



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Nutrição

Shyrlei Rangel de Oliveira Fraga

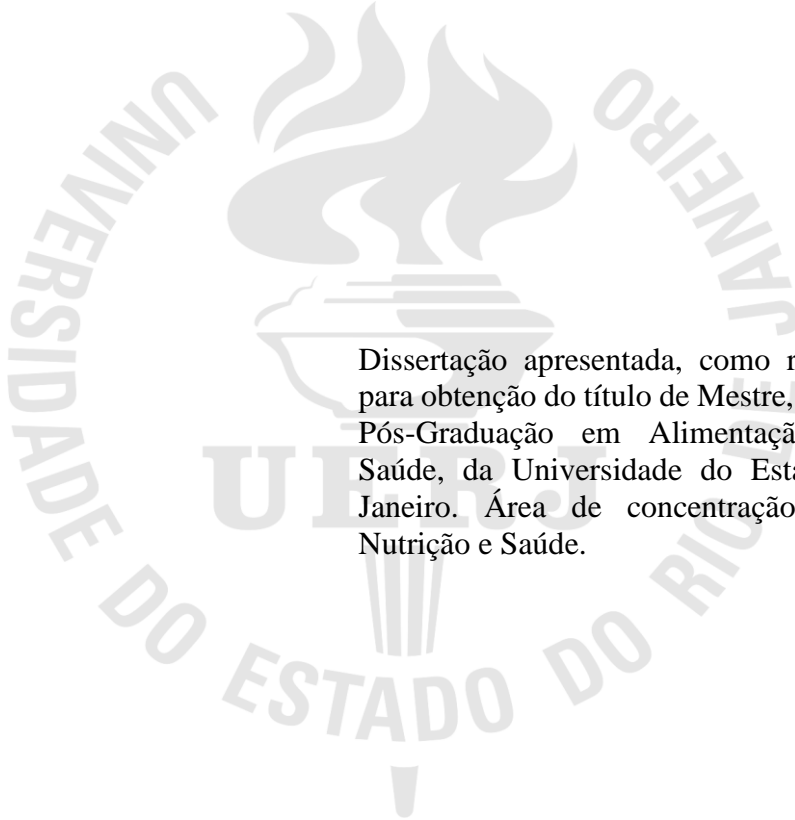
Consumo do azeite de oliva associado à saúde: uma revisão guarda-chuva

Rio de Janeiro

2023

Shyrlei Rangel de Oliveira Fraga

Consumo de azeite de oliva associado à saúde: uma revisão guarda-chuva



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Alimentação, Nutrição e Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dra. Cintia Chaves Curioni

Coorientador: Prof. Dr. Lilia Zago

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CEH/A

F811 Fraga, Shyrlei Rangel de Oliveira.
Consumo de azeite de oliva associado à saúde: uma revisão guarda-chuva /
Shyrlei Rangel de Oliveira Fraga. – 2023.
70 f.

Orientadora: Cintia Chaves Curioni.
Coorientador: Lilia Zago.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Instituto de Nutrição.

1. Nutrição – Teses. 2. Óleos vegetais – Teses. 3. Azeite – Teses. I.
Curioni, Cintia Chaves. II. Zago, Lilia. III. Universidade do Estado do Rio de
Janeiro. Instituto de Nutrição. IV. Título.

br CDU 612.3

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Shyrlei Rangel de Oliveira Fraga

Consumo do azeite de oliva associado à saúde: uma revisão guarda chuva

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Alimentação, Nutrição e Saúde.

Aprovada em 4 de dezembro de 2023.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a. Cintia Chaves Curioni (Orientadora)

Instituto de Nutrição - UERJ

Prof.^a Dr.^a. Marta Citelli dos Reis

Instituto de Nutrição - UERJ

Prof.^a Dr.^a. Julicristie Machado de Oliveira

Universidade Estadual de Campinas

Rio de Janeiro

2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho com profundo carinho e gratidão à minha família, que sempre me ajudou. O amor e o estímulo que recebi foram pilares essenciais para me impulsionar até a conclusão desta dissertação. Agradeço imensamente às minhas orientadoras, cujo profissionalismo, paciência e orientação foram fundamentais na moldagem deste estudo. Por fim, dedico esta dissertação a todas as pessoas que acreditam que a nutrição não é apenas uma ciência, mas uma ferramenta poderosa para melhorar a qualidade de vida. Que este trabalho possa contribuir para o avanço contínuo de estudos baseados em evidências.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todas as pessoas que tornaram possível a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, agradeço à Deus pela sua infinidade graça e amor que me ajudou durante todo este percurso.

