



Ana Filipa Santos Lagoas

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O Efeito da *Theobroma cacao* no Sistema Cardiovascular” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Anabela Lopes Fonseca e da Professora Doutora Maria José Gonçalves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## Ana Filipa Santos Lagoas

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O Efeito da *Theobroma cacao* no Sistema Cardiovascular” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Anabela Lopes Fonseca e da Professora Doutora Maria José Gonçalves e, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2017

## Declaração de Honra

Eu, Ana Filipa Santos Lagoas, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011 183 500, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O Efeito da *Theobroma cacao* no Sistema Cardiovascular” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 07 de julho de 2017.

Ana Filipa Santos Lagoas

---

A Estagiária

(Ana Filipa Santos Lagoas)

## **Agradecimentos**

Ao fim desta fase tão importante da minha vida, há pessoas a quem não posso deixar de agradecer.

À minha família, por me apoiar e por se lembrar sempre de mim mesmo quando estava meses sem aparecer.

Um especial agradecimento à minha mãe por sempre ter acreditado em mim mais do que eu própria e ao mesmo tempo garantir que tinha sempre os pés assentes na terra.

Às minhas colegas de curso, pelos infindáveis bons momentos, palhaçadas, jantares e sessões de estudo. São de facto a melhor coisa que Coimbra me deu.

Às colegas de casa, por serem a minha segunda família.

Aos meus amigos do secundário, que mesmo à distância estavam sempre lá para mim.

Aos docentes da FFUC, por me darem bases para ingressar no mundo do trabalho.

À minha orientadora, a Professora Dra. Maria José Gonçalves por me guiar neste processo e por sempre se mostrar disponível para me ajudar.

A toda a fantástica equipa da Farmácia Gama, especialmente à minha orientadora, a Dra. Anabela Fonseca pela sua paciência infinita com as estagiárias.

E por fim, a Coimbra, uma cidade que não foi a minha primeira escolha, mas que ganhou o meu afeto e respeito.

*"Happiness can be found, even in the darkest of times, if one only remembers to turn on the light."*

A. Dumbledore

*"My mission in life is not merely to survive, but to thrive; and to do so with some passion, some compassion, some humor, and some style."*

Maya Angelou

## Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Parte A.....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>Lista de Abreviaturas .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>1 Pontos Fortes.....</b>  | <b>10</b> |
| 1.1 Equipa.....  | 10        |
| 1.2 Sistema Kaizen.....  | 10        |
| 1.3 Presença de Robô.....  | 12        |
| 1.4 Elaboração de Manipulados .....  | 12        |
| 1.5 Outros serviços prestados .....  | 13        |
| 1.6 Plataformas <i>online</i> .....  | 14        |
| <b>2 Pontos Fracos.....</b>  | <b>15</b> |
| 2.1 Aconselhamento Farmacoterapêutico.....                                       | 15        |
| 2.2 Falta de experiência com o Sifarma 2000® .....                               | 15        |
| 2.3 Receitas Manuais e Planos de Participação .....                              | 16        |
| <b>3 Oportunidades .....</b>   | <b>16</b> |
| 3.1 Localização .....  | 16        |
| 3.2 Formações Externas.....  | 16        |
| 3.3 Formações Internas e Apresentações por DIM .....                             | 17        |
| 3.4 Promoção de Saúde Pública .....  | 17        |
| 3.5 Envio de medicamentos para instituições .....                                | 17        |
| 3.6 Elaboração de Protocolos de Aconselhamento Farmacoterapêutico .....          | 18        |
| <b>4 Ameaças .....</b>   | <b>19</b> |
| 4.1 Recusa de cedência de certos medicamentos.....                               | 19        |
| 4.2 Rutura de <i>Stocks</i> .....  | 20        |
| 4.3 Localização Próxima de Locais de venda de MNSRM.....                         | 20        |
| 4.4 Cartão Saúde .....   | 21        |
| <b>5 Casos Clínicos .....</b>  | <b>21</b> |
| 5.1 Caso Clínico 1 .....   | 21        |
| 5.2 Caso Clínico 2.....  | 22        |
| 5.3 Caso Clínico 3.....  | 22        |
| <b>Referências Bibliográficas .....</b>  | <b>24</b> |
| <br>   |           |
| <b>Parte B .....</b>   | <b>25</b> |
| Lista de Abreviaturas .....  | 26        |
| Resumo .....   | 27        |
| Abstract .....   | 28        |
| 1 Introdução .....   | 29        |
| 2 Breve História do Cacau .....  | 29        |
| 3 Crescimento, Colheita e Processamento do cacau.....                            | 30        |
| 4 Um pouco sobre os constituintes .....  | 31        |
| 5 Biodisponibilidade e Metabolismo de Polifenóis da <i>Theobroma cacao</i> ..... | 33        |
| 6 Cacau ≠ Chocolate .....  | 33        |
| 7 Mecanismo dos flavonóides .....  | 35        |
| 8 O Cacau e o efeito nos fatores de Risco Cardiovascular.....                    | 35        |
| 8.1 Pressão Arterial .....   | 36        |

|  |    |
|--|----|
| 8.2 Dislipidémias .....  | 41 |
| 8.3 Diabetes e Metabolismo da Glucose.....                                 | 45 |
| 8.4 Sistema Hemostático .....  | 46 |
| 9 Dosagens e Efeitos adversos .....  | 47 |
| 10 Precauções, Contraindicações e Interações com outros medicamentos ..... | 47 |
| 11 Validação Científica.....   | 48 |
| 12 Possíveis Contras .....   | 48 |
| 13 Conclusão .....   | 49 |
| Referências Bibliográficas.....  | 50 |
| Anexos – Protocolos de Aconselhamento Farmacêutico .....                   | 53 |

# **Parte A**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**



## **Lista de Abreviaturas**

CNP: Código Nacional do Produto

DIM: Delegados de Informação Médica

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

## Introdução

A Farmácia Gama situa-se na Avenida Emídio Navarro em Viseu, no edifício que compreende os números 94 a 96 e situa-se numa zona muito movimentada da cidade e praticamente no centro desta, ou seja, numa localização privilegiada.

A Farmácia Gama encontra-se atualmente sob a direção técnica do Dr. António Carlos Saraiva Cabral Costa e foi adquirida pela Dra. Maria Luísa Saraiva Cabral Costa em 1974, por trespasse ao Dr. Heitor Gama Castelo Branco.

O horário de Funcionamento é das 8:00h às 20:00h nos dias da semana e das 9:00h às 19:00h aos sábados. Ocasionalmente, e de acordo com o calendário de serviço das farmácias da zona, a farmácia encontra-se de serviço e mantém-se aberta durante 24 horas.

A Farmácia Gama possui 3 pisos: o primeiro piso (ou piso zero) é o que envolve a sala de atendimento ao público, o gabinete de utente e o robô de armazenamento de produtos. O piso -1 abrange o laboratório, a copa, a sala de receção de encomendas, gabinete destinado ao trabalho dos funcionários e algumas prateleiras de armazenamento. Existe também uma cave, com acesso através de umas escadas situadas na sala de atendimento ao público. Por fim, o piso 2 destina-se aos gabinetes de estética, podologia e nutrição.

A Farmácia Gama possui 3 montras na fachada frontal e uma na fachada lateral, sendo esta destinada a expor produtos ortopédicos. É também na fachada lateral do edifício que se situa a porta de entrada e saída de funcionários e também de encomendas, evitando assim o uso da porta principal e o transtorno que causaria na sala de atendimento ao público.



**Figura 1:** Fachada Principal da Farmácia Gama.

## I Pontos Fortes

### I.1 Equipa

Um dos pontos fortes foi a presença de uma equipa que desde o início do estágio me fez sentir integrada e nunca hesitou em esclarecer qualquer dúvida que surgiu ao longo do meu percurso. A equipa da farmácia Gama é conhecida pela sua boa disposição, a sua afabilidade ao atender os seus utentes e ao bom ambiente existente entre todos os membros da equipa. Tendo os funcionários da farmácia Gama funções bem definidas e específicas para o bom funcionamento desta, tornou-se bastante fácil identificar qual dos funcionários me poderia ajudar a resolver os problemas que me foram surgindo.



**Figura 2:** Equipa da Farmácia Gama.

### I.2 Sistema Kaizen

O sistema Kaizen (do japonês, "melhoria"), refere-se a filosofia ou práticas que incidem sobre a melhoria contínua dos processos de manufatura, engenharia, gestão de negócios ou qualquer outro processo e, envolve todos os membros de uma equipa.

A farmácia Gama tem este sistema implementado desde 2016 e de acordo com a filosofia deste, procede à sua execução diariamente. Todas as semanas há uma reunião liderada por um dos membros da equipa e nesta estão presentes a maioria dos funcionários, sendo que alguns ficam de prevenção ao balcão. Nesta reunião são abordados todo o tipo de assuntos relativamente ao funcionamento da farmácia, sendo discutido, por exemplo, formações e reuniões agendadas, erros que foram detetados ao longo da semana anterior, promoções a decorrer, etc. Assim, este é um ponto muito positivo sendo que todos os membros da equipa estão a par de tudo o que se passa na farmácia e lembrados de certas tarefas, que figuram no quadro PDCA. PDCA são as siglas de “Plan”, “Do”, “Check” e “Act”. Tal como o sistema Kaizen, este quadro tem como foco principal a melhoria contínua e em frente à fotografia de cada funcionário, encontra-se escrito a tarefa destinada a este, alinhada com a fase em que esta se encontra, ou seja, ao início, a tarefa é colocada no “Plan” e à medida que as reuniões Kaizen acontecem, esta tarefa avança no quadro ou, no caso de não ter sido desenvolvida, mantém-se no mesmo sítio.

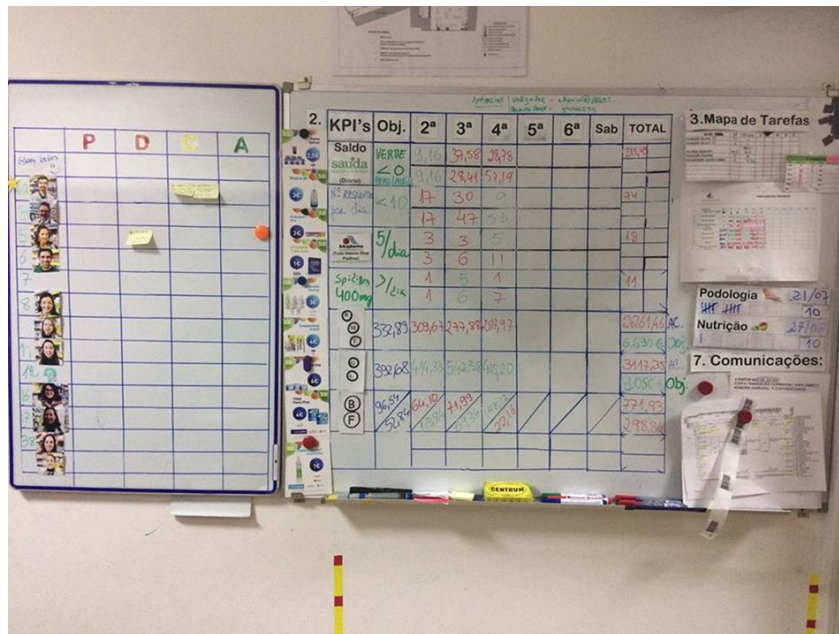


Figura 3: Quadro PDCA e Quadro Kaizen.

### **I.3 Presença de Robô**

Na farmácia Gama, a maior parte dos medicamentos sujeitos a receita médica é armazenada no robô, sendo que assim diminuem-se imenso erros aquando da dispensa médica.

Quando as encomendas chegam, procede-se à receção da encomenda no Sifarma 2000®, inserindo o número da fatura em questão e o valor desta. Seguidamente, insere-se o número da encomenda no ecrã do robô e resta apenas passar o código de barras do produto e colocá-lo no tapete rolante, ao qual o braço mecânico se irá dirigir e proceder à arrumação do mesmo. Aquando da dispensa apenas temos que “chamar” o produto através das teclas “ctrl” mais “z”. No final, os códigos dos produtos são confirmados novamente com o sensor.

A junção de um sistema mecânico com uma verificação final dos CNP, diminuem imenso a margem de ocorrência de erros. Assim, a dispensa de MSRM é muito mais segura, tanto para os utentes da farmácia, como para os funcionários.

### **I.4 Elaboração de Manipulados**

Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir à elaboração de manipulados como, por exemplo, de álcool a 96% saturado com ácido bórico, muito prescrito para afeções auriculares como otites. Estes manipulados vinham sempre acompanhados de prescrição médica.

Os manipulados são geralmente preparados pela Dra. Anabela Fonseca no laboratório da Farmácia Gama e, no fim da sua elaboração, é impressa uma etiqueta com a descrição do manipulado, a data de validade e a identificação da farmácia. É também impressa uma ficha do manipulado que fica arquivada. Nesta ficha, está também presente uma etiqueta igual à que foi colada no manipulado.





