



O CONSUMO DE CASTANHAS PODE REDUZIR O RISCO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS E DOENÇAS CRÔNICAS

Izabela Maria Montezano de Carvalho¹; José Humberto de Queiroz^{2*}
Larissa Froede Brito¹; Renata Celi Lopes Toledo¹; Agostinho Lopes de Souza³;

1. Doutoranda em Bioquímica Agrícola, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Brasil
2. Professor do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Viçosa (jqueiroz@ufv.br)
3. Professor do Departamento de Engenharia Florestal, Universidade Federal de Viçosa

Recebido em: 06/10/2012 – Aprovado em: 15/11/2012 – Publicado em: 30/11/2012

RESUMO

A importância da alimentação é inquestionável na manutenção do bom estado de saúde e na redução do risco das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que muitas vezes resultam de processos inflamatórios crônicos. Estudos epidemiológicos mostram que o aumento no consumo de alimentos ricos em vitaminas, minerais, fibras e pobres em gorduras saturadas, gorduras *trans*, açúcares simples e sódio influencia positivamente a saúde. Além desses nutrientes, uma nova classe de substâncias presente nos alimentos vem se destacando pelos seus efeitos benéficos sobre a saúde: os compostos bioativos, presentes principalmente em alimentos de origem vegetal. Nesse contexto, o presente trabalho destaca as castanhas, alimentos ricos em macronutrientes como lipídios e proteínas, e importantes fontes de compostos bioativos, como substâncias antioxidantes e anti-inflamatórias. Vale destacar em relação às castanhas a biodisponibilidade de seus compostos bioativos. Estudos confirmam que seu efeito benéfico é mais pronunciado quando elas são ingeridas integralmente do que quando seus compostos são administrados isoladamente. Esta revisão abordou alguns mecanismos envolvidos no processo inflamatório, sua relação com as DCNT e possíveis interações entre o consumo de castanhas e a modulação dos processos inflamatórios pelos seus compostos bioativos.

PALAVRAS-CHAVE: inflamação, castanhas, compostos bioativos.

NUTS CONSUMPTION CAN REDUCE THE RISK OF INFLAMMATORY PROCESSES AND CHRONIC DISEASES

ABSTRACT

The importance of food is unquestionable in maintaining of good health and reducing the risk of non transmissible chronic diseases (NTCD), which often result from chronic inflammation. Epidemiological studies show that increased consumption of

foods rich in vitamins, minerals, fiber and low in saturated fats, *trans* fats, simple sugars and sodium influences health positively. In addition to these nutrients, a new class of substances present in foods has been highlighted for its beneficial effects on health: the bioactive compounds, mainly present in foods of plant origin. In this context, this work highlights the nuts, foods rich in nutrients such as lipids and proteins, and important sources of bioactive compounds such as antioxidants and anti-inflammatory. It is worth noting in relation to nuts the bioavailability of its bioactive compounds. Studies confirm that its beneficial effect is more pronounced when they are ingested integrally than when compounds are administered alone. This revision addressed some mechanisms involved in the inflammatory process, its relationship with the NTCD and possible interactions between the consumption of nuts and modulating inflammatory processes for their bioactive compounds.

KEYWORDS: inflammation, nuts, bioactive compounds.

INTRODUÇÃO

Alguns hábitos de vida da população ocidental moderna, como o consumo de alimentos industrializados, sedentarismo, estresse e baixo consumo de vegetais, podem favorecer alterações metabólicas envolvidas na gênese das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Entre as DCNT estão as doenças cardiovasculares, a obesidade, as dislipidemias, o diabetes, a síndrome metabólica e alguns tipos de câncer (BAKKER *et al.*, 2010).

O processo inflamatório é um conjunto de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas do organismo em resposta a estímulos exógenos. A inflamação aguda ocorre imediatamente após o estímulo e caracteriza-se por aumento no fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular, recrutamento de leucócitos no local da lesão e início da liberação dos mediadores inflamatórios. Caso o estímulo à inflamação seja continuado, desenvolve-se o que se chama de inflamação crônica, caracterizada por resposta imune celular e resposta humoral específica, sendo muitas vezes um processo assintomático que se inicia de maneira silenciosa (KUMAR *et al.*, 2004; BULLÓ *et al.*, 2007).

A resposta inflamatória promove, por um lado, o aumento da síntese de moléculas com ação pro-inflamatória, como a interleucina 6 (IL-6), a interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 18 (IL-18), fator de necrose tumoral α (TNF- α), proteína C reativa (PCR) e moléculas de adesão solúveis, e por outro, promove a redução de substâncias com propriedades anti-inflamatórias, como a interleucina 10 (IL-10) e a adiponectina (BASTOS *et al.*, 2009; VOLP *et al.*, 2008).

Sabe-se que o aumento das concentrações plasmáticas de IL-6 e PCR está associado à ocorrência de resistência insulínica, diabetes *mellitus* tipo 2 e a desordens cardiovasculares (LOPES, 2007). O TNF- α está envolvido na gênese da resistência insulínica e diabetes, uma vez que esta molécula inibe a fosforilação dos receptores insulínicos, impedindo assim a captação da glicose pela célula. Níveis séricos aumentados de TNF- α foram observados em indivíduos obesos (HIVERT *et al.*, 2010). A IL-1 β pode estimular a produção de IL-6 em células musculares lisas e está positivamente relacionada à progressão de doenças cardiovasculares, enquanto a IL-18 pode induzir à secreção de IL-6, TNF- α , IL-1 β e das moléculas de

adesão endotelial ICAM-1 (molécula de adesão intracelular 1) e VCAM-1 (molécula de adesão vascular 1), moléculas envolvidas diretamente na gênese e progressão de DCNTs (FRANCISCO *et al.*, 2006). Em relação as citocinas anti-inflamatórias, o seu mecanismo de ação parece estar associado à inibição de algumas moléculas pró-inflamatórias e ativação de outras anti-inflamatórias (CHOI *et al.*, 2007).

As estratégias adotadas com o objetivo de reduzir o risco das DCNT englobam, entre outras, condutas dietéticas como a redução da ingestão de açúcares, colesterol e gorduras saturadas e *trans*, juntamente com o aumento do consumo de alimentos fontes de fibras e componentes bioativos, como antioxidantes e fitoesteróis, que estão relacionadas à redução na prevalência de DCNT (SANTOS *et al.*, 2006). Entre os alimentos cujo consumo tem sido associado à redução de marcadores inflamatórios, o presente trabalho irá destacar as castanhas.