Agradeço às minhas orientadoras, Cintia Chaves Curioni e Lilia Zago pela orientação, paciência e apoio ao longo deste trabalho. Suas contribuições não apenas refinaram esta dissertação, mas também moldaram a minha jornada.

Minha gratidão se estende à minha família, especialmente a minha mãe e meu esposo pela motivação, amor e apoio incondicional. Suas palavras de encorajamento foram a força motriz por trás de cada desafio superado.

A todos vocês, minha mais profunda gratidão.

RESUMO

FRAGA, Shyrlei Rangel de Oliveira. *Consumo do azeite de oliva associado à saúde: uma revisão guarda-chuva*. 2023. 70 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) - Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

O consumo do azeite de oliva é uma prática antiga e amplamente difundida mediante ao seu impacto na saúde. Os benefícios funcionais do azeite de oliva incluem a redução de radicais livres, colesterol total no sangue e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. Atualmente, o aumento da incidência de doenças crônicas representa um desafio significativo para a saúde pública. Encontra-se na literatura diversos estudos que avaliam esses efeitos em desfechos relacionados à saúde, o que pode ser difícil para os profissionais de saúde terem uma conduta apropriada para seus pacientes, além de gestores e tomadores de decisão, por existir diversos documentos acessíveis. Entretanto, até o momento, não existe um resumo de evidências acumuladas de todas essas revisões sistemáticas e meta-análises. Uma revisão abrangente foi realizada para avaliar a força e a validade das evidências disponíveis relacionadas com o consumo do azeite de oliva associado com a saúde. Seguindo a metodologia PRISMA, as bases de dados Medline, Embase, The Cochrane Library, Scopus, Web of Science e Lilacs foram pesquisadas até fevereiro de 2023. Foi utilizada a ferramenta de avaliação de qualidade dos estudos da *Joanna Briggs Institute*. A revisão incluiu 17 artigos, com evidências sugestivas da associação benéfica do consumo de azeite de oliva com doenças cardiovasculares, câncer, diabetes tipo 2 e mortalidade para todas as causas, porém não foram encontrados resultados significativos para desfechos relacionados a marcadores inflamatórios, ao estresse oxidativo e ao metabolismo da glicose e alguns resultados referentes aos lipídeos sanguíneos. Algumas meta-análises apresentaram uma alta heterogeneidade e um amplo intervalo de confiança, além de um número limitado de ensaios clínicos randomizados. Considerando a heterogeneidade geralmente elevada e baixa qualidade das evidências disponíveis, são necessários mais estudos com ensaios clínicos randomizados que priorizem uma análise aprofundada dos componentes específicos do azeite de oliva e com um grupo controle que se diferencie tanto em composição quanto em efeito do grupo de intervenção.

Palavras-chave: Azeite de oliva. Azeite de oliva extravirgem. Revisão sistemática. Meta-análises.

ABSTRACT

FRAGA, Shyrlei Rangel de Oliveira. *Olive oil consumption and its association with health: an umbrella review*. 2023. 70 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) - Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

The consumption of olive oil is a time-honored practice widely recognized for its impact on health. The functional benefits of olive oil include the reduction of free radicals, total cholesterol in the blood, and the prevention of non-communicable chronic diseases. Nowadays, the increasing incidence of chronic diseases poses a significant challenge to public health. Several studies in the literature evaluate these effects on health-related outcomes, which can make it challenging for healthcare professionals to formulate appropriate strategies for their patients, as well as for managers and decision-makers, given the availability of numerous accessible documents. However, to date, there is no summary of the accumulated evidence from all these systematic reviews and meta-analyses. This study presents a comprehensive review aimed at assessing the strength and validity of available evidence concerning the association between olive oil consumption and health outcomes. Following the PRISMA methodology, databases including Medline, Embase, The Cochrane Library, Scopus, Web of Science, and Lilacs were systematically searched up to February 2023. The Joanna Briggs Institute's tool for assessing study quality was employed. Seventeen articles were included in the review, providing suggestive evidence of the beneficial association between olive oil consumption and cardiovascular diseases, cancer, type 2 diabetes, and all-cause mortality. However, no significant results were found for outcomes related to inflammatory markers, oxidative stress, glucose metabolism, or some lipid profiles. Several meta-analyses exhibited high heterogeneity and wide confidence intervals, coupled with a limited number of randomized clinical trials. Given the generally high heterogeneity and low quality of the available evidence, further research involving randomized clinical trials is essential. These studies should prioritize in-depth analysis of specific components of olive oil and include a control group differing significantly both in composition and intervention effects from the experimental group.

