

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO
MESTRADO ACADÊMICO

Andressa Anelo Álvares

**EFEITOS DO EXTRATO DA FOLHA DE OLIVEIRA SOBRE FATORES DE RISCO
CARDIOMETABÓLICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS E METANÁLISE**

Porto Alegre 2021

ANDRESSA ANELO ÁLVARES

**Efeitos do extrato da folha de oliveira sobre fatores
de risco cardiometabólicos: uma revisão sistemática de
ensaios clínicos randomizados e metanálise**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Nutrição da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Garavaglia

Co-orientador: Prof. Dr. Anderson Garcêz

Porto Alegre

2021

Catalogação na Publicação

Catalogação na Publicação

Álvares, Andressa Anelo

Efeitos do extrato da folha de oliveira sobre fatores de risco cardiometabólicos : uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e metanálise / Andressa Anelo Álvares. -- 2021.

88 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, 2021.

Orientador(a) : Prof Dr Juliano Garavaglia ;
coorientador(a) : Prof Dr Anderson Garcêz.

1. Folha da oliveira. 2. Extrato da folha de oliveira.
3. Olea Europaea L. 4. Revisão sistemática. 5. Compostos fenólicos. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pois sem Ele nada seria possível, e ao meu companheiro Vinícius Braun dos Santos pelo amor e apoio incondicional oferecidos em todos os aspectos. Muito obrigada pela sua presença em minha vida meu amor.

AGRADECIMENTOS

À minha família e amigos pelo apoio que sempre me deram durante toda a vida e por compreenderem minhas ausências.

Ao meu orientador Prof. Dr. Juliano Garavaglia, por aceitar conduzir o meu trabalho de pesquisa.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Anderson Garcêz pela atenção dispensada, que se tornou essencial para que o projeto fosse concluído.

Ao Lucas Tólio, aluno e bolsista e Iniciação Científica do curso de Gastronomia, por aceitar o desafio de ser um dos revisores deste trabalho.

Aos professores da UFCSPA que, de forma generosa contribuíram muito com seu conhecimento para a idealização e concretização deste projeto.

À UFCSPA por toda infraestrutura ofertada.

Às colegas de turma pelo apoio e troca de conhecimentos.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, e por fim, às minhas “filhas pet” Pópis e Fê por estarem sempre presentes e apoiarem com seu amor incondicional.

RESUMO

Introdução – Estudos recentes sugerem que o extrato das folhas de oliveira contém maior quantidade de compostos fenólicos comparado ao azeite de oliva, e estão supostamente relacionados a potentes atividades biológicas e efeitos benéficos na saúde, como anti-inflamatório, antioxidante, anti-hipertensivo, hipoglicemiante, entre outros. O objetivo desta revisão é avaliar o efeito do extrato da folha de oliveira (EFO) sobre fatores de risco cardiometabólicos em adultos. **Métodos** – De acordo com as diretrizes PRISMA e sob o registro CRD42020200877, os bancos de dados PubMed, EMBASE e Web of Science foram sistematicamente pesquisados em busca de estudos relevantes, publicados até agosto de 2020. A estratégia de busca foi baseada em descritores associados a intervenção. Os desfechos primários avaliados foram alterações no metabolismo da glicose, na pressão arterial e no perfil lipídico; os secundários foram: mudanças em marcadores inflamatórios, na função hepática e renal, IMC e composição corporal. A seleção das referências foi realizada por dois revisores independentes, sendo as discordâncias examinadas por um terceiro revisor. O risco de viés dos estudos foi avaliado (RoB2) considerando o processo de randomização, cegamento, desfechos, características demográficas e outros. A síntese quantitativa foi apresentada em diferença de médias, com IC=95% e resultados com $p \leq 0,05$ considerados significativos. **Resultados** – Foram selecionados doze ensaios clínicos randomizados (ECRs) que preencheram os critérios de inclusão da pesquisa, somando uma população total de 703 pessoas, com médias de idade = 38,5 anos, e IMC = 24,5kg/m², sendo 5 ensaios realizados com indivíduos saudáveis e 7 com participantes com alguma condição clínica. Quanto à intervenção, os estudos utilizaram o EFO em cápsula e/ou líquido como tratamento, enquanto o grupo comparativo recebeu placebo (apenas 1 ensaio utilizou medicação como controle), com períodos de seguimento que variaram de 2 dias a 12 meses. Entre os desfechos avaliados, foi encontrada relação positiva para o grupo intervenção (EFO) para metabolismo da glicose (4 ECRs), pressão arterial (2 ECRs), perfil lipídico (2 ECRs) e marcadores inflamatórios (2 ECRs). Quanto à metanálise apenas a glicemia de jejum, avaliada nos estudos que utilizaram baixa dose do EFO, apresentou resultado significativo, com $p < 0,001$ (WMD 0.10mmol/L; IC 95% [0.08 a 0,12]), favorecendo o grupo controle. **Conclusão** – O extrato da folha de oliveira parece ter efeitos positivos sobre fatores de risco cardiometabólicos, mas são necessários mais ensaios clínicos

em humanos, com metodologias similares para que a comparação entre os dados apresente resultados mais confiáveis.

Palavras-chave: Folha de Oliveira. Revisão Sistemática. Humanos. Extrato da Folha de Oliveira. *Olea europaea* L. Compostos Fenólicos.

ABSTRACT

Introduction – Recent studies suggest that olive leaf extract contains greater amounts of phenolic compounds compared to olive oil and are supposedly related to potent biological activities and beneficial health effects such as anti-inflammatory, antioxidant, antihypertensive, hypoglycemic, among others. The aim of this review is to evaluate the effect of olive leaf extract (OLE) on cardiometabolic risk factors in adults. **Methods** – In accordance with PRISMA guidelines and under registration CRD42020200877, the PubMed, EMBASE and Web of Science databases were systematically searched for relevant studies, published until August 2020. The search strategy was based on descriptors associated with intervention. The primary outcomes assessed were changes in glucose metabolism, blood pressure and lipid profile; the secondary were: changes in inflammatory markers, liver and kidney function, BMI and body composition. References were selected by two independent reviewers, and disagreements were examined by a third reviewer. The risk of bias of the studies was assessed (RoB2) considering the randomization process, blinding, outcomes, demographic characteristics and others. The quantitative synthesis was presented in difference of means, with CI=95% and results with $p \leq 0.05$ considered significant. **Results** – Twelve randomized clinical trials (RCTs) that met the research inclusion criteria were selected, totaling a total population of 703 people, with mean age = 38.5 years, and BMI = 24.5kg/m², with 5 trials performed with healthy individuals and 7 with participants with some clinical condition. As for the intervention, the studies used capsule and/or liquid OLE as treatment, while the comparative group received placebo (only 1 trial used medication as a control), with follow-up periods ranging from 2 days to 12 months. Among the outcomes evaluated, a positive relationship was found for the intervention group (OLE) for glucose metabolism (4 RCTs), blood pressure (2 RCTs), lipid profile (2 RCTs) and inflammatory markers (2 RCTs). As for the meta-analysis, only fasting glucose, evaluated in studies that used low dose OLE, showed a significant result, with $p < 0.001$ (WMD 0.10mmol/L; 95% CI [0.08;0.12]), favoring the control group. **Conclusion** – Olive leaf extract appears to have positive effects on cardiometabolic risk factors, but more clinical trials in humans with similar methodologies are needed so that the comparison between the data presents more reliable results.

Keywords: Olive Leaf. Systematic Review. Humans. Olive Leaf Extract. *Olea europaea* L. Phenolic Compounds.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Estrutura molecular da oleuropeína e hidroxitirosol e suas ações biológicas.....19
- Figura 2 – Resumo das evidências que apoiam o efeito dos biofenóis da folha de oliveira nos marcadores de risco cardiovascular.....24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores referenciais de pressão arterial para adultos ≥ 18 anos.....	14
Tabela 2 – Valores referenciais do perfil lipídico para adultos > 20 anos.....	15
Tabela 3 – Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes.....	16

LISTA DE ABREVIATURAS

AOEV	azeite de oliva extravirgem
AVC	acidente vascular cerebral
CT	colesterol total
DCNT	doenças crônicas não transmissíveis
DCV	doença cardiovascular
DCVs	doenças cardiovasculares
DM	diabetes mellitus
DM2	diabetes mellitus tipo 2
ECR	ensaio clínico randomizado
ECRs	ensaios clínicos randomizados
EFO	extrato da folha de oliveira
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	hemoglobina glicada
HDL-c	high density lipoprotein colesterol
HTYR	hidroxitirosol
IL-6	interleucina-6
IMC	índice de massa corporal
LDL-c	low density lipoptotein colesterol
MUFA	ácido graxo monoinsaturado
NO	óxido nítrico
OLP	oleuropeína
OMS	organização mundial da saúde
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PCR	proteína c-reativa
RCM	risco cardiometabólico
SM	síndrome metabólica
TG	triglicerídeos
TNF- α	fator necrose tumoral- α

SUMÁRIO

1	REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
1.1	FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS.....	13
1.2	DIETA MEDITERRÂNEA E AZEITE DE OLIVA.....	17
1.3	FOLHA DE OLIVEIRA, SEUS EXTRATOS E BIOFENÓIS.....	21
2	JUSTIFICATIVA.....	28
3	OBJETIVOS.....	29
3.1	OBJETIVO GERAL.....	29
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
5	ARTIGO.....	37
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	88

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Fatores de Risco Cardiometabólicos

Doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), tais como as doenças cardiovasculares, câncer, diabetes, entre outras, são a principal causa global de morte, responsáveis por mais de 70% dos óbitos em todo o mundo (1;2). As doenças cardiovasculares (DCV), principalmente a doença arterial coronariana e o infarto lideram este ranking, representando mais de 30% da mortalidade mundial (3;4). Em 2035, estima-se que 70 milhões de pessoas terão mais de 65 anos e este aumento expressivo da população idosa implicará em uma grande incidência e prevalência de doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, como doenças cardiovasculares, câncer, doenças osteomusculares, neurológicas, entre outras, o que envolve um alto gasto com saúde (3;5;6). Este efeito poderia ser evitado ou controlado através da alimentação, que representa uma importante política de saúde pública para reduzir morbimortalidade e custos para a sociedade (7).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, e tem sido associada ao desenvolvimento de déficit cognitivo e demência (8). Trata-se de uma doença crônica multifatorial, que depende de fatores genéticos, ambientais e sociais, caracterizada pelos níveis elevados da pressão sanguínea nas artérias (pressão arterial sistólica - PAS e/ou pressão arterial diastólica - PAD), e é diagnosticada a partir da aferição em pelo menos duas ocasiões, classificadas conforme valores referenciais da **Tabela 1** (8;9).

A dislipidemia é uma doença que se caracteriza por alterações nos níveis de lipídios no sangue, sendo os principais o colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), colesterol LDL (LDL-c) e colesterol HDL (HDL-c), conforme valores referenciais da **Tabela 2** (10). Essas alterações são consideradas fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardíacas, sendo o colesterol elevado o principal fator de risco modificável, e seu controle traz grande benefício na redução de desfechos cardiovasculares como infarto e morte por doença coronariana (9;10). O endotélio é um tecido altamente especializado que reveste a parede interna dos vasos sanguíneos, responsável pela síntese de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras, e assim, pela regulação da homeostase vascular (11). O endotélio íntegro desempenha um papel protetor, onde, por estímulos fisiológicos, ocorre a

formação de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador (12). A disfunção endotelial é um desbalanço entre vasodilatação e vasoconstrição, assim como um desequilíbrio entre mediadores que regulam o tônus vascular, e este processo inflamatório está relacionado fundamentalmente com a capacidade do endotélio secretar citocinas pró-inflamatórias (interleucinas, TNF- α , entre outros), ocasionando disfunção endotelial e aterosclerose, conseqüentemente, aumentando o risco de eventos cardiovasculares (12;13;14). Alguns fatores de risco, como dislipidemia e HAS, causam dano vascular e perda progressiva das funções endoteliais, aumentando o estresse oxidativo e a inflamação (12;15).

Tabela 1. Valores referenciais de pressão arterial para adultos ≥ 18 anos.

Classificação	Pressão Sistólica (mm/Hg)	Pressão Diastólica (mm/Hg)
Ótima	<120	<80
Normal	<130	<85
Limítrofe*	130 - 139	85 - 89
Hipertensão estágio 1	140 - 159	90 - 99
Hipertensão estágio 2	170 - 179	100 - 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020.

*pressão normal-alta ou pré-hipertensão (8).

A aterosclerose é descrita como um processo inflamatório crônico caracterizado pelo acúmulo de lipídios, células e tecido fibroso na camada interna da parede arterial, sendo as dislipidemias e HAS fatores de risco de grande importância para a fisiopatologia das DCV (11;16). A formação da placa aterosclerótica inicia por uma agressão ao endotélio vascular, mediada por diversos fatores, como elevação de lipoproteínas aterogênicas, hipertensão arterial e tabagismo (13;15). Visto isso, as vias terapêuticas para a aterosclerose têm sido exploradas, incluindo o uso de alimentos funcionais e suplementos naturais que possuam propriedades anti-

inflamatórias (17). A inflamação parece ser um ponto chave do processo aterosclerótico, pois está relacionada com a capacidade do endotélio em secretar citocinas pró-inflamatórias, como Interleucina-6 (IL-6), Proteína C-reativa (PCR) e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α), que são liberadas pelo endotélio e estimulam moléculas de adesão (15;18). Durante uma reação inflamatória, a IL-6 e a PCR podem causar efeitos indesejáveis em diversos órgãos, reduzindo a produção de NO, facilitando a formação de trombos e, conseqüentemente, aumentando o risco de eventos cardiovasculares (12;15;18).

Tabela 2. Valores referenciais do perfil lipídico para adultos > 20 anos.

Lipídeos	Valores (mg/dl)	Categoria Referencial
Colesterol total	<200	Desejável
	200 – 239	Limítrofe
	≥240	Elevado
Triglicerídeos	<150	Desejável
	150 – 199	Limítrofe
	≥200	Elevado
HDL-c	<40	Baixo
	≥60	Desejável
LDL-c	<100	Desejável
	100 – 129	Limítrofe
	≥130	Elevado

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2013 (10).

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico crônico, de etiologia múltipla, caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção e secreção da insulina (hormônio responsável pela regulação da glicose), e/ou à incapacidade do organismo em utilizá-la de modo eficiente. (19;20;21). A resistência à insulina, uma condição patológica caracterizada por defeitos na ação da insulina leva ao desenvolvimento de diabetes DM2, uma doença que está atualmente em ascensão e representa um enorme fardo econômico para os sistemas de saúde em todo o mundo (19;22). Atinge proporções epidêmicas,

acometendo 537 milhões de adultos no mundo, sendo o Brasil o 4º colocado, com quase 9% da população atingida (22). O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde 90-95% de todos os casos de DM, e é um dos principais fatores de risco para a ocorrência de doenças circulatórias e sistêmicas (19;23), assim como o pré-diabetes, que além de conferir risco aumentado para desenvolvimento de DM2, também está associado ao maior risco de DCV e complicações crônicas (24;25). Em pelo menos 80 a 90% dos casos, associa-se ao excesso de peso e a outros componentes da síndrome metabólica (SM), podendo ser controlado ou evitado por meio de modificações do estilo de vida, como alimentação saudável e atividade física (24;25). Para o diagnóstico é necessário a repetição dos exames alterados, conforme a **Tabela 3**.

Tabela 3. Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes.

	Glicose em jejum (mg/dl)	Glicose 2h após sobrecarga com 75g de glicose (mg/dl)	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	<100	<140	<5,7	OMS emprega o valor de corte de 110mg/dl para normalidade da glicose em jejum.
Pré-diabetes ou intolerância oral à glicose	≥100 e <126	≥140 e <200	≥5,7 e <6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
Diabetes estabelecido	≥126	≥200	≥6,5	Positividade de qualquer teste confirma diagnóstico de DM. Método HbA1c deve ser o padrão. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, confirmar o diagnóstico com repetição de testes.

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 (24).

Indivíduos diabéticos apresentam risco aumentado de 3 a 4 vezes de sofrer evento cardiovascular e o dobro do risco de morrer deste evento quando comparados à população geral (26). Vários fatores presentes no diabetes favorecem a maior ocorrência de DCV, como a hiperglicemia, a resistência à insulina, além de fatores de risco como HAS, dislipidemia, obesidade, etc. (26;27). A obesidade é um estado patológico resultante do acúmulo de excesso de gordura corporal, principalmente na região abdominal, que ocorre devido ao desequilíbrio entre a ingestão de energia e seu gasto (21), intimamente relacionada ao aumento do risco de desenvolvimento de DCNT e, que têm como uma das causas o excesso de gordura corporal (18;21). Considerada como um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, a obesidade é uma condição crônica multifatorial complexa, geralmente causada por uma alimentação rica em gorduras e açúcares e o consumo excessivo de alimentos ultraprocessados, associados ao sedentarismo e fatores genéticos (21;28). Existem diversos mecanismos fisiopatológicos na obesidade que alteram as funções metabólicas e endócrinas desse tecido, como o estado inflamatório causado pelos níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6 (29).

O risco cardiometabólico (RCM) representa as chances de um indivíduo apresentar um evento cardiovascular quando um ou mais fatores de risco estão presentes, sendo os principais a HAS, DM2, dislipidemia e obesidade (30). Para estimar o RCM são considerados, além dos dados demográficos (sexo, idade, histórico familiar, etc.) e de estilo de vida (tabagismo, atividade física, dieta, etc.) as alterações metabólicas, principalmente hipertensão arterial, glicemia em jejum alterada (≥ 110 mg/dl) ou diagnóstico de DM2, triglicerídeos elevados, baixo HDL-c e também a presença de obesidade central, medida pela circunferência da cintura maior que 88 cm para as mulheres e >102 cm para homens, além de índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/cm² (3;4). O tratamento primário para controle do RCM é a modificação do estilo de vida, ou seja, prática de atividade física regular, controle da ingestão calórica, avaliação da composição da dieta e cessação do tabagismo (4;30).

1.2 Dieta Mediterrânea e Azeite de Oliva

Os padrões alimentares influenciam diversos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas, tendo a dieta mediterrânea estabelecida como um dos melhores padrões saudáveis de alimentação no mundo, responsável por promover a longevidade e reduzir a mortalidade por DCV (24;31). Os

estudos sobre esta dieta iniciaram em meados da década de 50, quando o fisiologista norte-americano Ancel Keys estabeleceu o conceito médico-nutricional de “dieta mediterrânea” a partir dos resultados do estudo de prevalência de doenças cardiovasculares em sete países (Japão, Finlândia, Holanda, EUA, ex-Iugoslávia, Itália e Grécia), onde os hábitos alimentares de uma amostra de 12.700 indivíduos com idades entre 40 e os 59 anos foi avaliada, resultando em uma menor incidência de DCV e maior longevidade nas populações da região do Mediterrâneo em relação aos outros países (32). Estudos posteriores não só confirmaram as conclusões de Keys, como evidenciaram a importância deste padrão alimentar na prevenção de diversas DCNT, sendo inclusive considerado atualmente “Patrimônio Cultural Imaterial da Humanidade” pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO). (33;34).

Trata-se de uma dieta rica em compostos fenólicos, caracterizada pelo consumo de vegetais, grãos e cereais integrais como base da alimentação, porções diárias de frutas e oleaginosas, azeite de oliva extravirgem como principal fonte de gordura, baixo ou nenhum consumo de alimentos ricos em gordura saturada e carboidratos simples, preferência por carnes brancas (principalmente peixes), laticínios magros, e moderado consumo de vinho tinto, além da prática de atividade física regular (35). Existem consistentes evidências disponíveis para apoiar os benefícios deste padrão alimentar na saúde cardiovascular, que, como nenhum outro, passou por uma avaliação abrangente, repetida e internacional de seus efeitos à saúde humana (34). Ela pode ser adaptada a diferentes áreas geográficas, com seus alimentos regionais e sazonalidade, e também às características individuais, como preferências alimentares e culturais e as condições de saúde (36).