MARCADORES MOLECULARES ASSOCIADOS A PROCESSOS INFLAMATÓRIOS

O processo inflamatório que dá origem às doenças crônicas é caracterizado por uma inflamação constante e de baixo grau, na qual a produção de moléculas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias não está em equilíbrio. Nesse contexto, estas moléculas podem atuar como marcadores do *status* inflamatório do organismo (BAKKER *et al.*, 2010; FRANCISCO *et al.*, 2006).

Considerando a estreita relação destas moléculas com as DCNT, algumas delas serão destacadas quanto aos possíveis mecanismos de ação nestas enfermidades.

Proteína C reativa (PCR)

A proteína C reativa (PCR) é uma molécula característica de processos inflamatórios agudos, como resposta a infecções, sendo pequenas alterações detectadas em situações de inflamação crônica. Sua síntese ocorre principalmente no fígado, e sua produção é regulada predominantemente pela interleucina 6 (IL-6) e pelo fator de necrose tumoral α (TNF- α). Além da resposta as infecções, suas concentrações também podem aumentar discretamente em resposta a estímulos como tabagismo, infecções crônicas, avanço da idade, obesidade, dislipidemias e diabetes (FRANCISCO *et al.*, 2006; PACKER & SIES, 2008).

Os mecanismos sugeridos pelos quais a PCR está relacionada à gênese de DCNT envolvem: 1) inibição da enzima óxido-nítrico sintase endotelial nas células endoteliais e desestabilização do mRNA desta enzima levando à diminuição da liberação de óxido nítrico (NO); 2) indução da expressão de moléculas de adesão vascular (VCAM-1) e moléculas de adesão intracelular (ICAM-1) pelas células endoteliais; 3) indução de captação de colesterol pelos macrófagos; 4) estímulo aos monócitos à produção de IL-6 e TNF- α por meio da regulação do fator de transcrição nuclear *kappa* B (NF- κ B) (TAYLOR *et al.*, 2005; FRANCISCO *et al.*, 2006).

Para verificar a associação entre níveis plasmáticos de PCR e risco de ocorrência de doença cardiovascular periférica, RIDKER & colaboradores (2001) realizaram um estudo com 280 homens saudáveis entre 40 e 84 anos, durante nove anos. Além da PCR, foram mensurados níveis plasmáticos de LDL colesterol, HDL colesterol, triacilgliceróis, apolipoproteína A, apolipoproteína B-100, homocisteína e

fibrinogênio. Entre os parâmetros não lipídicos, a PCR apresentou a melhor correlação com o desenvolvimento da doença cardiovascular periférica.

JUNQUEIRA *et al.*, (2009) avaliaram as concentrações séricas de PCR em homens e mulheres adultos portadores de síndrome metabólica e sugeriram uma forte relação entre concentrações séricas de PCR e acúmulo de gordura visceral.

Em estudo realizado com 245 crianças e adolescentes, entre dois e 19 anos, portadores de obesidade e sobrepeso, e eutróficas, BRASIL *et al.*, (2007) verificaram uma relação positiva entre concentrações séricas elevadas de PCR e aumento do índice de massa corpórea (IMC).

Apesar de apresentar uma grande eficácia em predizer risco para futuras doenças, a PCR deve ser avaliada com cuidado, uma vez que suas concentrações séricas podem elevar-se transitoriamente por alguns dias após períodos de infecção ou traumas (FRANCISCO *et al.*, 2006).

Interleucina 6 (IL-6)

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pleiotrópica com uma ampla variedade de efeitos imunológicos relacionados à inflamação e injúria tecidual. Produzida e secretada por células endoteliais, células musculares lisas, monócitos e macrófagos, esta citocina pode contribuir para o desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares devido ao seu efeito parácrino, autócrino e endócrino. Os adipócitos também secretam IL-6, sendo responsáveis por cerca de 30% da secreção desta molécula, que ocorrem principalmente no tecido adiposo visceral (VOLP *et al.*, 2008). Esta citocina é mediadora central da resposta inflamatória de fase aguda e a principal citocina pró-coagulante, pois determina a produção e a elevação das concentrações plasmáticas de outras moléculas pró-inflamatórias, em especial a PCR (HERMSDORFF & MONTEIRO; 2004).

RAUCHHAUS *et al.*, (2000) avaliaram a relação entre concentrações séricas de IL-6 e a mortalidade em portadores de insuficiência cardíaca crônica. O estudo acompanhou 152 indivíduos de ambos os sexos por um período de seis anos e concluiu que valores séricos aumentados de IL-6 estão diretamente associados à ocorrência de mortalidade, sugerindo que este parâmetro seja considerado no prognóstico desta condição cardiovascular.

Um estudo com pessoas saudáveis demonstrou que a IL-6 se correlaciona com todos os componentes da síndrome metabólica (SM): hiperglicemia, aumento da circunferência da cintura, hipertrigliceridemia, baixas concentrações séricas de HDL-colesterol, alterações na pressão sistólica/diastólica. Neste estudo, quanto mais componentes da SM os indivíduos apresentaram, maiores eram as concentrações de IL-6 sérica (HUNG *et al.*, 2005).

Interleucinas 1 (IL-1)

A família de interleucinas 1 (IL-1) compreende diferentes citocinas pró-inflamatórias que estão intimamente relacionadas às doenças crônicas não transmissíveis. São produzidas por células endoteliais, células musculares lisas, plaquetas ativadas, monócitos e macrófagos. Entre estas citocinas, a interleucina 1 β (IL-1 β) se destaca pois possui um amplo espectro de ação, uma vez que promove a ativação de NF- κ B, fator de transcrição envolvido em vários eventos inflamatórios. Além da ação sobre NF- κ B, IL-1 β estimula a produção de IL-6 por células

musculares lisas e aumenta a expressão de fator derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF), moléculas associadas à progressão do processo inflamatório nas doenças cardiovasculares (FRANCISCO *et al.*, 2006; LOPES, 2007).