Keywords: Olive oil. Extra virgin olive oil. Systematic review. Meta-analysis.

RESUMEN

FRAGA, S R O. *Consumo de aceite de oliva y su asociación con la salud: una revisión paraguas*. 2023. 70 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) - Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

El consumo de aceite de oliva es una práctica antigua y ampliamente difundida debido a su impacto en la salud. Los beneficios funcionales del aceite de oliva incluyen la reducción de los radicales libres, el colesterol total en la sangre y la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles. En la actualidad, el aumento de la incidencia de enfermedades crónicas representa un desafío significativo para la salud pública. En la literatura existen varios estudios que evalúan estos efectos en resultados relacionados con la salud, lo que puede resultar difícil para los profesionales de la salud determinar estrategias adecuadas para sus pacientes, así como para los gerentes y tomadores de decisiones, dada la disponibilidad de numerosos documentos accesibles. Sin embargo, hasta el momento, no existe un resumen de las evidencias acumuladas de todas estas revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se llevó a cabo una revisión integral para evaluar la fuerza y validez de las evidencias disponibles relacionadas con el consumo de aceite de oliva y su asociación con la salud. Siguiendo la metodología PRISMA, se realizaron búsquedas en las bases de datos Medline, Embase, The Cochrane Library, Scopus, Web of Science y Lilacs hasta febrero de 2023. Se utilizó la herramienta de evaluación de calidad de estudios del Joanna Briggs Institute. La revisión incluyó 17 artículos con evidencia sugerente de la asociación beneficiosa del consumo de aceite de oliva con enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes tipo 2 y mortalidad por todas las causas. Sin embargo, no se encontraron resultados significativos para los desenlaces relacionados con marcadores inflamatorios, estrés oxidativo y metabolismo presentaron una alta heterogeneidad y un amplio intervalo de confianza, además de un número limitado de ensayos clínicos aleatorizados. Dada la heterogeneidad generalmente alta y la baja calidad de las evidencias disponibles, se requieren más estudios con ensayos clínicos aleatorizados que prioricen un análisis detenido de los componentes específicos del aceite de oliva y que incluyan un grupo de control que difiera significativamente tanto en composición como en efecto del grupo de intervención.

Palabras clave: Aceite de oliva. Aceite de oliva virgen extra. Revisión sistemática. Metaanálisis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação gráfica do número de estudos que demonstram a associação entre o consumo de azeite de oliva e os efeitos na saúde.....	17
Quadro1 - Critérios de Elegibilidade.....	27
Quadro 2 - Estratégia de busca nas bases de dados.....	28
Figure 1 - Flow chart of the study selection process.....	37
Table 1 - Characteristics of studies.....	40
Table 2 - Quantitative synthesis of the meta-analyses reporting olive oil intake or intervention in risk of cardiovascular disease or associated risk.....	46
Table 3 - Quantitative synthesis of the meta-analyses reporting olive oil intake or intervention in type 2 diabetes and glucose metabolism.....	50
Table 4 - Quantitative synthesis of the meta-analyses reporting olive oil intake or intervention in cancer	52
Table 5 - Quantitative synthesis of the meta-analyses reporting olive oil intake or intervention in Risk Markers and oxidative stress and other outcomes.....	55
Figure 3 – Measures of effects related to all outcomes analyzed.....	56
Table 6 - Critical appraisal tool for the risk of bias in systematic reviews from the Joanna Briggs Institute.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEV	Azeite Extra Virgem
AO	Azeite de Oliva
CHD	<i>Coronary Heart Disease</i>
COX-2	Ciclooxinase-2
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DeCS	Descritores em Ciência da Saúde
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 2
ECRs	Ensaio Clínico Randomizado
EVOO	<i>Extra Virgin Olive Oil</i>
FM	Fibromialgia
HDL-c	<i>High Density Lipoprotein</i>
IL	Interleucinas
IMC	Índice de Massa Corporal
IOC	Conselho Oleícola Internacional
JBI	Joanna Briggs
LDL-c	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MUFA	Ácidos Graxos Monoinsaturados
NF-κB	Fator nuclear Kappa Beta
OMS	Organização Mundial da Saúde
OO	<i>Olive Oil</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PUFA	Ácidos Graxos Poli-insaturados
RS	Revisões Sistemáticas
SM	Síndrome Metabólica
UE	União Europeia
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	11
1	REVISÃO DE LITERATURA	13
1.1	Azeite	13
1.2	Efeitos do azeite na saúde	16
1.2.1	<u>Doenças cardiovasculares</u>	17
1.2.2	<u>Câncer</u>	18
1.2.3	<u>Obesidade e síndrome metabólica</u>	19
1.2.4	<u>Diabetes</u>	21
1.2.6	<u>Outras doenças</u>	22
1.3	Revisão guarda-chuva	23
2	JUSTIFICATIVA	25
3	OBJETIVOS	26
3.1	Objetivo geral	26
3.2	Objetivos específicos	26
4	MÉTODOS	27
4.1	Critérios de inclusão e exclusão	27
4.2	Bases de dados e estratégias de buscas	28
4.3	Seleção de estudos	29
4.4	Extração de dados	29
4.5	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	30
4.6	Síntese dos dados	30
5	RESULTADOS	31
	REFERÊNCIAS	63
	APÊNDICE A- Resumo de comunicação científica	69
	ANEXO A – JBI Critical Appraisal Checklist Systematic Reviews and Research Synthese	70