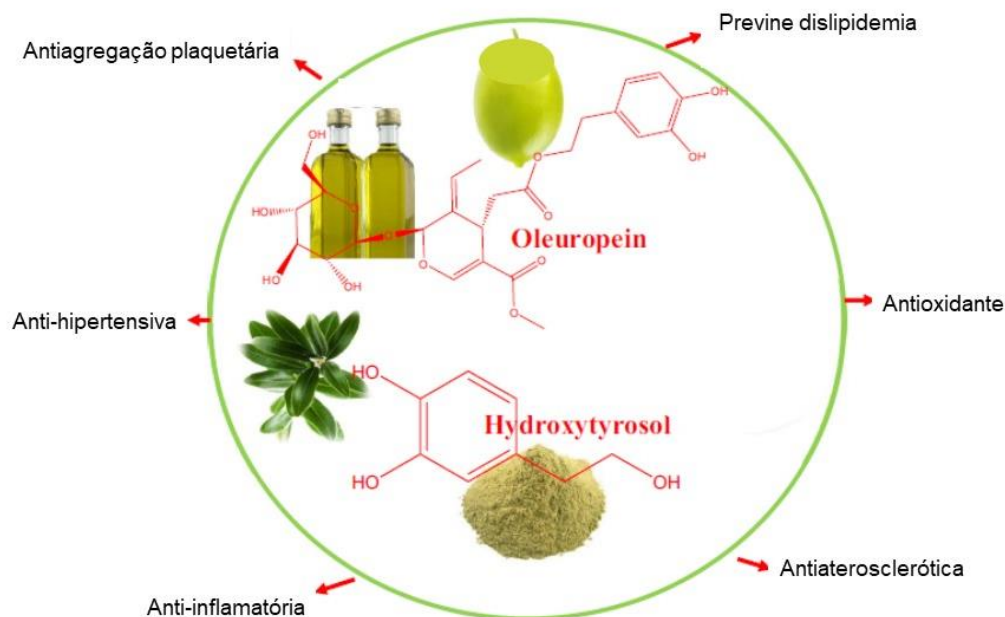
Diversos ensaios clínicos randomizados (ECRs) realizados em coortes prospectivas, comparando a dieta mediterrânea a outros padrões alimentares vêm apresentando resultados positivos e demonstrando que a mediterrânea pode proporcionar uma melhora sobre fatores de risco cardiometabólicos, como demonstrado no estudo de revisão de Buckland e Gonzalez (31). Esses resultados estão intimamente associados ao consumo de azeite de oliva extravirgem (AOEV) como principal fonte de gordura, visto como um fator-chave dessa dieta (31;37). Além do alto teor de ácidos graxos monoinsaturados (MUFA), o azeite de oliva contém uma quantidade notável de compostos bioativos, entre eles a oleuropeína (OLP) e hidroxitirosol (HTYR), identificados como as substâncias ativas mais presentes e

importantes, potentes antioxidantes e sua ação ocorre diretamente na disfunção endotelial e outros processos inflamatórios (38;39).

A oliveira (*Olea europaea L.*) é uma das plantas mais antigas cultivadas pelo homem, e de seu fruto é extraído o azeite de oliva, conhecido por suas propriedades nutricionais e efeitos na saúde, especialmente sobre DCV (40). Estas propriedades essas se devem à alta qualidade de lipídios, compostos principalmente por ácidos graxos monoinsaturados (98-99%), e pela presença de diversos compostos fenólicos (40;41).

O azeite pode ser definido como uma mistura complexa, composta quase em sua totalidade por gorduras, e de 1 a 3% por outros componentes, tais como compostos fenólicos, hidrocarbonetos, fosfatídeos, esteróis, vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), pigmentos (clorofila: cor verde; caroteno: cor amarela) e substâncias voláteis (41). Oleuropeína e Hidroxitirosol são os principais biofenóis presentes no azeite e na própria folha da oliveira, e parecem ser potentes antioxidantes, reconhecidos por apresentar diversas ações biológicas, algumas delas apresentadas na **Figura 1**, assim suas estruturas moleculares (41;42).

Figura 1. Estrutura molecular da oleuropeína e hidroxitirosol e suas ações biológicas.



Fonte: Adaptado de Mehmood et al. 2020 A review on management of cardiovascular diseases by olive polyphenols (43).

Pesquisas epidemiológicas indicam que o consumo de azeite de oliva pode proteger contra DCV e seus fatores de risco, assim como prevenir diabetes, obesidade

e doenças relacionadas à inflamação crônica, como a SM (44). O papel do azeite de oliva e da dieta mediterrânea na prevenção do DM e SM necessita de mais pesquisas para elucidar mais claramente o mecanismo de ação de seus compostos sobre essas patologias (44;45). Em uma revisão para resumir os efeitos da dieta mediterrânea sobre DM2 e pré-diabetes, Guash-Ferré et al. (2017) encontraram que ela pode ser benéfica para ambas as patologias, considerando estudos observacionais prospectivos e ECRs (45). O cuidado nutricional no DM é uma das partes mais desafiadoras do tratamento e das estratégias de mudança do estilo de vida, demonstrando a relevância no gerenciamento e prevenção do desenvolvimento das complicações decorrentes das doenças (24). Pesquisas futuras também são necessárias para esclarecer se o potencial efeito benéfico do azeite de oliva se deve ao fato de estar intrinsecamente ligado à dieta mediterrânea ou se são os componentes bioativos do azeite por si, se estes podem ser atribuídos ao seu conteúdo de MUFA ou outros microcomponentes (31).

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por um grupo de marcadores inter-relacionados de problemas de saúde, incluindo obesidade, hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão, com alta prevalência mundial. Indivíduos com SM tem duas vezes mais o risco de desenvolver doença cardiovascular subsequente (46). É consenso na literatura que a SM está relacionado a fatores de risco comportamentais modificáveis, incluindo padrões não saudáveis de alimentação, inatividade física, tabagismo e abuso de álcool (44;46). Em doses apropriadas, os biofenóis da oliveira vem apresentando efeitos positivos sobre os componentes dessa doença, como induzir a redução na pressão arterial de hipertensos, melhora da glicemia no pré-diabetes e de marcadores de peroxidação lipídica (46). A maioria das dietas possui baixas quantidades de compostos fenólicos, inclusive, por seu alto valor energético, seria inviável um consumo elevado de azeite para obter os benefícios de seus compostos, o que torna interessante o isolamento desses compostos para oferecer como suplementação aos pacientes (45;46).

Já sobre a prevenção primária de DCV, a evidência atual apoia os efeitos anti-inflamatórios do AOEV, que seu consumo está associado a uma redução nas moléculas inflamatórias implicadas na aterosclerose também como incidência e mortalidade de DCV e outras complicações relacionadas (16). Em um grande ensaio clínico de prevenção primária (Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet – PREDIMED), 7.447 adultos entre 55-80 anos com fatores de

risco para DCV, mas sem doenças estabelecidas, foram acompanhados por quase 5 anos e randomizados para dietas estilo mediterrâneo (suplementada com azeite de oliva extravirgem ou nozes) ou para dieta hipolipídica (controle). Aqueles tratados com as dietas suplementadas tiveram uma redução de aproximadamente 30% no risco de acidente vascular cerebral (AVC), infarto e morte atribuível a causas cardiovasculares, em comparação ao grupo que seguiu uma dieta com baixo teor de gordura. (47).

Em um estudo prospectivo, Kouli et al. (2019) avaliaram DCV em adultos e sem doenças prévias. Neste estudo, 2.020 participantes atenienses foram acompanhados por 10 anos, onde o consumo de azeite e outras gorduras foi avaliado, dividindo a população em 3 grupos: sem uso de AOEV, uso misto e uso exclusivo (para consumo e preparações). Desta forma, foi encontrando uma associação inversa entre o uso exclusivo de AOEV e risco de desenvolvimento de DCV comparado aos que não consomem (48). O EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), também um estudo de coorte prospectiva, investigou as relações entre a dieta e outros fatores do estilo de vida, à incidência de diferentes formas de câncer e outras doenças crônicas. A coorte total envolveu mais de meio milhão de homens e mulheres de dez países europeus. A coorte espanhola (mais de 40 mil adultos) foi acompanhada durante 13,4 anos e encontrou uma redução de 26% no risco de mortalidade geral e de 44% por DCV no quartil mais alto de consumo de AOEV comparando pessoas que não consomem azeite, mais uma grande coorte mediterrânea que fornece mais evidências sobre os efeitos benéficos dos principais componentes da dieta mediterrânea (31).

1.3 Folha da oliveira, seu extrato e biofenóis

As folhas de oliveira podem ser consideradas como um co-produto da indústria do azeite de oliva, produzidas em grande quantidade e desperdiçadas (49;50). São ricas em compostos fenólicos, sendo o hidroxitirosol e a oleuropeína os principais, encontrados inclusive em quantidades significativamente superiores nas folhas em relação aos azeites (49;50). Mas este subproduto ainda é pouco explorado, as folhas de oliveira são tradicionalmente cortadas durante a poda das plantas, mas não utilizadas, acabando como lixo biológico ou até alimentação animal (51). Portanto, há um interesse crescente em utilizá-los em várias aplicações industriais, como suplementos alimentares, indústria de cosméticos e farmacêuticas (52). Além de poder ser utilizado no enriquecimento de alimentos, os compostos das folhas vêm

sendo utilizado para reduzir a oxidação de lipídios durante o processamento e armazenamento de alimentos, atuando como antioxidante, protegendo contra radiação ultravioleta, radicais livres, enzimas, micro-organismos e metais, que podem ser os iniciadores da peroxidação lipídica e prejudicar a qualidade nutritiva e sensorial do alimento (52). Por exemplo, as folhas de oliveira quando utilizadas no enriquecimento de azeites de oliva parecem ter um impacto positivo no valor nutricional, conferindo a eles maior conteúdo de compostos bioativos (51;52).

Em um artigo de revisão, Tejada et al. (2017) encontraram que diversos estudos vêm evidenciando os efeitos que uma dieta rica compostos fenólicos oriundos do AOEV enriquecido com folhas de oliveira traz benefícios para a saúde humana, incluindo atividade cardioprotetora, onde o HTYR e a OLP exercem ação antioxidante, anti-inflamatória, antiplaquetária e antiaterogênicas, sendo inclusive capazes de exercer atividades reguladoras de genes associados à aterogênese (53). Existem fortes evidências em modelos celulares que demonstram que os compostos fenólicos da oliveira e especificamente a combinação encontrada nas folhas, são capazes de modular e interagir com moléculas e vias, e ao fazê-lo, podem inibir a progressão e o desenvolvimento do câncer (54).

A ingestão diária de compostos fenólicos através de azeites de oliva varia em função do tipo de azeitona e seu estágio de maturação, produção e extração de óleo, características agrônômicas, entre outros, mas uma boa estratégia para garantir a ingestão adequada de compostos fenólicos seria produzir azeites de oliva virgens enriquecidos com compostos bioativos, visto que diferentes formas de substâncias ativas naturais podem ser utilizadas para enriquecer azeites de oliva, como folhas e bagaço da oliveira, ervas e especiarias (42;55). A exploração de folhas de oliveira como matéria-prima na produção de alimentos funcionais ou suplementos alimentares pode melhorar o gerenciamento de resíduos biológicos (51), além de possibilitar o desenvolvimento de azeites de oliva com propriedades funcionais, que poderiam ajudar na prevenção de doenças crônicas e melhorar a qualidade de vida dos consumidores (55;56), visto que este tipo de alimento pode promover um benefício adicional comparado a alimentos tradicionais, através de seus componentes naturais, que exercem efeito protetor na saúde humana (49).

Efeitos benéficos do azeite oliva rico em compostos fenólicos foram encontrados em pacientes com aterosclerose precoce (presença de disfunção endotelial), onde num ensaio clínico com 52 indivíduos adultos e sem histórico de DCV

foram acompanhados durante 4 meses utilizando 30 ml de azeite de oliva e outro grupo com azeite enriquecido com polifenóis derivados do chá verde. Como resultados, constataram uma melhora na função endotelial, mas sem diferença entre os grupos, e redução significativa de parâmetros inflamatórios, o que pode sugerir importante papel dos mediadores inflamatórios celulares na função endotelial e apoia os potenciais efeitos do azeite de oliva independente do enriquecimento (57). Moreno-Luna et al. (2012) examinaram a influência de um AOEV enriquecido com polifenóis da oliveira na pressão arterial e função endotelial de 24 mulheres jovens e com hipertensão estágio-1, que foram divididas em 2 grupos, um que recebeu 30mg/dia do AOEV enriquecido, e outro, a mesma quantidade de AOEV não enriquecido. O ensaio teve uma duração de 2 meses, e ao final, foi constatada uma redução relevante na PAS e PAD no grupo que recebeu o azeite enriquecido (58).

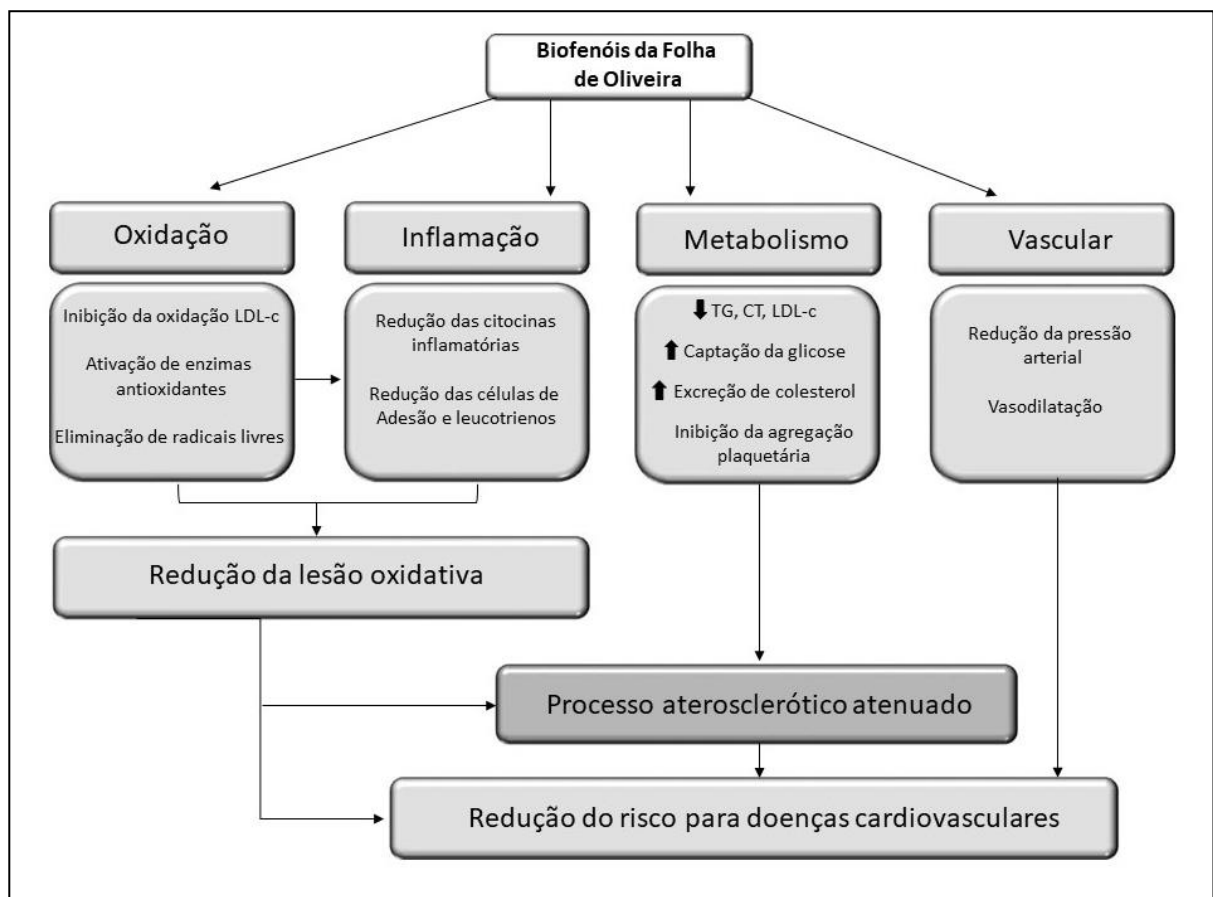
Vistos estes achados, observa-se que a inserção de alimentos que apresentam em sua composição compostos bioativos, como polifenóis, catequinas e flavonoides, contribui para a homeostase e o funcionamento normal do organismo, sendo importante na prevenção e tratamento de DCNT (21). Tendo em vista o potencial destes alimentos funcionais em modular a inflamação, o conhecimento dessas propriedades é importante e pode auxiliar os profissionais da saúde no planejamento de estratégias para a prevenção e o tratamento das DCNT (21). No entanto, ainda há uma série de desafios que atualmente impedem a tradução direta desses achados para a prática clínica, devido à quantidade limitada de ensaios clínicos randomizados disponíveis, especialmente aqueles que investigam o uso de azeites enriquecidos como prevenção primária, alta heterogeneidade do desenho dos estudos e incapacidade de determinar a ingestão mínima de desses azeites funcionais necessária para atingir clinicamente os efeitos anti-inflamatórios e cardioprotetores (16;21). Portanto, ensaios clínicos randomizados de alta qualidade ainda necessitam ser realizados para avaliar os benefícios para a saúde do consumo destes produtos e potencialmente traduzi-lo para a prática clínica como uma prevenção primária ou secundária de condições relacionadas à DCV (16).

As folhas de oliveira contêm muitos compostos potencialmente bioativos que podem ter diversas propriedades, como anti-hipertensiva, proteção cardiovascular e imunológica, antioxidante, anti-inflamatória, hipoglicêmica, hipocolesterolêmica e antimicrobiana (59;60). Grande parte desses efeitos estão relacionados ao sistema cardiovascular, assim como o azeite de oliva, e a **Figura 2** mostra um resumo das

evidências que apoiam o efeito dos principais compostos da folha da oliveira nos marcadores de risco cardiovascular (60). Folhas de oliveira também podem desempenhar papéis eficazes nos cuidados de saúde porque contêm grandes quantidades de outros fitoquímicos valiosos, como triterpenos, flavonóides, etc., ainda que sua composição química possa variar de acordo com diferentes condições, como localização geográfica, cultivar, solo, irrigação e nutrição da planta (59;60;61). As folhas podem ser utilizadas na forma pura ou na forma de extrato. O extrato de folha de oliveira (EFO) pode ser descrito como um líquido de cor marrom escura e sabor amargo, considerado uma parte da medicina natural com uma ampla gama de benefícios à saúde, usado tradicionalmente como suplemento de ervas por conter compostos fenólicos com propriedades benéficas (59).

Em função das evidências atualmente disponíveis, o interesse pela folha de oliveira e seus constituintes químicos tem aumentado recentemente (60;61).

Figura 2. Resumo das evidências que apoiam o efeito dos biofenóis da folha de oliveira nos marcadores de risco cardiovascular.



Adaptado de Ghanbari et al. 2012. Valuable Nutrients and Functional Bioactives in Different Parts of Olive (*Olea europaea* L.)—A Review (60). TG = triglicérides, CT = colesterol total, LDL-c = colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

Os compostos fenólicos de azeite de oliva são, cada vez mais, considerados responsáveis pelo efeito protetor contra o envelhecimento associado ao comprometimento cognitivo, patologias neurodegenerativas e cardiovasculares (62). Um estudo preliminar com 10 voluntários pré-hipertensos relatou influência positiva de uma dose de 1600mg de EFO, administrada por 28 dias, na regulação da pressão arterial, atribuído ao aumento do NO (vasodilatador) e melhora do perfil lipídico. Mesmo se tratando de um estudo preliminar, os resultados foram promissores, conferindo ao EFO um futuro promissor na prevenção e combate aos fatores de risco associados aos processos de aterogênese (63).

Singh et al. (2008) realizaram um experimento para avaliar o efeito do EFO na função plaquetária, e verificou-se a inibição da ativação plaquetária *in vitro* de células mononucleares doadas por homens saudáveis não fumantes, concluindo que as dietas ricas em antioxidantes podem prevenir os efeitos deletérios do metabolismo oxidativo eliminando os radicais livres, inibindo assim a oxidação e retardando a aterosclerose. Desta forma, se atribuiu ao EFO potenciais efeitos para o tratamento de doenças crônicas doença inflamatória, prevenindo também o desfecho de eventos cardiovasculares (64). Ismail et al. (2021) numa recente revisão sistemática de ECR's com metanálise analisaram a eficácia do EFO nos perfis cardiometabólicos entre os grupos de pré-hipertensos e hipertensos, e encontraram efeitos positivos, como redução da PAS, LDL e biomarcadores inflamatórios, mas não foi possível fornecer uma conclusão robusta sobre os efeitos do EFO no perfil cardiometabólico devido ao número limitado de participantes e de ensaios incluídos (65).

O infarto do miocárdio continua sendo a principal causa de morte global devido a doenças cardiovasculares, e por esta razão, Mnafigui et al. (2021) realizaram um experimento com o objetivo de avaliar o papel protetor da oleuropeína na atenuação no infarto do miocárdio induzido em ratos, que foram divididos aleatoriamente em grupos tratados ou não com OLP, concluindo que esta molécula ofereceu efeitos preventivos e protetores da doença cardíaca nestes animais (66). Em um estudo também realizado em roedores, Jemai et al. (2009) avaliaram o efeito do EFO nos sistemas hepático e metabólico, através de um ECR com ratos alimentados com alto teor de carboidratos e gorduras acrescentadas de 3% do EFO no grupo tratamento, substituído por água no grupo controle. Houve redução significativa de CT, TG, LDL-c no grupo tratado em comparação ao placebo, demonstrando um efeito benéfico do extrato no perfil lipídico (22).

A obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas e declínio cognitivo, sendo de suma importância sua prevenção. Em camundongos fisicamente inativos alimentados com uma dieta rica em gordura, a administração de extrato de folha de oliveira suprimiu os aumentos na massa gorda e no peso corporal, e ainda preveniu declínios cognitivos (67). Além disso, o EFO aumentou a capacidade de exercícios de resistência, obtendo-se resultados que sugerem que estes efeitos promissores podem estar relacionados ao aumento da capacidade antioxidante conferido ao EFO (67). O tratamento de síndrome metabólica em ratos, utilizando extrato de folha de oliveira (EFO) apresentaram bons resultados, e após o tratamento por 16 semanas em que os animais receberam uma dieta rica em carboidratos, o grupo que recebeu EFO apresentou sinais melhorados ou normalizados, enquanto outro grupo desenvolveu sinais de síndrome metabólica, aumento da gordura abdominal e hepática, marcadores de estresse oxidativo, piora do perfil lipídico, da tolerância à glicose e HAS. Os resultados sugerem que EFO atua na reversão da inflamação crônica e estresse oxidativo (que induz a sintomas CV, hepáticos e metabólicos), atuando como anti-inflamatório e antioxidante neste modelo com ratos obesos e diabéticos, já que o grupo tratado com EFO obteve alterações metabólicas atenuadas, redução da lesão cardíaca e da lesão hepática (68).

Carnevale et al. (2018) investigaram se a OLP exerce efeitos positivos na glicemia pós-prandial, realizando um ensaio com 20 indivíduos saudáveis, os quais foram alocados aleatoriamente em um desenho cruzado para 20 mg de oleuropeína ou placebo imediatamente antes do almoço. Glicemia e insulina pós-prandial foram analisadas antes e 2h após a refeição, resultando em uma melhora da glicemia pós-prandial em indivíduos tratados com o composto, mas os autores acrescentaram que são necessárias outras investigações mais aprofundadas para verificar a utilização da OLP para tratar pacientes diabéticos (69). A suplementação com extrato de folha de oliveira causou hiperinsulinemia e reduziu a hiperglicemia entre ratos diabéticos, em um ensaio onde Boaz et al. (2011) administraram EFO, comparando ao grupo controle, que recebeu uma droga antidiabética (glibenclamida). Foi verificada redução significativa da glicose sérica enquanto aumenta simultaneamente a insulina sérica, efeitos que não foram observados no grupo controle, sendo o extrato considerado mais eficaz que a droga comparada (70).

O EFO reduz a quantidade de açúcar no sangue, e em experimentos com animais, a hiperglicemia reduzida foi atribuída ao mecanismo de que o EFO pode inibir

a digestão do amido e captação de glicose ou estimular a síntese de glicogênio hepático (20). Os compostos fenólicos no EFO têm efeitos hipoglicemiantes, hipolipidêmicos e antioxidantes aprimorados que são capazes de melhorar os sintomas relacionados ao estresse oxidativo de doenças metabólicas, como diabetes, inclusive quando comparados a medicamentos antidiabéticos (22;71).

Em suma, a literatura atual disponível fornece evidências que suportam o uso da oleuropeína e hidroxitirosol como potentes antioxidantes e anti-inflamatórios frente a diversas patologias (72). Os resultados de estudos experimentais realizados em modelos *in vitro* e *in vivo*, bem como a evidência da eficácia em humanos, confirmada por recentes estudos e ensaios clínicos, fornecem suporte consistente para o uso do EFO. No entanto, esses dados ainda devem ser confirmados por estudos populacionais maiores e ECRs bem desenhados, principalmente no que diz respeito à proteção do EFO contra às doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e neurodegeneração associada ao envelhecimento. Estas pesquisas futuras irão confirmar ou redimensionar o papel desses compostos fenólicos como suplementos dietéticos ou mesmo nutracêuticos úteis para a prevenção de condições relacionadas ao estilo de vida e ao envelhecimento (73).

2. JUSTIFICATIVA

A dieta mediterrânea é conhecida por ser um padrão alimentar saudável e auxiliar na prevenção de doenças. O azeite de oliva extravirgem é um dos principais componentes dessa dieta, principalmente por seu elevado teor de lipídios de boa qualidade e biofenóis, compostos estes que estão relacionados à diversos efeitos benéficos à saúde, como antioxidante, anti-inflamatório, antimicrobiano, entre outros. A indústria oleícola gera uma grande quantidade de resíduos, sendo os principais a folha de oliveira e o bagaço da azeitona, subprodutos estes que geralmente são descartados ou empregados na produção de ração animal e adubo.

Diversos estudos sugerem que a folha da oliveira pode ser considerada uma rica fonte de biofenóis, inclusive com quantidades superiores ao azeite de oliva, e, apesar de este subproduto apresentar um grande potencial, ainda é pouco explorado. O mercado de suplementos naturais está ganhando cada vez mais interesse e atenção em todo o mundo, principalmente no Brasil, o qual é o terceiro maior mercado mundial, apenas superado pelos mercados da Austrália e Estados Unidos. O consumo destes produtos ocorre, teoricamente, para complementar a alimentação, fornecendo micronutrientes, polifenóis, entre outros elementos que promovam o bom funcionamento do organismo e tragam benefícios à saúde, podendo inclusive substituir/reduzir o uso de medicamentos. Nesse sentido, o extrato da folha de oliveira parece ter boas perspectivas de produção e consumo, pois utilizando-o como suplemento poderia garantir uma ingestão significativa de compostos fenólicos sem necessariamente uma maior ingesta calórica.

Tendo em visto todos estes fatores, e ainda, que essa linha de pesquisa é muito recente e existem poucas publicações sobre o tema, torna-se extremamente necessário que o extrato da folha de oliveira seja estudado para que se conheça seu real efeito e possíveis benefícios à saúde humana. Sendo assim, uma revisão sistemática com metanálise, que é o padrão ouro em evidências científicas da medicina moderna, é de grande importância, pois resulta em uma síntese das evidências já encontradas sobre o tema. Desta forma, busca-se integração e consolidação das informações dos estudos realizados, proporcionando a melhor evidência científica para a tomada de decisões clínicas e de tratamentos disponíveis para os pacientes, assim como auxiliando na orientação para futuras investigações.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Determinar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, o efeito do extrato da folha de oliveira sobre fatores de risco cardiometabólicos em humanos adultos.

3.2 Específicos

- Avaliar o efeito do extrato da folha de oliveira sobre os desfechos primários e secundários.
- Realizar a síntese quantitativa dos dados para cada desfecho avaliado.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Health Estimates. 2020. World Health Organization. [acesso em 27 ago 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/data/global-health-estimates>
2. Noncommunicable diseases progress monitor 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
3. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health* 2019;7(10):1332-1345. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30318-3.
4. Chatterjee A, Harris SB, Leiter LA, Fitchett DH, Teoh H, Bhattacharyya OK. Cardiometabolic Risk Working Group. Managing cardiometabolic risk in primary care: summary of the 2011 consensus statement. *Can Fam Physician* 2012;58(4):389-93, e196-201. PMID: 22611605; PMCID: PMC3325449.
5. Fernandes J, Fialho M, Santos R, Peixoto-Plácido C, Madeira T, Sousa-Santos N, et al. Is olive oil good for you? A systematic review and meta-analysis on anti-inflammatory benefits from regular dietary intake. *Nutrition* 2020 Jan;69:110559. doi: 10.1016/j.nut.2019.110559.
6. Trichopoulou A. Mediterranean diet as intangible heritage of humanity: 10 years on. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31(7):1943-1948. doi: 10.1016/j.numecd.2021.04.011.
7. Siqueira AF, Almeida-Pititto BF. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. *Arq Bras Endocr & Metabol* 2007; 51(2):257-267. doi:10.1590/S0004-27302007000200014.
8. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, Machado CA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq. Bras. Cardiol* 2021;116(3):516-658.
9. Simão, AF et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(6)Suppl 2: 1-63. doi: 10.5935/abc.2013S012.
10. Xavier, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(4)Suppl1:1-20. doi: 10.5935/abc.2013S010.
11. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407(6801):233-41. doi: 10.1038/35025203.
12. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL, Reischak-Oliveira A. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. *J Vasc Bras* 2014; 13(2):108-115. doi: 10.1590/jvb.2014.054.

13. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003;108(16):1917-23. doi: 10.1161/01.
14. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16(9):435. doi: 10.1007/s11883-014-0435-z.
15. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(9):1135-43. doi: 10.1161/hc0902.104353.
16. Wongwarawipat T, Papageorgiou N, Bertias D, Siasos G, Tousoulis D. Olive Oil-related Anti-inflammatory Effects on Atherosclerosis: Potential Clinical Implications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(1):51-62. doi: 10.2174/1871530317666171116103618.
17. Omar SH. Cardioprotective and neuroprotective roles of oleuropein in olive. *Saudi Pharm J* 2010;18(3):111-21. doi: 10.1016/j.jsps.2010.05.005.
18. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, Portal VL. Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em idosos. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(3):233-240. doi: 10.1590/S0066-782X2009000300012.
19. Sindi HA. Evidence that supports the antidiabetic, antihypertensive, and antihyperlipidemic effects of olive (*Olea europaea* L.) leaves extract and its active constituents (oleuropein) in human. *J Biochem Tech* 2019;11(2):41-45. ISSN: 0974-2328.
20. Wainstein J, Ganz T, Boaz M, Bar Dayan Y, Dolev E, Kerem Z, Madar Z. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *J Med Food* 2012 Jul;15(7):605-10. doi: 10.1089/jmf.2011.0243.
21. Oliveira CBC, Brito LA, Freitas MA, Souza MPA, Rêgo JMC, Machado RJA. Obesidade: inflamação e compostos bioativos. *J Health & Biol Sci* 2020;8(1):1-5. doi: 10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.2785.
22. Jemai H, El Feki A, Sayadi S. Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. *J Agric Food Chem* 2009;57(19):8798-804.
23. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2021. [acesso em 18 out 2021]. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/>
24. Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Clannad 2019. 419p.
25. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017;66(2):241-55.

26. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr* 2017;14;9:53. doi: 10.1186/s13098-017-0251-z.
27. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
28. Francisqueti FV, Nascimento AF, Corrêa CR. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. *Nutrire* 2015;40(1):81-89. doi: 10.4322/2316-7874.016213.
29. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci* 2011;12(5):3117-32. doi: 10.3390/ijms12053117.
30. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:254–743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
31. Buckland G, Gonzalez CA. The role of olive oil in disease prevention: a focus on the recent epidemiological evidence from cohort studies and dietary intervention trials. *Br J Nutr* 2015;113 (Suppl 2):94-101. doi: 10.1017/S0007114514003936.
32. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984;13(2):141-54. doi: 10.1016/0091-7435(84)90047-1.
33. Kushi LH, Lenart EB, Willett WC. Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 2. Meat, wine, fats, and oils. *Am J Clin Nutr* 1995;61(Suppl 6):1416-1427. doi: 10.1093/ajcn/61.6.1407S.
34. Trichopoulou A. Mediterranean diet as intangible heritage of humanity: 10 years on. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;30;31(7):1943-1948. doi: 10.1016/j.numecd.2021.04.011.
35. Willet WC, Sacks S, Trichopoulou A, Drescher G, Ferroluzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1402-1406S.
36. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res* 2019;124(5):779-798. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313348.

37. Bulló M, Lamuela-Raventós R, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Curr Top Med Chem* 2011;11(14):1797-810. doi: 10.2174/156802611796235062.
38. Cicerale S, Lucas L, Keast R. Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil. *Int J Mol Sci* 2010;11(2):458-79. doi: 10.3390/ijms11020458.
39. Hohmann CD, Cramer H, Michalsen A, Kessler C, Steckhan N, Choi K, Dobos G. Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* 2015;22(6):631-40. doi: 10.1016/j.phymed.2015.03.019.
40. Romani A, Ieri F, Urciuoli S, Noce A, Marrone G, Nediani C, Bernini R. Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea europaea* L. *Nutrients* 2019;11(8):1776. doi: 10.3390/nu11081776.
41. Oliveira AF, Barcelos MFP, Gonçalves ED Neto JV. Azeite de oliva: conceitos, classificação, usos e benefícios para a saúde. Circular Técnica. EPAMIG. 2008; 40:1-5.
42. Barbaro B, Toietta G, Maggio R, Arciello M, Tarocchi M, Galli A, Balsano C. Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health. *Int J Mol Sci* 2014;15(10):18508-24. doi: 10.3390/ijms151018508.
43. Mehmood A, Usman M, Patil P, Zhao L, Wang C. A review on management of cardiovascular diseases by olive polyphenols. *Food Sci Nutr* 2020; 8:4639-4655. doi: 10.1002/fsn3.1668.
44. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine* 2017;56(1):27-32. doi: 10.1007/s12020-016-1018-2.
45. Guasch-Ferré M, Merino J, Sun Q, Fitó M, Salas-Salvadó J. Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Oxid Med Cell Longev* 2017:6723931. doi: 10.1155/2017/6723931.
46. Saibandith B, Spencer JPE, Rowland IR, Commane DM. Olive Polyphenols and the Metabolic Syndrome. *Molecules* 2017;22(7):1082. doi: 10.3390/molecules22071082.
47. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.

48. Kouli GM, Panagiotakos DB, Kyrou I, Magriplis E, Georgousopoulou EN, Chrysohoou C, Tsigos C, Tousoulis D, Pitsavos C. Olive oil consumption and 10-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence: the ATTICA study. *Eur J Nutr* 2019;58(1):131-138. doi: 10.1007/s00394-017-1577-x.
49. Herrero M, Temirzoda TN, Segura-Carretero A, Quirantes R, Plaza M, Ibañez E. New possibilities for the valorization of olive oil by-products. *J Chromatogr A* 2011;1218(42):7511-20. doi: 10.1016/j.chroma.2011.04.053.
50. Briante R, Patumi M, Terenziani S, Bismuto E, Febbraio F, Nucci R. *Olea europaea* L. leaf extract and derivatives: antioxidant properties. *J Agric Food Chem* 2002;50(17):4934-40. doi: 10.1021/jf025540p.
51. Tarchoune I, Sgherri C, Eddouzi J, Zinnai A, Quartacci MF, Zarrouk M. Olive Leaf Addition Increases Olive Oil Nutraceutical Properties. *Molecules* 2019;24(3):545. doi: 10.3390/molecules24030545.
52. Şahin S, Bilgin M. Olive tree (*Olea europaea* L.) leaf as a waste by-product of table olive and olive oil industry: a review. *J Sci Food Agric* 2018;98(4):1271-1279. doi: 10.1002/jsfa.8619.
53. Tejada S, Pinya S, Del Mar Bibiloni M, Tur JA, Pons A, Sureda A. Cardioprotective Effects of the Polyphenol Hydroxytyrosol from Olive Oil. *Curr Drug Targets* 2017;18(13):1477-1486. doi: 10.2174/1389450117666161005150650.
54. Boss A, Bishop KS, Marlow G, Barnett MP, Ferguson LR. Evidence to Support the Anti-Cancer Effect of Olive Leaf Extract and Future Directions. *Nutrients* 2016;8(8):513. doi: 10.3390/nu8080513.
55. Reboredo-Rodríguez P, Figueiredo-González M, González-Barreiro C, Simal-Gándara J, Salvador MD, Cancho-Grande B, Fregapane G. State of the Art on Functional Virgin Olive Oils Enriched with Bioactive Compounds and Their Properties. *Int J Mol Sci* 2017;18(3):668. doi: 10.3390/ijms18030668.
56. Kontogianni VG, Gerothanassis IP. Phenolic compounds and antioxidant activity of olive leaf extracts. *Nat Prod Res* 2012;26(2):186-9. doi: 10.1080/14786419.2011.582842.
57. Widmer RJ, Freund MA, Flammer AJ, Sexton J, Lennon R, Romani A, Mulinacci N, Vinceri FF, Lerman LO, Lerman A. Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis. *Eur J Nutr* 2013;52(3):1223-31. doi: 10.1007/s00394-012-0433-2.
58. Moreno-Luna R, Muñoz-Hernandez R, Miranda ML, Costa AF, Jimenez-Jimenez L, Vallejo-Vaz AJ, et al. Olive oil polyphenols decrease blood pressure and improve endothelial function in young women with mild hypertension. *Am J Hypertens* 2012;25(12):1299-304. doi: 10.1038/ajh.2012.128.

59. Borjan D, Leitgeb M, Knez Ž, Hrnčič MK. Microbiological and Antioxidant Activity of Phenolic Compounds in Olive Leaf Extract. *Molecules* 2020;25(24):5946. doi: 10.3390/molecules25245946.
60. Ghanbari R, Anwar F, Alkharfy KM, Gilani AH, Saari N. Valuable nutrients and functional bioactives in different parts of olive (*Olea europaea* L.)-a review. *Int J Mol Sci* 2012;13(3):3291-340. doi: 10.3390/ijms13033291.
61. Lockyer S, Yaqoob P, Spencer J, Rowland I. Olive leaf phenolics and cardiovascular risk reduction: Physiological effects and mechanisms of action. *Nutrit and Aging* 2012; 1:125-140. doi: 10.3233/NUA-2012-0011.
62. Casamenti F, Stefani M. Olive polyphenols: new promising agents to combat aging-associated neurodegeneration. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(4):345-358. doi: 10.1080/14737175.2017.1245617.
63. Cabrera-Vique C, Navarro-Alarcón M, Rodríguez Martínez C, Fonollá-Joya J. Efecto hipotensor de um extracto de componentes bioactivos de hojas de olivo: un estudio clínico preliminar. *Nutr Hosp* 2015;32(1):242-9. Spanish. doi: 10.3305/nh.2015.32.1.8644.
64. Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(2):127-32. doi: 10.1016/j.numecd.2006.09.001.
65. Ismail MA, Norhayati MN, Mohamad N. Olive leaf extract effect on cardiometabolic profile among adults with prehypertension and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2021;9:e11173. doi: 10.7717/peerj.11173.
66. Mnafgui K, Ghazouani L, Hajji R, Tlili A, Derbali F, da Silva FI, et al. Oleuropein Protects Against Cerebral Ischemia Injury in Rats: Molecular Docking, Biochemical and Histological Findings. *Neurochem Res.* 2021;46(8):2131-2142. doi: 10.1007/s11064-021-03351-9.
67. Mikami T, Kim J, Park J, Lee H, Yaicharoen P, Suidasari S, Yokozawa M, Yamauchi K. Olive leaf extract prevents obesity, cognitive decline, and depression and improves exercise capacity in mice. *Sci Rep* 2021;11(1):12495. doi: 10.1038/s41598-021-90589-6.
68. Poudyal H, Campbell F, Brown L. Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in high carbohydrate-, high fat-fed rats. *J Nutr* 2010;140(5):946-53. doi: 10.3945/jn.109.117812.
69. Carnevale R, Silvestri R, Loffredo L, Novo M, Cammisotto V, Castellani V, et al. Oleuropein, a component of extra virgin olive oil, lowers postprandial glycaemia in

- healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(7):1566-1574. doi: 10.1111/bcp.13589.
70. Boaz M, Leibovitz E, Bar D, Wainstein J. Functional foods in the treatment of type 2 diabetes: Olive leaf extract, turmeric and fenugreek, a qualitative review. *Journal of Func Foods Health Dis* 2011;1:472-481. doi: 10.31989/ffhd.v1i11.114.
71. Kaeidi A, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Abbasnejad M, Rasoulia B, Hajjalizadeh Z, Afrazi S. Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: in vitro and in vivo studies. *J Ethnopharmacol* 2011;136(1):188-96. doi: 10.1016/j.jep.2011.04.038.
72. Shamshoum H, Vlatcheski F, Tsiani E. Anticancer effects of oleuropein. *Biofactors* 2017;43(4):517-528. doi: 10.1002/biof.1366.
73. Liguri G, Stefani M. Recent advances in basic and clinical research on the prevention and treatment of the metabolic syndrome and related disorders by the use of olive polyphenols. 2017;65. 48-58.

5. ARTIGO

Na presente Dissertação de Mestrado é apresentado o Artigo de Revisão Sistemática e Metanálise, que foi escrito nas normas da revista *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.