Um estudo realizado com 150 voluntários, incluindo homens e mulheres, revelou uma correlação direta entre a elevação da concentração plasmática de IL-1 β e os aumentos de peso e percentual de gordura corporal. Além disso, os autores testaram a hipótese de ocorrência de polimorfismos no gene que codifica um antagonista de receptor de IL-1, o IL-1Ra. Este antagonista é considerado uma molécula anti-inflamatória e reguladora endógena da inflamação, uma vez que compete pelos mesmos receptores de superfície celular de IL-1. De cinco alelos analisados, observou-se que a frequência do alelo 2 (A2) foi significativamente maior nos indivíduos obesos e nos pré-obesos, em relação ao grupo de peso normal, sugerindo que o A2 deste gene pode ser um importante marcador de risco genético para a ocorrência de doenças crônicas relacionadas à inflamação e obesidade (DI RENZO *et al.*, 2007).

Em outro trabalho mais recente, AHONEN & colaboradores (2010) verificaram que há correlação entre concentrações séricas aumentadas de IL-1 β e a presença de síndrome metabólica.

Outro importante membro da família das IL-1 é a interleucina 18 (IL-18). Produzida por macrófagos, esta citocina pró-inflamatória está envolvida principalmente na gênese de doenças cardiovasculares. Em células endoteliais e células musculares lisas, IL-18 induz à secreção de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α , além das moléculas de adesão endotelial ICAM-1 e VCAM-1 (VOLP *et al.*, 2005). Além disso, a IL-18 pode atuar diretamente na progressão da doença cardiovascular por meio de recrutamento de células T e indução da expressão de metaloproteinases na placa de ateroma. Assim, a IL-18 pode ser considerada como um importante marcador para o risco de ocorrência de doenças cardiovasculares (HUNG *et al.*, 2005; FRANCISCO *et al.*, 2006).

HUNG *et al.*, (2005) avaliaram 960 voluntários sem história clínica pregressa de diabetes e verificaram que elevadas concentrações séricas de IL-18 podem atuar como forte preditora para a ocorrência de síndrome metabólica nestes indivíduos, uma vez que esta citocina se correlacionou diretamente com IMC, circunferência de cintura, trigliceridemia, pressão sanguínea sistólica e diastólica, glicemia de jejum, insulinemia, PCR sérica e IL-6 sérica, e inversamente com o HDL colesterol.

Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

O fator de necrose tumoral- α (TNF- α) é uma citocina multifuncional com atividades biológicas pleiotrópicas. Desempenha um papel importante na cascata de citocinas inflamatórias, como fator estimulador da síntese de IL-6 e IL-1. Secretado por macrófagos, células endoteliais e musculares lisas, adipócitos e células do músculo esquelético, o TNF- α possui ação autócrina, parácrina e endócrina. Particularmente nos adipócitos, esta citocina age inibindo a lipogênese via inibição da expressão das enzimas lipase lipoprotéica (LLP) e da acetil coenzima A sintetase, cumprindo importante papel regulador no acúmulo de gordura no tecido adiposo (HERMSDORFF *et al.*, 2004). O TNF- α atua também na supressão da sinalização da insulina por meio da redução da fosforilação do substrato 1 do

receptor de insulina (IRS-1), o que resulta em redução da síntese e translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana. Além disso, o TNF- α está envolvido no processo aterogênico, uma vez que participa da migração de monócitos e de sua conversão em macrófagos na parede endotelial através da ativação do NF- κ B, desencadeando alterações inflamatórias na parede vascular, como a expressão de moléculas de adesão na superfície das células endoteliais e das células musculares lisas (BULLÓ *et al.*, 2003; FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2007).

BULLÓ *et al.*, (2003) avaliaram a relação entre a expressão de TNF- α no tecido adiposo visceral e os níveis plasmáticos de IL-6 e PCR em 96 mulheres entre 19 e 25 anos, com IMC entre 19 e 65 kg/m². Os autores sugeriram que a síntese de TNF- α no tecido adiposo leva ao aumento da produção de IL-6 e PCR, contribuindo para a manutenção do estado de inflamação de baixo grau envolvido na progressão da obesidade e de suas co-morbidades associadas.

Em outro trabalho, KERN *et al.*, (2001) verificaram a associação entre a presença de obesidade e presença de resistência à insulina, ao aumento na expressão de TNF- α nos adipócitos.

Interleucina 10 (IL-10) e Adiponectina

IL-10 e adiponectina são consideradas citocinas anti-inflamatórias.

A IL-10 é uma citocina pleiotrópica produzida por linfócitos, monócitos e macrófagos. Suas propriedades anti-inflamatórias se baseiam na regulação do sistema imune, uma vez que inibe fortemente a expressão e produção de citocinas pró-inflamatórias. Seu efeito anti-inflamatório também pode acontecer por inibição de interações entre células endoteliais e leucocitárias (VOLP *et al.*, 2005; CHOI *et al.*, 2007).

A adiponectina é secretada pelo tecido adiposo e, ao contrário de outras substâncias secretadas por este tecido, age como fator protetor para doenças cardiovasculares por meio de sua ação anti-inflamatória. Os mecanismos pelos quais a adiponectina atua incluem a diminuição da expressão da molécula de adesão vascular VCAM-1 via redução da expressão de TNF- α , diminuindo a quimiotaxia ao macrófago para a formação de células gordurosas e inibindo a sinalização inflamatória do tecido endotelial. Além disso, a adiponectina pode promover o aumento da sensibilidade à insulina e modulação de NF- κ B. Há uma correlação inversa entre a concentração sérica de adiponectina e: 1) risco de obesidade; 2) resistência à insulina; e 3) doenças cardiovasculares (HERMSDORFF & 2004; FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2007).

CHOI *et al.*, (2007) avaliaram a associação entre IL-10 e adiponectina e a síndrome metabólica em 312 indivíduos com e sem a doença. Foi verificada correlação inversa entre concentrações de IL-10 e de adiponectina e a presença da síndrome.

AHONEN & colaboradores (2010) acompanharam 680 homens e mulheres durante 6,5 anos e verificaram correlação inversa entre as concentrações séricas de adiponectina e de PCR nos indivíduos que desenvolveram síndrome metabólica.

RELAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE CASTANHAS E O PROCESSO INFLAMATÓRIO

Em vista de sua composição e biodisponibilidade de seus componentes, o efeito do consumo de castanhas nos processos inflamatórios vem sendo avaliado em diversos estudos, tanto em modelo animal quanto em estudos epidemiológicos, transversais e prospectivos com humanos, incluindo diferentes grupos populacionais: pessoas saudáveis, com sobrepeso e obesidade, resistência à insulina e sob risco de doenças cardiovasculares (CASAS-AGUSTENCH *et al.*, 2010). Além de dosagens de marcadores inflamatórios circulantes, cresce o número de pesquisas que utilizam uma abordagem nutrigenômica, isto é, avaliam o efeito do consumo de castanhas sobre a expressão de determinados genes relacionados a proteínas inflamatórias, em diferentes tecidos corporais.

O quadro 1 mostra pesquisas que avaliaram o efeito do consumo de castanhas sobre marcadores moleculares de inflamação, bem como a expressão de alguns genes em resposta a esta intervenção dietética.

QUADRO 1: Relação entre a utilização de castanhas e marcadores inflamatórios.

Amostra	Intervenção ou Observação	Duração	Parâmetros avaliados	Tecido/Local	Metodologia utilizada	Resultados	Referência
50 homens e mulheres com síndrome metabólica	Dieta normocalórica + 30g de castanhas	12 semanas	Capacidade antioxidante do plasma (ORAC); LDLox; dienos conjugados; ICAM-1; VCAM-1; 8-isoprostano	Soro; plasma; urina	ELISA; Espectrofotometria; HPLC; Kits comerciais	↓ ORAC; ↓LDLox; ↓ VCAM-1; ↓↓ ICAM-1; ↓↓ 8-isoprostano;	LÓPES-URIATE <i>et al.</i> , 2010
36 camundongos C57BL/6J	Dieta padrão com 10% de nozes	1 semana	GSH; GSSG; dienos conjugados	Plasma	Espectrofluorimetria; Espectrofotometria	↓ GSH; ↓GSSG; ↑ dienos conjugados	BULLÓ <i>et al.</i> , 2010
37 homens e mulheres com DM2 ou ≥ 3 fatores de risco para DCV	Dieta do Mediterrâneo suplementada com 15g de nozes + 7,5g de amêndoas + 7,5g de avelã	3 meses	Expressão de genes pró-inflamatórios (MCP-1, COX-1, COX-2); pró-trombóticos (TF, TFPI, e de receptores de lipoproteínas (LRP1, CD36, de LDL)	Monócitos	rtPCR	↑da expressão de todos os genes avaliados	LLORENTE-CORTÉS <i>et al.</i> , 2010

↓ ↓
↑ ↑

32 homens saudáveis	Dieta do Mediterrâneo suplementada com pistache	8 semanas	hs-PCR; IL-6; TNF- α ; SOD	Plasma	Quimioluminescência; ELISA; Kits comerciais	↓ IL-6; ↓ PCR; ↑ TNF- α ; ↑ SOD	SARI <i>et al.</i> , 2010
Culturas de células Bv-2 da micróglia	Pré-tratamento com extrato metanólico de nozes e posterior estimulação com LPS	12 horas	iNOS; NO; TNF- α	Células BV-2 da micróglia	Western-Blot; ELISA; Imunohistoquímica; Quantificação de nitrito	↓ Produção NO; ↓ Produção TNF- α ; ↓ Expressão iNOS *os autores sugerem que intervenções nutricionais com noz poderiam atuar na prevenção/tratamento de doenças neurodegenerativas	WILLIS <i>et al.</i> , 2010
50 homens e mulheres com síndrome metabólica	Dieta normocalórica suplementada com 15g de nozes + 7,5g de amêndoas + 7,5g de avelã	12 semanas	IL-6; hsPCR; adiponectina; MCP-1; PAI-1; IL-18; resistência à insulina	Plasma; soro	ELISA; HOMA	↓ Adiposidade; ↓ HOMA; ↓ IL-6, IL-18, MCP-1 e PAI-1; ↑ adiponectina	CASAS-AGUSTENCH <i>et al.</i> , 2009
847 homens e mulheres com DM2 ou ≥ 3 fatores de risco para DCV	Dieta do Mediterrâneo associada ao consumo de castanhas	5 anos	IMC; circunferência de cintura, colesterol total; triacilgliceróis; glicemia de jejum; LDLc	Plasma	Antropometria; Kits comerciais	Correlação inversa entre o consumo de castanhas e adiposidade	CASAS-AGUSTENCH <i>et al.</i> , 2009



60 homens saudáveis fumantes	Suplementação com 84g de amêndoas à dieta habitual	4 semanas	Dano ao DNA; SOD; GPX; catalase	Plasma; linfócitos	Microscopia de fluorescência; Kits comerciais	↓ Dano ao DNA; ↑ SOD e GPX; Catalase inalterada	LI <i>et al.</i> , 2007
12 indivíduos saudáveis e 12 hipercolesterolêmicos	Dieta normocalórica + 40g de nozes	1 semana	E-selectina; ICAM-1; VCAM-1; receptores de TNF-α	Soro	ELISA	↓ E-selectina; ↓ ICAM-1; ↓ VCAM-1; ↓ Receptores de TNF-α	CORTÉS <i>et al.</i> , 2006
41 Homens e mulheres hipercolesterolêmicos	Dieta normocalórica + 60g de amêndoas	6 semanas	ICAM-1; VCAM-1; hsPCR	Soro	ELISA; Espectrofotometria	↓ ICAM-1; ↓ VCAM-1; ↓ hsPCR	KURLANDS KY <i>et al.</i> , 2006

ORAC: capacidade antioxidante do plasma; LDLox: lipoproteína de baixa densidade oxidada; LDLc: colesterol LDL; GSH: glutathiona reduzida; GSSG: glutathiona oxidada; MCP: proteína quimiotática de monócitos; COX-1 e COX-2: ciclooxigenases 1 e 2; TF: fator tecidual; TFPI: inibidor da via do fator tecidual; LRPI: proteína relacionada ao receptor de LDL; CD36: receptor de membrana associado às lipoproteínas; PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina 6; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; SOD: superóxido dismutase; GPX: glutathiona peroxidase; IMC: índice de massa corpórea; ICAM-1: molécula de adesão intercelular 1; VCAM-1: molécula de adesão vascular 1; iNOS: óxido nítrico sintase; NO: óxido nítrico; LPS: lipopolissacarídeo; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1; IL-18: interleucina 18; ELISA: imuno-ensaio enzimático; HOMA: modelo de avaliação de homeostase; IMC: índice de massa corpórea.