INTRODUÇÃO

O azeite de oliva é o óleo vegetal mais importante da dieta mediterrânea (MedDiet), que é uma das dietas mais saudáveis do mundo. Ele apresenta uma fração saponificável composta por triacilgliceróis (97 -99%), com ácido oleico como principal ácido graxo (68-81,5%) e 2% de componentes menores não saponificáveis, incluindo fenilálcoois, secoiridóides, triterpenos pentacíclicos, esteróis, tocoferóis e compostos fenólicos (VAZQUEZ-AGUILAR et al., 2023). Seu valor funcional inclui a redução de radicais livres, colesterol total no sangue e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (TIAN et al., 2023), inclusive as cardiovasculares, podendo inibir a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), reduzir o risco de doença coronária e aterosclerose, além do controle da pressão arterial. O consumo de azeite de oliva também tem se mostrado benéfico na prevenção e/ou tratamento de outras comorbidades, como por exemplo, câncer e diabetes (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2015; NOWAK; GOŚLIŃSKI; POPLAWSKI, 2021; TUCK; HAYBALL, 2002).

O interesse sobre o efeito do azeite se popularizou quando estudos apontaram que o padrão alimentar típico dos povos do Mediterrâneo era capaz de evitar uma série de doenças. A dieta mediterrânea é definida como um padrão alimentar tradicional em populações que viviam na Bacia do Mediterrâneo durante os anos 50 e 60 do século XX e foi originalmente descrita no “*Seven Countries Study*”, o primeiro grande estudo sobre dieta e estilo de vida como fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV). Além do azeite, ela é composta por baixo consumo de carnes e derivados, baixíssimo ou nulo consumo de carnes processadas, manteiga, sorvete ou laticínios integrais e baixíssimo consumo de carnes vermelhas, juntamente com um alto consumo de hortaliças, frutas, nozes, legumes e cereais minimamente processados. Acredita-se que o azeite seja um dos principais componentes a conferir os efeitos benéficos da dieta mediterrânea. Encontra-se na literatura diversos estudos que avaliam esses efeitos em desfechos relacionados à saúde, o que pode ser difícil para os profissionais de saúde terem uma conduta apropriada para seus pacientes, além de gestores e tomadores de decisão, por existir diversos documentos acessíveis (FERNANDES et al., 2020; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ; GEA; RUIZ-CANELA, 2019).

A efetividade da prática clínica depende de evidências de melhor qualidade para a tomada de decisão. Porém para que isso funcione, os tomadores de decisão precisam se manter atualizados, o que tem sido um desafio complexo tendo em vista a velocidade com que as informações são disseminadas. Uma alternativa para reduzir esta complexidade é a utilização de revisões sistemáticas (RS) que apresentam a função de resumir informações clínicas de

diversos estudos em resposta a uma questão relativa a um diagnóstico, prevenção ou tratamento por meio de uma avaliação crítica da evidência, porém uma única RS raramente aborda todas as potenciais intervenções para uma condição ou todos os desfechos para um único tratamento, com isso os tomadores de decisão podem ter dificuldades para encontrar, avaliar, comparar e sintetizar as informações de todas as RS que são relevantes. Além disso as RS tornam-se comuns em parte devido ao número cada vez maior de estudos de pesquisa primária. Por sua vez, o número cada vez maior de RS gerou a necessidade da realização de revisões de revisões, que são estudos desenhados para integrar e produzir uma síntese das informações das RS existentes sobre determinada condição clínica, considerando todas as intervenções disponíveis que tratam ou previnem determinada condição (HARTLING et al., 2012; SILVA et al., 2012). Elas permitem resumir grandes quantidades de informações ao elaborar uma síntese das revisões sistemáticas que apresentam alto nível de evidências (LÓPEZ-LÓPEZ; RUBIO-APARICIO; SÁNCHEZ-MECA, 2022).