**Efeitos do extrato da folha de oliveira sobre fatores de risco cardiometabólicos:
uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e metanálise.**

Andressa Anelo Álvares^a, Anderson Garcêz^b, Lucas Tólio^c, Natália Averbuch^d,
Juliano Garavaglia^{e*}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil
andrianelo@gmail.com;

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil
adsgarcez@gmail.com;

^c Graduação em Gastronomia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil
tolio.lucass@gmail.com;

^d Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil
natalia.averbuch@gmail.com;

^e Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil
julianogr@ufcspa.edu.br;

***Autor Correspondente:**

Juliano Garavaglia
julianogr@ufcspa.edu.br

Departamento de Nutrição
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
Sarmiento Leite, 245 | Porto Alegre, RS – Brasil
Fone: +55 51 3330-8700

Contagem de palavras

Resumo: 367 palavras.

Texto: 6282 palavras.

Número de referências: 63 referências.

Figuras: 4 figuras.

Tabelas: 2 tabelas.

Resumo

O extrato da folha de oliveira contém uma grande quantidade de compostos fenólicos comparado ao azeite de oliva, os quais estão relacionados a efeitos benéficos à saúde, incluindo propriedades anti-inflamatória, antioxidante, anti-hipertensiva, hipoglicemiante, entre outros. Assim, o objetivo desta revisão foi avaliar o efeito do extrato da folha de oliveira (EFO) sobre fatores de risco cardiometabólicos em adultos. A presente revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA e sob o registro PROSPERO CRD42020200877. Buscas sistemáticas de artigos publicados até agosto de 2020 foram conduzidas nas bases de dados PubMed, Embase e Web of Science. A estratégia de busca contemplou descritores associados à intervenção (EFO) e a seleção dos estudos foi realizada com base na intervenção e nos desfechos primários (alterações no metabolismo da glicose, na pressão arterial e no perfil lipídico) e secundários (mudanças em marcadores inflamatórios, na função hepática e renal e antropométricos). O risco de viés dos estudos foi avaliado por meio da ferramenta RoB2, considerando o processo de randomização, cegamento, desfechos, características demográficas e outros. A síntese quantitativa foi apresentada em diferença de médias com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Foram selecionados doze ensaios clínicos randomizados (ECRs) com períodos de seguimento que variaram de 2 dias a 12 meses e somando um total de 703 pessoas com média de idade de 38,5 anos. Cinco ensaios foram realizados com indivíduos saudáveis enquanto 7 foram com participantes com alguma condição clínica. Quanto à intervenção, os estudos utilizaram o EFO em cápsula e/ou líquido como tratamento, enquanto o grupo controle recebeu placebo (apenas 1 ensaio utilizou medicação como controle). Entre os desfechos avaliados, foi encontrada

relação positiva para o grupo intervenção (EFO) para metabolismo da glicose (4 ECRs), pressão arterial (2 ECRs), perfil lipídico (2 ECRs) e marcadores inflamatórios (2 ECRs). Quanto à metanálise apenas a glicemia de jejum, avaliada nos estudos que utilizaram baixa dose do EFO, apresentou resultado significativo, com $p < 0,001$ (WMD 0.10mmol/L; IC 95% [0.08 a 0,12]), favorecendo o grupo controle. O extrato da folha de oliveira demonstra ter efeitos positivos sobre fatores de risco cardiometabólicos, mas são necessários mais ensaios clínicos em humanos, com metodologias similares para que a comparação entre os dados apresente resultados mais confiáveis.

Palavras-chave: Folha de Oliveira. Revisão Sistemática. Humanos. Extrato da Folha de Oliveira. *Olea europaea* L. Compostos Fenólicos.

Abreviações:

AOEV; azeite de oliva extravirgem

AVC; acidente vascular cerebral

CT; colesterol total

DCNT; doenças crônicas não transmissíveis

DCV; doenças cardiovasculares

DM2; diabetes mellitus tipo 2

ECR; ensaio clínico randomizado

ECRs; ensaios clínicos randomizados

EFO; extrato da folha de oliveira

FO; folha de oliveira

HAS; hipertensão arterial sistêmica

HbA1c; hemoglobina glicada

HDL-c; high density lipoprotein cholesterol

HTYR; hidroxitirosol

I²; heterogeneidade

iAUC; incremental área under curve

IC; intervalo de confiança

IL-6; interleucina-6

IL-8; interleucina-8

IMC; índice de massa corporal

LDL-c; low density lipoprotein cholesterol

MeSH; Medical Subject Headings

NO; óxido nítrico

OLP; oleuropeína

PAD; pressão arterial diastólica

PAS; pressão arterial sistólica

PCR; proteína C-reativa

PRISMA; Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis

PROSPERO; International Prospective Register of Systematic Reviews

RCM; risco cardiometabólico

RLs; radicais livres

RoB 2; Cochrane risk-of-bias tool version 2

SM; síndrome metabólica

TG; triglicerídeos

TNF- α ; fator necrose tumoral- α

WMD; weighted mean difference

1. Introdução

Doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes, entre outras, são a principal causa global de morte, responsáveis por mais de 70% dos óbitos em todo o mundo (WHO 2020). As doenças cardiovasculares (DCV), principalmente a doença arterial coronariana e o infarto lideram este ranking, representando mais de 30% da mortalidade mundial (WHO 2019; Chatterjee et al. 2011). O risco cardiometabólico (RCM) representa as chances de um indivíduo apresentar um evento cardiovascular quando um ou mais fatores de risco estão presentes, sendo os principais a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e obesidade (Virani et al. 2021).

Os padrões alimentares podem influenciar o RCM, pois diversos ensaios clínicos randomizados (ECRs) realizados em coortes prospectivas, comparado a dieta mediterrânea a outros padrões alimentares, vêm apresentando resultados positivos e demonstrando que uma maior adesão a esta dieta tende a diminuir o RCM (Esposito et al. 2016; Buckland e Gonzalez 2015). Trata-se de uma dieta rica em compostos fenólicos, caracterizada pelo consumo de vegetais, grãos e cereais integrais como base da alimentação, porções diárias de frutas e oleaginosas, azeite de oliva extravirgem como principal fonte de gordura, baixo ou nenhum consumo de alimentos ricos em gordura saturada e carboidratos simples, preferência por carnes brancas (principalmente peixes), laticínios magros, e moderado consumo de vinho tinto, além da prática regular de atividade física (Willet et al. 1995). O azeite de oliva extravirgem (AOEV) é conhecido por suas propriedades nutricionais e efeitos na saúde. Estes efeitos, especialmente sobre DCV, estão relacionados à alta qualidade dos lipídios, compostos principalmente por ácidos graxos monoinsaturados (98-99%), e pela

presença de diversos compostos fenólicos (Romani et al. 2019). Em um grande ensaio clínico de prevenção primária entre pacientes com fatores de risco para DCV, aqueles randomizados para dieta mediterrânea (suplementada com azeite de oliva extravirgem ou nozes) tiveram uma redução de aproximadamente 30% no risco de acidente vascular cerebral (AVC), infarto e morte atribuível a causas cardiovasculares, em comparação ao grupo que seguiu uma dieta com baixo teor de gordura. (Estruch et al. 2018).

As folhas de oliveira (*Olea europaea* L) são consideradas um subproduto da indústria do azeite de oliva, geralmente produzidas em grande quantidade e desperdiçadas, contudo estas são ricas em compostos fenólicos, sendo o hidroxitirosol e a oleuropeína os principais (Briante et al. 2002). Com relação às quantidades de compostos fenólicos, estes são significativamente superiores nas folhas em relação aos azeites (Briante et al. 2002). Nesse sentido, diversos estudos vêm evidenciando os potenciais efeitos benéficos que uma dieta rica em biofenóis da oliveira podem trazer para a saúde humana, incluindo atividade cardioprotetora, onde o hidroxitirosol (HTYR) e a oleuropeína (OLP) exercem ação antioxidante, anti-inflamatória, antiagregação plaquetária e antiaterogênica, sendo inclusive capazes de exercer atividades reguladoras de genes associados à aterogênese, conforme apresentado por Tejada et al. (2017) em seu artigo de revisão da literatura . Além disso, evidências em modelos celulares demonstram que os polifenóis da oliveira, especificamente a combinação encontrada em suas folhas, são capazes de modular e interagir com moléculas e vias, e ao fazê-lo, podem inibir a progressão e o desenvolvimento de câncer, por exemplo (Boss et al. 2016).

Em doses apropriadas, os biofenóis da oliveira induzem uma redução acentuada na pressão arterial de indivíduos hipertensos, melhora da glicemia em pré-diabéticos

e melhorias em marcadores de peroxidação lipídica (Saibandith et al. 2017). Um estudo preliminar com 10 voluntários pré-hipertensos relatou influência positiva do EFO na regulação da pressão arterial e melhora do perfil lipídico (Cabrera-Vique et al. 2015). As propriedades benéficas da dieta mediterrânea contra a neurodegeneração associada ao envelhecimento são reconhecidas há muito tempo, e levam a recomendar tal regime associado a um estilo de vida saudável; os compostos fenólicos da oliveira são, cada vez mais, considerados responsáveis pelo efeito protetor contra o envelhecimento associado ao comprometimento cognitivo, patologias neurodegenerativas e cardiovasculares (Casamenti et al. 2017). Um estudo com roedores indicou que a utilização do EFO no tratamento de síndrome metabólica (SM) apresentou resultados significantes, incluindo uma atenuação das alterações metabólicas, diminuindo a lesão cardíaca e hepática através dos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios dos polifenóis, principalmente OLP e HTYR (Poudyal et al. 2010).

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi determinar, por meio de uma revisão sistemática e metanálise, o efeito do extrato da folha de oliveira sobre fatores de risco cardiometabólicos em adultos com ou sem comorbidades. Os desfechos primários avaliados foram pressão arterial, metabolismo da glicose e perfil lipídico, e secundários, os marcadores inflamatórios, função hepática e renal e antropométricos (IMC e composição corporal).

2. Materiais e Métodos

2.1 Protocolo e registro

O protocolo desta revisão sistemática foi realizado de acordo com os Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises – PRISMA (Liberati et al. 2009), e registrado sob o número CRD42020200877 no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO).

2.2 Estratégia de busca e critérios de elegibilidade

As bases de dados PubMed®, EMBASE e Web of Sciece foram sistematicamente pesquisadas em busca de estudos relevantes, publicados até agosto de 2020. A estratégia de busca foi baseada em descritores MeSH associados a intervenção: "*olive leaf*" OR "*olive leaves*" OR "*olive leaf extract*" OR "*olive leaves extract*" OR "*olive leaf polyphenols*" OR "*olive leaves polyphenols*" OR "*olea europaea leaf*" OR "*olea europaea leaves*". Não foram aplicados filtros para restrição de idioma e data de publicação para que a busca fosse mais sensível e resultasse no maior número de estudos possível.

Os critérios de inclusão foram: (1) ensaios clínicos randomizados paralelos ou cruzados; (2) apenas participantes adultos ≥ 18 anos; (3) existência de um grupo placebo ou comparativo; (4) utilização do extrato da folha de oliveira puro para tratamento oral, podendo ser em cápsula, líquido ou pó, excluindo assim ensaios que utilizassem alimentos enriquecidos com o extrato ou que misturassem ele a outros compostos. Foram excluídos estudos observacionais, revisões e metanálises, estudos de caso, notas, opiniões de especialistas, livros, atas de congressos, assim como pesquisas *in vitro* e *in vivo*.

2.3 Seleção dos estudos

A triagem dos artigos foi realizada, em todas as etapas, por dois revisores independentes (A.A.A; L.T), sendo as divergências discutidas com um terceiro revisor (J.G) até o consenso. Após a busca nas bases de dados, as referências foram exportadas para o Software EndNote® versão X9, onde a seleção dos estudos iniciou com a exclusão de artigos duplicados, seguindo com a leitura dos títulos e resumos. Quando pareciam atender aos critérios de elegibilidade predefinidos, prosseguiu-se para a leitura do texto completo.

2.4 Extração dos Dados

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada de forma independente por dois autores (A.A.A; L.T), através de um formulário padrão previamente elaborado no Microsoft Excel® 2019, que consideravam informações relevantes: título do estudo, autores, desenho, ano da publicação, dados demográficos dos participantes (médias de idade e IMC, sexo, estado de saúde), delineamento, intervenção (dose, duração, controle/placebo), desfechos primários predefinidos (alterações no metabolismo da glicose, na pressão arterial, e no perfil lipídico) e secundários (mudanças em marcadores inflamatórios, na função hepática e renal, IMC e composição corporal).

2.5 Análise do risco de viés

A ferramenta de avaliação de risco de viés utilizada foi a Cochrane Risk of Bias version 2.0 (RoB2), descrita por Higgins et al. (2011), recomendada pela Cochrane®

para avaliar o risco de viés em ECRs, e contempla os seguintes itens: viés de seleção (geração de sequência aleatória e ocultação da alocação); viés de performance (cegamento de participantes e profissionais); viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho); viés de atrito (desfechos incompletos); viés de relato (relato de desfecho seletivo) e outros vieses.

Uma adaptação da ferramenta foi realizada, onde foram incluídos mais domínios para avaliação, tais como, similaridade dos desfechos da linha de base, similaridade das características da linha de base, independência de efeitos da intervenção dos vieses de confusão, medidas dos desfechos válidas/confiáveis. A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores independentes (A.A.A; L.T) e as discrepâncias foram discutidas e resolvidas por consenso.

2.6 Análise estatística

Metanálises para comparação de diferenças de médias entre os grupos intervenção e controle foram realizadas por meio do uso de modelo de efeitos aleatórios. Quando necessário, valores foram estimados utilizando-se as fórmulas apresentadas na seção 6.3 do *Handbook Cochrane* (Higgins et al. 2021).

As medidas sumarizadas foram calculadas por meio dos valores de WMD (Weighted Mean Difference) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade (I^2) entre os estudos foi testada utilizando-se o Teste Q (Higgins & Thompson 2002); o índice I^2 foi usado para quantificar a extensão da heterogeneidade, com valores de $I^2 < 50\%$, de 50% a 75% e $> 75\%$ sendo indicativos de uma presença de baixa, moderada e alta heterogeneidade, respectivamente (Higgins & Thompson 2002). As análises estatísticas foram realizadas no software

Stata® versão 12 (StataCorp LP College Station, Texas). Todos os valores-P menores que 5% ($p \leq 0,05$) foram considerados estatisticamente significantes.

3. Resultados

3.1 Seleção dos estudos

Através da busca eletrônica inicial foram identificados 2641 estudos, onde 696 foram removidos automaticamente pelo programa por estarem em duplicata, restando 1945 artigos (PubMed = 688; EMBASE = 411; Web of Science = 846). Destes, 288 foram excluídos manualmente por estarem duplicados. Em março de 2021 foi realizada uma atualização da busca, onde foram identificadas mais duas referências (Stevens et al. 2020; Yaghoobzadeh et al. 2020), resultando em 1659 artigos para leitura de títulos e resumos. Foram descartados 1627 artigos nesta etapa, obtendo-se 32 publicações elegíveis para leitura de texto completo; destas, 20 foram excluídas com justificativas: duas não estavam em inglês, espanhol ou português (Saberri et al. 2008; Yaghoobzadeh et al. 2020); dois artigos tinham crianças e/ou adolescentes na população avaliada (Ahmed 2013; Sommerville et al. 2019); seis estudos por desfechos não relacionados aos deste trabalho (Kendall et al. 2012; Bock et al. 2013; Takeda et al. 2013; Boss et al. 2016; Cabarkapa et al. 2016; Pirkovic et al. 2020); oito estudos utilizaram misturas de outros compostos ao EFO (Widmer et al. 2012; Wong et al. 2014; Kaviani et al, 2017; Ferdousi et al. 2018; Araki et al. 2019; Florentin et al. 2019; Macarro et al, 2020; Elkafrawy et al. 2020) e duas referências não tinham grupo controle (Cabrera-Vique et al. 2015; Perrinjaquet-Mocetti et al. 2008). Assim, doze estudos foram selecionados para compor esta revisão sistemática (Stevens et al.

2020; Tenore et al. 2020; Javadi et al. 2019; Pyner et al. 2019; Kerimi et al. 2018; Lockyer et al. 2016; Lockyer et al. 2015; Filip et al. 2014; Bock et al. 2013; Wainstein et al. 2012; Susalit et al. 2011; Kendall et al. 2009), sendo cinco deles elegíveis para a metanálise como detalhado no fluxograma da **Figura 1**.

3.2 Características dos estudos

As principais características dos estudos incluídos nesta revisão são apresentadas na **Tabela 1**. Os continentes onde os estudos selecionados foram realizados foram: Europa (6), Ásia (3) e Oceania (3). A população total dos 12 estudos foi de 703 participantes (já excluídas as perdas de seguimento), composta por 59,6% mulheres e 40,4% homens, sendo o ensaio com a menor amostra composta por 10 participantes (Kerimi et al. 2018) e com a maior amostra por 162 participantes (Susalit et al. 2011). O menor período de intervenção foi de 2 dias (Tenore et al. 2020; Kerimi et al. 2018; Lockyer et al. 2015), enquanto o maior período foi de 12 meses (Filip et al. 2014). A média de idade das amostras dos estudos foi de 38,5 anos, e o IMC médio foi de 24,5kg/m². Cinco estudos foram realizados com participantes saudáveis, enquanto os outros 7 dividiram-se da seguinte forma: pacientes diabéticos (Wainstein et al. 2012), hipertensos (Javadi et al. 2019; Susalit et al. 2011), pré-hipertensos (Lockyer et al. 2016), hipercolesterolêmicos (Stevens et al. 2020), com sobrepeso (Bock et al. 2013), e mulheres pós-menopausa osteopênicas (Filip et al. 2014). Kerimi et al. (2018) realizou 8 ensaios dentro de seu estudo, mas nesta revisão foram utilizados os resultados apenas dos ensaios 1 e 2, sendo os únicos que preencheram os critérios de inclusão estabelecidos.

Quanto às intervenções, os ensaios foram realizados com diferentes doses de EFO, em cápsula e/ou líquido; então, para melhor avaliação da síntese quantitativa, a dosagem do suplemento foi dividida em baixa dose diária de tratamento ($\leq 500\text{mg}$ de EFO) e alta dose ($>500\text{mg}$ de EFO). Os estudos que utilizaram baixa dose foram Stevens et al. (2020); Tenore et al. (2020); Javadi et al. (2019); Kerimi et al. (2018) - ensaio 1; Filip et al. (2014); Wainstein et al. (2012). Já os ensaios realizados com alta dose foram Pyner et al. (2019); Kerimi et al. (2018) - ensaio 2; Lockyer et al. (2016); Lockyer et al. (2015); Bock et al. (2013); Susalit et al. (2011); Kendall et al. (2009). Para o grupo comparativo, dez estudos utilizaram placebo (Stevens et a. 2020; Tenore et al. 2020; Javadi et al. 2019; Pyner et al. 2019; Kerimi et al. 2018; Lockyer et al. 2016; Lockyer et al. 2015; Bock et al. 2013; Wainstein et al. 2012; Kendall et al. 2009). Ressalta-se que o placebo e as cápsulas ativas eram ambos inodoros e idênticos em aparência e tamanho, para garantir assim o mascaramento dos estudos. Somente Filip et al. (2014) utilizou uma combinação do placebo com outro elemento, adicionando às cápsulas de tratamento e placebo 400mg de cálcio, e apenas Susalit et al. (2011) utilizou uma medicação para o grupo comparativo (Captopril 25mg), assim como também foi o único a realizar um período de adaptação (*run-in-period*) de 4 semanas para ambos os grupos em tratamento.

Com relação aos desfechos dos estudos, foram avaliadas alterações nas seguintes variáveis: perfil lipídico (Stevens et al. 2020; Lockyer et al. 2016; Filip et al; 2014; Bock et al. 2013; Susalit et al. 2011), pressão arterial (Stevens et al. 2020; Lockyer et al. 2016; Bock et al. 2013; Susalit et al. 2011), metabolismo da glicose (Stevens et al. 2020; Tenore et al. 2020; Javadi et al. 2019; Pyner et al. 2019; Kerimi et al. 2018; Lockyer et al. 2016; Wainstein et al. 2012; Bock et al. 2013), marcadores inflamatórios (Javadi et al. 2019; Lockyer et al. 2016; Lockyer et al. 2015; Filip et al.

2014; Bock et al. 2013), função hepática e/ou renal (Stevens et al. 2020; Javadi et al. 2019), peroxidação lipídica (Stevens et al. 2020), estresse oxidativo (Kendall et al. 2009) e função vascular (Lockyer et al. 2015; Lockyer et al. 2016).

3.3 Avaliação do risco de viés

A maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés, à exceção de Kendall et al. (2009), conforme ilustrado pelas **Figuras 2 e 3**. A **Figura 2** mostra a porcentagem de cada viés avaliado, considerando risco baixo (verde), alto (vermelho) ou incerto (branco) em relação a cada indicador. A **Figura 3** mostra a avaliação dos indicadores de risco de viés individualmente, considerando baixo risco (verde), alto risco (vermelho) ou risco incerto (branco).

