chocolate tornou-se uma panaceia [4] mas, no séc. XX, foi submetido a graduais alterações, tendo sido diluído e adulterado para ir ao encontro das exigências do mercado. [10] Progressivamente, o seu uso racional para fins médicos foi ultrapassado pelas suas propriedades gastronómicas apelativas. [4] A sua reputação também sofreu modificações, ficando associado, a partir da década de 30, a obesidade, problemas dentários, diabetes e estilos de vida não saudáveis. [3, 4]

Os potenciais benefícios do seu consumo apenas suscitaram interesse quando foi observado que os povos indígenas que viviam em ilhas isoladas da costa do Panamá, não registaram aumentos na tensão arterial ou mesmo hipertensão relacionados com a idade, ao contrário dos seus membros aculturados no continente, [1, 3, 5-7] nem declínio da função renal. [3] Várias pesquisas revelaram que os habitantes das ilhas tinham uma dieta rica em chocolate, enquanto os habitantes do continente tinham perdido esse velho hábito. [6]

As evidências epidemiológicas despertaram o interesse pela realização de estudos destinados a identificar quais os benefícios do chocolate e, elucidar acerca dos mecanismos e componentes que a eles levavam. [7]

Muitos dos seus efeitos benéficos, sugeridos pelos nativos americanos, foram confirmados pela medicina moderna e o chocolate recuperou o seu estatuto como ingrediente recomendado para a manutenção da boa saúde. [3]

Os maiores produtores de cacau são países africanos como a Costa do Marfim, asiáticos como a Indonésia e países da América do Sul como o Brasil. [11]

De acordo com a Organização Internacional do Cacau, a sua produção diminuiu de 3810.7 mil toneladas por ano, em 2005/2006, para 3596.3 mil toneladas (valor estimado), em 2009/10. Na Europa, o consumo médio de chocolate por pessoa, em 2008/2009, era de 2.127 Kg, e em Portugal era de 1.817 Kg. [12]

Na Europa, 58% das pessoas consomem chocolate de leite e 43% chocolate negro. [13]

IV. Constituintes

É sabido que o chocolate contém uma grande variedade de substâncias como hidratos de carbono ($\approx 50\text{g}/100\text{g}$ de chocolate), [14] esteróis, di e tri terpenos, álcoois alifáticos, metilxantinas (teobromina e cafeína), vitamina C [4, 15, 16] e vitamina E. [17]

O cacau contém outros ingredientes potencialmente benéficos como potássio, magnésio e cobre. [18] Zinco e selênio fazem também parte da sua constituição. [17]

Existe ainda a suspeita de que o cacau e, por consequência, o chocolate, contenham agentes psicoativos como aminas bioativas (beta-feniletilamina e anandamida), serotonina, dopamina, tiramina e histamina [10, 19] e também substâncias similares aos canabinóides. [19]

O chocolate é produzido a partir de grãos de cacau que são conhecidos por encerrarem gordura: o peso seco de um grão de cacau contém 50-57% de lípidos, também chamada de manteiga de cacau. [20] Esta manteiga, predominantemente encontrada no chocolate negro, [21] é composta por 33% de ácido oleico, 25% de ácido palmítico e 33% de ácido esteárico [3, 21] sendo os dois últimos gorduras saturadas ($\approx 60\%$). [17] Para além dos constituintes já referidos, o cacau e o chocolate são ricos em flavonoides (mais de 10% do peso do pó de um grão de cacau), [1] um grupo heterogêneo de polifenóis com a mesma estrutura química base: C6-C3-C6. [3, 8] Estes estão subdivididos por classes sendo os flavanóis, também chamados de flavan-3-óis, os que estão presentes em maior quantidade no cacau. [3, 22, 8] Os flavanóis podem ocorrer sob a forma de monómeros: a (-)-epicatequina e (+)-catequina. [1, 3, 15, 22] Estas substâncias, por sua vez, podem formar ligações entre si, originando dímeros, oligómeros e polímeros, chamados de procianidinas, [1, 3, 4, 15, 22] que ao formarem complexos com as proteínas da saliva, são responsáveis pelo sabor amargo do cacau. [3]

Das sucessivas alterações que o chocolate tem sofrido, surgiram diversos tipos para comercialização, como o chocolate de leite e o chocolate branco, aos quais podem ser adicionados diversos produtos como frutos secos, bolacha, caramelo, etc. [4] No entanto, este trabalho apenas aborda o consumo e efeitos do chocolate negro, pois é o que contém maior percentagem de cacau e, por consequência, o que pode acarretar mais benefícios, devido às diferentes concentrações de flavanóis e gordura mas também, devido à interferência que os

produtos que lhe são adicionados causam na sua absorção (ex.: as proteínas do leite diminuem a absorção dos constituintes do cacau). [8]

Quanto menor for a percentagem de cacau, maior será o seu conteúdo em hidratos de carbono e gorduras saturadas, nefastos para o organismo. Durante o seu processo de fabrico, a elevada capacidade antioxidante do cacau é grandemente reduzida. [23]

O chocolate contém epicatequina em quantidade 2 vezes superior à encontrada no vinho tinto e quase 3 vezes superior à que existe no chá verde. [21, 17]

O consumo de chocolate pode acarretar benefícios para a saúde humana e até, participando em mecanismos de defesa do organismo (figura 1).

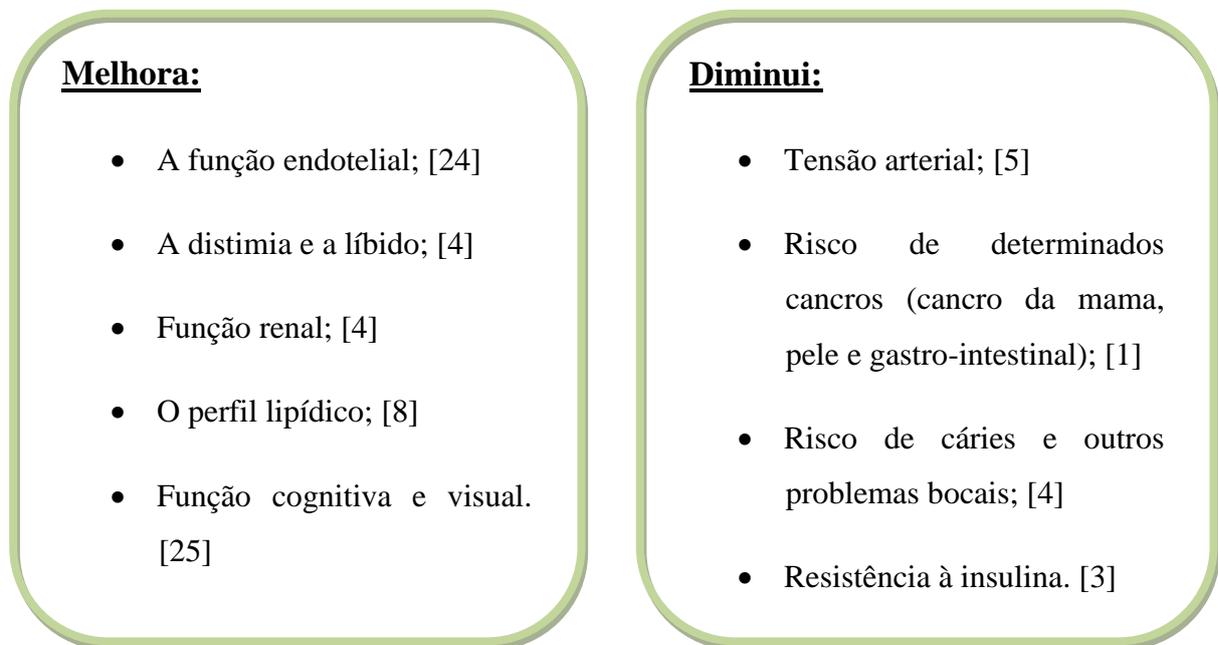


Figura 1 – Possíveis efeitos benéficos do consumo de chocolate sobre a saúde humana.

V. Metabolismo dos Constituintes e suas Consequências

Dos constituintes do chocolate, com mais efeitos positivos sobre a saúde humana sobressaem os flavanóis e o ácido esteárico. Com vista a uma melhor compreensão dos seus efeitos torna-se necessário perceber os seus metabolismos.