Desta forma, a realização de uma revisão de revisões irá sintetizar as evidências disponíveis sobre os potenciais efeitos do consumo do azeite de oliva em desfechos relacionados à saúde facilitando a tomada de decisões, tanto para profissionais de saúde como para formuladores de políticas públicas, uma vez que o leitor terá informações de qualidade e com maior grau de evidência em um único documento.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Azeite

O azeite de oliva é o óleo extraído do fruto da oliveira (*Olea europaea*), uma das espécies de árvores mais antigas da região do Mediterrâneo, exclusivamente por meios mecânicos ou outros meios físicos, sob condições, particularmente condições térmicas, que não provoquem alterações no óleo (International olive council, 2022). Seu cultivo desenvolveu-se nas costas mediterrâneas da Síria e Palestina espalhando-se para a ilha de Chipre na Anatólia e na ilha de Creta em direção ao Egito. A oliveira continua a se espalhar para fora do Mediterrâneo e hoje é cultivada em outros locais, como, o sul da África, Américas do norte e sul, Austrália, Japão e China. Entretanto, a variedade e a qualidade do azeite de oliva diferem entre essas regiões e países (International olive council, 2022; LY et al., 2021).

De acordo com as organizações internacionais que regulam a qualidade e pureza do azeite, como a União Europeia (UE), o Conselho Oleícola Internacional (IOC) e o Codex Alimentarius, o azeite é classificado em extravirgem, virgem ou lampante. Entre os diversos parâmetros existentes para essa classificação, o índice de acidez, índice de peróxidos e constantes espectrofotométricas são parâmetros obrigatórios (“International olive council”, 2022).

O azeite é obtido por extração a frio por meio dos processos de moagem, batedura, separação das fases sólidas e líquidas e filtração; o azeite extravirgem deve apresentar valor de acidez igual ou menor que 0,8% e o azeite virgem deve apresentar acidez não superior a 2%. Quando a acidez é superior a 2% o azeite é classificado como lampante e não pode ser comercializado. Geralmente o azeite lampante é direcionado ao processo de refino gerando uma categoria de azeite prevista na legislação que é o azeite refinado. A acidez livre do azeite refinado, não deve ser superior a 0,3% (“International olive council”, 2022; LY et al., 2021; PANG; LUMINTANG; CHIN, 2021a).

O azeite de oliva extravirgem é conhecido pelas suas propriedades funcionais e efeitos na saúde, principalmente no que diz respeito às doenças cardiovasculares, devido, principalmente, ao seu perfil de ácidos graxos e de compostos fenólicos. As condições de cultivo e as técnicas utilizadas para a produção do azeite de oliva extravirgem são fatores chaves para a qualidade do azeite, pois os mesmos podem afetar a presença desses compostos, influenciando as propriedades físico-químicas, sensoriais e funcionais do óleo (ROMANI et al., 2019). O azeite de oliva, independentemente do tipo, é composto principalmente por

triacilgliceróis, os quais representam cerca de 99% do total de sua composição. O restante são ácidos graxos livres, fosfolipídios, pigmentos (carotenoides e clorofila), tocoferóis, esteróis, compostos voláteis aromáticos e compostos fenólicos (PANG; LUMINTANG; CHIN, 2021). Os triacilgliceróis do azeite são formados por cerca de 55 a 83% de ácidos graxos monoinsaturados (MUFA, do inglês *monounsaturated fatty acids*), como o ácido oleico. Além disso, o azeite também possui de 7,5 a 20% do ácido graxo saturado mirístico, e quantidades importantes de ácidos graxos poli-insaturados (PUFA, do inglês *polyunsaturated fatty acid*) da família ômega-6, como o ácido linoleico (3,5 a 21%) e da família ômega-3, como o ácido α -linolênico (até 1%). O perfil de ácidos graxos do azeite, confere, uma proporção ômega-3/ômega-6 adequada à uma dieta saudável promovendo um potencial benefício na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, incluindo a modulação favorável dos níveis de colesterol, inflamação, estresse oxidativo e homocisteína (GEORGE et al., 2019; IZAR et al., 2021; NACIONAL, 2018).