**Figura 4:** Elaboração de Manipulado.

| Farmácia Gama Ligeiros, Lda  |                        | Data de preparação: 06-01-2017                    |       |                                    |         |       |            |          |  |
|--|------------------------|---|-------|------------------------------------|---------|-------|------------|----------|--|
| Medicamento: ALCOL ABSOLUTO SATURADO DE AC. BÓRICO   |                        | Manipulação nº: 0117                              |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Honorários: Factor (F): 4,85 IVA: 6,00%  |                        | Balança nº: 1                                     |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Tipo de dispensa: Manipulado   |                        | Contacto cliente: 21095618                        |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Forma farmacéutica do produto acabado  |                        |   |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Calculou-se uma ação: <input type="checkbox"/> Líquidos não estériles  |                        |   |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Selecionou uma ação: <input type="checkbox"/> Estopões/vasos e/ou aparatos para recuperação de substâncias activas em sistemas farmacéuticos industrializados  |                        |   |       |                                    |         |       |            |          |  |
| A base é comercial ou a sua preparação é feita na farmácia? <input type="checkbox"/> Comercial   |                        |   |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Quantidade preparada:  | 60                     | Unidade:  | ml    |                                    |         |       |            |          |  |
| Valor:   | 14,67 €                |   |       |                                    |         |       |            |          |  |
| <b>Materias-primas</b>   |                        |   |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Materias-primas  | Valor aquisição (€)    | Cap embalagem                                     | Unid. | Quant utilizada                    | unidade | Costo | Unid.      | Unidade  |  |
| ACIDO BÓRICO   | 0,2                    | 100   | g     | 2,5                                | g       | 0,01  | ACIDIA     | Colheita |  |
| ALCOOL ABSOLUTO  | 10,66                  | 100   | ml    | 20,5                               | g       | 0,22  | 14.200.101 | Fagor    |  |
| ÁGUA DESTILADA   |                        |   | l     | 21,5                               | g       | -     | 10322      | Colheita |  |
|  |                        |   |       |                                    |         |       | Total:     | 3,52 €   |  |
| <b>Materiais de Embalagem</b>  |                        |   |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Material   | Valor de aquisição (€) | Valor final (€)                                   |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Frasco de vidro ambar conta-gotas 50ml   | 0,85                   | 1,02  |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Frasco de vidro ambar conta-gotas 50ml   |                        |   |       |                                    |         |       |            |          |  |
|  |                        | Total: 1,02 €                                     |       |                                    |         |       |            |          |  |
| <b>Preço de Venda ao Público</b>   |                        | <b>P.V.P. 26,47 €</b>                             |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Supervisor: _____  |                        |   |       | Aprovado: <input type="checkbox"/> |         |       |            |          |  |
| <b>Descrição do procedimento</b>   |                        |   |       |                                    |         |       |            |          |  |
| PAR O ACIDO BÓRICO NA BALANÇA E TRANSFERIR PARA O ALMOFARIZ. DILUIR O ALCOL ABSOLUTO COM ÁGUA DESTILADA ATÉ QUE A SOLUÇÃO ADQUIRA UM ASPECTO HOMOGÊNEO. HOMOGENIZAR E TRANSFERIR A SOLUÇÃO PARA O SGO CONTA-GOTAS. |                        |   |       |                                    |         |       |            |          |  |
| <b>Regem: (Segundo a IT-230.2)</b>   |                        | <b>Ensaio de verificação (Segundo a IT-230.2)</b> |       |                                    |         |       |            |          |  |
| Prazo de utilização: 1 Mes   |                        | Características                                   |       | Organolépticas                     |         |       | Resultado  |          |  |
| Controlar a temperatura ambiente   |                        | Cor   |       | INCOLOR                            |         |       | Conforme   |          |  |
| Cód. ALBUQUENAR  |                        | Cor   |       | INCOLOR                            |         |       | Não está   |          |  |

**Figura 5:** Ficha de Manipulado.

## 1.5 Outros serviços prestados

Além dos tradicionais serviços dedicados à medição de certos parâmetros bioquímicos como colesterol total, ácido úrico, pressão arterial, etc...a farmácia Gama dispõe, no piso 2 do edifício, de instalações que permitem a prestação de serviços como consultas de podologia, nutrição e estética, sendo que profissionais competentes em cada uma destas áreas se desloca com regularidade à farmácia para dar consultas. Este tipo de serviços são benéficos visto que os profissionais que se deslocam à farmácia para dar estas consultas acabam por recomendar quase sempre medicamentos ou suplementos que os utentes adquirem na farmácia, o que constitui mais uma oportunidade de venda e de fidelização do cliente.

## 1.6 Plataformas online

A farmácia Gama possui um *site*, [www.gamafarma.pt](http://www.gamafarma.pt), no qual é possível fazer encomendas online. O utente necessita apenas de fazer um registo no *site* e, ao fim deste passo, tem apenas de escolher o que necessita, que irá ser adicionada ao “carrinho de compras”.

Faço referência ao *site* como ponto positivo dado que, é mais uma forma do cliente fazer compras à farmácia e, por dar a hipótese de o cliente não ter que se deslocar de propósito à farmácia. Assim, a farmácia pode fazer vendas para qualquer ponto do país.

Além do *site*, a farmácia tem também uma *newsletter* semanal que é enviada diretamente para o *email* dos clientes registados no *site* na qual figuram promoções mais atuais, o que não acontece com a mesma regularidade na farmácia. Isto proporciona uma vantagem para os clientes, visto que podem adquirir produtos promocionais antes de estas promoções estarem disponíveis na farmácia.

Por fim, a Farmácia Gama possui também uma página no *Facebook*<sup>®</sup> que transmite aos utentes da farmácia as últimas novidades chegadas à farmácia, os dias em que esta se encontra de serviço, promoções em vigor, etc.

Tudo isto, é uma vantagem devido ao facto de estas plataformas abrangerem uma faixa de clientes que de outra forma poderiam não efetuar compras na farmácia, por exemplo as faixas etárias mais novas que geralmente estão mais presentes nestes meios de comunicação.



**Figura 6:** Publicidade ao Site na Página do *Facebook* da Farmácia Gama.

## **2 Pontos Fracos**

### **2.1 Aconselhamento Farmacoterapêutico**

Ao longo de todo o meu estágio a principal dificuldade que senti foi sem dúvida a insegurança no aconselhamento farmacoterapêutico. Um dos fatores que contribuíram para este facto foi a falta de conhecimentos dos nomes comerciais dos medicamentos sendo que, muitas vezes me faziam questões acerca de medicamentos e eu tinha que ir ao Sifarma 2000<sup>®</sup> procurar qual era este, o que me causava um pouco de embaraço face à falta de conhecimento. Outra das falhas que aponto foi o aconselhamento dermocosmético. Senti uma grande falta de conhecimento acerca dos produtos cosméticos existentes, tendo que recorrer a maior parte das vezes à conselheira dermocosmética da farmácia. O mesmo se aplica a produtos veterinários, dispositivos médicos e puericultura. Na minha opinião, as unidades curriculares que abordam estes assuntos deveriam mudar o foco sob o qual incidem. Seria muito proveitoso saber o que indicar para cada situação e quais as opções de mercado existentes. Acho que também que a unidade curricular de fitoterapia no 5º ano é dispensável visto que temos três outras cadeiras acerca de plantas ao longo do MICF (Botânica Farmacêutica, Farmacognosia e Plantas Medicinais). Seria também proveitoso que a opcional de Aconselhamento Farmacoterapêutico fosse de carácter obrigatório.

### **2.2 Falta de experiência com o Sifarma 2000<sup>®</sup>**

Uma das coisas que mais me atrapalhou ao início foi o funcionamento do programa Sifarma 2000<sup>®</sup>. Apesar de no final do meu percurso do MICF ter usufruído de uma formação acerca deste programa, sinto que em nada esta me ajudou à realidade da farmácia comunitária. Assim, ao início muitos dos meus erros na dispensa de medicamentos deveram-se à minha falta de conhecimento acerca deste programa e muitas vezes tive que anular a venda e começar de novo, o que para os utentes também era mau visto que demoravam o dobro do tempo.



## **2.3 Receitas Manuais e Planos de Participação**

Durante o meu estágio, a maior parte das minhas dificuldades foi sem dúvida aquando da dispensa perante receitas manuais. Isto deve-se ao facto de a letra dos médicos ser muitas vezes impercetível, tendo que recorrer à opinião de outro membro da equipa acerca do que estava escrito, mas também à presença de vários organismos e planos de participação diferentes. Para diferentes medicamentos e situações existe um código no Sifarma 2000® (por exemplo, diabéticos, pensionistas, manipulados, SAMS...) e ao início do estágio eu não conseguia identificar quais as situações aos quais os aplicar. O mesmo ocorreu com receitas de seguros de saúde (ALLIANZ®, Liberty®...). Sendo assim, aponto como ponto fraco sendo que foram erros que afetaram os utentes e a farmácia diretamente.

## **3 Oportunidades**

### **3.1 Localização**

A farmácia Gama localiza-se numa zona privilegiada, muito perto do centro da cidade de Viseu, numa zona muito movimentada. Tendo em conta que na sua periferia se localiza uma escola secundária, uma escola primária, centros de dia, e um recinto que às 3<sup>as</sup> feiras acolhe a feira semanal, a localização da farmácia deu-me a oportunidade de conviver com utentes muito heterogéneos. Assim, ao longo do estágio atendi e dispensei medicamentos a diferentes perfis etários e socioeconómicos, o que considero ter sido uma oportunidade que me permitiu desenvolver as minhas capacidades de comunicação com personalidades muito diferentes.

### **3.2 Formações Externas**

Ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir a várias formações externas à farmácia: Isdin®, ArkoCápsulas®, Avéne®- Novidades Solares, Generis®- OTC's , Universidade Glaxo-Smith-Kline - Gestão de Categorias, Fresenius-Kabi/Labesfal®- Nutrição Entérica (Gama Fresubin®), Universidade Glaxo-Smith-Kline- Cross-Selling...

Desta forma, fiquei a conhecer vários produtos novos, e também já conhecidos, destas marcas, o que me possibilitou não só adquirir mais conhecimentos mas também sentir-me mais à vontade no aconselhamento destas marcas.

### **3.3 Formações Internas e Apresentações por DIM**

As formações internas foram realizadas na farmácia em horário de expediente normal. O facto de serem sintéticas, pelo tempo disponível, torna-as produtivas e direcionadas para o aconselhamento farmacêutico. A equipa divide-se por turnos para garantir que o atendimento esteja sempre assegurado e quando o primeiro turno termina, substitui o segundo turno ao balcão, procedendo este a assistir à formação. Ao longo do tempo que estive na Farmácia Gama assisti a apresentações de marcas como HRA PHARMA®- ellaOne®, Curaprox®, Natiris®, Bioderma® (Gamas Sébium, Sensibio, HydraBio, Atoderm, Nodé e ABC Derma), Suplementos Gold Nutrition®, PharmaNord®-Suplementos Bioativo, Sanofi (Telfast®, Opticrom®, Fenegan®).

### **3.4 Promoção de Saúde Pública**

Ao longo desta fase do meu percurso académico, tive a oportunidade de ter plena consciência acerca do meu papel como profissional de saúde e agente de saúde pública. Durante os meses de estágio, a farmácia Gama proporcionou aos utentes rastreios gratuitos de podologia, nutrição e colesterol. Assim, tive por missão sensibilizar os utentes para a importância de investirem na sua saúde e aproveitarem estas ações de sensibilização. De tal modo, desenvolvi também as minhas capacidades analíticas e tentei recrutar pessoas que se enquadravam no público-alvo para estas ações. Por exemplo, um utente que pedia algo para um fungo nas unhas seria um bom candidato para o rastreio da podologia, assim como um utente desnutrido ou obeso seria um bom candidato para a nutrição.

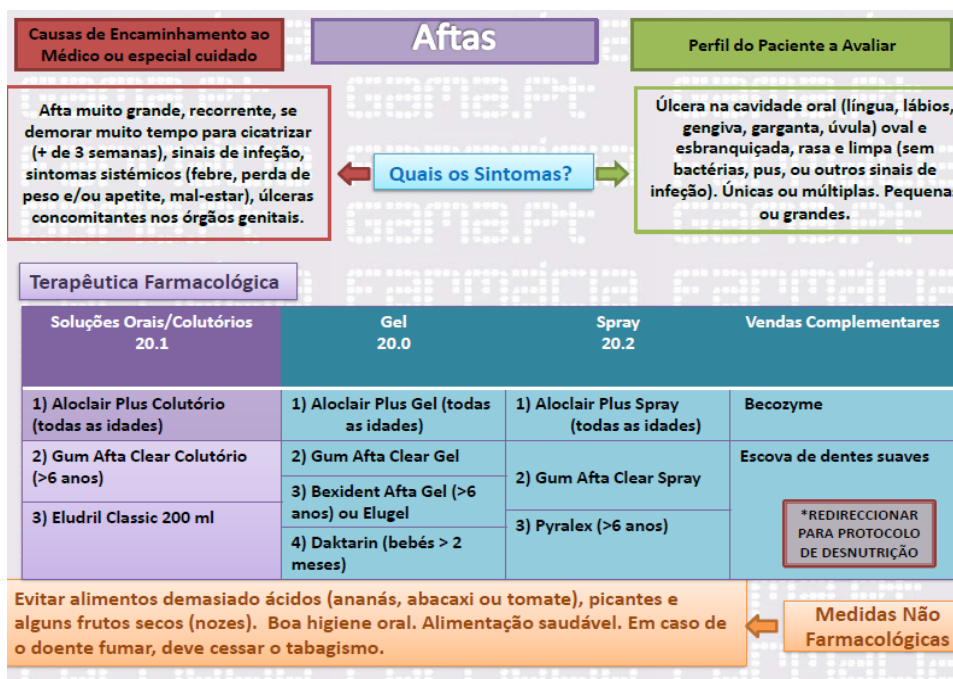
### **3.5 Envio de medicamentos para instituições**

A Dra. Maria Luísa Saraiva Cabral Costa, foi uma das fundadoras da instituição APPACDM- Associação Portuguesa de Pais e Amigos do Cidadão Deficiente Mental de Viseu. Esta associação foi fundada em Viseu no dia 1 de dezembro de 1976 e a Farmácia Gama tem uma

Íntima ligação com esta associação, podendo mesmo ser considerada um parceiro essencial. Assim, os utentes desta associação têm uma ficha de cliente criada no Sifarma 2000® e sempre que necessário, a fundação requisita os medicamentos necessários, sendo que estes ficam a crédito na conta destes utentes. Ao fim deste processo, a farmácia envia a medicação diretamente para a instituição, sem que nenhum dos funcionários desta tenha que se deslocar à farmácia. Existe também uma relação muito próxima entre a Farmácia Gama e o enfermeiro da APPACDM e, assim, sempre que é necessário discutir terapêuticas, a farmácia disponibiliza-se para tal, o que se traduz numa ótima relação entre estas. Assim, tive a oportunidade de proceder à elaboração dos saquinhos individuais de cada utente o que, especialmente no início do estágio, me deu oportunidade de treinar como fazer a dispensa de receitas eletrónicas e também de pedidos e reservas quando algum dos medicamentos não estava disponível.