Quando se discute a atividade biológica dos flavanóis há que considerar 4 fatores: a sua concentração no chocolate, a sua absorção e metabolização a nível do trato intestinal, a distribuição nas células e tecidos após a absorção e ainda, qual a melhor estrutura química para ocorrer o seu metabolismo a nível celular. [22] Flavanóis e procianidinas são estáveis durante a passagem pelo trânsito gástrico. No entanto, a flora intestinal pode quebrar a estrutura química de alguns flavanóis originando metabolitos que também exercem funções fisiológicas importantes. [22, 26] Uma vez na circulação mesentérica, os flavanóis existem sob a forma conjugada, tanto metilada como glucoronidada. Já no fígado, podem sofrer de novo, metilação, glucoronidação ou ainda sulfatação. [22] A sua concentração e capacidade antioxidante plasmática aumentam logo após o consumo de chocolate, sendo o seu pico 2-3h depois. [22, 27] A epicatequina e os seus metabolitos podem ser encontrados no plasma sanguíneo uma hora após o consumo de chocolate, sendo a 4'-o-metil-epicatequina-7-beta-D-glucoronídeo o metabolito em maior concentração. [22]

Os flavanóis feitos a partir de monómeros de epicatequina são mais facilmente absorvidos que os de catenina. [22] Quanto mais pequeno for o tamanho do polifenol, maior será a sua concentração plasmática contudo, existe uma grande variabilidade interpessoal na sua absorção. [3] A excreção dos metabolitos de polifenóis pode ocorrer por via biliar ou renal. [28]

O ácido esteárico ou estearato (18:0) é um ácido gordo saturado, com 18 átomos de carbono, [29] que pode provir diretamente da dieta ou ser produzido endogenamente através da conversão de acetil CoA em malonil CoA, através da ação de acetil CoA carboxilase (ACC). O malonil CoA, num processo catalisado pela sintetase de ácidos gordos, é depois convertido em ácido palmítico. Este por sua vez, é transformado em ácido esteárico, devido ao efeito da ácido gordo CoA elongase (FACE). [30]

O estearato está presente nos principais lípidos fornecidos pela alimentação que são os triglicéridos (TG). Estes lípidos são hidrolisados e emulsionados pelas diferentes enzimas do tubo digestivo, antes de chegar ao duodeno onde a maior parte da sua digestão ocorre. [31]

Estudos recentes demonstraram que a absorção dos lípidos saturados é similar. Contudo, a absorção dos que contêm na sua estrutura ácido esteárico pode ser menor. [31]

O ácido esteárico pode-se ligar à molécula de triglicerídeo, em três locais diferentes (sn-1, sn-2, sn-3) do esqueleto de glicerol. [32]

A lipase pancreática hidrolisa os ácidos gordos de sn-1 e sn-3 nos TG. [33] A permanência do ácido gordo em sn-2 leva à formação de 2-monoglicerídeo e ácidos gordos livres. Por sua vez, o ácido biliar emulsiona os produtos da hidrólise em micelas solúveis que são transportadas por difusão facilitada para os enterócitos. Aqui, os TG são de novo sintetizados e transportados por quilomicrons para a linfa, de onde são levados para a corrente sanguínea. [31]

Uma elevada quantidade de ácidos gordos saturados são encontrados na posição sn-2 da gordura animal enquanto que, na gordura derivada de vegetais, os ácidos gordos saturados localizam-se principalmente em sn-1 ou sn-3, ficando o sn-2 ocupado por ácidos gordos insaturados. [34]

A manteiga de cacau contém o ácido esteárico, predominantemente, nas posições sn-1 e sn-3. [35]

Os produtos resultantes da hidrólise em sn-1 e sn-3 têm diferentes pontos de fusão, o que faz com que tendam a formar compostos insolúveis com o magnésio e o cálcio presentes no intestino. [34] O estearato é absorvido em até 37% se se localizar nestas posições. [31] Por esta razão, os ácidos gordos ligados em sn-2 são melhor absorvidos mas demoram mais tempo a ser eliminados da circulação. Estes são transportados, preferencialmente, para o fígado onde contribuem para o aumento do colesterol total. [35]

Uma vez no interior da célula, o ácido esteárico pode seguir diversas vias dependendo, por exemplo, da carga energética da célula ou de sinais hormonais. Quando a célula se encontra com baixos níveis energéticos, a enzima carnitina palmitoil transferase-1 transporta o ácido esteárico para ser oxidado na mitocôndria, libertando ATP. [30] Pelo contrário, se se verificarem altos níveis energéticos, depois de uma refeição por exemplo, o ácido esteárico pode ser esterificado para formar compostos lipídicos que ficam armazenados. No entanto, foi demonstrado que o estearato é um substrato pobre para esterificação. [30] Este pode também ser alongado para formar ácidos gordos de cadeia longa. Por último, pode ainda ser dessaturado, por ação da enzima estearoil-Co A dessaturase (SCD) para formar ácido oleico, [30] sendo este processo limitado e controlado pela cinética do metabolismo e seus

intervenientes. [36] Assim, depreende-se que o efeito do consumo de chocolate está na dependência da quantidade ingerida bem como da regulação interna da homeostasia corporal.

O ácido oleico é uma gordura mono-insaturada (18:1) o principal substrato para a síntese de triglicérides, ésteres de colesterol e DAG. [30]

A SCD é regulada por fatores como a dieta, o controlo hormonal e fatores ambientais que visam manter um rácio adequado entre o ácido oleico e o ácido esteárico. A disrupção deste rácio pode acarretar alterações na fluidez das membranas e na transdução de sinal que, por sua vez, regula o crescimento celular e a sua diferenciação. [30] Por conseguinte, alterações na expressão de SCD, afetam a concentração de ácidos gordos, triglicérides, e ésteres de colesterol nas membranas fosfolipídicas, podendo ter um impacto importante nas doenças relacionadas com o metabolismo lipídico como a obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares.

Apesar das gorduras saturadas estarem associadas a efeito pro-lipogénico e pro-aterosclerótico, parece que o ácido esteárico é a única destas gorduras com ações inversas. [30]

Para além destes efeitos, o ácido esteárico e outras gorduras saturadas estão relacionadas com a ativação de SREBP e, conseqüentemente, com a ativação de genes lipogénicos. Esta ativação requer o coativador transcricional PGC-1 β e o recetor nuclear LXR α .

Existem 4 isoformas diferentes da SCD, sendo que a SCD1 e SCD2 têm maior especificidade na dessaturação do ácido esteárico. Está provado que a ausência dos genes que determinam a expressão de SCD1 diminui a concentração hepática de triglicérides, de ésteres de colesterol, diminui o tecido adiposo corporal, a expressão de genes lipogénicos, acelera o metabolismo e a oxidação lipídica. [30] Assim, os indivíduos que não apresentem estes genes estão protegidos da hipertriglicéridémia e da esteatose hepática. Para além dos factos anteriormente descritos, a ausência dos genes referidos aumenta a sensibilidade à insulina. O gene SCD1 está sobre o efeito depressor da leptina, sugerindo um papel importante desta enzima no peso corporal, apetite e sensibilidade à insulina. [30]

Em suma, a avaliação dos efeitos do estearato depende da quantidade de gordura ingerida, tempo de alimentação, características do sujeito e via escolhida para metabolização. [35]

VI. Efeitos sobre a Saúde

1. Função Endotelial e NO

A diminuição da expressão da eNOS e/ou da biodisponibilidade do NO, estão associados com a disfunção endotelial e, presumivelmente, com a aterosclerose. [3]

A presença de disfunção endotelial serve como marcador independente da progressão de DCV e seus subsequentes eventos. [23, 37]

O endotélio vascular sintetiza e liberta uma grande variedade de substâncias vasoativas. [3] A disfunção endotelial está associada à redução do NO biodisponível, à incapacidade de evitar o stress oxidativo [37] e ao aumento do estado inflamatório em doenças cardiovasculares, estando portanto associada a um aumento da mortalidade em doentes com IC. [24]

O modo através do qual os polifenóis melhoram a função endotelial pode envolver a síntese de NO, através da ativação da via da fosfatidilinositol-3-cinase/Akt, ou do aumento do cálcio livre intracelular, com ativação dos recetores de estrogénio. [17]

O NO é sintetizado através da sintetase endotelial do NO (eNOS), durante a conversão enzimática de L-arginina em L-citrulina, [15] na presença da tetrahydrobiopterina, e é libertado das células endoteliais, em resposta à tensão de cisalhamento provocada pela circulação sanguínea ou pela ativação de recetores por substâncias como a acetilcolina, bradicinina ou serotonina. [3]

Todavia, a arginase compete com a L-arginina pela ligação à eNOS. [14] O cacau diminui a atividade da arginase nas células endoteliais, in vitro, para que os níveis de L-arginina possam ser maiores, [3] reduzindo a expressão e atividade do mRNA da arginase. [14]

In vivo, o NO tem uma semi-vida de apenas alguns segundos, atravessando logo a membrana biológica, entra nas células musculares lisas, onde aumenta a concentração de cGMP, induzindo o seu relaxamento. [3] Todavia, o NO não só induz vasodilatação como previne a adesão e migração leucocitárias, a proliferação de células de músculo liso e a adesão e agregação plaquetárias.