Os efeitos benéficos do consumo de castanhas são atribuídos à ação sinérgica de seus ácidos graxos e conteúdo de compostos bioativos. Recentes observações sugerem que os compostos antioxidantes e anti-inflamatórios das castanhas estão fortemente relacionados a um efeito favorável na redução do risco de ocorrência de doenças cardiovasculares (BLOMHOFF *et al.*, 2006; ROS, 2009; YANG, 2009).

As castanhas são descritas como ricas fontes de substâncias antioxidantes, como compostos fenólicos (taninos, ácido elágico, curcumina e flavonóides - luteolina, quercetina, miricetina, kaempferol, resveratrol) e isoflanovas (genisteína e daidzeína) (KRIS-ETHERTON *et al.*, 2002). Em amêndoas, por exemplo, já foram identificados os flavonóides catequina, flavonóis e flavononas. As nozes contêm uma variedade considerável de polifenóis (tipicamente elagitaninos) e ácidos graxos poliinsaturados. Os alquil fenóis são particularmente abundantes em castanhas de caju (ALASALVAR & SHAHIDI, 2009).

ANDERSON *et al.*, (2001) estudaram a habilidade do extrato de nozes de inibir a oxidação de LDL mediada por cobre *in vitro* e verificaram que a capacidade antioxidante do extrato de nozes foi superior à do ácido elágico. Os pesquisadores verificaram que a inibição foi de 84 e 14% para o extrato de nozes e ácido elágico, respectivamente. CHEN *et al.*, (2005) demonstraram que os flavonóides da casca de amêndoas aumentaram a resistência à oxidação da LDL *in vitro* e *in vivo*. HATIPOGLU *et al.*, (2004) investigaram o efeito de óleo de avelã sobre o *status* pró-oxidante/antioxidante em coelhos alimentados com dieta rica em colesterol. A suplementação com óleo de avelã reduziu os níveis de peróxidos no plasma, no fígado e na aorta, além de melhorar as lesões ateroscleróticas nas aortas dos coelhos.

Os fitosteróis constituem um grupo de compostos presentes em grande quantidade nas castanhas, também relacionados com benefícios à saúde. Em nozes, fitosteróis representam 0,1 a 0,2% da fração lipídica total, dos quais 87% são representados por β -sistosterol. Sementes de amêndoas e avelãs constituem ricas fontes de fitosteróis (MARANGONI & POLI, 2010). YANG (2009) pesquisou o conteúdo de fitosteróis em óleo de castanha-do-brasil e encontrou 1930 μg de fitosteróis por grama de óleo, dos quais 1325,4 $\mu\text{g/g}$ eram de β -sistosterol, 26,9 $\mu\text{g/g}$ campesterol e 577,5 $\mu\text{g/g}$ estigmasterol.

A ingestão habitual de fitosteróis tem sido associada à redução do risco de alguns tipos de câncer e melhora no perfil lipídico plasmático, como redução dos níveis séricos de colesterol total e LDL colesterol (cLDL) (PLAT & MENSINK, 2005). Um mecanismo proposto para esta melhora do perfil lipídico é que os fitosteróis reduzem a absorção intestinal de colesterol, eventualmente induzindo a uma redução nas concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL colesterol. Ao que tudo indica, as moléculas de fitosteróis competem com as de colesterol pela incorporação nas micelas mistas no trato intestinal (MARANGONI & POLI, 2010).

As castanhas também são fontes ricas em tocoferóis. ROS (2009) descreveu os teores de α -tocoferol em 10 sementes oleaginosas, entre as quais as amêndoas apresentaram maior teor, 259 $\mu\text{g/g}$ de amostra, enquanto a castanha-do-brasil e a castanha de caju totalizaram 57 e 9 $\mu\text{g/g}$ respectivamente. COSTA *et al.*, (2010) quantificaram os tocoferóis totais (α , γ , e δ -tocoferóis) em seis frutas e sementes brasileiras e, entre as oleaginosas avaliadas, a castanha de buriti e a castanha-do-

brasil apresentaram 995,7 e 152,8 µg/g de tocoferóis totais respectivamente.

Aos tocoferóis são atribuídas atividades antioxidantes relacionadas a mecanismos de proteção das membranas celulares dos compostos oxidáveis do citoplasma celular. Sua estrutura e facilidade de interação com membranas celulares fazem desta substância um antioxidante muito mais eficiente em relação aos hidrossolúveis, contribuindo eficazmente no combate ao estresse oxidativo (PEREIRA, 2002; FOGAÇA, 2005).

Estudos *in vivo* constataram que o α -tocoferol inibe a expressão de moléculas de adesão no endotélio, recupera a disfunção endotelial desencadeada pela LDL oxidada, reduz a agregação e adesão plaquetária, previne a oxidação da LDL, inibe a proliferação de células musculares lisas e modula a resposta inflamatória (KOGA *et al.*, 2004).

Além dos componentes bioativos, o perfil de ácidos graxos das castanhas é considerado favorável à saúde, principalmente devido aos teores apreciáveis de ácidos graxos essenciais, o ácido oléico (18:1) e o ácido linoléico (18:2) (FREITAS & NAVES, 2010).

Em relação aos minerais, o magnésio merece destaque, uma vez que é elemento encontrado em grandes quantidades nas castanhas e pode ser relacionado à atividade de redução de biomarcadores inflamatórios. Acredita-se que a deficiência de magnésio esteja relacionada à patogênese da resistência à insulina, do diabetes *mellitus* tipo 2, da hipertensão, da síndrome metabólica e de doenças cardiovasculares. Estudos transversais demonstraram associação inversa entre ingestão dietética de magnésio e concentrações plasmáticas das moléculas pró-inflamatórias de PCR, E-selectina e ICAM-1 (SEGURA *et al.*, 2006; SONG *et al.*, 2007; SALAS-SALVADÓ *et al.*, 2008).