### **3.6 Elaboração de Protocolos de Aconselhamento Farmacoterapêutico**

No final do estágio foi-me pedido que continuasse uma tarefa iniciada por uma estagiária anterior que consistia na elaboração de protocolos de aconselhamento farmacoterapêutico. Estes tinham como objetivo permitir um rápido aconselhamento relativamente a uma situação em específico. Ao fim de avaliar quais os protocolos que já tinham sido elaborados, optei por fazer sobre aftas, queimaduras, desnutrição e dislipidemias, sendo este último destinado ao gabinete de utente, para ser usado aquando dos testes de colesterol. Estes protocolos, além de permitirem um aconselhamento rápido, estão também direcionados para uma eficiente gestão de categorias, permitindo assim à farmácia obter a melhor margem de lucro possível. Com esta tarefa, adquiri conhecimentos bastante úteis que me permitiram aconselhar eficientemente quando me apareciam estas situações.



**Figura 7:** Protocolo de aconselhamento de aftas.

## 4 Ameaças

### 4.1 Recusa de cedência de certos medicamentos

Várias vezes me deparei com utentes que tentavam adquirir medicamentos como Benzodiazepinas e Antibióticos sem receita médica e, seguindo uma ética exemplar, a farmácia Gama instrui os seus colaboradores a não ceder estes sem receita. Assim, muitos utentes transmitiam que iam a farmácias concorrentes na zona nas quais lhes dariam os medicamentos e que a farmácia Gama iria perder um cliente. Assim, estas farmácias são uma potencial ameaça visto que ao ceder estes medicamentos acabam por fidelizar estes clientes. Refiro também que quando estas situações ocorriam, o colaborador que estava a atender fazia questão de explicar o porquê da não cedência do medicamento em causa, cumprindo assim o seu dever como profissional de saúde e agente de saúde pública.

## **4.2 Rutura de Stocks**

Apesar de com as novas receitas eletrónicas, os utentes poderem levar apenas um produto ou todos se assim o desejarem, a ocasional rutura de *stock* de um ou mais medicamentos presentes na receita, leva os utentes a dirigirem-se a outra farmácia onde preferem comprar todos os medicamentos presentes na receita. Assim, a farmácia perde não só uma venda, mas a totalidade de vendas que iria ser efetuada caso não houvesse falta de um dos medicamentos presentes na receita. Este ponto é especialmente relevante nas receitas manuais que ainda vão aparecendo sendo que só dão para dispensar uma vez e também quando a posologia é para ser iniciada no próprio dia, invalidando a elaboração de uma reserva para o dia seguinte. Para contornar estas falhas, e aplicando o sistema Kaizen, durante o meu estágio, foi adicionado ao ambiente de trabalho dos computadores da farmácia uma hiperligação que redireciona para um formulário do *Google Forms*<sup>®</sup> (Formulários do Google) que se destina ao registo de não-vendas. Assim, quando por alguma razão uma venda não é efetuada, os funcionários deverão registar nessa plataforma qual o produto, o motivo e o código de operador que procedeu ao atendimento que conduziu à referida não-venda.

Há também um certo cuidado de verificar o porquê da não existência no local de determinado produto, consultando o registo de vendas e, caso necessário, do ajuste de *stocks* mínimo e máximo.

## **4.3 Localização Próxima de Locais de venda de MNSRM**

Próximo da Farmácia Gama, existem superfícies comerciais próximas com Locais de Venda de MNSRM como a Wells<sup>®</sup>, tendo estes cupões e descontos que as farmácias comunitárias não possuem. O facto de se localizarem em superfícies comerciais que oferecem vários bens é também danoso para as farmácias visto que, as pessoas aproveitam quando se deslocam a estes locais para comprar produtos que poderiam ser comprados a farmácias.

#### **4.4 Cartão Saúda**

O Cartão Saúda é um cartão ao qual algumas farmácias são aderentes e que dão a oportunidade de os utentes adquirirem pontos quando fazem compras nas ditas farmácias aderentes. Nos produtos de venda livre os utentes acumulam um ponto por cada euro gasto e nos MSRM acumulam apenas um ponto, independentemente do valor gasto.

Apesar de muitos acharem que o cartão Saúda é uma vantagem para as farmácias, eu penso que na realidade da farmácia Gama, isto não se verifica. Ao acumular pontos, os utentes tanto podem descontar em dinheiro (os ditos “vales”) como rebater em produtos. No entanto, na maior parte dos casos, os utentes preferem descontar em dinheiro na conta final. Ora, se rebatermos os pontos em produtos, cada ponto vale 5 cêntimos o que não é prejudicial e facilita a rotação de *stocks*. Mas, se rebatermos em dinheiro, cada ponto passa a valer 4 cêntimos. No final, isto torna-se um prejuízo. Por exemplo, na primeira quinzena de Abril, foram atribuídos 7796 pontos enquanto que apenas 3280 pontos foram rebatidos em produtos no total. Isto traduz-se num prejuízo de 152 euros para a farmácia em apenas 14 dias.

Apesar de tudo, é inegável que o Cartão Saúda fideliza os utentes, mas, o balanço final parece-me negativo.

### **5 Casos Clínicos**

#### **5.1 Caso Clínico I**

Um dos casos mais peculiares com que deparei foi de uma senhora que foi à farmácia buscar uma pílula do dia seguinte com receita médica. Como é habitual, cedemos a medicação (ellaOne®) ao fim de alertar a utente para os potenciais efeitos secundários que esta poderia ter (por exemplo, náuseas). Quando a senhora chegou a casa, constatou que estava com a menstruação e dirigiu-se de novo à farmácia para perguntar se de facto ainda teria que tomar a pílula. As funcionárias que atenderam a utente esclareceram que não seria necessário, mas para a tranquilizar telefonaram à sua médica de família. Ao contrário do esperado, surgiu um pequeno conflito entre os profissionais de saúde sendo que, a médica sugeriu que seria melhor a senhora tomar porque tinha ciclos muito irregulares. No entanto isto não faria muito sentido porque das duas uma: ou a senhora estava de facto com a menstruação e não

estava grávida (hipótese mais a favor das probabilidades) ou então estava grávida apesar da hemorragia e a ellaOne® seria desnecessária na mesma, visto que não era abortiva. Assim, perante toda esta informação, a senhora optou por não tomar porque de facto, em nenhum dos casos iria fazer diferença tomar a pílula do dia seguinte.

## 5.2 Caso Clínico 2

Outro caso foi de um senhor novo, antigo toxicodependente, que estava em processo de reabilitação e, devido à medicação usada neste tipo de terapias, estava com problemas de ereção. O meu primeiro instinto, foi ceder o Prelox®, um suplemento à base de aspartato de L-arginina, taurina e Pycnogenol® (extrato patenteado feito a partir da casca do pinheiro marítimo francês *Pinus pinaster*). Este suplemento é especialmente aconselhado quando os homens apresentam as primeiras queixas acerca deste problema. Resolvi pedir uma segunda opinião a uma das farmacêuticas e ao fim de um pouco de diálogo com o utente, esta resolveu aconselhar o senhor a ir a um médico e pedir uma receita médica para algo um pouco mais forte como por exemplo o Cialis®. Isto porque chegou à conclusão que a situação era também um pouco mental dado o senhor ser muito novo e estar preocupado com a situação, o que lhe causava ansiedade e piorava a situação.

Quando questioneei a Dra. Bárbara acerca da decisão dela e inquiri se o meu aconselhamento estaria errado, ela referiu que a minha opinião não estava errado mas, neste caso, seria melhor algo um pouco mais forte visto que o senhor claramente queria resultados rápidos e o Prelox® poderia não ser o indicado, podendo mesmo causar mais ansiedade ao senhor caso este não visse resultados imediatos.

Para mim, este caso foi interessante porque apesar de o meu aconselhamento não estar errado, a Dra. Bárbara alertou-me para o facto de por vezes termos também de ter em consideração o estado emocional e mental das pessoas.

## 5.3 Caso Clínico 3

Outra situação caricata foi de uma senhora que apareceu na farmácia a pedir ajuda porque se apercebeu que tinha uma carraça na parte de trás da cabeça. Assim, a Dra. Anabela pediu à Sra. para se dirigir ao gabinete de utente para removermos a carraça.

A primeira coisa que fizemos foi deitar umas gotas de uma substância oleosa, neste caso foi óleo de rícino por se vendido na farmácia, por cima da carraça e esperar um pouco. Este

procedimento tem como intuito asfixiar o parasita em questão, para facilitar a remoção. Colocou-se também um algodão por cima da carraça e do óleo para reforçar este procedimento de asfixia.

De seguida, removeu-se o algodão e com uma pinça, procedemos à remoção da carraça. O procedimento foi feito com algum cuidado visto que não convém apertar o parasita mas sim “torce-lo” à medida que se puxa.

A carraça foi removida com sucesso e, por fim, colocou-se um pouco de Bétadine® na zona onde esta se encontrava, sendo que o local apresentava um pequeno sangramento.

A carraça foi depois esmagada com um algodão para garantir que não ocorresse outra situação de parasitismo por esta. Todos os materiais utilizados foram desinfetados.

Aproveito também para realçar que este procedimento não deve ser considerado um procedimento oficial, visto que, aquando da pesquisa na internet me deparei com procedimentos diferentes e por vezes contraditórios, não tendo garantias acerca de qual será o mais correto.



**Figura 8:** Processo de remoção da carraça.



## Referências Bibliográficas

- Pharmanord- *PharmaNord* [em linha] [consultado a 20 maio 2017] Disponível em: <https://www.pharmanord.pt/produtos/details/prelox>
- Farmácia Gama- *GamaFarma.pt- Farmácia Online* [em linha] [consultado a 12 maio 2017] Disponível em: <http://www.gamafarma.pt/>
- APPACDM- *APPACDM* [em linha] [consultado a 15 maio 2017] Disponível em: <http://www.appacdmviseu.pt/instituiccedilatildeo.html>
- Facebook- *Farmácia GAMA* [em linha] [consultado a 12 maio 2017] Disponível em: <https://www.facebook.com/farmacia.gama/>

# **Parte B**

## Monografia

“O Efeito da *Theobroma cacao* no Sistema Cardiovascular”

## Lista de Abreviaturas

**APO:** Apolipoproteína

**CDK'S:** Quinases/Cinases dependentes de Ciclina

**ECA:** Enzima de conversão de Angiotensina

**EFSA:** *European Food Safety Authority*

**eNOS:** Sintase do óxido nítrico

**ERK:** Quinase/Cinase regulada por sinalização extracelular

**FMD:** Vasodilatação mediada por fluxo

**HMG-COA:** 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

**HPLC:** Cromatografia líquida de alta pressão

**hs-CRP:** Proteína Reativa C de alta sensibilidade

**ICAM-I:** Molécula de adesão intercelular I

**IL-6:** Interleucina 6

**IMC:** Índice Massa Corporal

**Kcal:** Kilo Calorias

**KJ:** Kilo Joules

**MMP2:** Metaloproteína de matriz 2

**MTI-MPP:** Metaloproteinase de matriz de membrana tipo-I

**NO:** Óxido Nítrico

**PA:** Pressão Arterial

**PAD:** Pressão Arterial Diastólica

**PAM:** Pressão Arterial Média

**PAS:** Pressão Arterial Sistólica

**RCV:** Risco Cardiovascular

**TF'S:** Fatores de Transcrição

**VEGFRS:** Recetores de crescimento do Endotélio Vascular

## **Resumo**

As doenças cardiovasculares são cada vez mais patologias presentes na população em geral, podendo ter consequências graves caso sejam ignoradas ou não detetadas a tempo.

O cacau é derivado da *Theobroma cacao*, apresentando efeitos benéficos no que toca ao sistema cardiovascular. Consumido por povos ancestrais, desde a colonização do continente americano que se tenta aprofundar os conhecimentos sobre este alimento.

Ao fim da sua colheita e do seu processamento, o cacau dá origem ao chocolate, sendo que quanto maior o seu teor em polifenóis, maior será o seu benefício cardiovascular.

Os efeitos da ingestão de derivados da *Theobroma cacao* afetam positivamente a pressão arterial, as dislipidémias e o sistema hemostático. Assim, o consumo de cacau e derivados, é um método viável na prevenção do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

## **Palavras-Chave**

Doenças cardiovasculares; cacau; chocolate; chocolate negro; *Theobroma cacao*; pressão arterial; dislipidémias; sistema hemostático; colesterol HDL; colesterol LDL; polifenóis; ateroma; processo aterosclerótico; óxido nítrico.

## **Abstract**

Cardiovascular diseases are pathologies more and more present in the general population, and can have serious consequences if ignored or not detected in time.

Cocoa is derived from *Theobroma cacao*, presenting beneficial effects on the cardiovascular system. Consumed by ancestral people, since the colonization of the American continent that people try to deepen the knowledge about this nourishment.

At the end of its harvest and its processing, cocoa gives rise to chocolate, and the higher its polyphenol content, the greater it's cardiovascular benefit.

The effects of ingestion of *Theobroma cacao* derivatives, positively affect blood pressure, dyslipidemia and the hemostatic system. Thus, the consumption of cocoa and derivatives is a viable method in the prevention of the development of cardiovascular diseases.

## **Key Words**

Cardiovascular diseases; cocoa; chocolate; dark chocolate; *Theobroma cacao*; blood pressure; dyslipidemia; hemostatic system: HDL cholesterol; LDL cholesterol; polyphenols; atheroma; atherosclerotic process; nitic oxide.