Em pacientes com fatores de risco cardiovasculares, o consumo de cacau rico em flavanoles aumenta rapidamente a quantidade de NO bioativo, em mais do triplo, proporcionando um aumento do fluxo sanguíneo. [3, 38] O NO sobreproduzido combina-se com o anião superóxido (O_2^-) para produzir peróxido nítrico ($ONOO^-$), também envolvido na disfunção endotelial. [15]

A produção de $ONOO^-$ pode ser diretamente afetada pelo consumo de chocolate devido à presença de flavonoides, que estabilizam o radical superóxido e também os níveis basais de $ONOO^-$. [15]

O ião superóxido provém não só da cadeia respiratória mitocondrial, da xantina oxidase e do citocromo P450, mas também de uma oxidase não fagocítica de NADPH e de eNOS desemparelhado. [22] Assim, os flavanoles, podem aumentar a concentração de NO, interferindo na sua reação com o ião superóxido, inibindo a oxidase NADPH dependente da produção de superóxido, otimizando a geração de NO pela eNOS e/ou, eliminando o ião superóxido ou outros que causem dano aos componentes celulares ou ainda, modificando os eventos relacionados com a membrana que conduzam a alterações na produção de NO ou superóxido. [22]

A curto prazo, os flavanoles inibem a inativação do NO pelos radicais livres através da inibição da NADPH oxidase. [37] A longo prazo, os flavanoles são capazes de gerar elevados níveis de eNOS, aumentando a biodisponibilidade do NO e diminuindo os níveis de endotelina-1, um potente vasoconstritor dependente do endotélio. [37]

A melhoria da função fisiológica endotelial para um nível mais elevado ocorre mais em idosos do que em adultos saudáveis, uma vez que a ativação da eNOS é mais pronunciada nesta classe etária. [4]

2. Propriedades Antioxidantes

As propriedades antioxidantes do cacau relacionam-se com a diminuição da produção de espécies reativas de oxigénio em leucócitos ativados, a diminuição da oxidação do LDL, e ainda, com a inibição da oxidação induzida pelos raios UV. [3]

O cacau impede a peroxidação lipídica levando a uma diminuição dos níveis plasmáticos de F2-isoprostranos (marcadores da peroxidação lipídica *in vivo*) [3, 38] bem como, a uma diminuição dos níveis de LDL em pacientes hipercolesterolémicos devido sobretudo, a uma elevada capacidade antioxidante. [3]

Assim, os antioxidantes previnem a transformação de NO em peróxido nítrico, protegendo o organismo das espécies reativas de nitrogénio e de oxigénio, [36] da vasoconstrição e do dano vascular. [3]

Os flavanoles, especialmente dímeros e monómeros (bem como os seus metabolitos) que podem ser transportados para dentro das células, podem atuar:

- 1- atenuando os oxidantes intracelulares associados a estímulos específicos, com consequente ativação do NF-kB, com ação antioxidante, e/ou,
- 2- interagindo com proteínas específicas, resultando na inibição da fosforilação e/ou degradação da proteína inibitória I κ B α , o transportador da forma ativa de NF-kB do citosol para o núcleo, e/ou, da ligação de NF-kB a kB DNA. [22]

As procianidinas de maior tamanho afetam as células predominantemente de fora, modulando a ativação do NF-kB através da modulação da ligação do ligando com o seu recetor. [22]

3. Função Plaquetária

A disfunção plaquetária é desencadeadora do processo aterosclerótico, promovendo o seu progresso. [3]

O mecanismo exato através do qual os flavonoides modulam a ativação plaquetária não está totalmente esclarecido. Contudo, algumas possibilidades têm sido avançadas:

alterações da fluidez da membrana, da afinidade do recetor ao ligando e das vias de sinalização intracelular. [8]

Os flavanóis podem aumentar a capacidade fibrinolítica por aumentarem os ativadores do plasminogénio [8] e reduzirem a ativação e adesão plaquetárias. [3, 38, 39] Da mesma forma, o ácido esteárico reduz o volume médio de plaquetas, um índice de ativação de plaquetas nos humanos. [3, 21]

As propriedades inibitórias do cacau sobre a ativação plaquetária podem dever-se à redução da ativação da ADP/colagénio, à inativação das plaquetas relacionadas com a hemóstase primária poucas horas após a sua ingestão [17, 39] e ainda, à redução da formação de micropartículas plaquetárias. [8, 40]

Estes efeitos explicam-se, em parte, devido a uma redução da expressão da conformação ativa de proteínas de superfície da glicoproteína IIb/IIIa, induzida por ADP. [3]

De outro modo, o consumo de cacau pode determinar o aumento da concentração de NO, que determinará a modulação da função plaquetária, através da inibição da proteína cinase C dependente da NADPH oxidase [22] exercendo assim, um importante efeito anti-inflamatório.

Uma redução da atividade da fosfolipase C associada à produção de peróxido de hidrogénio, a modulação do metabolismo dos eicosanóides, o bloqueio dos recetores plaquetares de TxA₂ e a inibição da lipoxigenase plaquetária são também mecanismos que podem esclarecer a modulação da função plaquetária. [22]

O efeito do chocolate negro sobre o metabolismo dos eicosanóides leva a uma diminuição dos leucotrienos e aumento das prostaciclinas, [8, 39] através da inibição da 5-lipooxigenase. [8, 41]

O consumo de chocolate rico em procianidinas (147mg) demonstrou reduzir em 29% os níveis de leucotrienos e aumentar em 32% os níveis de prostaciclinas, quando comparado com um baixo consumo de procianidinas (3,3mg). [21, 42] Além disto, o consumo de chocolate está relacionado com baixos valores de molécula de adesão intercelular circulante (ICAM), o ligando alvo para as integrinas expressas pelos leucócitos. [8]

Em adição com os efeitos anti-inflamatórios na via da lipooxigenase, foi demonstrado que os flavonoides diminuem a inflamação por outros mecanismos como a inibição da mitose nas células T, a inativação policlonal das células B, e ainda reduzindo a secreção de interleucina 2 (IL-2) pelas células T. [8] Estudos demonstraram que as procianidinas do chocolate podem modular uma grande variedade de outras citocinas (IL-5, TNF- α , TGF- β , por exemplo) reduzindo os seus efeitos inflamatórios. [21]

Importante referir que outros testes falharam quanto à identificação de efeitos significativos do chocolate nos níveis de F2- isoprostano urinário ou nos marcadores da inflamação como citocinas, interleucina-1 beta, interleucina-6, TNF- α , PCR de alta sensibilidade e P-selectina. [8]

4. Efeitos Anti-hipertensivos

A HTA é um dos mais importantes fatores de risco para a insuficiência cardíaca (IC). Doentes com tensão arterial superior a 160/90 mmHg têm risco duplicado de vir a desenvolver IC, quando comparado com pessoas que têm a pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg. [43]

Estudos demonstraram que o consumo de produtos de cacau pode levar a uma redução da tensão arterial sistólica de 4.5 mmHg e de 2.5 mmHg na diastólica. [5, 44 - 46] Este é um efeito notável, na medida em que a redução dos valores da TA estão ao mesmo nível que as provocadas pelos fármacos anti-hipertensores. [3] Este facto pode dever-se ao aumento da biodisponibilidade do NO devido a maior atividade da eNOS, [24, 41] diminuição da sua inativação [41] ou ainda, a uma inibição da enzima conversora da angiotensina pelos flavanóis. [3, 5, 8, 41, 45]

Um estudo com baixa ingestão de chocolate (6,3 g/dia) durante 18 semanas encontrou reduções da TA sistólica de 2,9 mmHg e de 1,9 mmHg na diastólica, quando comparado com os valores obtidos por quem comia chocolate branco, [45, 47] não tendo ocorrido alterações de peso, níveis de lípidos, glucose e 8-isoprostano plasmáticos. [3]

Dados de “Framingham Heart Study” indicam que uma redução de 3 mmHg na pressão arterial sistólica reduz o risco relativo de morte por AVC em 8%, por DCV em 5% e por todas as causas de morte em 4%. [47 - 51]

Ried, [5, 49] após verificar redução das tensões arteriais em indivíduos que estudava, constatou também que estas não baixavam para além dos 140 mmHg de sistólica e 80 mmHg de diastólica pelo que, o consumo de chocolate negro possivelmente, não causará efeitos hipotensivos, não causando alterações a indivíduos normotensos. Uma possível explicação para a ausência de efeitos hipotensivos pode ter a ver com os ajustamentos de barorreceptores para manter uma pressão arterial normal. [41] Contudo, este grau de diminuição da pressão arterial sistólica diminui o risco de DCV em cerca de 20% ao fim de 5 anos, sendo o efeito do cacau em hipertensos comparável ao decorrente de alterações do estilo de vida, nomeadamente a prática de exercício físico [5, 49] - cerca de 30 min/dia pode reduzir até 4-9 mmHg a TA sistólica. [49]

A redução dos valores de pressão arterial é tanto mais marcada quanto maiores forem os valores iniciais de TA. [37]

5. Resistência à insulina

Uma elevada ingestão de gorduras saturadas é um conhecido fator de risco para o desenvolvimento de diabetes do tipo 2. [52]

A sensibilidade à insulina é, parcialmente, dependente da libertação de NO, por ela mediada. [3] Assim, os flavanóis e outros antioxidantes da dieta podem diminuir a resistência à insulina pelo fato de melhorarem a biodisponibilidade deste composto. Em indivíduos hipertensos e com perturbações da tolerância à glicose, o chocolate negro rico em flavanóis não só diminuiu a tensão arterial e melhorou a função endotelial como também melhorou a sensibilidade à insulina e a função das células beta. [3]

6. Perfil Lipídico

A concentração sérica de HDL e a modificação oxidativa do LDL têm um papel importante na patogénia e progresso da aterosclerose. [15, 53] Deste modo, um aumento do LDL e diminuição do HDL estão associados ao desenvolvimento desta patologia e por conseguinte, ao desenvolvimento de DCV. [22]