O selênio, mineral particularmente abundante na castanha-do-brasil, está estreitamente relacionado a processos antioxidantes. Este elemento é essencial para a síntese da enzima glutationa peroxidase e em muitas reações de óxido-redução. Concentrações reduzidas de selênio no plasma são associados ao aumento no risco de desenvolvimento de doença coronariana. O consumo de 45 g de castanha-do-brasil por dia durante 15 dias elevou a concentração plasmática deste elemento de 56 µg/L para 208 µg/L em voluntários saudáveis (STRUNZ *et al.*, 2008).

A tabela 1 resume a composição de alguns tipos de castanhas.

TABELA 1: Composição de castanhas e sementes comestíveis por 100g.

Castanha	Energia (kcal)	Lipídios totais (g)	Proteínas totais (g)	Ácidos graxos saturados (g)	Ácidos graxos monoinsaturados (g)	Ácidos graxos poliinsaturados (g)	Fitosteróis totais (mg)	Arginina (g)	Tocoferóis totais (mg)	Magnésio (mg)	Cálcio (mg)
Amêndoas	578,4	50,6	21,3	3,9	32,2	12,2	217,7	2,47	45,2	275	248
Avelã	628,9	60,8	15	4,5	45,7	7,9	109,6	2,21	37,1	163	114
Castanha de caju	553,5	46,4	18,2	9,2	27,3	7,8	199,0	2,12	6,08	292	37
Castanha de sapucaia	736,8	65,9	19,6	16,5	34,22	42,7	-	1,9	-	449,9	229,4
Castanha-do-brasil	656,2	66,4	14,3	15,1	24,5	42	192,9	2,15	19,9	376	160
Macadâmia	718,6	75,8	7,9	12,1	58,9	1,5	161,8	1,4	12,2	130	85
Noz	701,7	65,7	15,2	9,8	16,3	72,7	123,6	2,28	32,1	158	98
Pecã	692,1	72	9,2	6,2	40,8	21,6	196,5	1,18	18,0	121	70
Pinhão	673,6	68,4	13,7	4,9	18,8	34,1	273,7	2,41	22,9	251	16
Pistache	557,9	44,4	20,6	5,4	23,3	13,5	558,6	2,03	29,1	121	107

Referências: KURLANDSKY *et al.*, 2006; YANG, 2009; COSTA *et al.*, 2010.

O consumo regular de castanhas revela-se cada vez mais como um fator protetor contra DCNT. Isto se deve, em grande parte, à capacidade dos componentes presentes nestes alimentos (macro e micronutrientes e compostos bioativos) de modular os biomarcadores envolvidos na patogênese destas doenças. Além disso, ressalta-se a importância da biodisponibilidade destas substâncias quando presentes nas castanhas e outras sementes oleaginosas, uma vez que, sua atuação sinérgica parece ser mais interessante para a manutenção da função celular do que quando administrados em sua forma isolada.

A figura 1 resume alguns mecanismos pelos quais alguns componentes de castanhas podem proteger contra a inflamação.

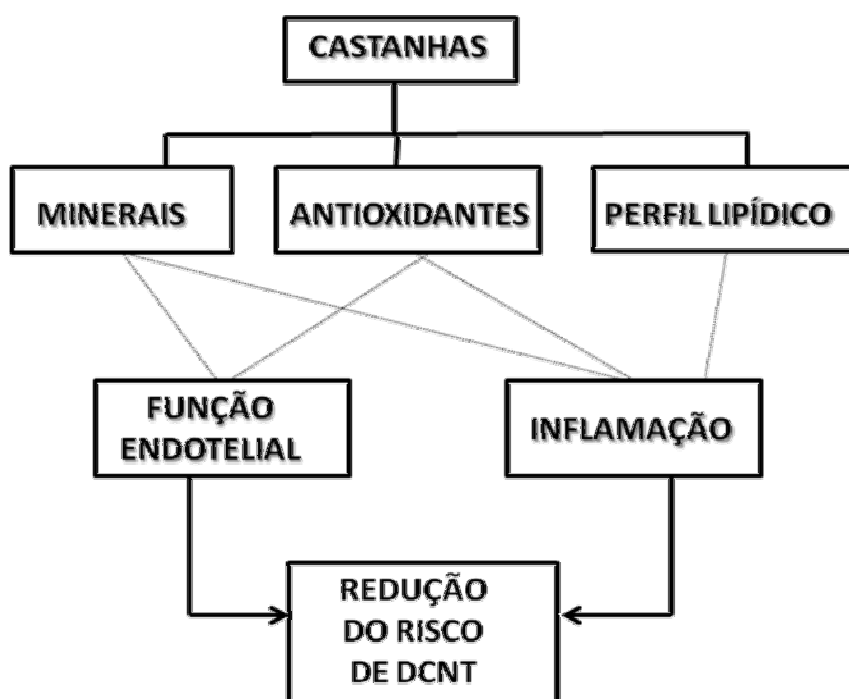


FIGURA 1: Mecanismos desempenhados por componentes de castanhas que podem estar envolvidos na redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis. Adaptado de Casas-Agustench *et al.*, 2009.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mudança de hábitos relacionados à vida moderna nas últimas décadas tem sido cada vez mais associada à prevalência de DCNT. Entre esses hábitos estão o sedentarismo, o estresse, e a alimentação.

A adoção de uma dieta nutricionalmente balanceada é uma das premissas básicas para a manutenção da boa saúde e prevenção de futuros agravos. Uma alimentação que, além de ser balanceada, conta com o consumo

regular de castanhas e outras sementes oleaginosas, oferece um fator de proteção adicional à saúde.

O aumento do número de estudos sobre castanhas e sementes comestíveis é necessário para se tentar entender e elucidar os mecanismos biológicos e bioquímicos pelos quais estes alimentos exercem seus efeitos protetores na saúde e incentivar o seu consumo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG, pelo financiamento do projeto de pesquisa e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior - CAPES, pela concessão da bolsa de doutorado.

REFERÊNCIAS

AHONEN, T.M.; SALTEVO, J.T.; KAUTIAINEN, H.J.; KUMPUSALO, E.A.; VANHALA, M.J. The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome. **Nutrition, Metabolism & Cardiac Diseases**, v.22, p.285-291, 2010.

ALASALVAR, C.; SHAHIDI, F. Natural antioxidants in tree nuts. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v.111, p.1056-1062, 2009.