- *Viés de seleção*: apenas dois estudos (Kerimi et al. 2018; Lockyer et al. 2015) não citaram o método utilizado para geração de sequência aleatória. Quatro ensaios (Javadi et al. 2019; Lockyer et al. 2016; Susalit et al. 2011; Kendall et al. 2009) não expuseram o método usado para ocultar a alocação.

- *Viés de performance*: o cegamento participantes e profissionais foi realizado em todos os estudos, exceto Kendall et al. (2009), que foi simples-cego devido ao tratamento utilizado, não sendo possível fazer o cegamento dos participantes.

- *Viés de detecção*: salvo Bock et al. (2013), todos os outros ensaios não evidenciaram a utilização de medidas para cegar os avaliadores de desfecho.

- *Viés de atrito*: apenas Kendall et al. (2009) demonstrou a presença de desfecho incompleto, na medida que teve nove participantes retirados das análises porque foram considerados “não conforme”, sem citar a razão da exclusão.

- *Viés de relato*: também neste item, somente Kendall et al. (2009) apresentou inadequações, visto que, na realização de um dos experimentos, a medição não contemplou todas as amostras devido ao custo de um “kit de reagentes” utilizado.

- *Outros vieses*: foram identificadas algumas possíveis fontes de viés em alguns estudos, como Lockyer et al. (2016), que apresentou algumas inconsistências no desenho do estudo e também uma complância de 70,19%, com uma perda de seguimento considerável. Wainstein et al. (2012) utilizou uma amostra de conveniência, visto que foram selecionados os primeiros 93 nomes consecutivos de uma lista de pacientes tratados em um ambulatório. Susalit et al. (2011) relatou alguns procedimentos que poderiam interferir no tratamento e resultados do estudo, como instruir os participantes a manter uma dieta com baixo teor de gordura e sódio, assim como oferecer materiais com informações mencionando quais tipos de dieta deveriam ser mantidos e quais deveriam ser limitados durante o estudo. Este ensaio apresentou também uma perda de seguimento significativa, visto que 63,8% dos pacientes foram avaliados ao final do tratamento. Por fim, em Kendall et al. (2009) foram encontradas algumas questões que poderiam interferir nos resultados da pesquisa, como o fato de não terem feito a exclusão de um participante que apresentava IMC muito discrepante do restante da população, distorcendo as variáveis do grupo tratamento. Os autores ainda sugeriram a possibilidade de falhas metodológicas no ensaio, visto que a escolha dos biomarcadores utilizados não foram os melhores para determinação do estresse oxidativo, e também inferiram que a população selecionada não estaria adequada a este tipo de análise por serem muito jovens e saudáveis.

Também foram avaliados outros itens que poderiam gerar algum tipo de viés:

- *Integridade dos resultados apresentados*: as medições foram tomadas na linha de base e os resultados comparados entre os grupos, exceto no estudo de Pyner et al. (2019), que não fez a aferição das variáveis na base.

- *Características basais semelhantes*: os dados demográficos dos participantes foram comparados entre os grupos, e apenas em um estudo (Kendall et al. 2009) foi identificada uma discrepância entre os grupos, conforme já citado anteriormente.

- *Instrumentos de medição de resultados*: em todos os estudos contemplados nesta revisão os instrumentos utilizados para medição dos resultados eram válidos e confiáveis.

Dados insuficientes para avaliar o risco de viés foram identificados em cinco dos 11 itens avaliados, referentes à sequência de alocação (Kerimi et al. 2018; Lockyer et al. 2015), ocultação da alocação (Javadi et al. 2019; Lockyer et al. 2015; Susalit et al. 2011; Kendall et al. 2009), características da linha de base (Pyner et al. 2019; Kerimi et al. 2018), cegamento de avaliadores de desfechos (todos os estudos, exceto Bock et al. 2013) e resultados incompletos (Kendall et al. 2009). A análise de risco de viés completa está disponível no material suplementar deste artigo.

3.4 Efeitos do EFO sobre os desfechos avaliados

3.4.1 Metabolismo da Glicose

Tenore et al. (2020) realizou um estudo piloto para avaliar o efeito do EFO sobre a glicemia e insulinemia pós-prandial em indivíduos saudáveis (n=20), utilizando uma dose de 400mg do extrato adicionado a uma solução de glicose, e encontrou uma diferença significativa no pico 30 minutos de glicose e na insulina pós-prandial nos indivíduos tratados com EFO, assim como a redução da iAUC (*incremental área under curve*), um exame que avalia a tolerância à glicose, descrevendo com mais precisão

a resposta a resposta glicêmica/insulinêmica a um alimento ou à glicose. Em um ensaio semelhante, Kerimi et al. (2018) realizou vários testes com diferentes populações, doses e fontes de carboidratos, obtendo resultado significativo apenas no ensaio nº2, onde 24 voluntários saudáveis utilizaram 1000mg de EFO como tratamento, somado a 50g de carboidrato (pão branco), e quando comparados ao grupo placebo, observaram uma redução no pico de glicose plasmática e na iAUC da glicose. Bock et al. (2013) também encontrou resultados positivos na redução da iAUC da glicose e insulina, assim como aumento da função das células β -pancreáticas e da sensibilidade à insulina quando tratou com 1600mg de EFO, homens de meia idade com sobrepeso (n=45) durante 12 semanas. Em um ensaio com população de adultos com DM2 (n=79), Wainstein et al. (2012) comparou o grupo que utilizou 500mg de EFO por 14 semanas com o grupo placebo, que resultou em uma redução significativa nos níveis da HbA1c (hemoglobina glicada) e da insulina em jejum. Por outro lado, Pyner et al. (2019) observou um aumento da glicose plasmática 60 minutos após a medição para o grupo tratado por 1 semana com 750mg EFO por dia, comparado ao grupo que recebeu placebo, em uma população de mulheres jovens e saudáveis (n=11). Os outros estudos que avaliaram estes desfechos não encontraram resultados significantes (Stevens et al. 2020; Javadi et al. 2019; Lockyer et al. 2016).

3.4.2 Pressão Arterial

O ensaio de Lockyer et al. (2016) foi realizado com homens pré-hipertensos (n=60), comparando aqueles tratados com EFO por seis semanas àqueles que receberam placebo, e encontrou redução significativa da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) diurnas de 24 horas. Já Susalit et al. (2011) obteve apenas redução na pressão sistólica do grupo intervenção quando tratou indivíduos hipertensos com 1000mg de EFO por 8 semanas, comparado ao grupo que recebeu

50mg de Captopril. Stevens et al. (2020) e Bock et al. (2013) também avaliaram estas variáveis, mas sem resultados significativos.

3.4.3 Perfil Lipídico

Além de desfechos positivos sobre a pressão arterial, Lockyer et al. (2016) também foi verificada uma redução considerável em CT, LDL-c e TG para o grupo de hipertensos tratado com EFO comparados ao controle; Filip et al. (2014) também encontrou resultados significativos para as mesmas variáveis, mas seu estudo foi realizado com mulheres pós-menopausa e osteopênicas (n=48), onde o grupo tratamento recebeu 250mg de EFO diário combinado a suplementação de 400mg de cálcio durante 12 meses, e foram comparadas ao grupo controle, que recebeu placebo e cálcio. Os outros estudos que avaliaram perfil lipídico não apresentaram resultados significativos (Stevens et al. 2020; Bock et al. 2013; Susalit et al. 2011).

3.4.4 Marcadores Inflamatórios

O estudo que encontrou melhores resultados nestes desfechos foi Javadi et al. (2019), realizado com 60 adultos hipertensos, onde o grupo tratamento recebeu 500mg de EFO por 12 semanas, e o outro grupo placebo, demonstrando uma melhora nos marcadores inflamatórios, com redução das interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8) e do fator necrose tumoral- α (TNF- α). Lockyer et al. (2016), que também realizou seu ensaio com hipertensos tratados com EFO *versus* placebo, encontrou redução apenas na IL-8. Já Lockyer et al. (2015), Filip et al. (2014) e Bock et al. (2013) não encontraram resultados significativos nestas medidas.

Nesta revisão, além dos marcadores inflamatórios, também foram analisados outros desfechos secundários, como função hepática e renal (Stevens et al. 2020; Javadi et al. 2019), peroxidação lipídica (Stevens et al. 2020), estresse oxidativo (Kendall et al. 2009) e função vascular (Lockyer et al. 2016; Lockyer et al. 2015), mas

os estudos não evidenciaram resultados relevantes. Quanto aos desfechos IMC e composição corporal, não foram contemplados por nenhum dos estudos eleitos para esta revisão.

3.5 Análise quantitativa

Foram incluídos na metanálise todos os estudos que forneceram dados suficientes para os cálculos sumarizados, e que tivessem um período mínimo de tratamento de 4 semanas e máximo de 12 semanas. Eles também foram divididos conforme a dosagem do tratamento, sendo considerado alta dose >500mg/dia de EFO e baixa dose ≤500mg/dia de EFO. Optou-se por estabelecer estes pontos de corte no período e na dose para que os estudos comparados fossem o mais semelhantes possível, fornecendo assim resultados mais confiáveis. Os desfechos avaliados foram glicose e insulina (para baixa dose de EFO), e para alta dose foram comparados PAS, PAD, CT, TG, LDL-c e HDL-c.

Quanto aos resultados, apenas a medida da glicemia de jejum nos estudos com baixa dose de EFO foi estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$), como apresentado no gráfico de *Forest Plot* (**Figura 4**), que mostra a comparação dos dados de Stevens et al. (2020) e Javadi et al. (2019), onde a diferença das médias entre os grupos tratamento e placebo teve $p < 0,001$ (WMD 0.10mmol/L; IC 95% [0.08 a 0,12]), favorecendo o grupo controle. Já a variável insulina não apresentou significância na análise destes estudos, assim como todos os ensaios que utilizaram alta dose do EFO no tratamento, onde foram sumarizados os dados de Lockyer et al. (2016), Bock et al. (2013) e Susalit et al. (2011). Quanto aos desfechos de pressão arterial (PAS e PAD) e perfil lipídico (CT, LDL-c e HDL-c), e para TG foram comparados Lockyer et al.

(2016) e Susalit et al. (2011), pois o outro estudo não avaliou esta variável. As medidas sumarizadas para todos os desfechos avaliados estão descritas na **Tabela 2**, e os gráficos *Forest Plot* dessas comparações estão disponibilizados em material suplementar.

4. Discussão

Esta revisão sistemática incluiu um total de doze ECRs com o objetivo de avaliar os efeitos do EFO sobre fatores de risco cardiometabólicos em adultos. O extrato da folha de oliveira parece demonstrar um potencial efeito positivos sobre fatores de risco cardiometabólicos. Contudo, em decorrência dos estudos incluídos apresentarem uma alta heterogeneidade, a discussão será dividida em tópicos para uma melhor abordagem e compreensão dos elementos.

4.1 Efeitos do EFO e seus biofenóis sobre o metabolismo da glicose

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica de etiologia múltipla, caracterizada por alterações no metabolismo da glicose, resultando em um estado de hiperglicemia crônica, que é um dos principais fatores de risco para a ocorrência de doenças circulatórias e sistêmicas (Sindi 2019; Jemai et al. 2009). A glicose é regulada pela insulina, e quando os seus valores estão elevados, pode ser devido à defeitos na secreção do hormônio ou à incapacidade do organismo em utilizá-la de modo eficiente (Jemai et al. 2009). Vários mecanismos são relatados na literatura para explicar o papel do EFO na regulação da glicemia, como a melhora da insulina induzida por

liberação de glicose e aumento da captação periférica de glicose (Sindi 2019; Jemai et al. 2009; Wainstein et al. 2012).

Wong et al. (2014) avaliou o efeito do consumo regular de 3 extratos combinados (FO, café verde e de beterraba) em 34 adultos de meia idade com sobrepeso, mas não encontrou resultados significativos nos níveis de glicose e insulina, assim como Florentin et al. (2019), que também testou um extrato combinado (feno grego, FO e bergamota) em 87 pacientes pré-diabéticos, não encontrou nenhuma mudança na homeostase da glicose. Esses dados diferem de 2 estudos incluídos nesta revisão: Bock et al. (2013) que relatou resultados significativos na redução na iAUC da glicose e insulina, aumento da sensibilidade à insulina e melhora na função das células β -pancreáticas, e também de Wainstein et al. (2012), que encontrou uma redução na HbA1c e na insulina de jejum de pacientes diabéticos tratados com EFO.

Em um estudo diferente, utilizando chá da FO, Araki et al. (2019) realizou um ensaio com 57 adultos pré-diabéticos com IMC < 40 kg/cm², utilizando 330 ml de chá de 3x ao dia por 12 semanas, onde os grupos receberam chá de baixa ou alta concentração de folhas de oliveira, e também encontraram efeitos positivos, como uma redução significativa da glicose em jejum no grupo que recebeu o chá de alta dose de FO. Pelo fato de o azeite de oliva extravirgem apresentar efeitos redutores da glicemia pós-prandial, Carnevale et al. (2017) investigou se a oleuropeína (OLP), um dos principais compostos fenólicos do azeite, exerce efeito similar; para tanto, realizou um ECR com 20 adultos saudáveis comparando o grupo que recebeu 20 mg de OLP ao que recebeu placebo, e os dados indicaram que a OLP melhorou o perfil glicêmico pós-prandial. Estes resultados que corroboram com os achados por Tenore et al. (2020) e Kerimi et al. (2019), contemplados nesta revisão, que encontraram redução da glicose pós-prandial e de sua iAUC.

Em uma revisão sistemática de ECRs *in vivo*, Abunab et al. (2017) avaliou o uso de EFO em ratos diabéticos, encontrando resultados positivos no controle glicêmico, sugerindo que o EFO pode ser eficaz também para humanos. A suplementação com EFO causou hiperinsulinemia e reduziu a hiperglicemia entre os animais, diminuiu significativamente glicose sérica enquanto aumentou simultaneamente a insulina sérica. Nos experimentos com ratos, a redução da hiperglicemia foi atribuída ao mecanismo de que o EFO pode inibir a digestão do amido e captação de glicose ou estimular a síntese de glicogênio hepático, podendo-se inferir que os compostos fenólicos do EFO têm efeitos hipoglicemiantes, hipolipidêmicos e antioxidantes, que são capazes de melhorar os sintomas relacionados ao estresse oxidativo de doenças metabólicas, como diabetes.

Quanto a síntese quantitativa, o único achado significativo foi relativo ao aumento da glicemia em jejum pelo grupo que recebeu EFO. Este resultado foi evidenciado principalmente por Stevens et al. (2020), que, embora tenha encontrado valores aumentados da glicemia após 8 semanas de suplementação, tanto as medidas basais quanto de seguimento estavam dentro da normalidade, e o efeito perdeu a significância após correção por teste múltiplo. Dessa forma, o presente autor sugere que outros ensaios sejam realizados e que incluam um desafio de glicose, ou seja, que realizassem algum teste de tolerância a glicose para melhor avaliação e rastreamento da resposta metabólica. Em seu estudo, Pyner et al. (2019) também encontrou um aumento significativo da glicose pós-prandial no grupo que recebeu EFO, mas também estavam dentro da normalidade, e atribuiu este fato ao desenho do estudo, que tinha um “n” muito pequeno, pouco tempo de seguimento e os participantes eram jovens e saudáveis.

4.2 Efeitos do EFO sobre a pressão arterial e perfil lipídico

A hipertensão arterial é uma doença crônica caracterizada pelos níveis elevados da pressão sanguínea (sistólica e diastólica), sendo um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Luisis 2000; Omar 2010). A dislipidemia é uma doença que se caracteriza por alterações nos níveis de lipídios no sangue, sendo os principais o colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), colesterol LDL (LDL-c) e HDL-c, considerados fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardíacas (Wongwarawipat et al. 2017; Omar 2009). A aterosclerose é caracterizada por um processo inflamatório crônico caracterizado pelo acúmulo de lipídios, células e tecido fibroso na camada interna da parede arterial, sendo as dislipidemias e hipertensão arterial fatores de risco de grande importância para a fisiopatologia das DCV (Wongwarawipat et al. 2017; Omar 2009; Lockyer et al. 2012; Luisis 2000).

Nesta revisão foram verificados 2 resultados significantes acerca da pressão arterial, onde Susalit et al. (2011) relata redução na PAS e Lockyer et al. (2016) na PAS e PAD. Este também encontrou desfechos significativos em variáveis do perfil lipídico, com redução do CT, LDL-c e TG. Ambos ensaios foram realizados com adultos pré-hipertensos ou hipertensos achados que corroboram com Cabrera-Vique et al. (2015) e Yaghoobzadeth et al. (2019), onde o primeiro realizou um estudo preliminar com 10 voluntários com as mesmas patologias, avaliando o efeito hipotensor da suplementação de 1600mg de EFO durante 28 dias, onde todos os participantes apresentaram redução significativa na PAS, PAD e CT, além do LDL-c e TG reduzirem com tendência a significância, sugerindo que a pressão arterial reduza pelo aumento do óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador, e que o EFO tem resultados promissores na prevenção e combate dos fatores de risco associados à hipertensão e oxidação do LDL-c, que dão início à aterogênese. Já Yaghoobzadeth et

al. (2019) realizou um ECR para avaliar os efeitos cardiometabólicos e antioxidante do EFO em 60 pacientes hipertensos de meia-idade, dividindo o grupo em tratamento e placebo, por 12 semanas, com desfechos significativos na redução da PAS e CT, inferindo efeitos benéficos sobre biomarcadores de estresse oxidativo e fatores de risco cardiometabólicos nesta população.

Assim como Susalit et al (2011), Elkafrawi et al. (2020) testou a eficácia de um hipertensivo natural (extrato de hibisco + EFO), considerado um tratamento natural e popular no Egito, em comparação a uma medicação hipotensora (Captopril 25mg). Foi realizado um ensaio com 134 adultos com hipertensão grau 1, que foram randomizados para tratamento em 3 grupos: alta dose do extrato, baixa dose e comparativo, durante 8 semanas. O desfecho encontrado foi a redução da pressão arterial em todos os grupos, mas sem diferença significativa entre eles, além disso, o grupo que recebeu baixa dose teve uma redução significativa em TG, resultados que sugerem que o suplemento natural poderia substituir o medicamento comparativo. Também utilizando um extrato combinado (EFO + flavonas cítricas), Sánchez-Marcero et al. (2020) avaliaram o efeito do suplemento na redução de fatores de risco para DCV, acompanhando por 8 semanas 96 adultos saudáveis, que resultou em diminuição significativa de vários parâmetros (PAS, PAD, CT, LDL-c, IL-6 entre outros), concluindo que o extrato exerce efeitos benéficos sobre fatores de risco cardiovascular em pessoas saudáveis.

Em um estudo experimental em humanos, Perrinjaquet-Mocetti et al. (2008) testou a atuação do EFO como antioxidante em um grupo de 40 gêmeos monozigóticos com hipertensão limítrofe, onde cada par foi designado para diferentes grupos, recebendo 500 ou 1000mg de EFO por 8 semanas. Os desfechos significativos foram redução na pressão arterial e do CT, principalmente no grupo que recebeu alta dose,

confirmando a ação anti-hipertensiva e hipolipemiante do EFO. Outro ensaio, selecionado por esta revisão (Filip et al. 2014), apresentou efeitos significativos sobre o perfil lipídico a longo prazo, com baixa dose de EFO em uma população de mulheres pós-menopausa, que resultou em redução considerável em CT, LDL-c e TG, inferindo-se que esses desfechos se deram devido a composição química do extrato, rica em compostos com propriedades bioativas, antioxidantes e biológicas, confirmando a o efeito benéfico do EFO sobre os lipídios do sangue.

4.3 Efeitos do EFO e seus biofenóis sobre marcadores inflamatórios

O endotélio é um tecido altamente especializado, que regula a homeostase vascular (Lusis 2000). Seu processo inflamatório está relacionado fundamentalmente com a capacidade do endotélio secretar citocinas pró-inflamatórias (interleucinas, TNF- α , entre outros), ocasionando a disfunção endotelial e aterosclerose, aumentando o risco cardiovascular (Lusis 2000; Omar 2010). À medida que a doença progride, pode resultar em uma ampla gama de DCV, como isquemia e infarto (Lusis 2000; Golia et al. 2014). Visto isso, as vias terapêuticas para a aterosclerose têm sido exploradas, incluindo o uso de alimentos funcionais e suplementos naturais que possuam propriedades anti-inflamatórias (Golia et al. 2014).