Consumir cacau e chocolate negro demonstrou aumentar a capacidade antioxidante plasmática [8, 20, 27, 37, 39, 53] e a concentração de HDL, [3, 8, 15, 17, 20, 21, 27, 39, 41, 53] diminuir a formação de produtos resultantes da oxidação lipídica (TBARS), [3, 15, 39] e inibir a oxidação de LDL ex vivo [3, 8, 15, 27] levando, consequentemente, à diminuição dos seus níveis séricos, [3, 8, 41] dos níveis de TG [8, 13, 17, 20, 37, 39, 53] e de colesterol total. [3, 8, 17, 20]

Os valores iniciais de peroxidação lipídica observados eram mais elevados em mulheres do que em homens. Este facto deve-se a um delicado balanço entre a produção de estrogénio e o aumento do stress oxidativo durante o período reprodutivo. [15]

A diminuição da peroxidação do LDL depende dos ácidos gordos contidos no chocolate [3, 37] pois, segundo alguns estudos, esta diminuição é tanto maior quanto maior for a percentagem de ácidos gordos monoinsaturados, e menor for a de polinsaturados. [15]

A explicação para a diminuição da concentração de LDL após o consumo de cacau pode, eventualmente, dever-se a: inibição da absorção do colesterol a nível do trato digestivo, inibição da biossíntese de LDL no fígado, supressão da secreção hepática da apolipoproteína B100 e/ou, aumento da expressão de recetores de LDL no fígado. [22]

A manteiga de cacau pode ter um efeito neutro sobre o colesterol. [13, 39, 44] Isto sugere que o ácido esteárico não eleva a concentração de colesterol plasmático como outras gorduras saturadas, [1, 3, 8, 21, 44] nem tem efeitos adversos sobre a pressão arterial. [21] Possíveis explicações podem ser a dessaturação hepática do ácido esteárico em oleico, a sua ineficiente absorção ou o comprimento da cadeia da molécula. [44]

7. Cancro

Os efeitos protetores do chocolate para com o cancro devem-se às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. [1] A relação entre cancro e inflamação crónica é suportada por sinais de inflamação no local da lesão, a evidência de que condições inflamatórias crónicas predisõem para cancro e a associação entre polimorfismos de genes de citocinas com o cancro. As células inflamatórias propiciam um ambiente agradável para o crescimento de células tumorais, facilitam a instabilidade genómica e promovem a angiogénese. [1] Marcadores de inflamação como IL-6, PCR, TNF- α e a atividade citotóxica dos linfócitos do sangue periférico têm sido associados a risco de desenvolvimento de cancro, em estudos prospetivos.

Como parte do processo inflamatório são produzidos ROS, ocorrendo assim stress oxidativo e uma variedade de condições crónicas que apenas uma grande suplementação de antioxidantes conseguiria contrariar. [1]

Em estudos experimentais cateninas e procianidinas influenciam a resposta imune através da modulação do NF κ B, um fator de transcrição envolvido na regulação da produção de citocinas, respostas inflamatórias e também, na proliferação e adesão celular. [1]

As procianidinas, por tornarem um processo fisiológico mais intenso e eficaz, têm sido examinadas em sistemas experimentais para variados potenciais efeitos anticancerígenos, incluindo: inibição da proliferação celular no cancro da mama, ação antioxidante local no trato gastrointestinal, regulação das vias de transdução de sinal, supressão de oncogenes, indução da apoptose, modulação da atividade enzimática relacionada com desintoxicação, estimulação do sistema imunitário, angiogénese e regulação do metabolismo hormonal. [1] No entanto, estes mecanismos ainda não foram estudados em humanos. [1]

8. Humor

De acordo com um estudo de Rose, [54, 55] pessoas que se encontrem em estados de depressão, realizam um consumo de chocolate mais elevado. A ingestão de hidratos de carbono estimula a libertação de insulina que, através dos seus efeitos anabólicos, favorece a entrada de aminoácidos do sangue para o tecido muscular, com exceção do triptofano. [54]

Assim, o triptofano vai aumentar sobre os restantes aminoácidos, competindo pela passagem da barreira hematoencefálica. Como consequência, mais triptofano entra no cérebro levando a um aumento da síntese de serotonina. [54, 56] Este mecanismo apenas sucede quando associado a um elevado consumo de hidratos de carbono, ocorre baixa ingestão de proteínas pelo facto de, alimentos ricos em proteínas conterem menor proporção de triptofano do que de outros aminoácidos. [54] Alguns tipos de chocolate são ricos em açúcares e têm baixas concentrações de proteínas. [54]

Uma pequena quantidade de chocolate tem o potencial de melhorar o mau humor de forma imediata, sendo este efeito possível para chocolates com boa palatabilidade. O mesmo não se verifica para estados de humor neutros ou alegres. [56]

Comer chocolate estimula também a produção de endorfinas que produzem uma sensação positiva devido à ativação do córtex límbico, aliviando assim a distímia.

A feniletilamina (PEA) encontrada no chocolate pode impulsionar a síntese de serotonina e de endorfinas que se julgam ter um efeito estimulante sobre a libido. [4]

9. Exposição UV

A exposição crónica a raios UV é o principal meio para envelhecimento precoce da pele e também tem um papel importante na carcinogénese cutânea. A exposição aos UV gera radicais livres na pele e elimina o sistema antioxidante endógeno. [23] Um estudo revelou que o consumo regular de chocolate rico em flavanóis confere substancial fotoproteção, podendo assim, ser efetivo na proteção da pele humana dos efeitos dos raios UV, não só relativamente a queimaduras solares mas também, relativamente a cancro de pele e seu envelhecimento precoce. [23, 57] O cacau providencia aumento do fluxo sanguíneo nos tecidos cutâneos e subcutâneos, ao mesmo tempo que aumenta a densidade da pele e a sua hidratação. [27]

A resposta inflamatória aguda induzida pelos raios UV induz eritema e é mediada por uma variedade de fatores, incluindo formação de radicais livres e mediadores inflamatórios como prostaglandinas, NO, leucotrienos e histamina. Os flavanóis podem modificar a produção de citocinas pro-inflamatórias, mecanismos mediados pelo NO, a síntese de

eicosanóides, a ativação de plaquetas e mais algumas vias de sinalização, como já descrito. [23]

Os flavanóis do cacau estão a ser investigados como contendo potenciais efeitos anti-idade, tendo sido demonstrados em ratos melhorias da função cognitiva e aumento da longevidade. [4, 23, 58] O consumo de cacau demonstrou melhorar a microcirculação cutânea que por sua vez, influencia a termorregulação e a entrega de nutrientes e oxigênio na pele. [23, 59]

A aplicação tópica de extratos de cacau ricos em flavanóis, aumenta os glicosaminoglicanos na pele e melhora as quantidades de colagênio do tipo I, III e IV. [23]

10. Acne

Um estudo de Fulton, Plewing e Kligman [60, 61] suportou a ideia de que comer chocolate não afeta a severidade do acne. Por outro lado, Bloch [62] demonstrou que o consumo de chocolate exacerba as lesões acneiformes em homens com acne vulgar. Contudo, considerando os erros e a falta de estudos, os clínicos não devem ser diretos na exclusão ou inclusão de chocolate na alimentação de pessoas sofredoras de acne vulgaris até que seja realizado um estudo bem desenhado. [60]

11. Outros Benefícios

Segundo dados nutricionais do laboratório do Departamento de Agricultura dos EUA, o chocolate negro contém entre 1.0 a 1.8 mg de cobre por cada 100 mg de chocolate. Assim, 100 mg de chocolate negro podem fornecer mais do que a dose diária recomendada (0.9mg) deste mineral. [18] A deficiência de cobre é a única perturbação nutricional que eleva a pressão arterial, o colesterol, a homocisteína, os isoprostanos e o ácido úrico, prejudica a tolerância à glicose e a atividade da paraoxonase, promove a trombose e o dano oxidativo, tendo assim efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular. [18] Deste modo, o consumo de chocolate tem efeitos preventivos sobre as alterações atrás enumeradas e está envolvido em

inúmeras reações enzimáticas (ex.: síntese de colagénio e neurotransmissores), [36] tornando-o de importância ímpar para o bom funcionamento do organismo.