ANDERSON, K.J.; TEUBER, S.S.; GOBEILLE, A.; CREMIN, P.; WATERHOUSE, A.L.; STEINBERG, F.M. Walnut polyphenolics inhibit in vitro human plasma and LDL oxidation. **Journal of Nutrition**, v.131, p.2837-2842, 2001.

BAKKER, G.C.M.; ERK, M.J.; PELLIS, L.; WOPEREIS, S.; RUBINGH, C.M.; CNUBBEN, N.H.P.; KOOISTRA, T.; OMMEN, B.; HENDRIKS, H.F.J. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.91, p.1044–59, 2010.

BASTOS, D.H.M.; ROGERO, M.M.; AREAS, J.A.G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.53, p.53-55, 2009.

BLOMHOFF, R.; CARLSEN, M.H.; ANDERSEN, L.F.; JACOBS Jr, D.R. Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. **British Journal of Nutrition**, v. 96, n.2, p.S52–S60, 2006.

BRASIL, A.R.; NORTON, R.C.; ROSSETTI, M.B.; LEÃO, E.; MENDES, R.P. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. **Jornal de Pediatria**, v.83, n.5, p.477-480,

2007.

BULLÓ, M.; CASAS-AGUSTENCH, P.; AMIGÓ-CORREIG, P.; ARANCETA, J.; SALAS-SALVADÓ, J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. **Public Health Nutrition**, v.10, n.10A, p.1164–1172, 2007.

BULLÓ, M.; GARCÍA-LORDA, P.; MEGIAS, I.; SALAS-SALVADÓ, J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. **Obesity Research**, v.11, n.4, p.525-531, 2003.

BULLÓ, M.; NOGUÉS, M.R.; LÓPEZ-URIARTE, P.; SALAS-SALVADÓ, J.; ROMEU, M. Effect of whole walnuts and walnut-skin extracts on oxidant status in mice. **Nutrition**, v.26, p.823–828, 2010.

CASAS-AGUSTENCH, P.; BULLÓ, M.; SALAS-SALVADÓ, J. Nuts, inflammation and insulin resistance. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v.19, n.1, p.124-130, 2010.

CASAS-AGUSTENCH, P.; BULLÓ, M.; ROS, E.; BASORA, J.; SALAS-SALVADÓ, J. Cross-sectional association of nut intake with adiposity in a Mediterranean population. **Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease**, n.21, v.7, p.518-525, 2009.

CASAS-AGUSTENCH, P.; LÓPEZ-URIARTE, P.; BULLÓ, M.; ROS, E.; CABRÉ-VILA, J.J.; SALAS-SALVADÓ, J. Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. **Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease**, v.21, n.12, p.126-135, 2009.

CHEN, C.Y.; MILBURY, P.E.; LAPSLEY, K.; BLUMBERG, J.B. Flavonoids from almond skins are bioavailable and act synergistically with vitamins C and E to enhance hamster and human LDL resistance to oxidation. **Journal of Nutrition**, v.135, n.6, p.1366–1373, 2005.

CHOI, K.M.; RYU, O.H.; LEE, K.W.; KIM, H.Y.; SEO, J.A.; KIM, S.G.; KIM, N.H.; CHOI, D.S.; BAIK, S.H. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. **Diabetes Research Clinical Practice**, v.75, n.2, p.235-240, 2007.

CORTÉS, B.; NÚÑEZ, I.; COFÁN, M.; GILABERT, R.; PÉREZ-HERAS, A.; CASALS, E.; DEULOFEU, R.; ROS, E. Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. **Journal of American College Cardiology**, v.48, n.8, 2006.

COSTA, P. A.; BALLUS, C.A.; TEIXEIRA-FILHO, J.; GODOY, H.T. Phytosterols and tocopherols content of pulps and nuts of Brazilian fruits. **Food Research International**, v.43, n.6, p.1603-1606, 2010.

DI RENZO, L.; BIGIONI, M.; DEL GOBBOC, V.; PREMROV, M.G.; BARBINI, U.; DI LORENZO, N.; DI LORENZO, A. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist gene polymorphism in normal weight obese syndrome: Relationship to body composition and IL-1 and plasma levels. *Pharmacology Research*, v.55, n.2, p.131-138, 2007.

FOGAÇA, F.H.S. **Efeito do tocoferol no desempenho e na estabilidade lipídica da Tilápia nilótica (*Oreochromis niloticus*)**. 2005. 79f. Dissertação (Mestrado em Aquicultura) – Centro de Aquicultura, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

FONSECA-ALANIZ, M.H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M.I.C.; LIMA, F.B. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática, **Jornal de Pediatria**, v.83, p.192-203, 2007.

FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clinical Chemical Acta**, v.369, n.1, p.1-16, 2006.

FREITAS, J.B.; NAVES, M.M.V. Composição química de nozes e sementes comestíveis e sua relação com a nutrição e saúde. **Revista de Nutrição**, v.23, n. 2, p.269-279, 2010.

HATIPOGLU, A.; KANBAGLI, O.; Balkan, J.; Kucuk, M.; Cevikbas, U.; Aykac-Toker, G.; Berkkan, H.; Uysal, M. Hazelnut oil administration reduces aortic cholesterol accumulation and lipid peroxides in the plasma, liver, and aorta of rabbits fed a high-cholesterol diet. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v.68, n.10, p.2050–2057, 2004.

HERMSDORFF, H.H.M.; MONTEIRO, J.B.R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.48, n.6, p.803-811, 2004.

HIVERT, M.F.; SULLIVAN, L.M.; SHRADER, P.; FOX, C.S.; NATHANA, D.M.; D'AGOSTINO, R.B.; WILSON, P.W.F.; BENJAMIN, E.J.; MEIGSA, J.B. The association of tumor necrosis factor α receptor 2 and tumor necrosis factor α with insulin resistance and the influence of adipose tissue biomarkers in humans. **Metabolism Clinical and Experimental**, v.59, p.540–546, 2010.

HUNG, J.; MCQUILLAN, B.M.; CHAPMAN, C.M.L; THOMPSON, P.L.; BEILBY, J.P. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v.25, p.1268-1273, 2005.

JUNQUEIRA, A.S.M.; ROMÃO FILHO, L.J.M.; JUNQUEIRA, C.L.C. Avaliação do grau de inflamação vascular em pacientes com síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.93, n.3, p.360-366, 2009.