## **I Introdução**

As doenças cardiovasculares representam um processo contínuo, que se inicia com fatores de risco como a hipertensão arterial e que progride até patologias como disfunções endoteliais, aterosclerose, danos nos órgãos e que pode culminar com falha cardíaca, enfarte do miocárdio ou até mesmo morte. Assim, a diminuição da pressão arterial através da dieta, mesmo em indivíduos que ainda tenham valores de pressão arterial dentro dos valores normais, poderá diminuir o risco de complicações cardiovasculares. (Ferri *et al.*, 2015)

Durante séculos, o cacau tornou-se popular não só pelo seu agradável sabor, mas também pelos seus supostos benefícios para a saúde sendo que, antigas civilizações como os Astecas e os Incas já consumiam o fruto da *Theobroma cacao*. (Corti *et al.*, 2009)

O cacau é particularmente rico em polifenóis e, existe uma grande quantidade de provas científicas que apontam para o facto de a ingestão de polifenóis, particularmente de uma subclasse específica de flavonóides, os flavanóis, poderem exercer efeitos positivos no sistema cardiovascular e reduzirem o risco de morbilidade e mortalidade, contribuindo assim para a prevenção de outras doenças crónicas. (Ferri *et al.*, 2015)

Alguns mecanismos que explicam o efeito protetor dos constituintes do cacau incluem a sua capacidade de melhorarem a função endotelial, diminuírem a pressão arterial, terem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes assim como, modularem a resistência à insulina e o perfil lipídico. (Grassi *et al.*, 2013)

A presente monografia pretende explorar as causas dos efeitos terapêuticos do fruto da *Theobroma cacao*, incluindo os seus mecanismos e a forma em que este alimento poderá ser usado como terapêutica numa sociedade cada vez mais assolada por doenças cardiovasculares.

## **2 Breve História do Cacau**

Desde que Hernán Cortés chegou ao continente americano nos inícios do século XVI, que o cacau é reconhecido por ter impacto na saúde. (Pucciarelli, 2013)

Os antigos Incas chamavam à bebida extraída da *Theobroma cocoa* (“*theo*” do grego “Deus” e “*broma*” do grego “bebida”) a “bebida dos deuses”, havendo indícios que esta bebida era consumida também pelos Astecas e pelos Maias. (Ar *et al.*, 2015)

Os registos do uso do cacau são variados, indo desde a cura de mordidas de cobra até curar ressacas, passando também por disfarçar sabores desagradáveis. Ao longo dos anos, o cacau

foi também usado como terapêutica cardiovascular, renal, gastrointestinal e como estimulante do sistema nervoso. (Kim *et al.*, 2014)

O imperador asteca Montezuma bebia o extrato da *Theobroma cacao* em grande quantidade e afirmava que este “conferia resistência e combatia o cansaço”. (Corti *et al.*, 2009) De facto, este imperador afirmava beber 50 jarros antes de visitar as suas mulheres, servindo este como uma forma primitiva de estimulante sexual na Mesoamérica. (Hurst, 2015)

### **3 Crescimento, Colheita e Processamento do cacau**

Os grãos de *Theobroma cacao* crescem geralmente na faixa do globo terrestre entre os 20° acima do equador e os 20° abaixo deste, concentrando-se a maioria da produção no Oeste Africano (Costa do Marfim e Gana). Existe mais que uma variedade de grãos, sendo as 3 variedades mais usuais: o Criollo, o Forastero e o Trinitaro (híbrido dos dois anteriores).

O cacau puro é amargo e, portanto, pouco palatável, sofrendo um processamento que o transforma no chocolate com o qual estamos familiarizados. Depois da colheita, os grãos são recolhidos de dentro do interior branco e pulposo e secos ao sol. Seguidamente ocorre um passo crítico no processo: uma fermentação microbiana causada pelo contacto do ar com as bactérias intrínsecas aos grãos. Esta fermentação vai afetar o conteúdo de alguns constituintes caraterísticos destes grãos. O passo seguinte passa por uma torrefação a 120°C (onde ocorre a reação de Maillard) e uma alcalinização, assim como a adição de leite, açúcar, baunilha e emulsionantes que o tornam agradável para degustação.

O conteúdo em flavonóides tem impacto no sabor, sendo que quanto maior a proporção destes, maior a sensação de amargura. (Pucciarelli, 2013)



**Figura 1:** Grãos da *Theobroma cacao*. (Corti *et al.*, 2009)

## 4 Um pouco sobre os constituintes

O cacau contém inúmeros fitoquímicos e a maior parte deles são os flavonóides. De facto, o cacau tem sido descrito como uma das mais importantes fontes de flavonóides na dieta humana e, no total, o conteúdo em polifenóis do grão de cacau ronda os 6% a 8% do seu peso seco. (Ar *et al.*, 2015)

Os flavonóides são um metabolito secundário que surge nas plantas sendo que, existem várias subclasses. Estas variam entre si devido às diferenças entre o grau de hidroxilação e oxidação dos anéis. (Kim *et al.*, 2014)

Muitos destes flavonóides estão presentes na alimentação sob a forma de glicosídeos, no entanto, é difícil atribuir aos alimentos uma composição fixa e concreta do seu conteúdo em flavonóides dado que, as condições ambientais, a agricultura, o armazenamento e o processamento destes variam bastante e torna esta atribuição complexa. (Dam, *et al.*, 2013)

Dentro destas subclasses, a estrutura química não é a mesma logo, é intuitivo assumir que a biodisponibilidade e a bioatividade de cada uma destas vai também ser muito diferente.

Dependendo de tudo isto, o pó de cacau pode conter até 10% de flavonóides (o cacau contém uma maior quantidade de flavonóides por dose do que qualquer outro alimento rico nestes como, por exemplo, o vinho, o chá verde e o chá preto. (Arranz *et al.*, 2013))

Assim, há que ter em conta as diferenças e o impacto que cada uma destas subclasses tem na saúde humana. (Grassi *et al.*, 2013)

Nos últimos anos, têm sido feitos alguns estudos acerca do cacau e a grande maioria deles demonstrou que este composto tem potencial para promoção de saúde.

Os flavonóides são cerca de 7000 moléculas, caracterizadas por uma estrutura fenil benzopirona. Estes dividem-se em 5 subclasses distintas entre si: flavonóis, flavonas/isoflavonas, flavanonas, antocianidinas, flavononas e flavanóis (ou flavan-3-óis). Os flavonoides têm no geral uma baixa biodisponibilidade e esta varia bastante entre as diferentes subclasses. (Lilamand *et al.*, 2014)

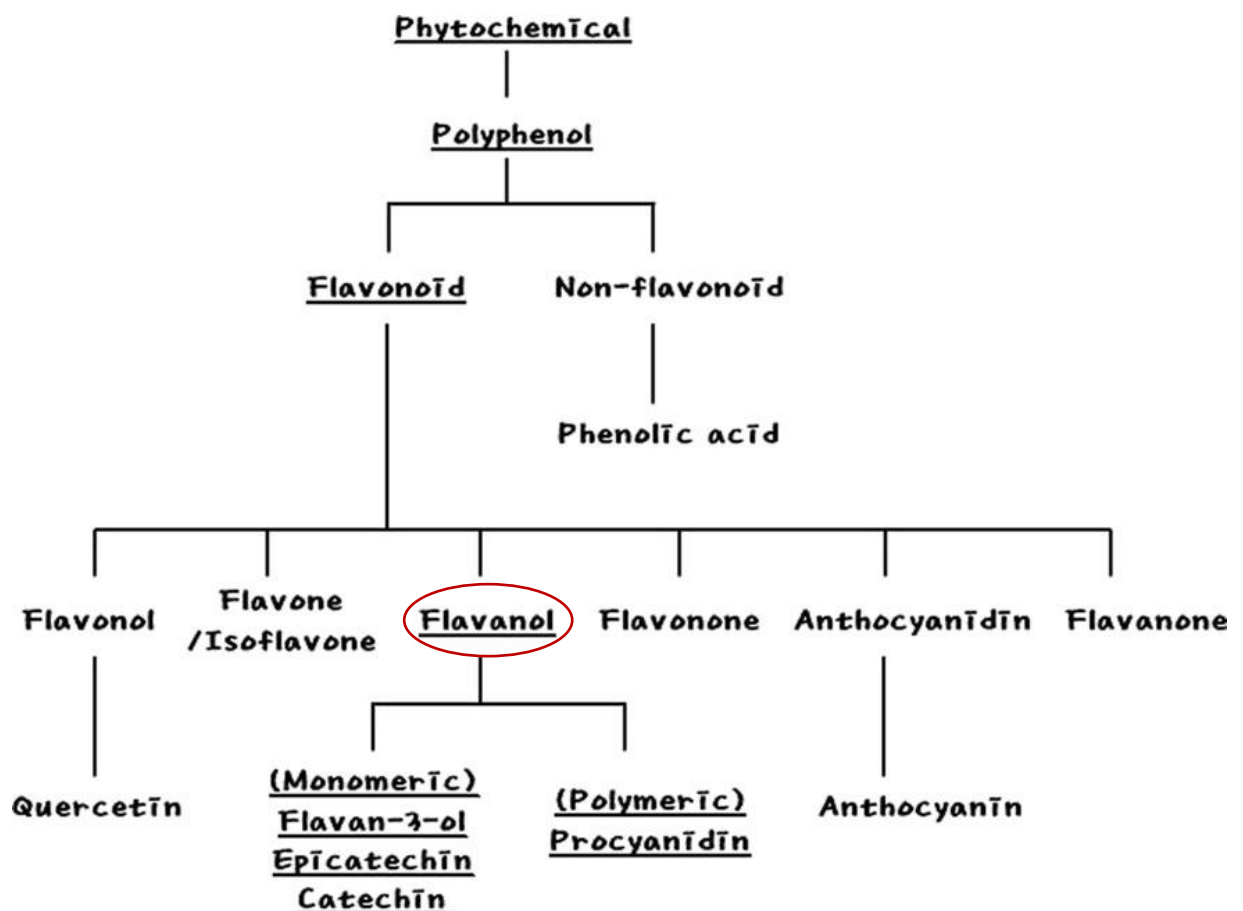
O cacau é especialmente rico em flavanóis, a subclasse proposta para exercer em maior proporção efeitos benéficos. Os flavanóis, existem como compostos monoméricos de baixo peso molecular (epicatequinas e catequinas) ou como compostos de maior peso molecular e mais complexos (por exemplo, as procianidinas, também conhecidas como taninos condensados), sendo estes menos vasoativos. Os flavan-3-óis são constituídos por 2 anéis aromáticos ligados por um heterocíclico oxigenado. As ligações entre monómeros dos



flavanóis podem ser feitas entre C4 e C8, permitindo que se formem dímeros, oligómeros e polímeros de catequinas, as chamadas procianidinas. (Kim *et al.*, 2014)

Os grãos de cacau frescos e fermentados contêm aproximadamente 10% de flavanóis na sua composição (100mg/g). O chocolate negro, já não tem uma proporção de flavanóis tão elevada, aproximando-se mais dos 0,5%. (Latham *et al.*, 2014)

A maior concentração plasmática de flavanóis pode ser encontrada 2 a 3 horas após ingestão, sendo esta dependente da quantidade ingerida, e ainda podem ser detetadas cerca de 8 horas depois. Para além disto, a dimensão das moléculas também tem influência na sua absorção, sendo que os polifenóis mais pequenos são os que circulam em maior quantidade na corrente. (Corti *et al.*, 2009)



**Figura 2:** Esquema de classificação de Fitoquímicos.

**Fonte:** Adaptado de Cocoa Phytochemicals: Recent Advances in Molecular Mechanisms on Health.

## 5 Biodisponibilidade e Metabolismo de Polifenóis da *Theobroma cacao*

Os benefícios dos polifenóis da *Theobroma cacao* estão diretamente relacionados com a quantidade ingerida e com a sua biodisponibilidade. É importante referir que a matriz no qual estes polifenóis vão ser inseridos e, conseqüentemente ingeridos, vai influenciar a absorção destes. Várias interações podem ocorrer entre polifenóis e outros componentes das matrizes. A presença de micronutrientes e xenobióticos poderá levar a interações destes com enzimas e transportadores envolvidos na absorção dos polifenóis. Poderão também ocorrer interações diretas com proteínas, gorduras ou polissacarídeos presentes nas matrizes ou provenientes de outros alimentos ingeridos concomitantemente. (Arranz *et al.*, 2013)

Alguns estudos foram elaborados para elucidar acerca da biodisponibilidade dos polifenóis, e, as conclusões foram por vezes contraditórias. Por exemplo, alguns investigadores verificaram que o leite não interfere na absorção dos polifenóis da *Theobroma cacao* enquanto que outros sugeriram que a ingestão destes polifenóis com leite inibe a absorção de (-)-epicatequina para a corrente sanguínea. É também digno de realce o facto de ser possível que ocorra uma variação interindividual na absorção devido a certos polimorfismos. Assim, é muito importante que ocorra um registo rigoroso das quantidades ingeridas e a quantificação dos metabolitos dos polifenóis presentes nos fluidos biológicos para se conseguir fazer um estudo correto dos benefícios dos polifenóis da *Theobroma cacao* na saúde (esta monitorização poderá ser feita através de biomarcadores presentes no plasma e na urina). (Arranz *et al.*, 2013)

## 6 Cacau ≠ Chocolate

É importante realçar a diferença entre o produto natural da *Theobroma cacao* e o chocolate, que se trata de um produto processado no qual estão presentes açúcar e outros ingredientes, formando um composto sólido e palatável. (Lilamand *et al.*, 2014)

Após ingestão de derivados da *Theobroma cacao*, como por exemplo o chocolate negro, os vários componentes são digeridos e absorvidos por diferentes vias.

Os ingredientes de maior interesse no chocolate negro são as teobrominas (um alcalóide resistente ao processamento sofrido pelo cacau e usado como marcador para indicar o conteúdo de cacau nos chocolates), catequinas, procianidinas, sucrose e lípidos. Cada um destes pode exercer um efeito complementar ou oposto ao/aos outro/s constituintes.