O magnésio participa em várias reações biológicas incluindo síntese proteica, transmissão de impulsos nervosos, relaxamento muscular, produção de energia e ainda adsorção óssea e dentária. [36] Tem também efeitos vasodilatadores e anti-hipertensivos através do antagonismo do cálcio [41] e pode ter efeitos benéficos sob a pirose (regula a acidez gástrica) e digestão. [1, 4]

O seu conteúdo em potássio aumenta o fluxo de urina. [4] É essencial para manter a osmolaridade celular e os potenciais de membrana contribuindo para a manutenção do tónus vascular. [36]

A teobromina suprime a atividade vagal, responsável pela tosse, e não tem efeitos secundários no sistema cardiovascular ou no sistema nervoso central (sonolência, por exemplo). [4]

A tanina também presente no chocolate contém polihidroxifenóis (6%) que são benéficos para os dentes. O cacau pode reduzir a quantidade de bactérias na boca, aliviar o sangramento nas gengivas, melhorar o mau hálito e reduzir o risco de cáries. [4, 10]

Os esteróis podem contribuir para a melhoria do perfil lipídico através da inibição competitiva da absorção do colesterol alimentar ao nível do intestino. [36]

O consumo de chocolate negro pode ainda melhorar a função visual e a função cognitiva [21] traduzida por um aumento da memória, atenção e motivação, [25] devido ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral consequente à vasodilatação generalizada. [4, 10]

12. Possíveis Efeitos Nefastos

O chocolate, dependendo do processo de fabrico e dos componentes nele constantes, é um alimento relativamente rico em gordura saturada e açúcar. [16] O valor calórico ascende entre 480-540 Kcal por 100 g de chocolate. [14]

O seu consumo desregulado e excessivo leva a um aumento dos níveis de ingestão diária de energia, sob a forma de calorias que se excedentário, pode condicionar o desenvolvimento de excesso de peso corporal, com todas as suas consequências (HTA, dislipidemia, IC, por exemplo). [14]

A elevada ingestão de açúcar, e de gorduras saturadas são predisponentes para o desenvolvimento de diabetes do tipo 2, bem como para o desenvolvimento de dislipidemia, ambos fatores de risco de DCV. [52]

O chocolate é um potencial agravante de doenças de refluxo gastro-esofágico.

Por outro lado, as calorias ingeridas também contribuem para a formação de espécies reativas de oxigênio, podendo retardar, ou mesmo anular, eventuais efeitos benéficos resultantes da ação de outros componentes do chocolate.

VII. Estudos Realizados

Apesar de teoricamente, os constituintes do chocolate poderem causar os efeitos anteriormente descritos, tornou-se necessário fundamentá-los e apoiá-los com base em resultados práticos obtidos através de vários estudos clínicos, dos quais passo a enumerar alguns.

Innes [3, 63] demonstrou que em voluntários saudáveis, o consumo de 100 g de chocolate negro reduziu a agregação plaquetária, um efeito não observado após a ingestão de chocolate branco ou chocolate de leite.

Murphy [39, 64] confirmou o efeito benéfico do chocolate sobre a função plaquetária, mostrando uma redução da agregação e volume plaquetários bem como uma diminuição da desgranulação das plaquetas.

Pearson [8, 65] observou que cacau rico em flavonoides inibe o efeito estimulante da epinefrina sobre a ativação plaquetária (mensurando o analisador da função plaquetária: PFA-100), resultando num efeito semelhante ao da aspirina.

Heptinstall [8, 66] observou que o consumo de cacau rico em flavonoides inibe significativamente a agregação plaquetária e a formação de conjugados de plaquetas-leucócitos.

Enquanto alguns estudos demonstram que o ácido esteárico pode aumentar a concentração de fator VIIc, [13, 67] outros revelam ausência de efeito [13, 68].

Di Giuseppe [39, 79] colocou 49 indivíduos saudáveis a consumir 20 g de chocolate a cada 3 dias verificando uma redução nos níveis de PCR.

Kurlandsky [1,70] através do consumo de 41g de chocolate e Crews [1, 71] com ingestão de 37 g de chocolate associadas a 237 ml de bebida de chocolate, durante 6 semanas, verificaram que não ocorria alteração na concentração sérica de PCR.

Hamed [39, 72] testou o consumo de 700 mg/dia de flavonoides, durante 7 dias, em 28 voluntários saudáveis, e verificou uma melhoria do perfil lipídico, diminuição da reatividade das plaquetas e redução da inflamação (apenas em mulheres).

Faridi [39, 73] comprovou que, o consumo de 22 g de pó de cacau, em 45 adultos com excesso de peso, melhorou a função endotelial e diminuiu a pressão arterial.

Allen [39, 74] verificou redução do colesterol e melhorias da tensão arterial, em 48 indivíduos normotensos mas com hipercolesterolemia, a consumir uma barra de chocolate com 180 mg de flavonoides, duas vezes por dia, durante 4 semanas.

Um estudo comparativo dos efeitos, a longo e a curto prazo, do consumo de 6 g diárias de chocolate negro e branco, em indivíduos pré-hipertensos ou hipertensos de grau I, revelou uma diminuição de 2.9 +/- 1.6 mmHg na pressão arterial sistólica e de 1.9 +/- 1.0 mmHg na diastólica, sem alterações a nível do peso, níveis lipídicos, glucose e 8-isoprostano. [3, 47] No entanto, os níveis séricos de S-nitrosoglutathione (produzido a partir da reação entre o NO instável e grupos tiol para produzir compostos estáveis), aumentou no grupo que consumia chocolate negro. [3, 75]

Um outro estudo notou diminuição da tensão arterial diurna e noturna, após o consumo de 100 g de chocolate negro diários durante 2 semanas. [3, 76] Outros estudos demonstraram que o cacau não tem efeito sobre a pressão arterial. No entanto, porque estes estudos foram

realizados num pequeno número de indivíduos normotensos, com baixa ingestão de chocolate, um possível efeito anti-hipertensor pode ter sido perdido como resultado, devido às condições em que foi feito. [3, 77]

Numa metanálise recente, o consumo de chocolate negro durante 2 semanas confirmou uma redução dos valores de TA sistólica e diastólica de 4.7 mmHg (95% CI, 7.6 a 1.8; P=0.002) e 2.8 mmHg (95% CI, 4.8 a 0.8; P=0.006), respetivamente. [3, 78]

O consumo de 100 g/dia de chocolate negro, durante 14 dias, em doentes hipertensos revelou uma melhoria nos valores da TA sistólica de 5.1 mmHg e de 1.8 mmHg para a diastólica. [40, 79]

A avaliação da associação entre o consumo de chocolate e o aparecimento de hipertensão revelou que o cacau não confere proteção para tal. [3, 80]

Em jovens adultos saudáveis, o consumo de 46 g de chocolate de leite, aumentou o HDL, diminuiu os triglicéridos plasmáticos e não afetou a concentração de LDL, mesmo após um aumento do consumo de gorduras alimentares. [3, 81] Num outro estudo, em pacientes hipertensos, o consumo de 100 g de chocolate negro por 2 semanas causou uma redução de 12% nos níveis plasmáticos de LDL. [3, 76] Por outro lado, o consumo diário de 75 g de chocolate negro por 3 semanas, aumentou os níveis de HDL em mais de 14% e inibiu a peroxidação lipídica. [3, 82] Mais recentemente, um estudo japonês, demonstrou que o consumo de chocolate negro em indivíduos hipercolesterolémicos reduz os níveis de LDL, a sua oxidação e aumenta os de HDL. [3,83]

Grassi [44, 84] não encontrou nenhuma alteração no HDL, LDL ou triglicéridos depois da ingestão diária de 100 g de chocolate negro por dia, durante 15 dias. Mais tarde, num novo ensaio, Grassi [18, 85] demonstrou que o consumo de chocolate negro estava associado a um decréscimo de $\approx 6.5\%$; $P < 0.0001$ no colesterol total, e $\approx 7.5\%$; $P < 0.0001$ no LDL, não tendo ocorrido alterações no HDL e TG.

Indivíduos hipercolesterolémicos médios, viram o seu LDL diminuir significativamente ($\approx 5\%$) depois de 4 semanas de dieta com pó de cacau (81-163 mg/dia de epicatequina e catequina). [22, 83] Mesmo em sujeitos normocolesterolémicos ocorreu uma redução do LDL após 14 dias de consumo diário de 105 g de flavonoides contido em

chocolate de leite. [22, 86] Pacientes com hipertensão essencial revelaram uma redução do LDL de 11% após 15 dias a consumir 100 g/dia de chocolate negro (88mg de flavanóis). [22,76]

Mellor [17, 87] demonstrou que o consumo de chocolate negro aumenta os níveis de HDL (1.16 +/- 0.08 mmol/L; P<0.05), sem demonstração de efeitos nos marcadores inflamatórios, na resistência à insulina ou no peso.

Tokede [20] observou uma redução estatisticamente significativa nos valores de LDL (-5.90, 95% CI, -10.47 a -1.32, mg/dl) e no colesterol total (-6.23, 95% CI, -11.60 a -0.85, mg/dl) sem contudo, observar efeito significativo nos valores de HDL (-0.76, 95% CI, -3.02 a 1.51 mg/dl) ou nos TG (-5.06, 95% CI, -13.45 a 3.32, mg/dl).

Estudo em que um grupo consumia 100 g de chocolate negro (≈500 mg de flavonoides) durante 7 dias, aumentou significativamente a sensibilidade à insulina e diminuiu a TA, relativamente ao grupo que consumia chocolate branco (90 g não contém flavonoides). [3, 88]

Davison [17, 89] descobriu que o consumo de chocolate negro leva a uma redução de 0.31% na HOMA-IR.

Num estudo randomizado, em 41 diabéticos, ocorreu um aumento do fluxo, por dilatação da artéria braquial de 30%, após 30 dias de consumo de chocolate negro. [40, 90]

Murphy [65] verificou que após o consumo de 234 mg de flavan-3-oles durante 28 dias, a concentração de F2- isoprostanos não sofria alterações assim como os TBARS e TRAP mas, a capacidade redutora de ferro melhorava.