KERN, P.; RANGANATHAN, S.; LI, C.; WOOD, L.; RANGANATHAN, G. Adipose

tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v.280, n.5, p.745–751, 2001.

KOGA, T.; KWAN, P.; ZUBICK, L.; AMEHO, C.; SMITH, D.; MEYDANI, M. Vitamin E supplementation suppress macrophage accumulation and endothelial cell expression of adhesion molecules in aorta of hypercholesterolemic rabbits. **Atherosclerosis**, v.176, n.1, p.265-272, 2004.

KRIS-ETHERTON, P.M.; HECKER, K.D.; BONANOME, A. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. **American Journal of Medicine**, v.113, n.9, p.71-88, 2002.

KUMAR, R.; CLERMONT, G.; VODOVOTZ, Y.; CHOW, C.C. The dynamics of acute inflammation. **Journal of Theoretical Biology**, v.230, p.145-55, 2004.

KURLANDSKY, S.B.; STOTE, K.S. Cardioprotective effects of chocolate and almond consumption in healthy women. **Nutrition Research**, v.26, p.509–516, 2006.

LI, N.; JIA, X.; CHEN, O.C.Y.; BLUMBERG, J.B.; SONG, Y.; ZHANG, W.; ZHANG, X.; MA, G.; CHEN, J. Almond Consumption Reduces Oxidative DNA Damage and Lipid Peroxidation in Male Smokers. **Journal of Nutrition**, v.137, n.12, p.2717–2722, 2007.

LLORENTE-CORTÉS, V.; ESTRUCH, R.; MENA, M.P.; ROS, E.; GONZALEZ, M.A.M.; FITÓ, M.; LAMUELA-RAVENTOS, R.M.; BADIMON, L. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. **Atherosclerosis**, v.208, n.2, p.442–450, 2010.

LÓPEZ-URIARTE, P.; NOGUÉS, R.; SAEZ, G.; BULLÓ, M.; ROMEU, M.; MASANA, L.; TORMOS, C.; CASAS-AGUSTENCH, P.; SALAS-SALVADÓ, J. Effect of nut consumption on oxidative stress and the endothelial function in metabolic syndrome. **Clinical Nutrition**, v.29, n.3, p.373–380, 2010.

LOPES, H.F. Hipertensão e inflamação: papel da obesidade. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.14, n.4, p.239-244, 2007.

MARANGONI, F.; POLI, A. Phytosterols and cardiovascular health. **Pharmacology Research**, v.61, n.3, p.193–199, 2010.

PACKER, L.; SIES, H. **Oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes, and the metabolic syndrome**, 2008. 332p.

PEREIRA, E.C. **Efeitos da sinvastatina, α -tocoferol e L-arginina sobre os inibidores endógenos da oxido nítrico sintase, metabolitos do oxido nítrico e tióis em pacientes hipercolesterolêmicos**. 2002. 122f. Dissertação (Mestrado em

Farmácia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

PLAT, J.; MENSINK, R.P. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. **American Journal of Cardiology**. v.96, n.1A, p.15-22, 2005.

RAUCHHAUS, M.; DOEHNER, W.; FRANCIS, D.P.; DAVOS, C.; KEMP, M.; LIEBENTHAL, C.; NIEBAUER, J.; HOOPER, J.; VOLK, H.D.; COATS, A.J.S.; ANKER, S.D. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v.102, n.25, p.3060-3067, 2000.

RIDKER, P.M.; STAMPFER, M.J.; RIFAI, N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. **Journal of American Medical Association**, v.285, n.19, p.2481-2485, 2001.

ROS, E. Nuts and novel biomarkers os cardiovascular disease. **American Journal of Clinical Nutrition**. v.89, n.5, p.1649-56, 2009.

ROS, E.; MATAIX, J. Fatty acid composition of nuts – implications for cardiovascular health. **British Journal of Nutrition**. v.96, n.2, p.29–35, 2006.

SALAS-SALVADÓ, J.; FERNÁNDEZ-BALLART, J.; ROS, E. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. **Archives Internal of Medicine**. v.168, n.22, p.2449–58, 2008.

SANTOS, C.R.B.; PORTELLA, E.S.; AVILA, S.S.; SOARES, E.A. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associados à síndrome metabólica. **Revista de Nutrição**, v.19, n.3, p.389-401, 2006.

SARI, I.; BALTACI, Y.; BAGCI, C.; DAVUTOGLU, V.; EREL, O.; CELIK, H.; OZER, O.; AKSOY, N.; AKSOY, M. Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: A prospective study. **Nutrition**, v.26, n.4, p.399–404, 2010.

SEGURA, R.; JAVIERRE, C.; LIZARRAGA, M.A.; ROS, E. Other relevant components of nuts: phytosterols, folates and minerals. **British Journal of Nutrition**, v.96, n.2, p.36-44, 2006.

SONG, Y.; LI, T.Y.; VAN DAM, R.M.; MANSON, J.E.; HU, F.B. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.85, n.4, p.1068-74, 2007.

STRUNZ C.C.; OLIVEIRA, T.V.; VINAGRE, J.C.M.; LIMA, A.; COZZOLINO, S.;

MARANHÃO, R.C. Brazil nut ingestion increased plasma selenium but had minimal effects on lipids, apolipoproteins, and high-density lipoprotein function in human subjects. **Nutrition Research**, v.28, p.151–155, 2008.

TAYLOR, K.E.; GIDDINGS, J.C.; BERG, C.W. C-Reactive Protein–Induced In Vitro Endothelial Cell Activation Is an Artefact Caused by Azide and Lipopolysaccharide. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v.25, p.1225-1230, 2005.

VOLP, A.C.P.; ALFENAS; R.C.G.; COSTA; N.M.B.; MINIM; V.P.R.; STRINGUETA, P.C.; BRESSAN, J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.52, n.3, p.537-549, 2008.

YANG, J. Brazil nuts and associated health benefits: A review. **Food Science and Technology**. v.42, n.2, p.1573–1580, 2009.

WILLIS, L.M.; BIELINSKI, D.F.; FISHER, D.R.; MATTHAN, N.R.; JOSEPH, J.A. Walnut Extract Inhibits LPS-induced Activation of Bv-2 Microglia via Internalization of TLR4: Possible Involvement of Phospholipase D2. **Inflammation**, v.33, n.5, p.325-333, 2010.