As catequinas são encontradas em altas quantidades no chocolate negro e estima-se que uma porção de 40g fornece em média 31mg (-) - epicatequina e 9mg de (+) - catequina. Estes 40g fornecem também 240mg de teobrominas.

A sucrose não está presente naturalmente nos grãos da *Theobroma cacao* mas é adicionada durante o processamento, estando presente numa quantidade que anda geralmente entre os 15% e os 30%. Esta vai ser hidrolisada a glucose e frutose no intestino delgado.

A componente lipídica geralmente consiste em manteiga de cacau que contém predominantemente ácido esteárico, ácido palmítico e ácido oleico sob a forma de triglicerídeos, sendo estes hidrolisados por lípases no intestino.

Ao fim da ingestão de chocolate negro, estarão presentes no sangue elevadas quantidades de teobromina, epicatequinas, glucose, frutose e triglicerídeos, contribuindo estes para os efeitos do chocolate no sistema cardiovascular ao fim de este ser ingerido.

Todos estes componentes devem ser tidos em atenção quando se consideram os efeitos da ingestão do chocolate negro. (Kerimi e Williamson, 2015)



**Figura 3:** Chocolate negro.

**Fonte:** *Plasma Antioxidants from chocolate.* (Serafini et al., 2003)

## 7 Mecanismo dos flavonóides

Existem vários mecanismos postulados para a capacidade dos flavonóides terem efeitos positivos para a saúde, mais especificamente para saúde endotelial:

- Existe a possibilidade de ter a ver com o facto de os flavonóides serem intensivamente metabolizados a ácidos fenólicos aquando da sua ingestão, sendo que alguns destes ainda têm a capacidade de capturarem radicais livres e, também, serem inibidores de certas oxidases. Assim, tanto os flavonóides absorvidos como os seus metabolitos apresentam uma atividade anti-inflamatória e antioxidante.
- É possível que os flavonóides reduzam a oxidação do colesterol LDL e diminuam a produção de moléculas pró-trombóticas e pró-ateroscleróticas e, conseqüentemente, diminuam a progressão de lesões ateroscleróticas iniciais.
- Os polifenóis apresentem efeitos anti-hipertensivos que poderão ter a ver com um aumento da produção do NO e pela inibição direta da enzima de conversão de angiotensina (ECA).
- A produção de NO pelas células endoteliais inibe o recrutamento e a adesão de células inflamatórias e reduz a hemóstase ativada por ADP/colagénio relacionada com plaquetas. Esta inibição conjunta poderá ser benéfica para prevenir doenças isquémicas. (Lilamand et al., 2014)

Por fim, foram reportados alguns efeitos anti-angiogénicos dos flavonóides, modulando diversas proteínas quinases, recetores de crescimento do endotélio vascular (VEGFRS), fatores de crescimento de fibroblastos (e quinases dependentes de ciclina (CDK'S)).

Todos estes referidos anteriormente são importantes no desenvolvimento de patogénese cancerígena e remodelação arterial. (Lilamand et al., 2014)

## 8 O Cacau e o efeito nos fatores de Risco Cardiovascular

O interesse do efeito do cacau na saúde cardiovascular surgiu com a observação da população de Índios Kuna das ilhas San Blas do Panamá. Os Kuna são uma das únicas culturas protegida contra o aumento da PA relacionada com o avanço da idade. Este povo também não apresenta declínio na função renal e os registos de morte relacionada com doenças cardiovasculares é marcadamente mais baixa que no resto da populações sul-americanas. (Corti et al., 2009) No entanto, os índios residentes no continente não apresentam os

mesmos padrões de PA, sendo semelhantes ao resto da população do continente. Assim, esta diferença é explicada por fatores ambientais e não por fatores genéticos. (Pucciarelli, 2013)

A diferença entre estas populações residia no facto de que a população das ilhas de San Blas consumia cerca de 5 copos de aproximadamente 240ml de cacau não processado por dia, sendo que este era rico em flavonóides (cerca de 900mg/dia) e a população do continente consumia menos de 10 vezes desta quantidade. Constatou-se também que a diferença nos valores de pressão entre as populações era mais visível em pessoas com mais idade do que nos jovens. É de referir que o consumo de sal da população das ilhas era semelhante, senão mesmo superior ao da população continental e os IMC eram também semelhantes. (Latham *et al.*, 2014)

## 8.1 Pressão Arterial

A disfunção endotelial, em particular o FMD, além de estar relacionado com disfunção vascular coronária, tem um papel chave no desenvolvimento da hipertensão arterial e é um modo de previsão de futuros eventos coronários. (Jumar e Schmieder, 2016)

A pressão arterial e o risco cardiovascular estão intimamente ligados, sendo que a diminuição da PA reduz substancialmente o RCV.

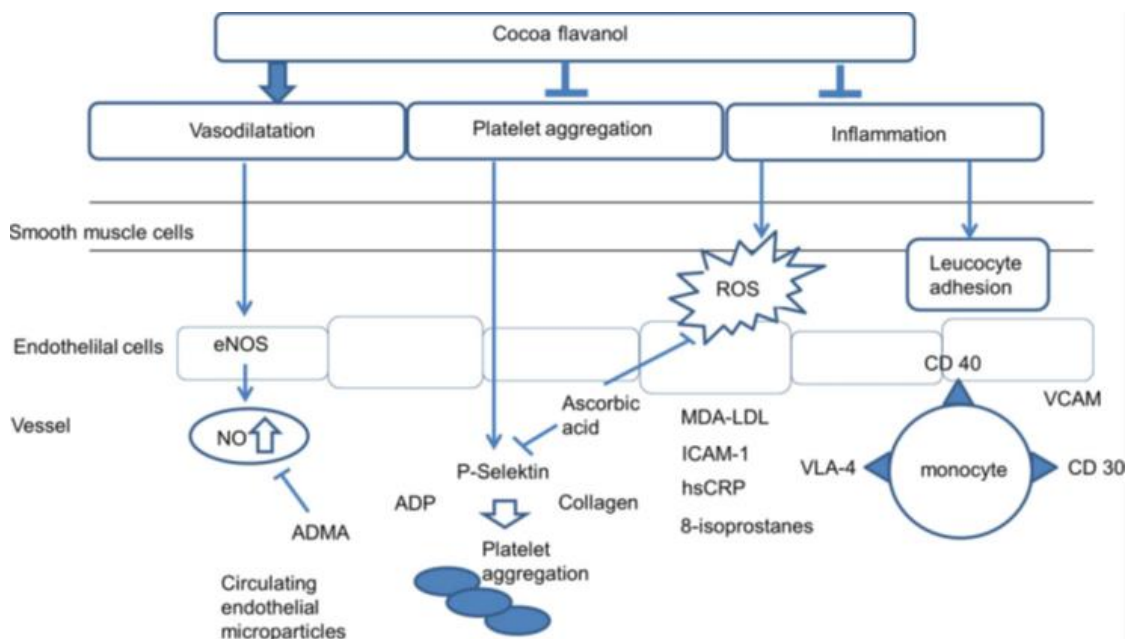
Tal como referido anteriormente, um dos mecanismos propostos para explicar os benefícios do cacau será o NO endotelial, uma molécula sinalizadora essencial e de curta duração. Antigamente pensava-se que a bioatividade do NO se limitava à proximidade do endotélio e que se deslocava apenas pequenas distâncias antes de se oxidar a nitrito e nitrato, mas, hoje em dia, sabe-se que não é assim. O NO existe como um conjunto de vários componentes com esta molécula na sua composição, sendo que estes circulam no plasma e têm a mesma biodisponibilidade que a molécula de NO em si. Estas espécies constituem um “pool” circulante de NO (designado por “RXNO”). (Heiss *et al.*, 2005)

A diminuição da biodisponibilidade do NO e a consequente disfunção endotelial poderá ter origem numa diminuição da biogénese mitocondrial e da fosforilação oxidativa, na ativação de fatores de transcrição e cascatas de sinalização específica e em reduções do fluxo sanguíneo em áreas com um elevado metabolismo.

O FMD da artéria braquial é usado para avaliar a dilatação dependente de NO mediada pelo endotélio vascular. Recentemente, o consumo de produtos com flavanóis e procianidinas

tem sido reportado como algo que melhora o FMD, sendo que os consumos para além dos 14 dias sustentam esta melhoria. (Davison *et al.*, 2008)

O que poderá acontecer no caso do cacau, passa por um aumento da síntese deste composto, sendo este processo causado por uma *up-regulation* da eNOS. A sintase de NO endotelial sintetiza NO a partir da L-arginina, na presença do cofator tetrahidrobiopterina. O aumento do NO endotelial conduz a uma vasodilatação e a uma consequente diminuição da PA. Ocorre também uma prevenção da adesão e migração leucocitária, da proliferação das células de músculo liso e da adesão e agregação plaquetária. (Jumar e Schmierer, 2016)



**Figura 4:** Mecanismos de ação dos flavanóis.

**Fonte:** *Cocoa Flavanol Cardiovascular Effects Beyond Blood Pressure Reduction.* (Jumar e Schmierer, 2016)

Segundo Grassi (Grassi *et al.*, 2005), o chocolate negro, ao contrário do chocolate branco, diminui a PA em indivíduos saudáveis.

Procedendo a um período de 7 dias sem ingestão de chocolate, participantes foram escolhidos ao acaso e, durante um período de 15 dias, foi-lhes dado, aleatoriamente, 100g de chocolate negro com cerca de 500mg de polifenóis, contendo 480Kcal de energia ou em alternativa, foi-lhes atribuído 90g de chocolate branco, também com 480Kcal contendo, ao contrário do chocolate negro, leite em pó, lactose e gorduras butíricas. É de referir que no chocolate branco não é esperado encontrar polifenóis.

No final do período de 7 dias, procedeu-se a uma fase de “lavagem” (*washout*), na qual foi pedido aos participantes que substituíssem as barras de chocolate por alimentos com um conteúdo semelhante em macronutrientes e energia.

De acordo com o protocolo experimental seguido por Grassi e os seus associados neste estudo realizado em 2005, a dieta dos participantes durante o estudo foi controlada da seguinte forma: a todos os participantes foi atribuída uma dieta isocalórica em termos energéticos totais, em termos de densidade energética, fibra dietética e composição de macronutrientes. Esta dieta aproximava-se das 1400Kcal por dia, excluindo as calorias fornecidas pelo chocolate. Foi controlado o peso corporal dos participantes e registado num diário a ingestão diária de alimentos. Foi também requerido aos participantes que evitassem outros alimentos e bebidas ricas em flavonóides e que seguissem a dieta o mais fielmente possível.

Os valores de PA e os batimentos cardíacos foram registados diariamente por um esfigmomanómetro *standard* e por um estetoscópio, sempre pelo mesmo profissional de saúde, ao fim de os participantes estarem em repouso durante 10 minutos. A primeira medição foi rejeitada e a média das 3 medições seguintes foi registada.

Procedeu-se a uma análise estatística onde se analisaram mudanças na PA e concluiu-se que ocorria uma tendência para a PA diminuir mais ao fim de 15 dias de ingestão de chocolate negro do que ao fim de 15 dias de chocolate branco. No entanto, apenas diferenças na PAS foram considerados estatisticamente significativas. Não houve interferências causadas por diferenças de sexos.

Apesar deste estudo não se focar nos mecanismos responsáveis pela diminuição da PA causada pela ingestão de chocolate rico em polifenóis, este foi o primeiro a demonstrar que o cacau possui efeitos metabólicos favoráveis e, assim, poderá ter efeito na diminuição do RCV. É de referir que uma potencial limitação a este estudo será o facto de não ter ocorrido “blinding” no que diz respeito ao consumo de chocolate negro ou chocolate branco.

Outro estudo, (Heiss *et al.*, 2005) refere que em pacientes com um único fator de risco cardiovascular, neste caso fumadores, a ingestão de uma bebida com alto teor em flavanóis (176mg a 185mg) aumentou rapidamente os níveis de NO em circulação em mais de um terço. Consequentemente, a vasodilatação mediada por fluxo (FMD), o marcador usual para quantificar a função endotelial também aumentou. Este aumento da vasodilatação relacionado com flavanóis e melhoria na função endotelial, pode ser revertida por a L-N-monometil-arginina, um inibidor competitivo da eNOS, resultando assim numa diminuição do fluxo sanguíneo. (Latham *et al.*,2014)

A excreção urinária de metabolitos de NO aumentou também nesta população de estudo, depois da ingestão de epicatequinas diariamente durante duas semanas. Também foi possível

verificar que ao fim de 2 semanas a ingerir flavanóis, ocorreu uma diminuição da dimetil-arginina assimétrica (fator de inibição do NO) no plasma. (Jumar e Schmieder, 2016)

No entanto, apesar de o estudo de Heiss *et al.* apresentar provas acerca do consumo em curto prazo dos flavanóis da *Theobroma cacao*, há que ter em conta a falta de um controlo/placebo, o que impede uma interpretação definitiva dos resultados serem causados pelos flavanóis. (Davison *et al.*, 2008)

Outro ensaio digno de referência, é o de Davison *et al.*, de 2008, que estudou o efeito dos flavanóis do cacau e do exercício em indivíduos obesos. Os objetivos principais deste estudo seriam investigar se os flavanóis da *Theobroma cacao* poderão melhorar as funções cardiovasculares e até mesmo a composição corporal e, determinar se a adição de um programa de exercício moderado poderia aumentar o impacto destes efeitos na adiposidade. Este estudo, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, selecionou indivíduos sedentários com idades entre os 18 e os 65 anos, com um IMC > 25kg/m<sup>2</sup>. Foram excluídos indivíduos com um consumo de cacau habitual elevado, hipertensão (PAS > 160mmHg e PAD > 100mmHg), doença cardiovascular ou a tomar medicação para hipertensão e/ou suplementos alimentares para esta.