Determinados estudos mostravam que o consumo de cacau e seus derivados otimiza os níveis basais de NO e reduz a produção do anião superóxido. [15, 91]

Flammer [37] apresentou um estudo duplamente cego, comparando o efeito da ingestão de chocolate comercial rico em cacau (70%) e de chocolate controlo, na função endotelial, um indicador do aumento da morbidade e mortalidade em paciente com IC moderada (classe ≥2 de NYHA). Os resultados mostraram melhorias na dilatação do fluxo sanguíneo a curto (2 horas) e longo prazo (4 semanas) para ambos os grupos. As calorias

ingeridas não tiveram efeito no peso dos pacientes ou nos níveis de glucose, obtidos por medições rápidas. [24, 74]

Em jovens saudáveis mas fumadores, o consumo de chocolate negro comercial (com 74% cacau), induziu vasodilatação com aumento de fluxo e melhorou o estado antioxidante plasmático, sugerindo que este contribui para a melhoria das funções endoteliais nestas condições. [3, 92]

Uma pequena ingestão de chocolate negro melhora o perfil plaquetário e lipoproteico, em humanos saudáveis, mais em mulheres do que em homens, e deve ter também um efeito protetor no sistema cardiovascular. [39, 93] Este efeito é mais pronunciado em mulheres durante a menopausa por causa da diminuição da síntese de estrogénios em que estas ficam mais suscetíveis aos danos oxidativos e conseqüentemente, ao risco cardiovascular. [15]

Heinrich [57] revelou num estudo, melhorias da espessura e densidade da pele, da hidratação da camada córnea, da perda de água através da epiderme e na rugosidade da superfície cutânea após ingestão de uma bebida de cacau rico em flavanóis, em mulheres saudáveis, por um longo período.

Investigadores alemães descobriram que a ingestão de bebidas com cacau rico em flavanol aumenta o fluxo sanguíneo na derme de forma aguda, bem como a saturação de oxigénio. [59]

Vários estudos permitiram concluir que hábitos de consumo de chocolate e cacau reduzem em 33% os problemas cardiometabólicos, em 37% as DCV, em 29% a incidência de AVC e mais em de 31% a incidência da diabetes, [5, 6, 11] estando esta diminuição de risco presente mesmo após o ajustamento de variáveis de confundimento como a idade, atividade física, IMC, hábitos tabágicos, fatores da dieta, educação e uso de drogas. [5]

Conforme se pode perceber pelos estudos descritos, todos utilizam chocolates com dosagens diferentes dos seus constituintes e os períodos de duração, bem como a regularidade de consumo variam igualmente entre estes. Salvo em alguns (poucos) casos, os resultados revelados, foram obtidos após o término da experiência, não tendo os indivíduos sido sujeitos a posterior avaliação. As populações alvo do estudo, quando reveladas, são demasiado

diminutas para serem representativas de uma população, o que implica uma limitação na extrapolação dos resultados obtidos para a população alvo desse mesmo estudo.

Apesar dos ensaios clínicos serem diversos, todos estes parâmetros justificam a variedade de resultados obtidos, pelo que não permitem a obtenção de dados seguros, nem de consumo nem de efeitos, que possam constituir um modelo geral passível de ser recomendado às populações. Além disto, como os indivíduos alvo dos estudos não são vigiados a longo prazo, não existem garantias de que tais efeitos, caso existam, não se tornem nefastos. Uma outra limitação destes estudos é o facto de não considerarem os sujeitos intervenientes nos procedimentos como um ser bio-psico-social em que, para a obtenção de resultados, não consideram fatores do meio em que o indivíduo está inserido (prática de exercício físico, alimentação diária, por exemplo) nem condicionantes intrínsecas do próprio (influência genética), que em muito condicionam os resultados.

Apesar destas limitações, os resultados gerais obtidos estão de acordo com os efeitos previstos para o consumo de chocolate sobre a saúde humana, quando associado a estilos de vida saudáveis: diminuição da adesão e agregação plaquetária, dos marcadores inflamatórios, dos valores de tensão arterial; melhoria do perfil lipídico, da função endotelial, da resistência à insulina e na fisiologia da pele.

Alguns resultados diferem consoante o sexo sendo mais expressivos no sexo feminino. Dado que a mulher está sujeita a níveis mais elevados de stress oxidativo, comparativamente com o homem, compreende-se que, existindo mais espécies prejudiciais para combater, os efeitos benéficos produzidos sejam mais significativos.

VIII. Conclusões

O chocolate negro pode fazer parte de uma alimentação rica, variada e equilibrada, associada a estilos de vida saudáveis, quando o valor da ingestão calórica diária permanece a mesma, dentro do plano de alimentação.

Este produto alimentar parece reduzir alguns dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e para o desenvolvimento de cânceros. Pensa-se poder melhorar as funções cognitivas dos indivíduos que o consomem, melhorar estados de humor e prevenir o envelhecimento precoce da pele. É também um fornecedor importante de substâncias indispensáveis à homeostasia do organismo.

Deste modo, o consumo de chocolate negro parece proporcionar melhoria do perfil lipídico, da função endotelial, da resistência à insulina, da função renal, cognitiva e visual e da distímia e da libido; diminuição da tensão arterial, do risco de determinados cânceros, cáries e outros problemas bocais.

Contudo, o chocolate também pode proporcionar aumento de peso, diabetes, HTA e aterosclerose que acarretam consequências graves para a saúde humana (AVC, enfarte agudo do miocárdio, angina de peito e insuficiência cardíaca, por exemplo).

Deste modo, apesar dos potenciais efeitos benéficos que a ingestão de chocolate negro parece acarretar, é mandatário ser comedido na recomendação do seu consumo:

- o cacau, só por si, pode ser recomendado sem hesitação por ser baixo em açúcar e gordura; [3]

- deve ser preferido chocolate com a mais baixa concentração de açúcar e gordura saturada; [3]

- além do consumo de chocolate devem ser considerados hábitos alimentares locais, diferenças genéticas e éticas; [5]

- apesar dos benefícios associados ao seu consumo, a sua carga calórica não deve ser esquecida e o seu consumo deve ser posicionado dentro de uma dieta equilibrada e isoenergética, regulando também as horas de consumo e associando exercício físico regular; [27]

- o aumento de peso pode ocorrer somente para consumo diário em quantidades elevadas ou prolongado no tempo; [3]

- publicitar o chocolate como um alimento saudável, pode levar o consumidor a extrapolar para outros alimentos baseados em açúcar; [14]

- o aspeto psicológico, associado ao consumo do chocolate também deve ser tido em conta no que diz respeito à regulação do seu consumo, especialmente nos grupos mais vulneráveis – crianças e deprimidos; [27]

- deve-se procurar modificar o processo de transformação do cacau para que as suas propriedades antioxidantes sejam o mais possível conservadas. [27]

De futuro tornar-se-ia importante procurar doses adequadas de consumo do chocolate negro, ou doses diárias limites, para cada indivíduo, com o objetivo de diminuir, de maneira eficaz, o risco de doenças, como por exemplo, doenças cardiovasculares. [39]

As interações entre os componentes do chocolate, antes e depois da sua absorção, com outros nutrientes também poderiam ser melhor investigadas, assim como o seu metabolismo intracelular e a bioatividade dos diferentes metabolitos. [94]

Os estudos poderiam ser prospetivos para se verificar a ocorrência de benefícios clínicos, a longo prazo, por forma a definir-se o papel do consumo de chocolate como protetor de certas doenças. [41]

Deste modo, o cacau é um dos poucos nutraceuticos incluídos nas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESCE) e a Associação Americana do Coração (AHA) como sendo capaz de providenciar proteção contra doenças cardiovasculares causadas por aterosclerose. [5, 24, 44]

IX. Níveis de consumo aconselháveis

Os níveis de consumo aconselháveis estão longe de estar definidos, pois dependem de variáveis ligadas ao sujeito e às características do chocolate consumido. Assim, como variáveis referentes ao sujeito, são de salientar o valor nutricional da restante alimentação que o indivíduo faz, o nível de atividade física diária que pratica, o seu tipo de metabolismo, características genéticas e ainda, da predisposição do organismo para metabolizar ou armazenar o que é ingerido dependendo da sua homeostase no momento do consumo.

As propriedades do chocolate, por sua vez, estão dependentes, *a priori*, das transformações sofridas durante a sua confeção que podem levar à perda da capacidade antioxidante e também de constituintes importantes, de substâncias adicionadas que lhe podem alterar a absorção e metabolismo e também, do teor em gorduras e hidratos de carbono. Por último, os flavanóis têm diferentes estruturas químicas, o que influencia a sua bioatividade e reduz a capacidade de previsão dos seus efeitos. [16]

As doses diárias de flavonoides usadas em estudos rondam os 88 a 963 mg. Não obstante, a dose diária ingerida nos EUA é de apenas 20 a 100 mg o que levanta questões acerca de qual será a utilidade dos testes realizados. [20]

Porém, existem estudos que já sugerem algumas possibilidades dependendo do benefício que se quer fazer sobressair: para os efeitos sob a diminuição da pressão arterial serem significativos, o consumo de chocolate negro poderia ser de 6,3-10 g diários, se crónico, [80] ou de 20-100 g durante 15 dias, se agudo. [74,75]

Do mesmo modo, um estudo revelou que a diminuição do LDL é maior quando administradas doses inferiores a 500 mg de flavonoides diariamente. [22]

Uma aproximação baseada numa revisão de estudos efetuados, aponta para 150 mg de flavonoides necessários para serem obtidos efeitos agudos, e 500mg para efeitos crónicos. Traduzidos estes valores para chocolate negro as quantidades seriam de 38 e 125 g, para efeitos agudos e crónicos, respetivamente. [95]

Atualmente, não existe informação adequada, baseada em estudos, para formar uma base de recomendação pública, saudável, acerca das melhores quantidades de chocolate a consumir.

X. Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Fernando José Lopes dos Santos, meu orientador, todo o apoio, profissionalismo e tempo dedicados durante a realização deste trabalho.

Aos meus pais, irmã, cunhado, sobrinho e amigos, pelo indispensável apoio e otimismo sempre presente quando é preciso.

XI. Bibliografia

1. Maskarinec G. Cancer Protective Properties of Cocoa: A Review of the Epidemiologic Evidence. *Nutrition and cancer*. 2009;61(5):573-579.
2. Weisburger JH. Chemopreventive effects of cocoa polyphenols on chronic diseases. *Experimental biology and medicine*. 2001;226:891-897.
3. Corti R, Flammer AJ, Hollenberg NK, Luscher TF. Cocoa and cardiovascular health. *Circulation*. 2009;119:1433-1441.
4. Lippi D. Chocolate in health and disease. *Maturitas*. 2010;67:195-196.
5. Kaunak HE, Taegtmeyer H. Is bitter better? The benefits of chocolate for the cardiovascular system. *Current hypertension reports*. 2011;13:401-403.
6. Mackenbach J. The temptations of chocolate. *BMJ*. 2011;343:d5883.
7. Barbett C, Marco T. A chocolate a day keeps the doctor away?. *The physiological society*. 2011;589(24):5921-5922.
8. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Favaloro EJ, Guidi GC, Targher G. Dark chocolate: consumption for pleasure or therapy?. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2009;28:482-488.
9. Lippi D. Chocolate and medicine: dangerous liaisons?. *Nutrition*. 2009;25:1100-1103.
10. McShea A, Leissle K, Smith MA. The essence of chocolate: a rich, dark and well-kept secret. *Nutrition*. 2009;25:1104-1105.
11. Buitrago-Lopez A, Sanderson J, Johnson L, Warnakula S, Wood A, Angelantonio ED, et al. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;343:d4488.
12. International cocoa organization. The world cocoa economy: past and present [document on the internet]. London, United Kingdom; 2010 [updated 2010 July 30; cited January 2012]. Available from: <http://www.icco.org/economy/consumption.html>.
13. Cooper K, Donovan JL, Waterhouse AL, Williamson G. Cocoa and health: a decade of research. *British journal of nutrition*. 2008;99:1-11.
14. Rimbach G, Egert S, Teresa SP. Chocolate: (un)healthy source of polyphenols?. *Genes&nutrition*. 2011;6:1-3.
15. Nanetti L, Raffaelli F, Tranquilli AL, Fiorini R, Mazzanti L, Vignini A. Effect of consumption of dark chocolate on oxidative stress in lipoproteins and platelets in women and in men. *Appetite*. 2012;58:400-405.

16. Heiss C, Kelm M. Chocolate consumption, blood pressure and cardiovascular risk. *European heart journal*. 2010;31:1554-1556.
17. Khawaja O, Gaziano M, Djoussé L. Chocolate and coronary heart disease: a systematic review. *Current atherosclerosis reports*. 2011;13:447-452.
18. Klevay LM. Copper in chocolate may improve health. *Clinical nutrition*. 2012;31:149.
19. Wolz M, Kaminsky A, Lohle M, Koch R, Storch A, Reichmann H. Chocolate consumption is increased in Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2009;256:488-492.
20. Tokede OA, Gaziano JM, Dloussé L. Effects of cocoa products/dark chocolate on serum lipids: a meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*. 2011;65:879-886.
21. Ding EL, Hutfless SM, Ding X, Girotra S. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutrition and metabolism*. 2006;3:2.
22. Galleano M, Oteiza PI, Fraga CG. Cocoa, chocolate and cardiovascular disease. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2009;54(6):483-490.
23. Williams S, Tamburic S, Lally C. Eating chocolate can significantly protect the skin from UV light. *Journal of cosmetic dermatology*. 2009;8:169-173.
24. Widmer RJ, Lerman LO, Lerman A. Chocolate and cardiovascular disease: a sweet deal?. *European heart journal*. 2012;33(17):2118-2120.
25. Field DT, Williams CM, Butler LT. Consumption of cocoa flavanols results in an acute improvement in visual and cognitive functions. *Physiology&behavior*. 2001;103:255-260.
26. Steffen Y, Gruber C, Schewe t, et al. Mono-o-methylated flavanols and others flavanoids as inhibitors of endothelial NADPH oxidase. *Archives or biochemistry and biophysics*. 2008;469:209-219.
27. Visioli F, Bernaert H, Corti R, Ferri C, Heptinstall S, Molinari E. Chocolate, lifestyle and health. *Food science and nutrition*. 2009;49:299-312.
28. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79:727-747.
29. Thijssen MA, Mensink RP. Small differences in the effects of stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on the serum lipoprotein profile of humans. *American journal of clinical nutrition*. 2005;82(3):510-516.

30. Sampath H, Ntambi JM. The fate and intermediary metabolism of stearic acid. *Lipids*. 2005;40(12):1187-1191.
31. Kris-Etherton PM, Griel AE, Psota TL, Gebauer SK, Zhang J, Etherton TD. Dietary stearic acid and risk of cardiovascular disease: intake, sources, digestion and absorption. *Lipids*. 2005;40(12):1193-1200.
32. Tuomasjukka SS, Viitanen MH, Kallio HP. Regio-distribution of stearic acid is not conserved in chylomicrons after ingestion of randomized, stearic-rich fat in a single meal. *Journal of nutritional biochemistry*. 2009;20:909-915.
33. Robinson DM, Martin NC, Robinson LE, Ahmadi L, Marangoni AG, Wright AJ. Influence of interesterification of a stearic acid-rich spreadable fat on acute metabolic risk factors. *Lipids*. 2009;44(1):17-26.
34. Berry SEE, Miller GJ, Sanders TAB. The solid fat content of stearic acid-rich fats determines their postprandial effects. *American journal of clinical nutrition*. 2007;85(6):1486-1494.
35. Berry SEE. Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and for cardiovascular disease. *Nutrition research reviews*. 2009;22(1):3-17.
36. Steinberg FM, Bearden MM, Keen CL. Cocoa and chocolate flavanoids: implications for cardiovascular health. *Journal of the American dietetic association*. 2003;103(2):215-223.
37. Flammer AJ, Sudano I, Wolfrum M, Thomas R, Enseleit F, Périat Daniel, et al. Cardiovascular effects of flavanol-rich chocolate in patients with heart failure. *European heart journal*. 2012;33(17):2172-2180.
38. Flammer AJ, Hermann F, Sudano I, Spieker L, Hermann M, Cooper KA, et al. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation*. 2007;116:2376-2382.
39. Juaristi MG, Torres LG, Bravo L, Vaquero MP, Bastida S, Muniz FJS. Efectos beneficiosos del chocolate en la salud cardiovascular. *Nutricion hospitalaria*. 2011;26(2):289-292.

40. Djoussé L, Hopkins PN, Arnett DK, Pankow JS, Borecki I, North KE, et al. Chocolate consumption is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the NHLBI family heart study. *Clinical nutrition*. 2011;30(1):38-43.
41. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Stefanadis C. Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals: cocoa instead of ambrosia?. *Current hypertension reports*. 2006;8:205-211.
42. Schram DD, Wang JF, Holt RR, Ensunsa JL, Gonsalves JL, Lazarus SA, et al. Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *American journal of clinical nutrition*. 2001;73(1):36-40.
43. Ciobanu A. Eating chocolate twice a week reduces heart failure incidence. *A journal of clinical medicine*. 2010;5(3):219.
44. Djoussé L, Hopkins PN, North KE, Pankow JS, Arnett DK, Ellison RC. Chocolate consumption is inversely associated with prevalent coronary heart disease: the national heart, lung and blood institute family heart study. *Clinical nutrition*. 2011;30(2):182-187.
45. Desch S, Kobler D, Schmidt J, Sonnabend M, Adams V, Sareban M, et al. Low vs. higher-dose dark chocolate and blood pressure in cardiovascular high-risk patients. *American journal of hypertension*. 2010;23(6):694-700.
46. Desch S, Schmidt J, Kobler D, Sonnabend M, Eitel L, Sareban M, et al. Effect of cocoa products on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *American journal of hypertension*. 2010;23(1):97-103.
47. Taubert D, Roesen R, Lehmann C, Jung N, Schomig E. Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure and bioactive nitric oxide a randomized controlled trial. *Journal of the American medical association*. 2007;298(1):49-60.
48. Millirion Tara, Kelsberg G, Anna L. Does chocolate have cardiovascular benefits?. *The journal of family practice*. 2010;59(6):351-352.