Ahmed et al. (2013) estudou o efeito do EFO na expressão de citocinas inflamatórias em um ensaio com 25 pacientes em quimioterapia para tratamento de câncer e que apresentassem mucosite oral. Foi utilizado um enxaguante bucal com o EFO, administrado por 15 dias após a quimioterapia e comparado a um grupo que recebeu placebo. Como resultado encontrou uma redução significativa na IL-1 β , TNF- α , e da mucosite oral. Nesta revisão, 2 estudos apresentaram desfechos significativos, ambos com populações (adultos pré-hipertensos) e tratamentos semelhantes,

encontrando redução da IL-6, IL-8 e TNF- α (Javadi et al. 2019), e Lockyer et al. 2016 apenas da IL-8, resultados que corroboram com os descritos na literatura.

Estudos *in vitro* também trazem achados importantes sobre o efeito antioxidante do EFO, como Magrone et al. (2017) que, em experimentos com células mononucleares de 25 doadores saudáveis, constatou que o EFO é capaz de modificar a resposta imune *in vitro*, atuando na mediação de moduladores da inflamação, e também exerce efeito protetor cardiovascular devido à liberação de NO, responsável por ativar a vasodilatação. Também Sing et al. (2006) avaliou se uma dieta rica em antioxidantes poderia prevenir efeitos deletérios do metabolismo oxidativo, eliminando radicais livres (RLs) para inibir a oxidação e retardar a aterosclerose. Para tanto, amostras de sangue de 11 voluntários saudáveis foram coletadas para realização dos testes *in vitro*, encontrando que compostos fenólicos da FO inibiram a agregação plaquetária, um dos processos envolvidos na aterosclerose.

Algumas revisões da literatura também relataram evidências acerca do processo inflamatório, como Fernandes et al. (2019), que em uma RS com metanálise, buscou resumir as evidências de ECRs que avaliassem a ingestão regular de AOEV sobre 3 marcadores inflamatórios (PCR, IL-6 e TNF- α) concluindo que o consumo regular de azeite exerce um efeito benéfico sobre a inflamação, reduzindo estes marcadores. Tejada et al. (2016) avaliou o efeito dos polifenóis do azeite como agentes cardioprotetores, encontrando evidências significativas da ação do HTYR (um dos principais biofenóis do azeite e da FO) como antioxidante, anti-inflamatório, antiagregação plaquetária, antiaterogênico em modelos *in vitro* e *in vivo*. Neste contexto, Shamshoum et al. (2017) revisou a ação da OLP na capacidade de modular expressão gênica *in vitro* e em animais, encontrando uma alta atividade positiva do composto sobre diversas proteínas que participam da sinalização e da proliferação de

células cancerígenas e sua apoptose. Todos estes achados evidenciam um potencial efeito positivo dos biofenóis da folha de oliveira sobre a redução de marcadores inflamatórios e aterosclerose, causadores de diversas doenças do sistema circulatório.

5. Limitações da pesquisa

Os estudos incluídos na presente revisão, além de serem em pequeno número, apresentaram uma grande heterogeneidade, visto que as características da população, tamanho amostral, intervenções e desfechos são bastante heterogêneos, dificultando o seu agrupamento e comparação para as análises qualitativa e quantitativa. Alguns estudos não apresentaram todos os dados, outros tinham algumas informações incorretas e/ou ausentes, e quando foi realizado contato com os autores, os mesmos não responderam, ou não tinham as informações solicitadas. Destaca-se que a maioria dos estudos (oito) foi financiado, em parte ou inteiramente, pelas empresas fabricantes das cápsulas do extrato da folha de oliveira, mas todos declararam ausência de conflitos de interesses.

6. Conclusão

Esta revisão sistemática demonstrou um potencial efeito do extrato da folha de oliveira em atenuar processos inflamatórios, melhorar o metabolismo da glicose e o perfil lipídico, além de exercer atividade hipotensora. Estes processos ocorrem possivelmente devido aos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios dos compostos fenólicos encontrados nas folhas de oliveira. No entanto, a literatura atual ainda é

limitada de estudos sobre a temática, necessitando-se de pesquisas com procedimentos metodológicos adequados e homogêneos e que possibilitem uma adequada comparabilidade entre estas. Assim, mais estudos tornam-se necessários para determinar os potenciais efeitos do extrato da folha de oliveira na saúde humana.

7. Conflito de interesses

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses.

8. Financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de financiamento nos setores público, privado ou sem fins lucrativos.

9. Referências Bibliográficas

[1] Abunab H, Dator WL, Hawamdeh S. Effect of olive leaf extract on glucose levels in diabetes-induced rats: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2017;9(10):947-957. doi: 10.1111/1753-0407.12508.

[2] Ahmed KM. The effect of olive leaf extract in decreasing the expression of two pro-inflammatory cytokines in patients receiving chemotherapy for cancer. A randomized clinical trial. *Saudi Dent J*. 2013;25(4):141-7. doi: 10.1016/j.sdentj.2013.09.001.

[3] Araki R, Fujie K, Yuine N, Watabe Y, Nakata Y, Suzuki H, Isoda H, Hashimoto K. Olive leaf tea is beneficial for lipid metabolism in adults with prediabetes: an exploratory randomized controlled trial. *Nutr Res*. 2019; 67:60-66. doi: 10.1016/j.nutres.2019.05.003.

[4] Boss A, Bishop KS, Marlow G, Barnett MP, Ferguson LR. Evidence to Support the Anti-Cancer Effect of Olive Leaf Extract and Future Directions. *Nutrients*. 2016;8(8):513. doi: 10.3390/nu8080513.

- [5] Boss A, Kao CH, Murray PM, Marlow G, Barnett MP, Ferguson LR. Human Intervention Study to Assess the Effects of Supplementation with Olive Leaf Extract on Peripheral Blood Mononuclear Cell Gene Expression. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2019. doi: 10.3390/ijms17122019.
- [6] Briante R, Patumi M, Terenziani S, Bismuto E, Febbraio F, Nucci R. *Olea europaea* L. leaf extract and derivatives: antioxidant properties. *J Agric Food Chem.* 2002;50(17):4934-40. doi: 10.1021/jf025540p.
- [7] Buckland G, Gonzalez CA. The role of olive oil in disease prevention: a focus on the recent epidemiological evidence from cohort studies and dietary intervention trials. *Br J Nutr.* 2015;113 Suppl 2:S94-101. doi: 10.1017/S0007114514003936.
- [8] Čabarkapa A, Živković L, Borozan S, Zlatković-Švenda M, Dekanski D, Jančić I, Radak-Perović M, Bajić V, Spremo-Potparević B. Dry Olive Leaf Extract in Combination with Methotrexate Reduces Cell Damage in Early Rheumatoid Arthritis Patients-A Pilot Study. *Phytother Res.* 2016;30(10):1615-1623. doi: 10.1002/ptr.5662.
- [9] Cabrera-Vique C, Navarro-Alarcón M, Rodríguez CM, Fonollá-Joya J. Efecto hipotensor de un extracto de componentes bioactivos de hojas de olivo: estudio clínico preliminar. *Nutr. Hosp.* 2015;32(1):242-249. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.1.8644>.
- [10] Carnevale R, Silvestri R, Loffredo L, Novo M, Cammisotto V, Castellani V, Bartimoccia S, Nocella C, Violi F. Oleuropein, a component of extra virgin olive oil, lowers postprandial glycaemia in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(7):1566-1574. doi: 10.1111/bcp.13589.
- [11] Casamenti F, Stefani M. Olive polyphenols: new promising agents to combat aging-associated neurodegeneration. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(4):345-358. doi: 10.1080/14737175.2017.1245617.

- [12] Chatterjee A, Harris SB, Leiter LA, et al. Managing cardiometabolic risk in primary care: summary of the 2011 consensus statement. *Can Fam Physician*. 2012;58(4):389-e201. PMID: 22611605; PMCID: PMC3325449.
- [13] de Bock M, Derraik JG, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, Hofman PL, Cutfield WS. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e57622. doi: 10.1371/journal.pone.0057622.
- [14] de Bock M, Thorstensen EB, Derraik JG, Henderson HV, Hofman PL, Cutfield WS. Human absorption and metabolism of oleuropein and hydroxytyrosol ingested as olive (*Olea europaea* L.) leaf extract. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(11):2079-85. doi: 10.1002/mnfr.201200795.
- [15] Elkafrawy N, Younes K, Naguib A, Badr H, Kamal Zewain S, Kamel M, Raoof GFA, M El-Desoky A, Mohamed S. Antihypertensive efficacy and safety of a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* and *Olea europaea* extracts (NW Roselle): A phase-II, randomized, double-blind, captopril-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2020;34(12):3379-3387. doi: 10.1002/ptr.6792.
- [16] Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine*. 2017; 56(1):27-32. doi: 10.1007/s12020-016-1018-2.
- [17] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
- [18] Ferdousi F, Araki R, Hashimoto K, Isoda H. Olive leaf tea may have hematological health benefit over green tea. *Clin Nutr*. 2019;38(6):2952-2955. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.009.

[19] Filip R, Possemiers S, Heyerick A, Pinheiro I, Raszewski G, Davicco MJ, Coxam V. Twelve-month consumption of a polyphenol extract from olive (*Olea europaea*) in a double blind, randomized trial increases serum total osteocalcin levels and improves serum lipid profiles in postmenopausal women with osteopenia. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(1):77-86. doi: 10.1007/s12603-014-0480-x.

[20] Florentin M, Liberopoulos E, Elisaf MS, Tsimihodimos V. No effect of fenugreek, bergamot and olive leaf extract on glucose homeostasis in patients with prediabetes: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2019;4:e162-e166. doi: 10.5114/amsad.2019.86756.

[21] Global Health Estimates. 2020. World Health Organization. Available from <https://www.who.int/data/global-health-estimates>.

[22] Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, Bianchi R, Crisci M, D'Acerno L, Giordano R, Di Palma G, Conte M, Golino P, Russo MG, Calabrò R, Calabrò P. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9):435. doi: 10.1007/s11883-014-0435-z.

[23] Herrero M, Temirzoda TN, Segura-Carretero A, Quirantes R, Plaza M, Ibañez E. New possibilities for the valorization of olive oil by-products. *J Chromatogr*. 2011; 1218: 7511-7520.

[24] Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J*. 2011;343: d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

[25] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

- [26] Higgins JPT and Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statist. Med.* 2002; 21:1539-1558. doi: 10.1002/sim.1186.
- [27] Javadi H, Yaghoobzadeh H, Esfahani Z, Reza Memarzadeh M, Mehdi Mirhashemi S. Effects of Olive Leaf Extract on Metabolic Response, Liver and Kidney Functions and Inflammatory Biomarkers in Hypertensive Patients. *Pak J Biol Sci.* 2019;22(7):342-348. doi: 10.3923/pjbs.2019.342.348.
- [28] Jemai H, El Feki A, Sayadi S. Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. *Journal of Agricultural and Food Chem.* 2009;57(19):8798-804.
- [29] Kaviani M, Sepasi S, Azima S, Emamghoreishi M, Asadi N, Haghpanah S. The effects of olive leaf extract ointment on pain intensity and early maternal complications in primiparous women. *Int J Pharm and Pharmac Sci.* 2017; 9:31-34. doi: 10.22159/ijpps.2017v9i7.15387.
- [30] Kendall M, Batterham M, Obied H, Prenzler PD, Ryan D, Robards K. Zero effect of multiple dosage of olive leaf supplements on urinary biomarkers of oxidative stress in healthy humans. *Nutrition.* 2009;25(3):270-80. doi: 10.1016/j.nut.2008.08.008.
- [31] Kendall M, Batterham M, Callahan DL, Jardine D, Prenzler PD, Robards K, Ryan D. Randomized controlled study of the urinary excretion of biophenols following acute and chronic intake of olive leaf supplements. *Food Chem.* 2012;130(3):651-659. doi: 10.1016/j.foodchem.2011.07.101.
- [32] Kerimi A, Nyambe-Silavwe H, Pyner A, Oladele E, Gauer JS, Stevens Y, Williamson G. Nutritional implications of olives and sugar: attenuation of post-prandial glucose spikes in healthy volunteers by inhibition of sucrose hydrolysis and glucose transport by oleuropein. *Eur J Nutr.* 2019;58(3):1315-1330. doi: 10.1007/s00394-018-1662-9.
- [33] Liberati A, Altman D G, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P C, Ioannidis J P A et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies

that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Br Med J*. 2009;339:b2700. doi:10.1136/bmj.b2700.

[34] Lockyer S, Yaqoob P, Spencer JPE, Rowland I. Olive leaf phenolics and cardiovascular risk reduction: Physiological effects and mechanisms of action. *Nut and Aging*. 2012; 1:125–140. doi: 10.3233/NUA-2012-0011.

[35] Lockyer S, Corona G, Yaqoob P, Spencer JP, Rowland I. Secoiridoids delivered as olive leaf extract induce acute improvements in human vascular function and reduction of an inflammatory cytokine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Nutr*. 2015;114(1):75-83. doi: 10.1017/S0007114515001269.

[36] Lockyer S, Rowland I, Spencer JPE, Yaqoob P, Stonehouse W. Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr*. 2016; 56(4):1421-1432. doi: 10.1007/s00394-016-1188-y.

[37] Magrone T, Spagnoletta A, Salvatore R, Magrone M, Dentamaro F, Russo MA, Difonzo G, Summo C, Caponio F, Jirillo E. Olive Leaf Extracts Act as Modulators of the Human Immune Response. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(1):85-93. doi: 10.2174/1871530317666171116110537.

[38] Omar SH. Cardioprotective and neuroprotective roles of oleuropein in olive. *Saudi Pharm J*. 2010;18(3):111-21. doi: 10.1016/j.jsps.2010.05.005.

[39] Pirkovic A, Zivkovic L, Zlatkovic-Svenda M, Borozan S, Topalović D, Dekanski D, Bruić M, Bajic V, Radak-Perović M, Spremo-Potparevic B. Cytogenetic alterations in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and dry olive leaf extract. *Genetika*. 2020;52: 67-80. doi: 10.2298/GENSR2001067P.

[40] Poudyal H, Campbell F, Brown L. Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in high carbohydrate-, high fat-fed rats. *J Nutr*. 2010;140(5):946-53. doi: 10.3945/jn.109.117812.

- [41] Pyner A, Chan SY, Tumova S, Kerimi A, Williamson G. Indirect Chronic Effects of an Oleuropein-Rich Olive Leaf Extract on Sucrase-Isomaltase In Vitro and In Vivo. *Nutrients*. 2019;11(7):1505. doi: 10.3390/nu11071505.
- [42] Romani A, Ieri F, Urciuoli S, Noce A, Marrone G, Nediani C, Bernini R. Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea europaea* L. *Nutrients*. 2019;11(8):1776. doi: 10.3390/nu11081776.
- [43] Saberi M, Kazemisaleh D, Bolurian V. Effect of Olive Leaf on Mild to Moderate Hypertension Resistant to Normal Treatments. *J Med Plants*. 2008;7(27):52-59. <http://jmp.ir/article-1-434-en.html>.
- [44] Saibandith B, Spencer JPE, Rowland IR, Commane DM. Olive Polyphenols and the Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2017;22(7):1082. doi: 10.3390/molecules22071082.
- [45] Sánchez-Macarro M, Martínez-Rodríguez JP, Bernal-Morell E, Pérez-Piñero S, Victoria-Montesinos D, García-Muñoz AM, et al. Effect of a Combination of Citrus Flavones and Flavanones and Olive Polyphenols for the Reduction of Cardiovascular Disease Risk: An Exploratory Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Healthy Subjects. *Nutrients*. 2020;12(5):1475. doi: 10.3390/nu12051475.
- [46] Shamshoum H, Vlavcheski F, Tsiani E. Anticancer effects of oleuropein. *Biofactors*. 2017; 43(4):517-528. doi: 10.1002/biof.1366.
- [47] Sindi HA. Evidence that supports the antidiabetic, antihypertensive, and antihyperlipidemic effects of olive (*Olea europaea* L.) leaves extract and its active constituents (oleuropein) in human. *J Biochem Tech*. 2019;11(2):41-45. ISSN: 0974-2328.
- [48] Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nut Metab & Cardiovasc Dis*. 2008; 18:127-132. doi:10.1016/j.numecd.2006.09.001.

- [49] Somerville V, Moore R, Braakhuis A. The Effect of Olive Leaf Extract on Upper Respiratory Illness in High School Athletes: A Randomised Control Trial. *Nutrients*. 2019;11(2):358. doi: 10.3390/nu11020358.
- [50] Stevens Y, Winkens B, Jonkers D, Masclee A. The effect of olive leaf extract on cardiovascular health markers: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr*. 2020;60(4):2111-2120. doi: 10.1007/s00394-020-02397-9.
- [51] Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Mocchetti T, Verbruggen M. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril. *Phytomedicine*. 2011; 18(4):251-8. doi: 10.1016/j.phymed.2010.08.016.
- [52] Takeda R, Koike T, Taniguchi I, Tanaka K. Double-blind placebo-controlled trial of hydroxytyrosol of *Olea europaea* on pain in gonarthrosis. *Phytomedicine*. 2013;20(10):861-4. doi: 10.1016/j.phymed.2013.03.021.
- [53] Tejada S, Pinya S, Del Mar Bibiloni M, Tur JA, Pons A, Sureda A. Cardioprotective Effects of the Polyphenol Hydroxytyrosol from Olive Oil. *Curr Drug Targets*. 2017;18(13):1477-1486. doi: 10.2174/1389450117666161005150650.
- [54] Tenore GC, Caruso D, D'Avino M, Buonomo G, Caruso G, Ciampaglia R, Schiano E, Maisto M, Annunziata G, Novellino E. A Pilot Screening of Agro-Food Waste Products as Sources of Nutraceutical Formulations to Improve Simulated Postprandial Glycaemia and Insulinaemia in Healthy Subjects. *Nutrients*. 2020; 12(5):1292. doi: 10.3390/nu12051292.
- [55] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.

- [56] Wainstein J, Ganz T, Boaz M, Bar Dayan Y, Dolev E, Kerem Z, Madar Z. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *J Med Food*. 2012;15(7):605-10. doi: 10.1089/jmf.2011.0243.
- [57] Wainstein J, Ganz T, Boaz M, Bar Dayan Y, Dolev E, Kerem Z, Madar Z. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *Journal of medicinal food*. 2012 Jul 1;15(7):605-10.
- [58] WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health*. 2019;7(10):e1332-e1345. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30318-3.
- [59] Widmer RJ, Freund MA, Flammer AJ, Sexton J, Lennon R, Romani A, Mulinacci N, Vinceri FF, Lerman LO, Lerman A. Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis. *Eur J Nutr*. 2013;52(3):1223-31. doi: 10.1007/s00394-012-0433-2.
- [60] Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S. doi: 10.1093/ajcn/61.6.1402S.
- [61] Wong RH, Garg ML, Wood LG, Howe PR. Antihypertensive potential of combined extracts of olive leaf, green coffee bean and beetroot: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Nutrients*. 2014;6(11):4881-94. doi: 10.3390/nu6114881.
- [62] Wongwarawipat T, Papageorgiou N, Bertias D, Siasos G, Tousoulis D. Olive Oil-related Anti-inflammatory Effects on Atherosclerosis: Potential Clinical Implications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(1):51-62. doi: 10.2174/1871530317666171116103618.
- [63] Yaghoobzadeh H, Mehravar S, Javadi H, Memarzadeh M R, Mirhashemi S M. Determining Cardiometabolic and Antioxidant Effects of Olive Leaf Extract in Patients with Essential Hypertension. *J Inflamm Dis*. 2019; 23(5):372-381. doi: 10.32598/JQUMS.23.5.372.