Ao fim da seleção, os participantes foram divididos em 2 grupos de acordo com a idade, género, IMC e pressão arterial. Seguidamente, dentro destes dois grupos, foi atribuído a alguns dos indivíduos a ingestão de uma bebida com alto teor em flavanóis ou então, uma bebida com um baixo teor em flavanóis (o placebo). Para além disto, a voluntários de cada um dos grupos foi pedido que efetuassem um plano de exercício moderado ao longo das 12 semanas do estudo (caminhar ou correr durante 45 minutos com uma intensidade que conduzisse a 75% do máximo do batimento cardíaco apropriado à idade). Os outros mantiveram-se sedentários. No início do estudo, os participantes apresentaram-se para recolher amostras de sangue e outros dados, ao fim de um período de jejum de pelo menos 12 horas. No dia seguinte, os participantes iniciaram o tratamento que se prolongou durante as 12 semanas e estas medições foram repetidas às semanas 6 e 12. Durante este tempo, aos participantes foi pedido que restringissem o consumo de vinho, chocolate negro e cafeína (não mais de dois cafés por dia).

No final, dos 65 indivíduos selecionados para iniciar o estudo, apenas 49 completaram o plano de 12 semanas.

O FMD aumentou significativamente 2 horas após ingestão no grupo que ingeriu a bebida com o alto teor de flavanóis comparativamente com o grupo de que ingeriu a bebida com baixo teor em flavanóis. Também se registou que às semanas 6 e 12 (semanas nas quais se



repetiram medições), o FMD tinha aumentado significativamente comparativamente com a primeira medição, o que permitiu inferir que a ingestão crónica de um alto teor de flavanóis do cacau tem um efeito sustentável e duradouro sobre o FMD, sendo os flavanóis detetados 12 horas após ingestão da bebida.

Outra observação que foi possível registar refere-se à pressão arterial e ao batimento cardíaco, sendo que estes tenderam a decrescer ao longo do tempo no grupo que ingeriu a bebida com alto teor de flavanóis. No que diz respeito à pressão arterial, pôde-se verificar uma redução significativa na PAD e na PAM no grupo que ingeriu um alto teor de flavanóis. Apesar disto, no que toca à PAS e aos batimentos cardíacos não se verificaram diferenças.

Este estudo é digno de referência devido a vários fatores: o primeiro será o facto de confirmar resultados de estudos anteriores relativas à função vasodilatadora endotelial no seguimento de ingestão de alto teor de flavonóides e a manutenção deste efeito com o consumo continuado. Este ensaio, permitiu demonstrar que este efeito sobre o FMD se mantém durante 12 semanas de ingestão continuada, mais 10 semanas do que o reportado anteriormente. Outros factos dignos de realce são o facto deste ensaio, ter sido o primeiro a analisar estes fatores numa população de obesos e o facto de ter sido um ensaio com um *design* duplamente cego e controlado por placebo.

Ao contrário do estudo de Grassi *et al.*, referido anteriormente, no estudo de Davison *et al.*, não se coloca a limitação de a população que faz parte do estudo não ter sofrido um “blinding” visto que, as bebidas ingeridas por todas os participantes eram reconstituídas a partir de saquetas de pó previamente preparadas e iguais em aspeto e sabor. Também foi possível através desta formulação obter uma quantidade uniforme em metilxantinas enquanto que no outro ensaio foi usado chocolate branco como controlo, ou seja, não estavam presentes metilxantinas na sua composição. O facto de no estudo de Davison *et al.*, terem sido usadas saquetas e não barras de chocolate como nos anteriores, permitiu também um menor aporte calórico. De facto, cada saqueta continha apenas 1,1Kj, o que é consideravelmente menos do que os 4,02Kj ingeridos no estudo de Grassi *et al.* (Davison *et al.*, 2008)

Assim, existem de facto provas que nos permitem inferir que os flavanóis da *Theobroma cacao* têm efeito na pressão arterial. Em 2012 foi efetuada uma meta-análise de 20 estudos e foi possível constatar uma redução significativa na PA causada por flavanóis comparativamente com os grupos de controlo, com reduções médias de 2,77mmHg e 2,20 mmHg na PAS e na PAD.

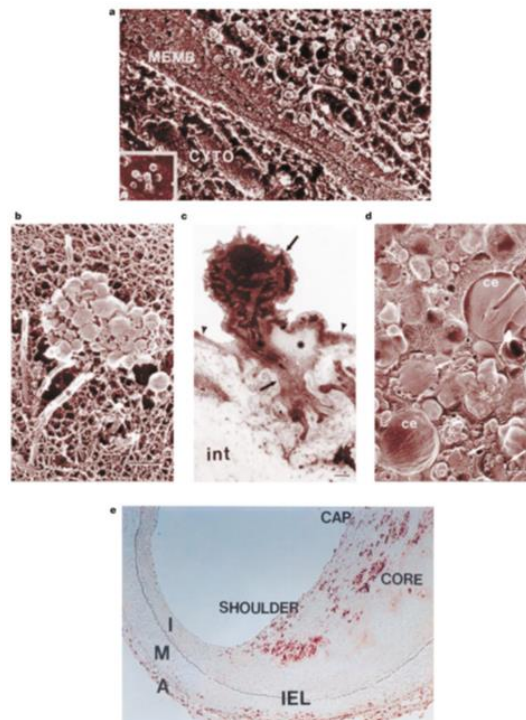
Tendo em conta que se supõe que reduções da PAS na ordem dos 3mmHg reduzem o risco de mortalidade por enfarte em 8% e da doença coronária arterial em 5%, esta meta-análise permite-nos inferir que o chocolate negro poderá ter um pequeno, mas clinicamente significativo, efeito na PA. (Latham *et al.*, 2014)

## 8.2 Dislipidémias

As dislipidémias (também conhecidas como hiperlipidémias) consistem na elevação anormal do colesterol plasmático e/ou triglicéridos. Frequentemente estes fenómenos resultam de uma combinação de fatores genéticos e ambientais, mas, menos frequentemente poderão ter só uma componente genética na sua origem. (Guimarães *et al.*, 2006)

Concentrações elevadas de LDL estão associadas ao desenvolvimento de aterosclerose e, inversamente, concentrações elevadas de HDL estão associadas a um menor RCV (Baba *et al.*, 2007), sendo que este pode ser medido por alguns marcadores de inflamação circulantes como, por exemplo, IL-6, ICAM-1, hsCRP. (Arranz *et al.*, 2013)

O processo aterosclerótico inicia-se por uma disfunção do endotélio, seguindo-se uma infiltração do colesterol LDL no espaço sub-endotelial. Os leucócitos (na sua maioria linfócitos T) e os monócitos migram para esta zona e, conseqüentemente, vai ocorrer um processo inflamatório. (Arranz *et al.*, 2013)



**Figura 5:** Progressão de uma lesão aterosclerótica.

O uptake de LDL oxidado por macrófagos e células do músculo liso leva à formação de estrias gordas (“fatty streaks”), um evento que precede a aterosclerose, sendo estas consideradas uma lesão primária e reversível. Estas lesões vasculares acumulam lípidos em grandes quantidades como, por exemplo, colesterol sob a forma de ésteres. (Baba et al., 2007)

De modo a confirmar o papel dos flavanóis da *Theobroma cacao*, Seigo Baba e os seus associados (Baba et al., 2007) examinaram os efeitos de diferentes níveis de ingestão nas concentrações plasmáticas de colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol LDL oxidado em indivíduos com níveis de colesterol normais e em indivíduos com níveis moderados de hipercolesterolemia. Este estudo teve a duração de 4 semanas.

Usando grãos de cacau, secos e fermentados, importados do Equador, preparou-se uma mistura de pó através da sua torrefação, fratura e compressão. Mediu-se o conteúdo em catequinas, epicatequinas, procianidina B2 e C1 por uma técnica de HPLC. Os participantes foram divididos em 4 grupos:

- O primeiro grupo ingeriu 26g de um **placebo**, sendo este uma mistura de nutrientes com sabor a cacau (conferido por adição de cacau com reduzida quantidade de compostos polifenólicos).
- O segundo grupo ingeriu uma mistura que continha 13g/dia de cacau com uma elevada quantidade de componentes polifenólicos, 12g/dia de placebo e 12g/dia açúcar. Este grupo foi definido como o **grupo de baixo quantidade de cacau**.
- O terceiro grupo ingeriu uma mistura com 19,5g /dia de cacau com uma elevada quantidade de componentes polifenólicos, 6,5g/dia de placebo e 12g/dia açúcar. Este grupo foi definido como o **grupo de média quantidade de cacau**.
- Por fim, o quarto grupo ingeriu 26g/dia de cacau com uma elevada quantidade de componentes polifenólicos e 12g/dia de açúcar. Este grupo foi definido como o **grupo de elevada quantidade de cacau**.

Os componentes nutricionais de cada uma das misturas foram ajustados para serem iguais e estas misturas de pós foram consumidas duas vezes por dia (antes do meio dia e durante a tarde) ao fim da adição de água quente.

As concentrações de plasma total, colesterol LDL, colesterol HDL, triacilgliceróis, apo A1, apo A2 e apo B foram avaliadas ao início e à 4ª semana usando sistemas automatizados e o anticorpo monoclonal DLH3 foi usado para quantificar a concentração de colesterol LDL oxidado.

No início do estudo e à 4ª semana foram recolhidas amostras de sangue ao fim de os participantes jejuarem pelo menos durante 12 horas.

Foram também recolhidas amostras de urina ao início, à 2ª semana e à 4ª semana de estudo, sendo estas usadas para análise qualitativa, por HPLC, de catequinas, cafeína e teobromina.

Os resultados obtidos foram os seguintes:

- Os indivíduos que ao início do estudo apresentavam valores de colesterol LDL >3,23 mmol/L, registaram um valor significativamente mais baixo à 4ª semana, sendo que isto foi possível observar em todos os grupos. Esta diminuição de valores ronda os 4,4%-5%.
- As concentrações de apo A à 4ª semana eram significativamente mais baixas do que ao início, nos grupos de média e elevada quantidade de cacau.
- As concentrações de colesterol HDL às 4 semanas eram significativamente mais altas que ao início em todos os grupos exceto no placebo.
- As concentrações do colesterol LDL oxidado eram significativamente mais baixas à 4ª semana do que ao início do estudo em todos os grupos menos o placebo.

Ou seja, conclui-se que a ingestão de uma mistura de pó de cacau maior ou igual a 13g/dia, durante 4 semanas, diminuiu as concentrações plasmáticas do colesterol LDL e do colesterol LDL oxidado e, além disto, aumentou as concentrações de HDL. Além do mais, todos estes efeitos foram especialmente visíveis nos indivíduos com valores iniciais de colesterol LDL >3,23mmol/L.

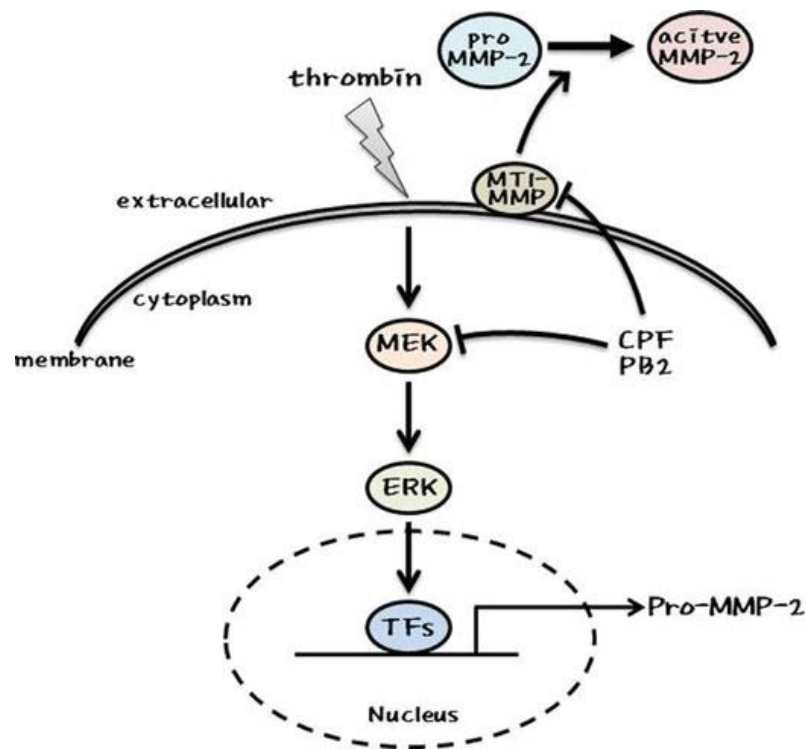
As razões para estes efeitos terem sido observados têm como base a presença dos polifenóis característicos da *Theobroma cacao*, sendo que estes compostos:

- Inibem a absorção de colesterol no trato digestivo.
- Inibem a síntese de LDL ao diminuírem a expressão da HMG-coA sintase, da HMG-coA redutase, da acil-coA e da proteína de transferência microsomal presente no fígado.
- Causam uma supressão na secreção hepática da apolipoproteína B100.
- Aumentam a expressão de recetores LDL no fígado.

Além de tudo isto, Baba *et al.*, refere também que em estudos prévios, foi possível verificar uma redução da oxidação do colesterol LDL devido a um possível efeito protetor contra a suscetibilidade do LDL à oxidação e, não a uma redução do colesterol LDL, *per se*. Põe-se a hipótese de os polifenóis tais como as catequinas e as quercetinas terem a capacidade de ser incorporadas na superfície das partículas de colesterol LDL e, aumentarem a resistência à

oxidação através de uma ação de *scavenging* dos radicais de oxigênio iniciadores de reações em cadeia ou, por quelação de íons de metais de transição. (Baba *et al.*, 2007)

Para além do mais, os constituintes do cacau interagem com a mieloperoxidase, uma enzima pró-oxidante que poderá estar envolvida no processo de peroxidação do colesterol LDL.