49. Ried K, Sullivan T, Fakler P, Frank OR, Nigel PS. Does chocolate reduce blood pressure? A meta-analysis. *Biomed central medicine*. 2010;8:39.
50. Grassi D, Desideri G, Ferri C. Blood pressure and cardiovascular risk: what about cocoa and chocolate?. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2010;501:112-115.
51. McInnes GT. Lowering blood pressure for cardiovascular risk reduction. *Journal of hypertension*. 2005;23(1 suppl):S3-8.
52. Kurotani K, Sato M, Ejma Y, Nanri A, Yi S, Pham NM. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- γ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance. *Nutrition research*. 2012;32(3):669-675.
53. Rizzo M, Bernesis K. Recent insights on dark chocolate consumption and cardiovascular risk. *The southern medical association*. 2008;101(12):1194.
54. Silva NR. Chocolate consumption and effects on serotonin synthesis. *Archives of internal medicine*. 2010;170(17):1608.
55. Rose N, Koperski S, Golomb BA. Mood Food: chocolate and depressive symptoms in a cross-sectional analysis. *Archives of internal medicine*. 2010;170(8):699-703.
56. Match M, Mueller Jochen. Immediate effects of chocolate on experimentally induced mood states. *Appetite*. 2007;49:667-674.
57. Heinrich U, Neukam K, Tronnier H, Sies H, Stahl W. Long-term ingestion of high flavanol cocoa provides photo-protection against UV-induced erythema and improves skin condition in women. *Journal of nutrition*. 2006;136(6):1565-1569.
58. Rozan P, Hidalgo S, Nejdi A, Bisson JF, Lalonde R, Messaoudi M. Preventive Antioxidant Effects of Cocoa Polyphenolic Extract on Free Radical Production and Cognitive Performances after Heat Exposure in Wistar Rats. *Journal of food science*. 2007;72(3):S203-S206.
59. Neukam K, Stahl W, Tronnier H, Sies H, Heinrich U. Consumption of flavanol-rich cocoa acutely increases microcirculation in human skin. *European journal of nutrition*. 2007;46(1):53-56.

60. Goh W, Kallianpur KJ. Chocolate and acne: how valid was the original study?. *Clinics in dermatology*. 2011;29:459-460.
61. Fulton JE, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. *Journal of the American medical association*. 1969;210(11):2071-2074.
62. Block SG, Valins WE, Caperton CV, Viera MH, Amini S, Berman B. Exacerbation of facial acne vulgaris after consuming pure chocolate. *Journal of the American academy of dermatology*. 2011;65(4):e114-115.
63. Innes AJ, Kennedy G, McLaren M, Brancroft AJ, Belch JJ. Dark chocolate inhibits platelet aggregation in healthy volunteers. *Platelets*. 2003;14:325-327.
64. Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, Francis MA, Moriarty H, Pike MJ, et al. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *American journal of clinical nutrition*. 2003;77:1466-1473.
65. Pearson DA, Paglieroni TG, Rein D, Wun T, Schramm DD, Wang JF, et al. The effects of flavanol-rich cocoa and aspirin on ex vivo platelet function. *Thrombosis Research*. 2002;106(4-5):191-197.
66. Heptinstall S, May J, Fox S, Kwik-Urbe C, Zhao L. Cocoa Flavanols and Platelet and Leukocyte Function: Recent In Vitro and Ex Vivo Studies in Healthy Adults. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2006;47:197S-205S.
67. Mitropoulos KA, Miller GJ, Martin JC, Reeves BE, Cooper J. Dietary fat induces changes in factor VII coagulant activity through effects on plasma free stearic acid concentration. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1994;14:214-222.
68. Mutaten M, Aro A. Coagulation and fibrinolysis factors in healthy subjects consuming high stearic or trans fatty acid diets. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 1997;77(1):99-104.
69. di Giuseppe R, Di Castelnuovo A, Centritto F, Zito F, De Curtis A, Costanzo S, et al. Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy Italian population. *Journal of nutrition*. 2008;138(10):1939-45.
70. Kurlandsky SB, Stote KS. Cardioprotective effects of chocolate and almond consumption in healthy women. *Nutrition research*. 2006;26:509-516.

71. Crews WD, Harrison DW, Wright JW. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the effects of dark chocolate and cocoa on variables associated with neuropsychological functioning and cardiovascular health: clinical findings from a sample of healthy, cognitively intact older adults. *American journal of clinical nutrition*. 2008;87:872-880.
72. Hamed M, Gambert S, Bliden KP, Bailon O, Anand S, Antonino MJ, et al. Dark Chocolate Effect on Platelet Activity, C-Reactive Protein and Lipid Profile: A Pilot Study. *Southern Medical Journal*. 2008;101(12):1203-1208.
73. Faridi Z, Nijke VY, Dutta S, Ali A, Katz DL. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. *American journal of clinical nutrition*. 2008;88:58-63.
74. Allen RR, Carson L, Kwik-Urbe C, Evans EM, Erdman JW. Daily Consumption of a Dark Chocolate Containing Flavanols and Added Sterol Esters Affects Cardiovascular Risk Factors in a Normotensive Population with Elevated Cholesterol. *Journal of nutrition*. 2008;138(4):725-731.
75. Stamler JS. S-Nitrosothiols in the blood: roles, amounts, and methods of analysis. *Circulation research*. 2004;94:414-417.
76. Grassi D, Necozione S, Lippi C, Croce G, Valeri L, Pasqualetti P, et al. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension*. 2005;46:398-405.
77. Engler MB, Engler MM, Chen CY, Malloy MJ, Browne A, Chiu EY, et al. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *Journal of the american college of nutrition*. 2004;23(3):197-204.
78. Taubert D, Roesen R, Schömig E. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2007;167(7):626-634.

79. Taubert D, Berkels R, Roesen R, Klaus W. Chocolate and blood pressure in elderly individuals with isolated systolic hypertension. *Journal of the American Medical Association*. 2003;290:1029-1030.
80. Alonso A, de la Fuente C, Beunza JJ, Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA. Chocolate consumption and incidence of hypertension. *Hypertension*. 2005;46:e21-e22.
81. Kris-Etherton, Derr JA, Mustad VA, Seligson FH, Pearson TA. Effects of a milk chocolate bar per day substituted for high-carbohydrate snack in young men on an NCEP/AHA step 1 diet. *American journal of clinical nutrition*. 1994;60:1037S-1042S.
82. Mursu J, Voutilainen S, Nurmi T, Rissanen TH, Virtanen JK, Kaikkonen J, et al. Dark chocolate consumption increases HDL cholesterol concentration and chocolate fatty acids may inhibit lipid peroxidation in healthy humans. *Free radical biology and medicine*. 2004;37(9):1351-1359.
83. Baba S, Natsume M, Yasuda A, Nakamura Y, Tamura T, Osakabe N, et al. Plasma LDL and HDL cholesterol and oxidized LDL concentrations are altered in normo- and hypercholesterolemic humans after intake of different levels of cocoa powder. *Journal of nutrition*. 2007;137(6):1436-1441.
84. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *American journal of clinical nutrition*. 2005;81(3):611-614.
85. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *Journal of nutrition*. 2008;138(9):1671-1676.
86. Fraga CG, Actis-Goretta L, Ottaviani JJ, Carrasquedo F, Lotito SB, Lazarus F, et al. Regular consumption of a flavanol-rich chocolate can improve oxidant stress in young soccer players. *Clinical and developmental immunology*. 2005;12(1):11-17.

87. Mellor DD, Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Beckett S, Atkin SL. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves HDL cholesterol in Type 2 diabetes patients. *Diabetic medicine*. 2010;27(11):1318-1321.
88. Heiss C, Kleinbongard P, Dejam A, Perre S, Schroeter H, Sies H, et al. Acute consumption of flavanol-rich cocoa and the reversal of endothelial dysfunction in smokers. *Journal of American college of cardiology*. 2005;46(7):1276-1283.
89. Davison K, Coates AM, Buckley JD, Howe PR, et al. Effect of cocoa flavanols and exercise on cardiometabolic risk factors in overweight and obese subjects. *International journal of obesity*. 2008;32:1289-1296.
90. Balzer J, Rassaf T, Heiss C, Kleinbongard P, Lauer T, Mers M, et al. Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients a double-masked, randomized, controlled trial. *Journal of American college of cardiology*. 2008;51(22):2141-2149.
91. Fraga CG, Galleano M, Verstraeten SV, Oteiza PI. Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Molecular aspects of medicine* 2010;31(6):435-445.
92. Hermann F, Spieker LE, Ruschitzka F, Sudano I, Hermann M, Binggeli C, et al. Dark chocolate improves endothelial and platelet function. *Heart*. 2006;92(1): 119–120.
93. Janszky L, Mukamal KJ, Ljung R, Ahnve S, Ahlbom A, Hallqvist J. Chocolate consumption and mortality following a first acute myocardial infarction: the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Journal of internal medicine*. 2009;266(3):248-257.
94. Keen CL, Holt RR, Oteiza PI, Fraga CG, Schmitz HH. Cocoa antioxidants and cardiovascular health. *American journal of clinical nutrition*. 2005;81(suppl):298S-303S.
95. Etherton PMK, Keen CL. Evidence that the antioxidant flavanoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Current opinion in lipidiology*. 2002;13:41-49.