Figura 1. Fluxograma PRISMA de Seleção dos Estudos

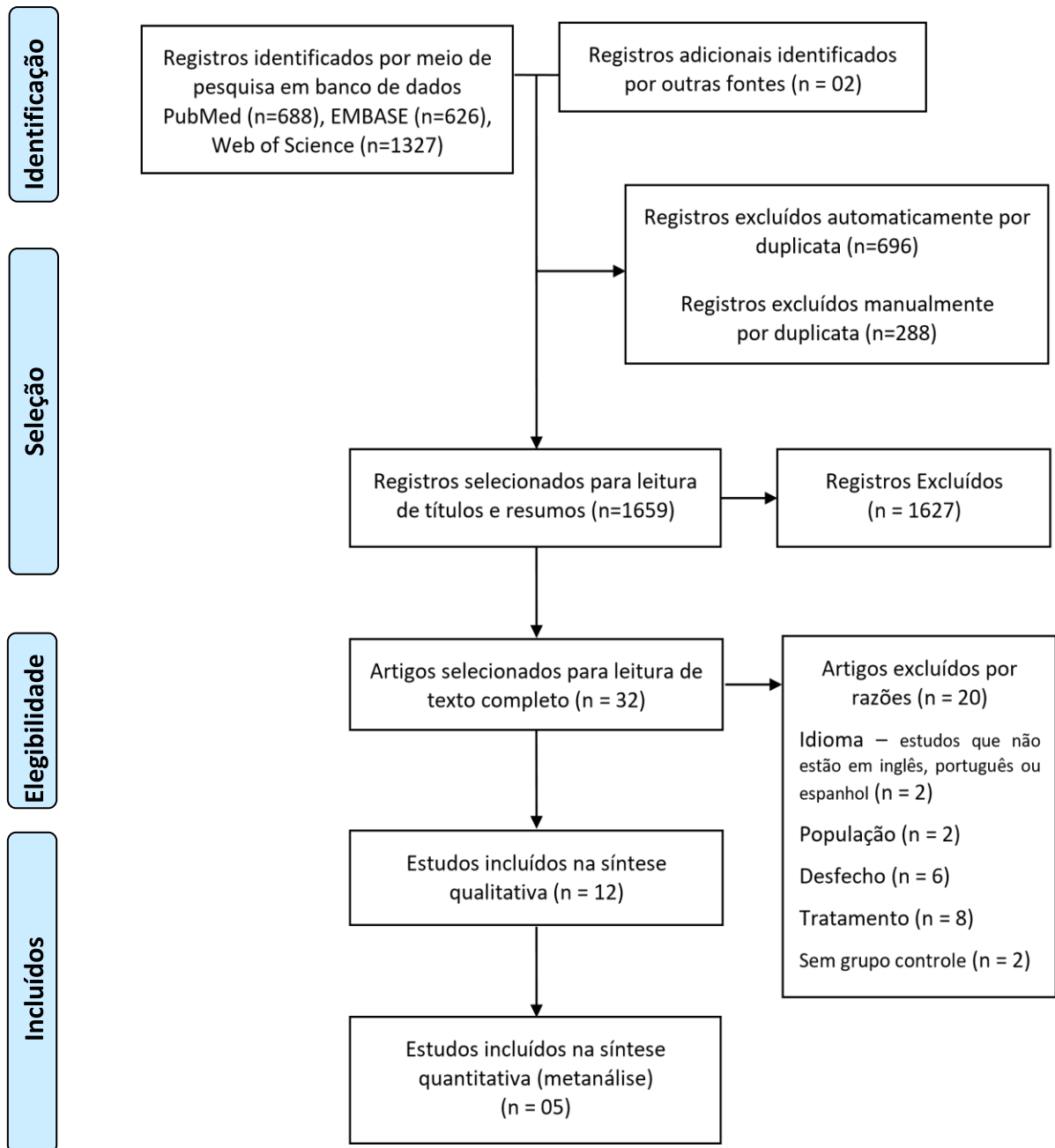


Figura 2. Gráfico do risco de viés. Julgamento dos autores da revisão sobre cada item do risco de viés apresentado em porcentagem, para todos os estudos incluídos.

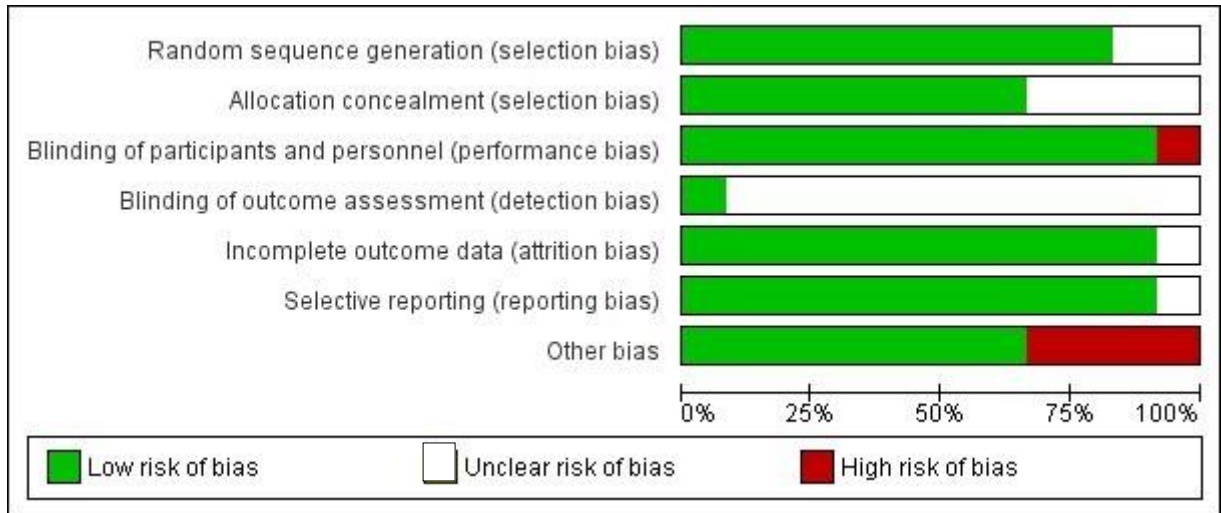


Figura 3. Resumo do risco de viés. Julgamentos dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés para cada item estudo incluído.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bock 2013	+	+	+	+	+	+	+
Filip 2014	+	+	+		+	+	+
Javadi 2019	+		+		+	+	+
Kendall 2009	+		-				-
Kerimi 2018		+	+		+	+	+
Lockyer 2015			+		+	+	+
Lockyer 2016	+	+	+		+	+	-
Pyner 2019	+	+	+		+	+	+
Stevens 2020	+	+	+		+	+	+
Susalit 2011	+		+		+	+	-
Tenore 2020	+	+	+		+	+	+
Wainstein 2012	+	+	+		+	+	-

Figura 4. *Forest plot:* comparação entre estudos com baixa dose de EFO para a variável glicose (mmol/L).

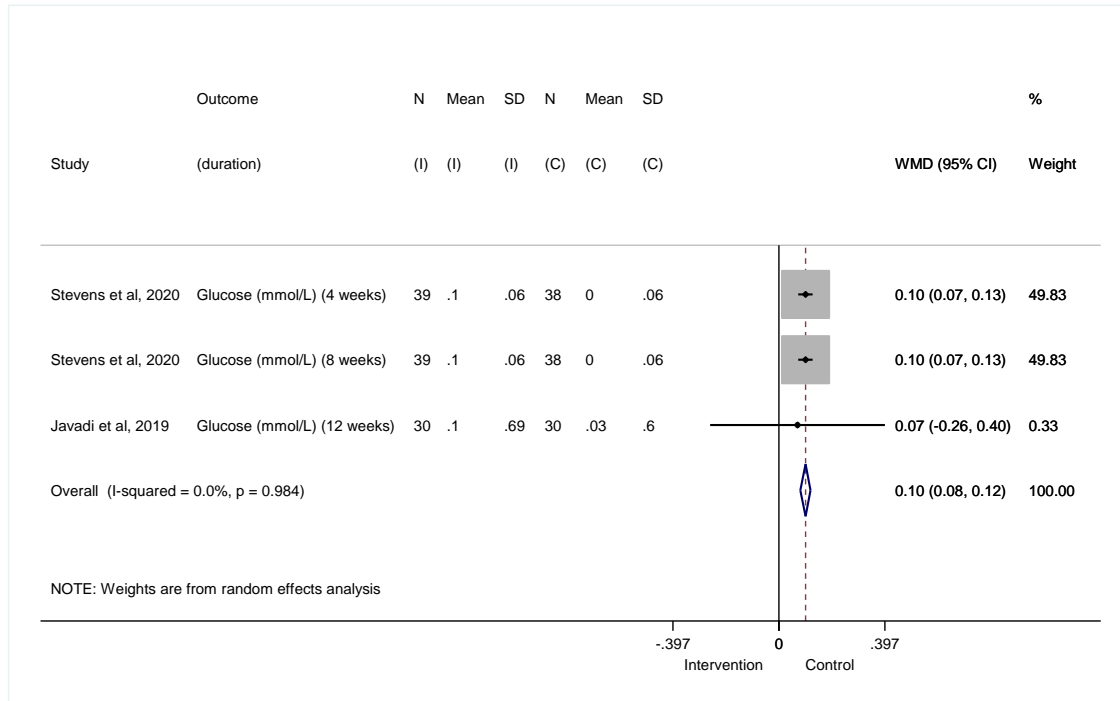


Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Referência	País	Desenho do Estudo	Idade	Mulheres / Homens (%)	Número de Participantes	Condição de Saúde	Tratamento	Controle	Duração	Desfechos Avaliados
Stevens et al. 2020	Holanda	ECR duplo-cego controlado por placebo	56±10	54,5% mulheres 45,5% homens	77 (3 perdas de seguimento)	Adultos saudáveis com IMC entre 25 e 35kg/m ² e colesterol elevado	EFO 250mg 2 cápsulas pela manhã	Placebo 2 cápsulas pela manhã	08 semanas	1. Perfil lipídico 2. Peroxidação lipídica 3. Pressão arterial 4. Metabolismo da glicose 5. Função hepática
Tenore et al. 2020	Itália	ECR duplo-cego controlado por placebo	45.1±15.8	55% mulheres 45% homens	20	Indivíduos com peso e glicemia normais	EFO 400mg 1 cápsula diária	Placebo 1 cápsula diária	02 dias	1. Metabolismo da glicose
Javadi et al. 2019	Irã	ECR duplo-cego controlado por placebo	tratamento 53,8 ± 8 controle 55,6 ± 8,8	tratamento 53,3% mulheres 46,7% homens controle 56,7% mulheres 43,3% homens	60	Pacientes hipertensos	EFO 250mg, uma cápsula 2x ao dia	Placebo 2x ao dia	12 semanas	1. Metabolismo da glicose 2. Função hepática e renal 3. Marcadores inflamatórios
Pyner et al. 2019	Inglaterra	ECR piloto cruzado, duplo-cego, controlado por placebo	20.4±1.29	100% mulheres	11	Mulheres jovens e saudáveis	EFO 250mg, uma cápsula 3x ao dia	Placebo uma cápsula 3x ao dia	01 semana	1. Metabolismo da glicose
Kerimi et al. 2018 (2 ensaios com diferentes doses de EFO)	Inglaterra	ECR cruzado duplo-cego, controlado por placebo	23,4±1,4	54,2% mulheres 45,8% homens	24	Indivíduos saudáveis	EFO 500mg +pão (50g carboidrato) EFO 1000mg +pão (50g carboidrato)	Placebo +50g carboidrato Placebo +50g carboidrato	02 dias 02 dias	1. Metabolismo da glicose 1. Metabolismo da glicose

(continua na próxima página)

Referência	País	Desenho do Estudo	Idade	Mulheres / Homens (%)	Número de Participantes	Condição de Saúde	Tratamento	Controle	Duração	Desfechos Avaliados
Lockyer et al. 2016	Nova Zelândia	ECR cruzado duplo-cego controlado por placebo	45 ±12.7	100% homens	61 (1 perda de seguimento)	Homens pré-hipertensos	EFO 10ml, 2x ao dia	Placebo 10ml, 2x ao dia	06 semanas	1. Pressão arterial 2. Perfil lipídico 3. Marcadores inflamatórios 4. Metabolismo da glicose 5. Função vascular
Lockyer et al. 2015	Inglaterra	ECR duplo-cego controlado por placebo	19-40 anos	50% mulheres 50% homens	18	Indivíduos saudáveis	EFO 4 cápsulas em dose única	Placebo 4 cápsulas em dose única	02 dias	1. Função vascular 2. Marcadores inflamatórios
Filip et al. 2014	Polônia	ECR paralelo duplo-cego	59.5±4.9	100% mulheres	64 (16 perdas de seguimento)	Mulheres pós-menopausa osteopênicas	EFO 250mg dose única + 400mg cálcio	Placebo + 400mg cálcio	12 meses	1. Perfil lipídico 2. Marcadores inflamatórios
Bock et al. 2013	Nova Zelândia	ECR duplo-cego controlado por placebo	46.4 ± 5.5	100% homens	46 (1 perda de seguimento)	Homens com sobrepeso	EFO 400mg 4 cápsulas em dose única	Placebo 4 cápsulas em dose única	12 semanas	1. Metabolismo da glicose 2. Marcadores inflamatórios 3. Perfil lipídico 4. Pressão arterial
Wainstein et al. 2012	Israel	ECR duplo-cego controlado por placebo	61±8	35,5% mulheres 65,5% homens	79	Adultos com diabetes tipo 2 e IMC<40kg/m ²	EFO 500mg 1 cápsula diária	Placebo 1 cápsula diária	14 semanas	1. Metabolismo da glicose
Susalit et al. 2011	Indonésia	ECR paralelo duplo-cego	tratamento 51.5 ± 5.8 controle 49.7 ± 6.8	tratamento 85,4% mulheres 14,6% homens controle 87,6% mulheres 12,4% homens	232 (70 perdas de seguimento)	Adultos com hipertensão estágio-1	EFO 500mg 1 cápsula 2x o dia	Captopril 12.5mg 2x ao dia	Fase de adaptação 04 semanas + 08 semanas tratamento	1. Pressão arterial 2. Perfil lipídico
Kendall et al. 2009	Austrália	ECR prospectivo simples-cego	20.2±3.0	51,1% mulheres 48,9% homens	45 (9 perdas de seguimento)	Indivíduos saudáveis	EFO (1 cápsula ou 5ml) 3x ao dia	Placebo (1 cápsula ou 5mL) 3x ao dia	28 dias	1. Estresse oxidativo

ECR: Ensaio clínico randomizado

EFO: Extrato da folha de oliveira

Tabela 2. Metanálises de comparação para as diferenças de médias entre os grupos intervenção e controle de acordo com diferentes desfechos.

Study	Outcome (duration)	Intervention Group			Control Group			Weight (%)	MD (95% CI)	WMD (95% CI)	P*	I ² (%)	P**
		N	Mean	SD	N	Mean	SD						
LOW DOSE													
Glucose													
Stevens et al, 2020	Glucose (mmol/L) (4 wks)	39	0.1	0.06	38	0.0	0.06	49.83	0.10 (0.07; 0.13)	0.10 (0.08; 0.12)	<0.001	0.0	0.984
Stevens et al, 2020	Glucose (mmol/L) (8 wks)	39	0.1	0.06	38	0.0	0.06	49.83	0.10 (0.07; 0.13)				
Javadi et al, 2019	Glucose (mmol/L) (12 wks)	30	0.1	0.69	30	0.03	0.60	0.33	0.07 (-0.25; 0.39)				
Insulin													
Stevens et al, 2020	Insulin (pmol/L) (4 wks)	39	-10.0	14.1	38	10.0	14.3	35.72	-20.0 (-26.35; -13.66)	-8.28 (-21.06; 4.50)	0.204	88.6	<0.001
Stevens et al, 2020	Insulin (pmol/L) (8 wks)	39	-2.6	14.7	38	5.0	14.9	35.25	-7.60 (-14.21; -0.99)				
Javadi et al, 2019	Insulin (pmol/L) (12 wks)	30	3.3	21.5	30	-0.90	18.1	29.03	4.20 (-5.86; 14.26)				
HIGH DOSE													
SBP													
Susalit et al, 2011	SBP (mm Hg) (8 wks)	72	-11.5	8.6	76	-13.7	7.7	32.60	2.20 (-0.44; 4.84)	1.52 (-0.24; 3.28)	0.091	0.0	0.754
Lockyer et al, 2016	SBP (mm Hg) (6 wks)	22	-1.49	7.6	23	-1.84	7.9	11.04	0.35 (-4.18; 4.88)				
Bock et al, 2013	SBP (mm Hg) (12 wks)	36	-3.7	5.9	36	-4.9	6.1	29.45	1.20 (-1.57; 3.97)				
DBP													
Susalit et al, 2011	DBP (mm Hg) (8 wks)	72	-4.8	5.5	76	-6.4	5.2	34.56	1.60 (-0.13; 3.33)	0.698 (-1.16; 2.56)	0.462	52.0	0.124
Lockyer et al, 2016	DBP (mm Hg) (6 wks)	22	-0.20	5.7	23	2.2	6.3	12.01	-2.40 (-5.90; 1.11)				
Bock et al, 2013	DBP (mm Hg) (12 wks)	36	-3.7	4.1	36	-5.0	4.2	30.31	1.30 (-0.62; 3.22)				
TC													
Susalit et al, 2011	TC (mg/dL) (8 wks)	72	-5.8	22.2	76	0.5	17.4	13.43	-6.30 (-12.75; 0.15)	-1.42 (-5.31; 2.48)	0.475	43.5	0.170
Lockyer et al, 2016	TC (mg/dL) (6 wks)	26	-0.33	0.47	26	-0.01	0.44	64.72	-0.32 (-0.57; -0.07)				
Bock et al, 2013	TC (mg/dL) (12 wks)	36	-9.6	22.0	36	-11.9	23.2	5.87	2.30 (-8.14; 12.74)				
TG													
Susalit et al, 2011	TG (mg/dL) (8 wks)	72	-11.9	46.2	76	-1.3	43.3	11.56	-10.60 (-25.05; 3.85)	-2.79 (-11.62; 6.05)	0.537	49.9	0.158
Lockyer et al, 2016	TG (mg/dL) (6 wks)	26	-0.18	0.46	26	0.004	0.51	71.02	-0.18 (-0.45; 0.08)				
LDL-C													
Susalit et al, 2011	LDL-C (mg/dL) (8 wks)	72	-3.9	19.4	76	2.1	14.2	19.06	-6.00 (-11.50; -0.50)	-1.63 (-5.50; 2.25)	0.410	53.7	0.116
Lockyer et al, 2016	LDL-C (mg/dL) (6 wks)	26	-0.20	0.41	26	-0.01	0.37	52.47	-0.19 (-0.40; 0.02)				
Bock et al, 2013	LDL-C (mg/dL) (12 wks)	36	4.6	19.3	36	3.9	19.3	9.36	0.70 (-8.22; 9.62)				
HDL-C													
Susalit et al, 2011	HDL-C (mg/dL) (8 wks)	72	0.1	5.7	76	-0.9	5.4	0.09	1.00 (-0.79; 2.79)	-0.02 (-0.81; 0.78)	0.964	28.1	0.249
Lockyer et al, 2016	HDL-C (mg/dL) (6 wks)	26	-0.05	0.18	26	-0.007	0.17	31.53	-0.04 (-0.14; 0.05)				
Bock et al, 2013	HDL-C (mg/dL) (12 wks)	36	-0.4	5.4	36	1.2	5.4	68.27	-1.59 (-4.09; 0.91)				

N, number of individuals; SD, Standard Deviation; Weight, Weight of the Study in the Pooled Random Effects Analysis; MD, Mean Difference; 95% CI, 95% Confidential Interval; WMD, Weighted Mean Difference; I², I-squared (variation in WMD attributable to heterogeneity); *P-value for association (WMD meta-analysis); **P-value for heterogeneity (I²); SBP, Systolic Blood Pressure; DBP, Diastolic Blood Pressure; TC, Total Cholesterol; TG, Triglycerides; wks, weeks.

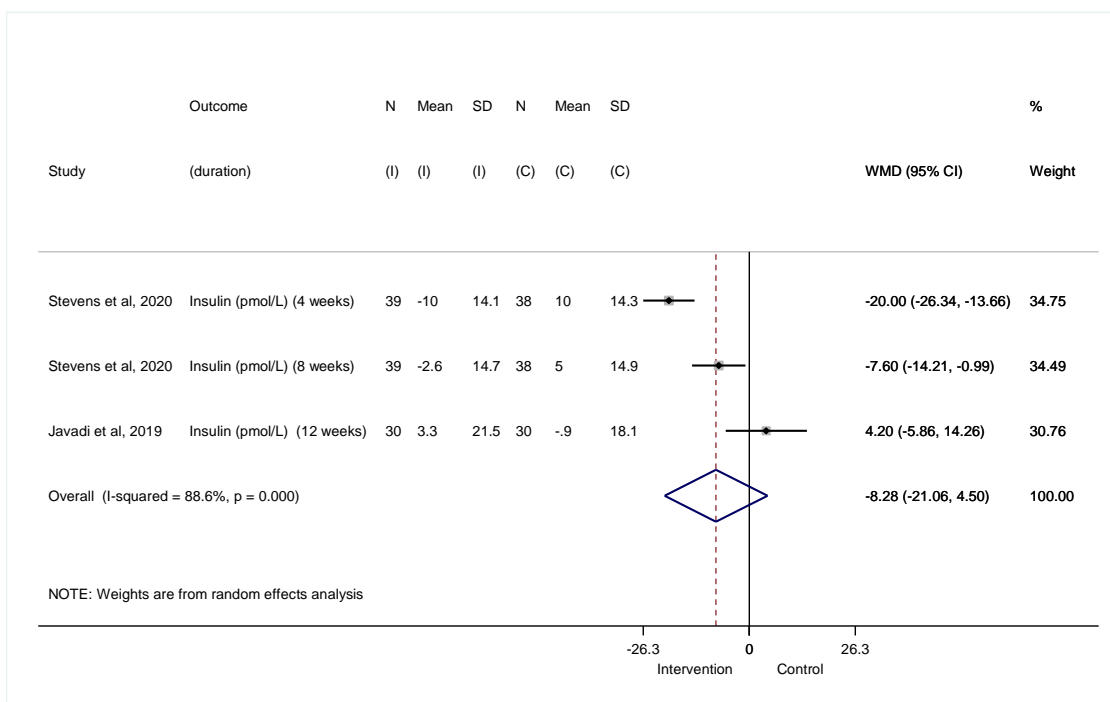
MATERIAIS SUPLEMENTARES

Classificação de risco de viés para os ensaios clínicos randomizados (n = 12).