**Figura 6:** Mecanismo de inibição da formação da metaloproteinase de matriz-2.

**Fonte:** *Cocoa Phytochemicals: Recent advances in Molecular Mechanisms on Health*

A fração de procianidinas do cacau (CPF na Figura 6) e as procianidinas B2 (PB2 na Figura 6) inibem a produção da MMP-2 (metaloproteinase de matriz-2) nas células do músculo liso vasculares. A PB2 e a CPF inibem diretamente a MEK (proteína cinase ativada por mitogénese), sendo que esta levaria a uma sinalização que culminaria na ativação da ERK (cinase extracelular regulada por sinalização) e TFs (fatores de transcrição) para estes exprimirem pro-MMP2. CPF e PB2 também inibem a atividade da MTI-MPP (metaloproteinase de matriz de membrana tipo I), que iria promover a conversão da pro-MMP-2 em MMP-2. Assim, ao inibir a expressão e ativação da pro-MMP2, as procianidinas do cacau previnem o processo aterosclerótico. (Kim *et al.*, 2014)

Além dos exemplos referidos até agora, existem muitos mais estudos que demonstram os benefícios dos produtos derivados da *Theobroma cacao* sobre o colesterol. Grassi, já referido

anteriormente, reportou que em indivíduos hipertensos, o consumo de 100g de chocolate negro ao longo de duas semanas levou a uma redução de cerca de 12% do colesterol LDL e do colesterol total. Outro estudo, apresentou provas que o consumo de 75g de chocolate negro ao longo de 3 semanas aumentou os níveis de colesterol HDL em cerca de 14% em adultos saudáveis. (Latham, *et al.*, 2014)

### 8.3 Diabetes e Metabolismo da Glucose

A homeostase da glucose tem um papel muito importante, garantindo uma estabilidade metabólica através do seu rigoroso controlo hormonal. Quando ocorrem desvios nesta homeostase, poderão ocorrer outros distúrbios como por exemplo perturbações na homeostase da energia, podendo estes levar a problemas como obesidade, hiperglicemia, diminuição de tolerância à glucose, dislipidémias, hipertensão, etc. Este tipo de perturbações, são descritas como sintomas usuais de síndrome metabólica, sendo que a resistência à insulina é um dos padrões mais relevantes no diagnóstico desta patologia. Todas estas patologias, características da síndrome metabólica, estão também associadas com uma diminuição da biodisponibilidade do NO, com disfunção endotelial e com uma vasodilatação dependente do endotélio comprometida. (Grassi *et al.*, 2015)

A insulina conduz a um *uptake* de glucose no músculo-esquelético e no tecido adiposo através da ativação de uma cascata que culmina com a expressão do transportador GLUT-4 na membrana celular. A síntese de NO estimulada pela insulina leva a uma vasodilatação e a um aumento do fluxo sanguíneo no músculo, sendo este processo fundamental na ação da insulina sobre a regulação da glucose. Quando a produção de NO pelo endotélio vascular é comprometida vai conduzir a uma resistência à insulina e, conseqüentemente, a uma diminuição do aporte de insulina e substratos metabólicos ao músculo. (Grassi *et al.*, 2015)

Apesar de diversos estudos terem sido realizados para avaliar o efeito do cacau no metabolismo da glucose, os mecanismos envolvidos neste processo não estão totalmente esclarecidos. No entanto, todos eles apontam para o facto de o consumo dos derivados da *Theobroma cacao* levar a uma melhoria no metabolismo da glucose, incluindo uma diminuição da resistência à insulina. (Grassi *et al.*, 2015)

Um mecanismo proposto poderá ser o aumento da síntese de NO ou a diminuição do consumo deste. Poderá também colocar-se a hipótese dos flavanóis presentes nos derivados da *Theobroma cacao* contrariarem a resistência à insulina devido à diminuição de espécies reativas de oxigénio e nitrogénio. (Grassi *et al.*, 2015) Acresce também o facto de as

procianidinas B2, B5, C1 e A2, assim como as catequinas e as (-) epicatequinas diminuírem a solubilidade micelar do colesterol *in vitro*. De facto, as procianidinas oligoméricas do cacau poderão ser o componente ativo principal na diminuição do colesterol dado que, poderão inibir a absorção intestinal de colesterol e ácidos biliares através da diminuição do colesterol micelar. (Kim *et al.*, 2014)

#### 8.4 Sistema Hemostático

Existem vários estudos que apontam para o grande poder inibitório que os flavonóides do cacau exercem sobre a agregação plaquetária. A agregação plaquetária é um mecanismo crucial no que toca ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e, foi provado que terapêuticas anti plaquetárias diminuem a formação e o avanço da formação de placas ateroscleróticas. Uma possível explicação para a ação dos flavonóides sobre a inibição da agregação plaquetária será devido à *downregulation* da síntese de eicosanóides celulares (moléculas sinalizadoras do processo inflamatório, derivadas do metabolismo do ácido araquidónico, da família dos ómeças 3 e 6). Os eicosanóides tanto podem ser vasoconstritores (agentes pró-inflamatórios como os leucotrienos) ou vasodilatadores (agentes inibidores da agregação plaquetária como as prostaciclina). (Arranz *et al.*, 2013)

Schramm *et al.*, fez um estudo que provou que a ingestão de chocolate com um elevado conteúdo de procianidinas (cerca de 147mg) teve como resultados:

- Aumento na concentração de prostaciclina plasmáticas;
- Diminuição na concentração de leucotrienos plasmáticos;
- Diminuição no rácio plasmático de leucotrienos/prostaciclina, sendo este uma medida de no balanço pró-inflamatório ou anti-inflamatório dos eicosanóides.

(Estes resultados foram medidos em comparação com um grupo que ingeriu chocolate com uma baixa quantidade de procianidinas).

Também foi postulado por estes investigadores que as procianidinas têm este efeito devido à modulação da síntese de eicosanóides nas células endoteliais. Isto devido ao facto de os polifenóis em questão induzirem enzimas específicas que sintetizam ou degradam eicosanóides. Como exemplo, temos a prostaglandina endoperóxido sintase. Esta enzima sintetiza prostaglandina H<sub>2</sub> (faz parte de uma subclasse de eicosanóides, os prostanóides) e na presença de compostos fenólicos em concentrações relevantes, a sua atividade é estimulada e na ausência destes, a sua atividade diminui. (Schramm *et al.*, 2001)

## 9 Dosagens e Efeitos adversos

Tal como em todas as terapias, a ingestão de cacau poderá ter alguns efeitos adversos. A quantidade de polifenóis na maioria dos ensaios realizados varia entre os 30mg e os 1052mg e, há que ter em conta que a maioria dos produtos derivados da *Theobroma cacao* não traz o conteúdo em polifenóis especificado no seu rótulo, o que poderá levar a diferenças no conteúdo destes, de lote para lote ou mesmo entre fabricantes. (Halbbitter *et al.*, 2012)

Segundo um artigo revisto por Halbbitter *et al.* em 2012, as doses usadas nos ensaios realizados até agora foram, no geral, bem toleradas até pelo menos 18 semanas depois dos tratamentos serem iniciados.

Alguns efeitos adversos que poderão ocorrer podem ser arritmias e perturbações de sono devido ao conteúdo em cafeína que poderá estar associada a estes produtos, mas, em princípio isto só acontecerá se ocorrer uma ingestão excessiva destes. Também foram reportados alguns casos de náuseas, perturbações intestinais e níveis de glucose no sangue elevados. (Halbbitter *et al.*, 2012)

## 10 Precauções, Contraindicações e Interações com outros medicamentos

Indivíduos com hipersensibilidades ou alergia ao cacau ou a qualquer outro componente presente no chocolate, não deverão ingerir este alimento.

O mesmo se poderá dizer a pessoas com uma sensibilidade grande à cafeína, em mulheres grávidas (devido a risco acrescido de parto prematuro, aborto espontâneo ou baixo peso à nascença) e, em mulheres a amamentar (devido ao risco acrescido de cólicas). No entanto, estes efeitos só irão acontecer se forem ingeridas grandes quantidades de chocolate e, consequentemente, de cafeína.

Devido à presença de cafeína, poderão ocorrer algumas interações medicamentosas, nomeadamente o aumento da atividade de estimulantes do SNC, a diminuição do efeito de sedativos, a diminuição da *clearance* da teofilina e o aumento da toxicidade da clozapina.

Devido à capacidade que o cacau possui para inibir a adesão e a agregação plaquetária, poderá potenciar os efeitos dos anticoagulantes. (Halbbitter *et al.*, 2012)



## **11 Validação Científica**

O painel de Produtos Dietéticos, Nutrição e Alergias da EFSA (*European Food Safety Authority*), concluiu que existe uma relação favorável entre o consumo diário de 200mg de flavanóis da *Theobroma cacao* e a manutenção de uma vasodilatação dependente do endotélio vascular normal. Esta quantidade poderá ser fornecida por 2,5g de pó de cacau com um alto teor de flavanóis ou, 10g de chocolate negro com alto teor de flavanóis. (EFSA, 2012)

De facto, esta autoridade publicou mesmo um artigo que valida cientificamente a afirmação que o consumo de chocolate negro melhora a circulação, no contexto de uma dieta equilibrada na população em geral. Para chegar a esta conclusão, o painel avaliou 25 estudos, excluindo 9 devido a não cumprirem os critérios exigidos. Os dezasseis estudos restantes foram o suficiente para provar esta evidência científica. O painel chegou à conclusão que os flavanóis do cacau consumidos durante 12 semanas aumentavam significativamente a vasodilatação mediada por fluxo em jejum nas populações alvo e, também, que o consumo pontual induz um aumento da dilatação mediada por fluxo dependente do endotélio, que atinge um máximo 2h após ingestão e retorna ao normal 6h após ingestão. (Arranz *et al.*, 2013)

## **12 Possíveis Contras**

Os principais impedimentos à credibilidade destes estudos assentam basicamente na complexidade das matrizes do chocolate negro (a composição dos chocolates varia bastante), a duração dos estudos e, por vezes, a ausência de placebos adequados.

Além disso, em muitos estudos focados na avaliação da pressão arterial, dislipidémias e diabetes, os benefícios poderão ser enfatizados devido ao facto de os indivíduos já terem algum nível de disfunção. É também de realçar que a ação molecular dos flavonóides (especialmente flavanóis) ainda não está totalmente esclarecida, o que permite inferir que mais estudos seriam benéficos para elucidar acerca destas lacunas. (Kerimi e Williamson, 2015)

Foi também possível constatar que, em indivíduos saudáveis, não ocorreu alteração nos lípidos biológicos e no metabolismo da glucose. (Jumar e Schmieder, 2016)

### **I3 Conclusão**

A grande maioria dos estudos realizados direcionados para o sistema cardiovascular, chegou à conclusão que os constituintes desta planta, que estão também presentes nos seus derivados, têm de facto um impacto positivo no que toca ao risco cardiovascular.

Os efeitos benéficos que a *Theobroma cacao* exerce passam pela diminuição da pressão arterial, melhoria no metabolismo da glucose (incluindo uma diminuição da resistência à insulina), inibição da oxidação de lipoproteínas e, inibição da agregação plaquetária (com uma consequente diminuição na formação e avanço da formação de placas ateroscleróticas).

Os derivados a *Theobroma cacao* poderão apresentar alguns efeitos adversos quando consumidos em excesso por populações específicas (como por exemplo grávidas e mulheres a amamentar) devido à presença de cafeína. No entanto, caso a ingestão não seja excessiva, será improvável o aparecimento de efeitos adversos.

Assim, a implementação da ingestão regular de chocolate negro com um alto teor de polifenóis ou de cacau puro, apresenta benefícios para a saúde, sendo uma boa maneira de prevenir doenças relacionadas com o sistema cardiovascular.

Sendo tanto o chocolate negro como o cacau relativamente baratos, fáceis de encontrar e palatáveis, não há razão para que todos estes benefícios não estejam ao alcance de qualquer um de nós.

## Referências Bibliográficas

### Livros

- GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SILVA, PATRÍCIO S. – Terapêutica Medicamentosa E Suas Bases Farmacológicas- Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 5ª Edição. Porto: Porto Editora, 2006. ISBN 972-0-06029-8

### Websites

- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)- *Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to cocoa flavanols and maintenance of normal endothelium-dependent vasodilation*. [em linha] Artigo 13(5) do Regulamento (EC) No 1924/2006 (2012) [consultado a 22 junho 2017]. Disponível em: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)

### Artigos Científicos

- AR, Kardiyol Dern; TURK, Arch; CARDIOL, Soc - The mysterious light of dark chocolate. 43:2 (2015) 199–207.
- ARRANZ, Sara; VALDERAS-MARTINEZ, Palmira; CHIVA-BLANCH, Gemma; CASAS, Rosa; URPI-SARDA, Mireia; LAMUELA-RAVENTOS, Rosa M.; ESTRUCH, Ramon. - Cardioprotective effects of cocoa : Clinical evidence from randomized clinical intervention trials in humans. 2013) 936–947.
- BABA, Seigo; NATSUME, Midori; YASUDA, Akiki; NAKAMURA, Yuko; TAMURA, Takaaki; OKASABE, Naomi; KANEGAE, Minoru; KONDO, Kazuo. - Plasma LDL and HDL Cholesterol and Oxidized LDL Concentrations Are Altered in Normo- and Hypercholesterolemic Humans after Intake of Different Levels of Cocoa Powder I. **J. Nutr.** . ISSN 0022-3166. 137:January (2007) 1436–1441.
- CORTI, Roberto; FLAMMER, Andreas J.; HOLLENBERG, Norman K.; LUSCHER, Thomas F.. - Cocoa and cardiovascular health. **Circulation.** . ISSN 00097322. 119:10 (2009) 1433–1441.
- DAM, Rob M. Van; NAIDOO, Nasheen; LANDBERG, Rikard - Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases : review of recent findings. 2013) 25–33.
- DAVISON, K.; COATES, Am; BUCKLEY, J.D.; HOWE, P.R.C. - Effect of cocoa

flavanols and exercise on cardiometabolic risk factors in overweight and obese subjects.

**International Journal of Obesity**. . ISSN 0307-0565. 32:8 (2008) 1289–1296.

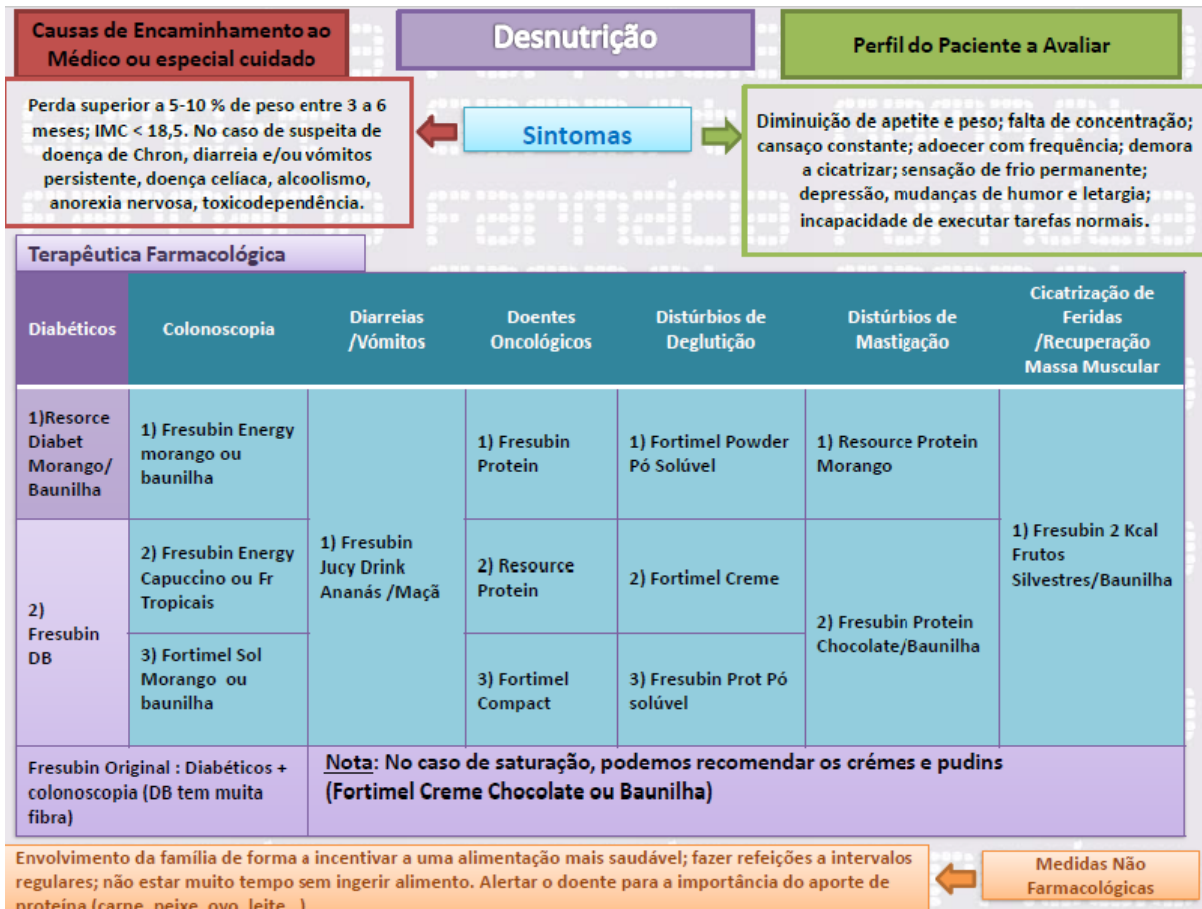
- FERRI, Claudio; DESIDERI, Giovambattista; FERRI, Livia; PROIETTI, Ilenia; DI AGOSTINO, Stefania; MARTELLA, Letizia; MAI, Francesca; DI GIOSIA, Paolo; GRASSI, Davide. - Cocoa, Blood Pressure, and Cardiovascular Health. 2015).
- GRASSI, Davide; LIPPI, Cristina; NECOZIONE, Stefano; DESIDERI, Giovambattista; FERRI, Claudio.- Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons 1 – 3. 4 (2005) 611–614.
- GRASSI, Davide; DESIDERI, Giovambattista; MAI, Francesca; MARTELLA, Letizia; DE FEO, Martina; SODDU, Daniele; FELLINI, Emanuela; VENERI, Mariangela; STAMERA, Cosimo A.; FERRI, Claudio- Cocoa, Glucose Tolerance, and Insulin Signaling: Cardiometabolic Protection. 2015).
- GRASSI, Davide; DESIDERI, Giovambattista; FERRI, Claudio - Protective effects of dark chocolate on endothelial function and diabetes. 16:6 (2013) 662–668.
- HALBBITTER, Sport; RITTER, Alfred; SCHOKOLADE, Milka Weisse - Alternative Therapies Effects of dark chocolate on blood pressure in patients with hypertension. 69:2012).
- HEISS, Christian; KLEINBONGARD, Petra; DEJAM, Andrè; PERRÉ, Sandra; SCHROETER, Hagen; SIES, Helmut; KELM, Malte.- Acute consumption of flavanol-rich cocoa and the reversal of endothelial dysfunction in smokers. **Journal of the American College of Cardiology**. . ISSN 0735 1097. 46:7 (2005) 1276–1283.
- HURST, William Jeffrey - Chocolate as Medicine. 2015).
- JUMAR, Agnes; SCHMIEDER, Roland E. - Cocoa Flavanol Cardiovascular Effects Beyond Blood Pressure Reduction. 18:4 (2016).
- KERIMI, Asimina; WILLIAMSON, Gary - SOD. 2015).
- KIM, Jiyong; KIM, Jaekyoon; LEE, Chang Young; LEE, Ki Woon; LEE, Hyung Joo.- Cocoa Phytochemicals: Recent Advances in Molecular Mechanisms on Health Cocoa Phytochemicals: Recent Advances in Molecular Mechanisms. November (2014) 37–41.
- LATHAM, Laura S.; HENSEN, Zeb K.; MINOR, Deborah S. - Chocolate — Guilty Pleasure or Healthy Supplement? 16:2 (2014) 101–106.
- LILAMAND, M.; KELAIDITI, E.; GUYONNET, S.; INCALZI, R. Antonelli; RAYNAUD-SIMON, A.; VELLAS, B.; CESARI, M. - Nutrition , Metabolism & Cardiovascular Diseases Flavonoids and arterial stiffness: Promising perspectives. **Nutrition, Metabolism and**

**Cardiovascular Diseases.** . ISSN 0939-4753. 24:7 (2014) 698–704.

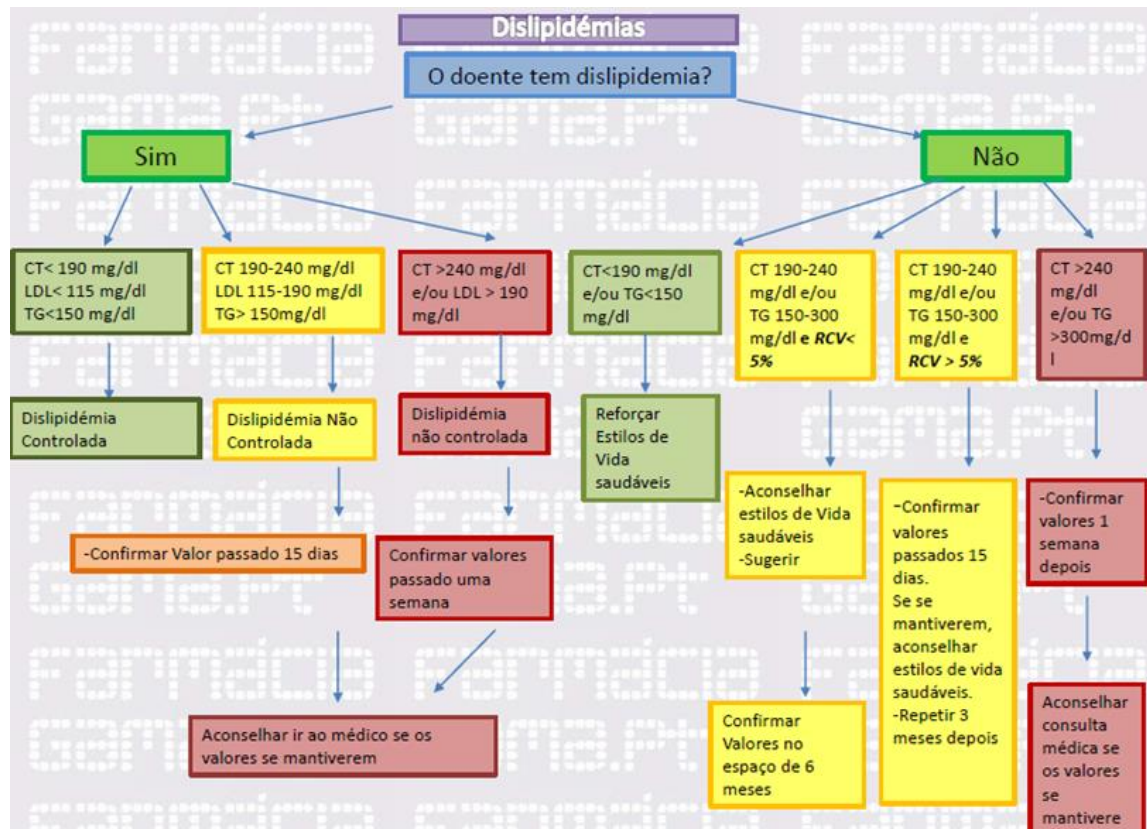
- LUSIS, Aj - Atherosclerosis. **Nature.** . ISSN 0028-0836. 407:6801 (2000) 233–241.
- PUCCIARELLI, Deanna L. - Cocoa and Heart Health: A Historical Review of the Science. 2013) 3854–3870.
- SCHRAMM, Derek D.; WANG, Janice F.; HOLT, Roberta R.; ENSUNSA, Jodi L.; GONSALVES, Jana L.; LAZARUS, Sheryl L.; SCHMITZ, Harold H.; GERMAN, BRUCE J.; KEEN, Carl L.- Chocolate procyanidins decrease the leukotriene prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. **American Journal of Clinical Nutrition.** . ISSN 0002-9165. 71:2001) 36–40.
- SERAFINI, Mauro; BUGIANESI, Rossana; MAIANI, Giuseppe; VALTUENA, Silvia; DE SANTIS , Simone; CROZIER, Alan. - Plasma antioxidants from chocolate. **Nature.** . ISSN 0028-0836. 424:6952 (2003) 1013–1013.

# Anexos- Protocolos de Aconselhamento Farmacêutico

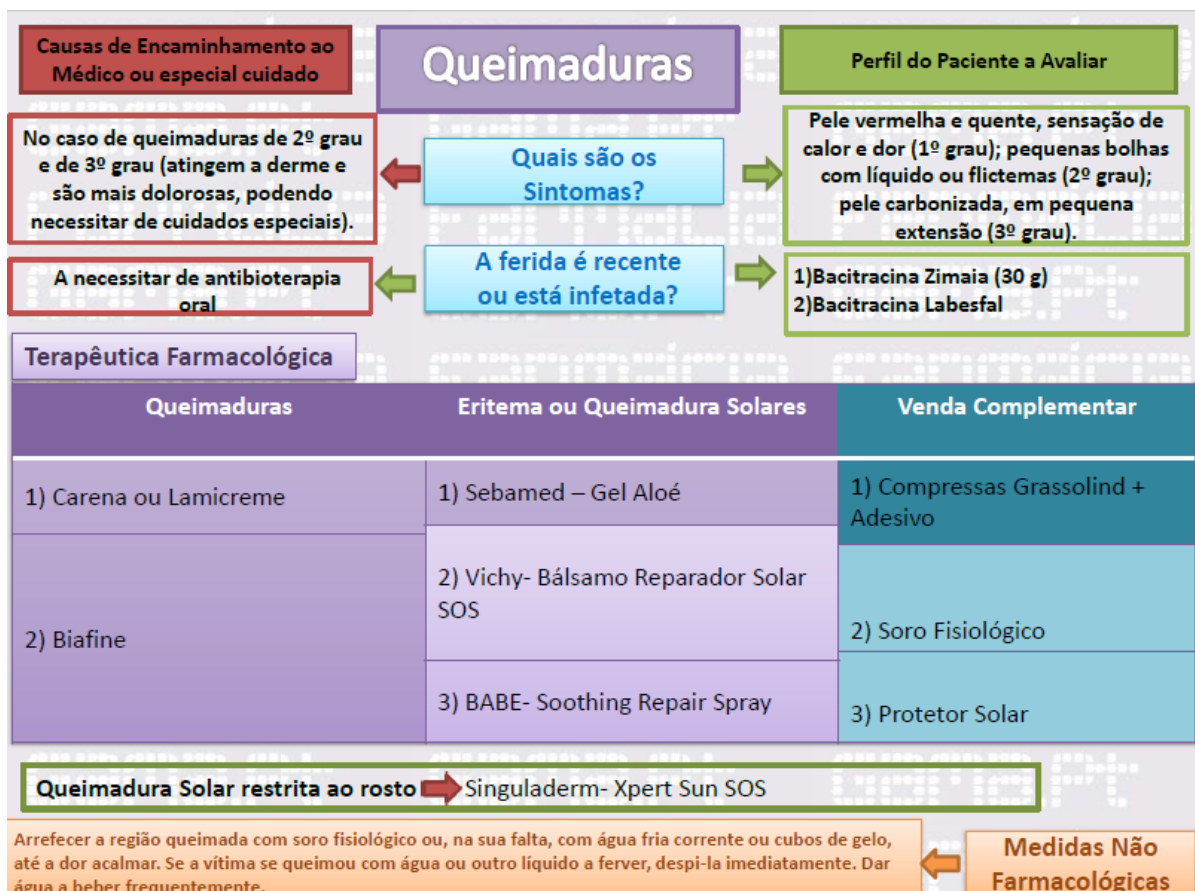
## I Desnutrição



## 2 Dislipidémias



## 3 Queimaduras



## 4 Aftas