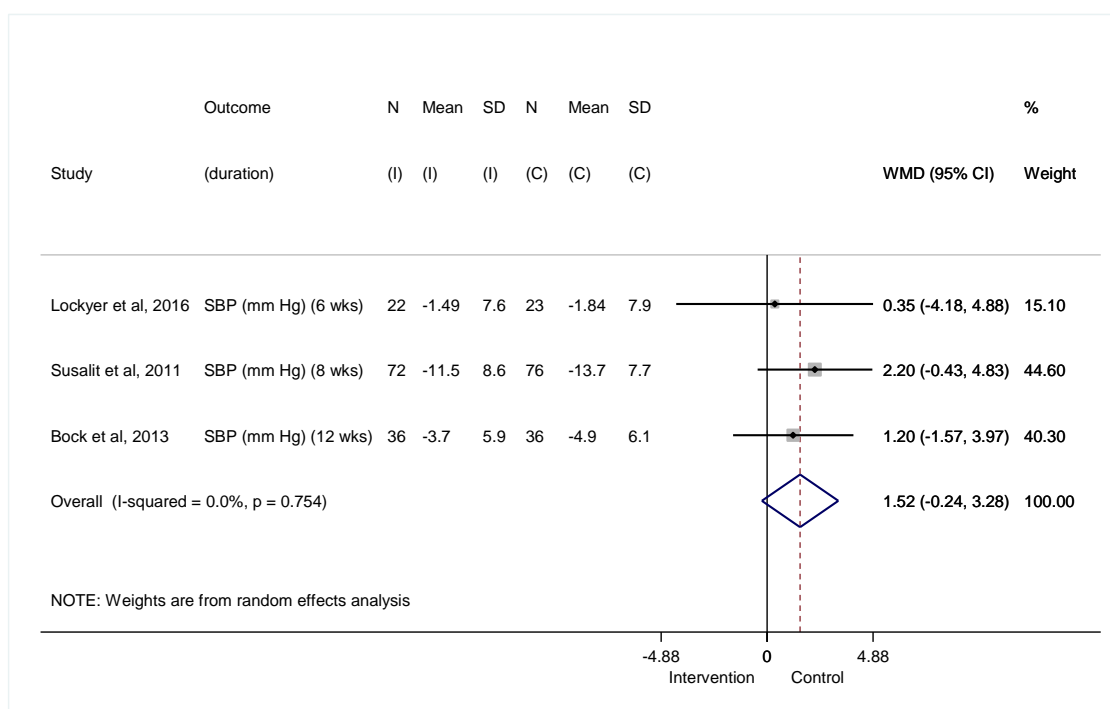
First author. Year	Random sequence generation (a)	Allocation concealment (b)	Similarity of baseline outcomes (c)	Similarity of baseline characteristics (d)	Blinding of participants and personnel (e)	Blinding of outcome assessment (f)	Independence of intervention effect from confounding bias (g)	Valid / reliable outcome measurement (h)	Incomplete outcome data (i)	Selective reporting (j)	Other risk-of-bias (k)	Overall risk-of-bias (l)
Stevens et al. 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Tenore et al. 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Pyner et al. 2019	Low	Low	High	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Javadi et al. 2019	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Kerimi et al. 2018	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	High	Low	Low	Low	Low	Low
Lockyer et al. 2016	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	High	Low	Low	Low	High	Low
Lockyer, et al. 2015	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Filip et al. 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Bock et al. 2013	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Wainstein et al 2012	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	High	Low	Low	Low	High	Low
Susalit et al. 2011	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	High	Low	Low	Low	High	Low
Kendall et al. 2009	Low	Unclear	Low	High	High	Unclear	High	Low	Unclear	High	High	High

- (a) Random sequence generation. Was the allocation sequence adequately generated?
- (b) Allocation concealment. Was the allocation sequence adequately concealed from the participants and the researcher?
- (c) Similarity of baseline outcomes. Were baseline measurements taken and results compared across groups to ensure comparability?
- (d) Similarity of baseline characteristics. Were participant demographics compared across groups to ensure comparability?
- (e) Blinding of participants and personnel. Were participants and personnel blinded from knowledge of intervention/ control group status?
- (f) Blinding of outcome assessment. Were outcome assessors blinded from knowledge of which intervention a participant received?
- (g) Independence of intervention effect from confounding bias. Are there any concerns that confounders have not been appropriately identified and accounted for?
- (h) Valid/reliable outcome measurement. Were outcome measurement instruments valid and reliable?
- (i) Incomplete outcome data. Were losses to follow-up (attrition) and exclusions from analysis reported and comparable in both groups?
- (j) Selective reporting. Did the authors report all intended outcomes?
- (k) Other risk-of-bias. Was the study free of other problems that could put it at a high risk of bias? (e.g. study funded by industry with concerns about sponsor involvement, inadequate control of hierarchical data structure, or possible contamination/exposure of control group to the intervention).
- (l) Overall risk-of-bias for each outcome (within-study summary assessment).

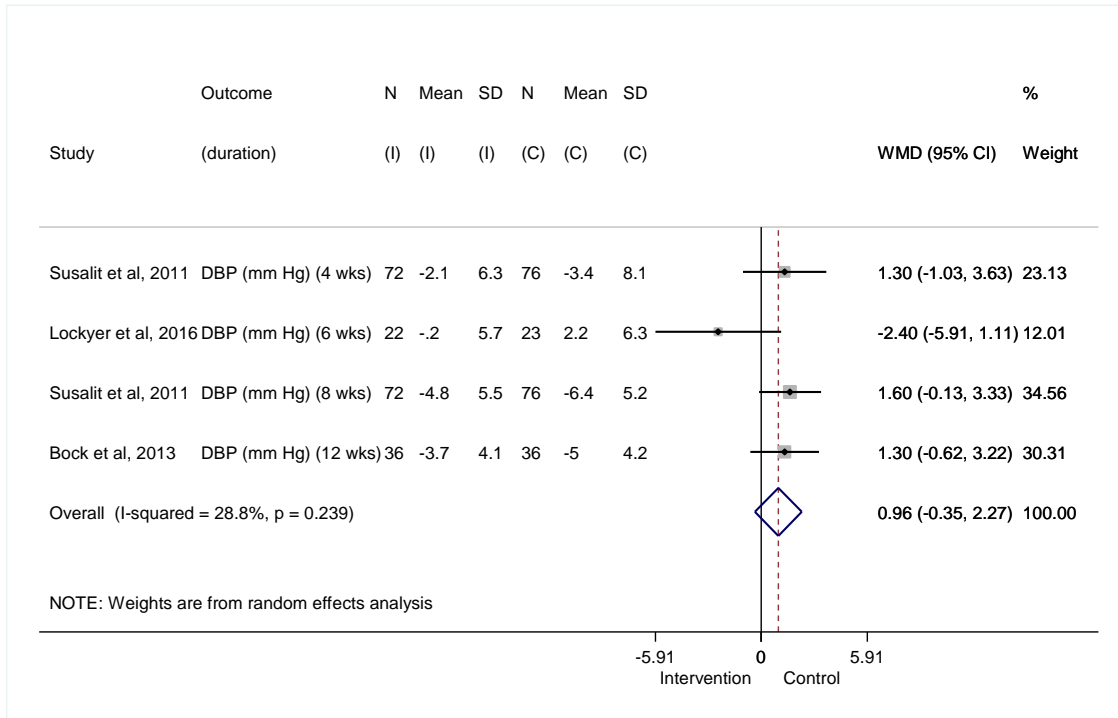
Forest plot: comparação entre os estudos com baixa dose de EFO para a variável insulina (pmol/L).



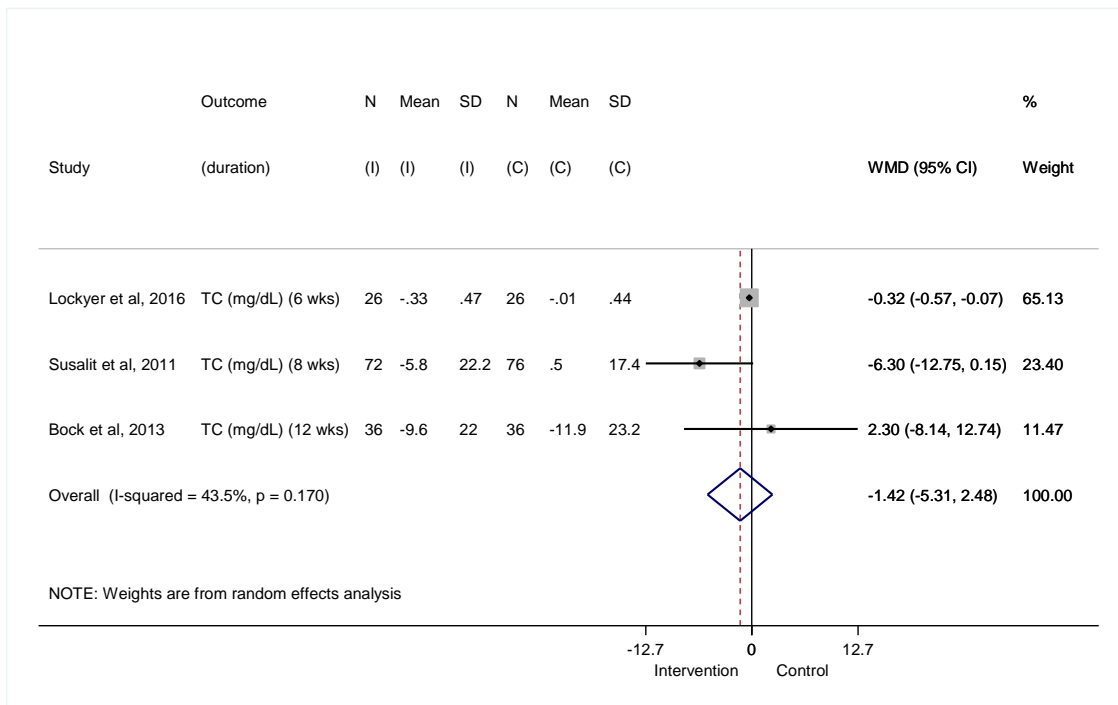
Forest plot: comparação entre os estudos com alta dose de EFO para a variável pressão arterial sistólica (mm/Hg).



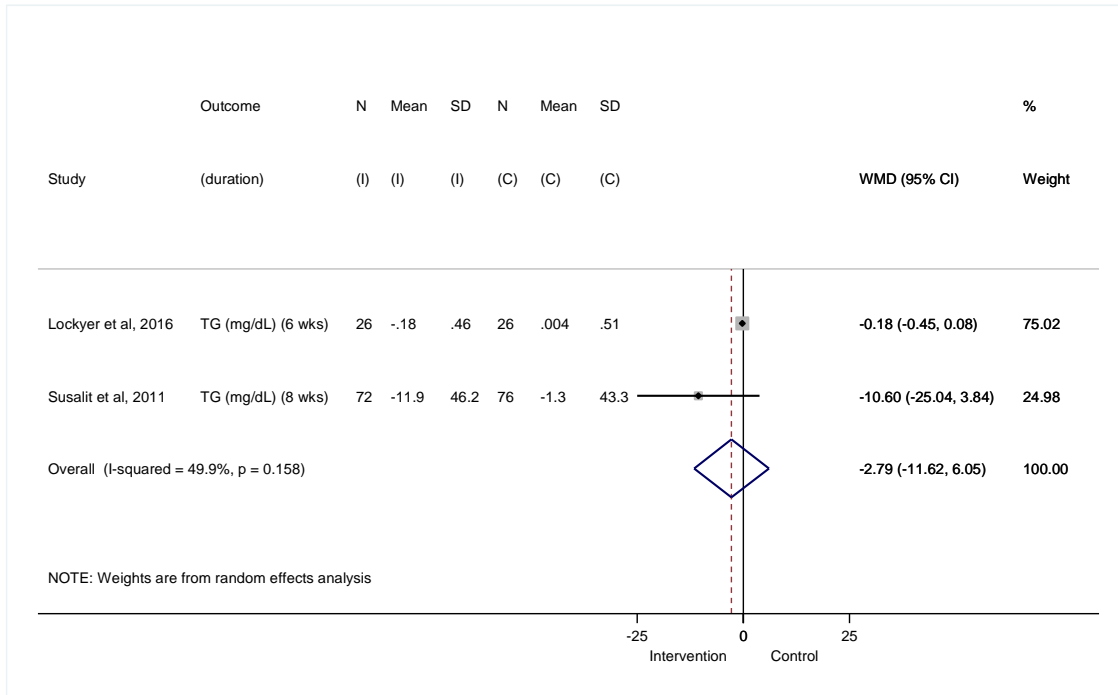
Forest plot: comparação entre os estudos com alta dose de EFO para a variável pressão arterial diastólica (mm/Hg).



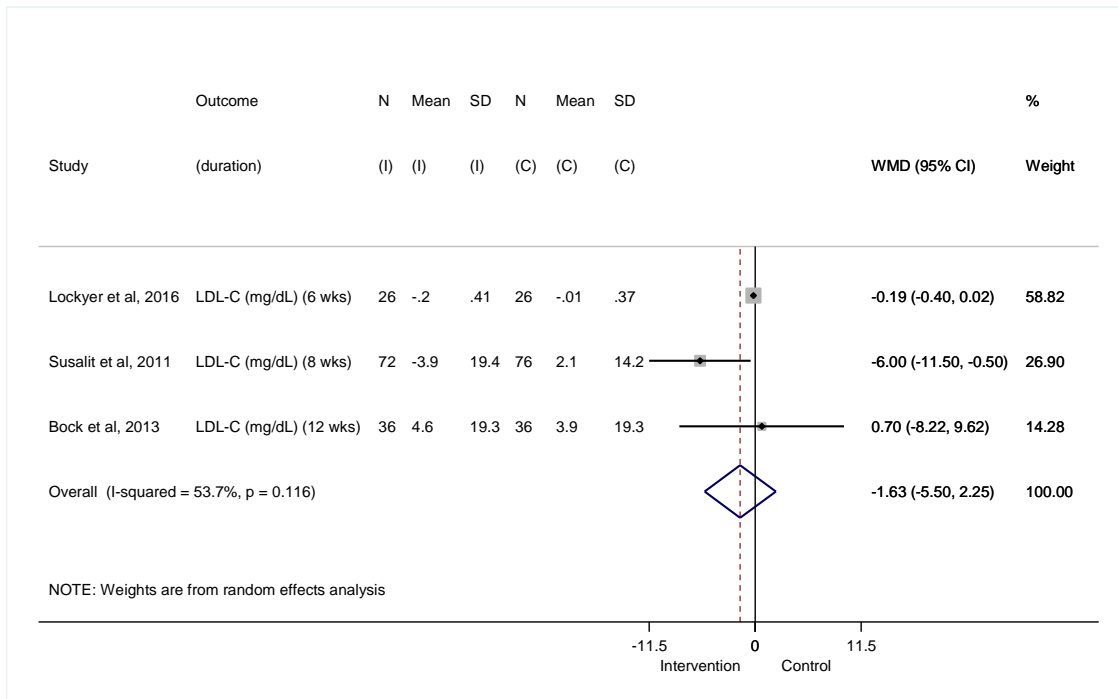
Forest plot: comparação entre os estudos com alta dose de EFO para a variável colesterol total (mg/dL).



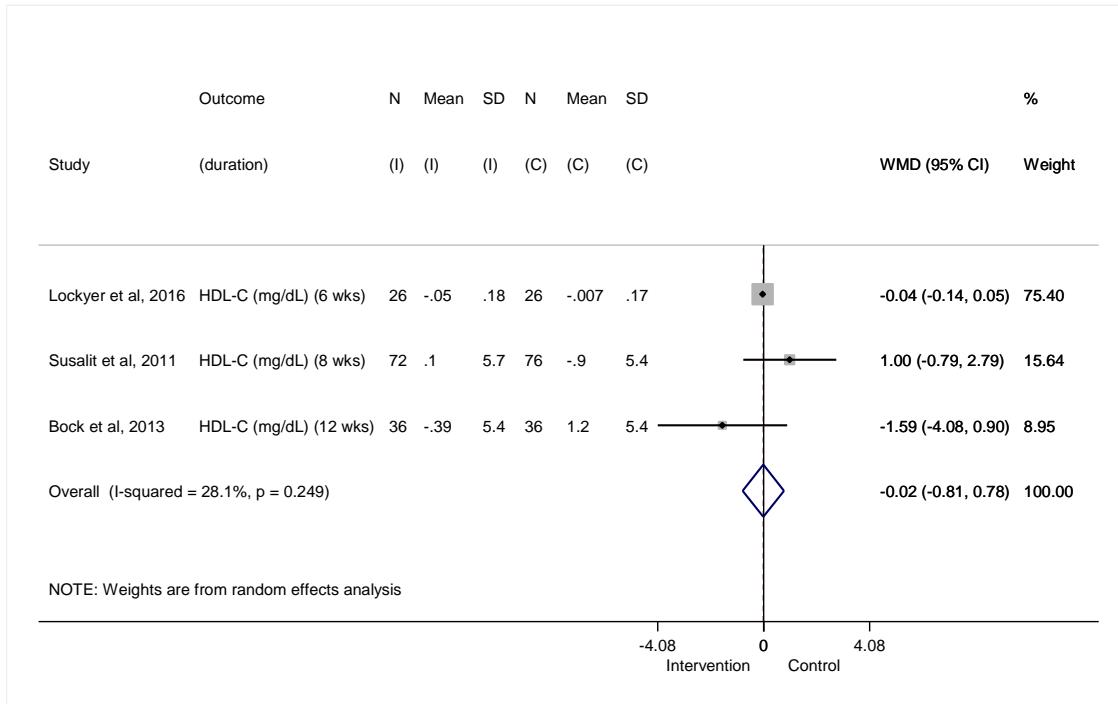
Forest plot: comparação entre os estudos com alta dose de EFO para a variável triglicerídeos (mg/dL).



Forest plot: comparação entre os estudos com alta dose de EFO para a variável LDL-c (mg/dL).



Forest plot: comparação entre os estudos com alta dose de EFO para a variável HDL-c (mg/dL).



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas com a folha de oliveira e seu extrato ainda são recentes, a literatura atual é limitada em número, principalmente se tratando de estudos com humanos, como no caso desta dissertação, que avaliou ensaios clínicos randomizados. Em razão disso, além de serem poucos, também apresentam uma grande variação entre eles, no que diz respeito às características da população, tamanho amostral, intervenções e desfechos são bastante heterogêneos, o que dificultou o agrupamento e comparação para as análises qualitativa e quantitativa, necessitando de aprimoramento da metodologia empregada para realização de futuros ensaios clínicos.

O acesso à informação das pesquisas também foi difícil, pois ocorreram dúvidas quanto a dados e informações de alguns estudos, e quando tentamos contato com os autores via e-mail, os mesmos não responderam, ou não tinham as informações para enviar. Outra questão recorrente é o financiamento das pesquisas pelas empresas fabricantes das cápsulas do extrato da folha de oliveira, o que ocorreu na maioria dos ensaios, e é mais um fator que demonstra a contemporaneidade dessa linha de pesquisa, pois ainda não há uma produção em larga escala deste suplemento, assim como sua existência e possíveis ações benéficas à saúde não são de conhecimento popular. Outro fato interessante é, por ser ainda pouco pesquisado, como comentado anteriormente, os autores e grupos de pesquisa se repetem em vários estudos.

Além do uso suplementar do extrato em cápsulas/líquido, ele aparenta ter uso viável e benéfico também na indústria de alimentos, podendo ser usado como antioxidante/conservante natural, aumentando o tempo de prateleira e qualidade de produtos e também aplicado em alimentos para seu enriquecimento com compostos bioativos, e ainda na indústria farmacêutica e cosmética. O extrato da folha de oliveira parece ter diversas possibilidades de aplicação, assim como proporcionar possíveis efeitos positivos na saúde humana, mas são necessárias mais pesquisas sobre o tema para elucidar os mecanismos de ação dos compostos, as diferenças na quantidade de biofenóis entre os distintos cultivares de oliveiras e características edafoclimáticas do local e assim, estabelecer doses seguras de consumo e tratamento.