Além do perfil em ácidos graxos benéfico à saúde humana, especialmente pelo alto conteúdo de MUFA, o azeite, principalmente o tipo extravirgem, também possui compostos bioativos responsáveis por efeitos biológicos relacionados com a prevenção e controle de DCNT. Dentre esses compostos bioativos, estão os compostos fenólicos, como álcoois fenólicos (tirosol e hidroxitirosol) e secoiridóides (oleuropeína, demetiloleuropeína, ligstrosídeo e seus derivados agliconas) (JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2022). Os compostos fenólicos são compostos orgânicos naturais, sintéticos ou semissintéticos que apresentam um ou mais grupos fenólicos (anéis aromáticos com grupos hidroxilas ligadas a eles) em sua estrutura. Existem mais de 8.000 estruturas polifenólicas, incluindo centenas isoladas de plantas comestíveis. Além do azeite, também estão presentes em vários alimentos como frutas, legumes, nozes, ervas, produtos integrais, alimentos processados entre outros. Os polifenóis são elementos essenciais do metabolismo secundário da planta e apresentam papel metabólico importante no organismo humano. O mecanismo de ação dos polifenóis está fortemente ligado à atividade antioxidante, além de terem efeitos anti-inflamatórios, antialérgicos, anti-aterogênicos, antitrombóticos e antimutagênicos. Algumas pesquisas têm evidenciado sua capacidade de modular o sistema imunológico, afetando a proliferação e atividade de glóbulos brancos ou outros fatores de defesa imunológica (GORZYNIK-DEBICKA et al., 2018; JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2022; TIAN et al., 2023).

A polpa de azeitonas saudáveis contém cerca de 2 a 3% de substâncias fenólicas. O azeite bruto extraído adequadamente pode conter até 1000 mg/L de polifenóis, a depender de fatores relacionados a variedade da azeitona, técnicas de cultivo e procedimentos de extração.

(PASTOR; BOUZAS; TUR, 2021). Sendo assim, a quantidade de compostos fenólicos do azeite está diretamente relacionada com sua qualidade, de forma que somente os azeites do tipo extravirgem apresentam quantidades suficientes de compostos fenólicos capazes de neutralizar o início e a progressão de doenças crônicas (LY et al., 2021; SANTOS-BUELGA; GONZÁLEZ-MANZANO; GONZÁLEZ-PARAMÁS, 2021).

De acordo com o regulamento 432/2012 de 16 de maio de 2012 da Comissão Europeia, a quantidade de polifenóis do azeite que pode contribuir para proteção do estresse oxidativo corresponde ao consumo diário de 20 g de azeite que contenha, nessa porção, pelo menos 5mg de hidroxitrosol e seus derivados, oleuropeína e tirosol.

O hidroxitirosol está fortemente relacionado à capacidade de eliminar radicais livres e espécies reativas de oxigênio/nitrogênio, e também ativar sistemas antioxidantes endógenos no corpo. Este composto fenólico tende a inibir a lipoxigenase, que é a enzima responsável pela síntese de leucotrienos, modulando assim a resposta inflamatória. Já a oleuropeína mostra-se eficaz contra vários tipos de bactérias, vírus, fungos e até mesmo parasitas, além de inibir a agregação plaquetária e a oxidação de LDL-c mediada por macrófagos (GORZYNIK-DEBICKA et al., 2018). Tanto a oleuropeína quanto o hidroxitirosol exercem efeitos antiapoptóticos sobre os cardiomiócitos, reduzindo o estresse do retículo endoplasmático (JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2022; VAZQUEZ-AGUILAR et al., 2023).

Devido a estas características, os extratos fenólicos do azeite de oliva têm mostrado efeitos protetores contra várias doenças, como, hipertensão, diabetes, sepse, neurodegeneração, osteoporose, obesidade e doenças renais crônicas (LY et al., 2021). O consumo de azeite de oliva extravirgem rico em polifenóis demonstrou reduzir a expressão de genes relacionados à inflamação, aterogênese, oxidação, síndrome metabólica, dislipidemia e DM2 em diferentes populações clínicas (JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2022). Esses efeitos são investigados não somente no contexto das membranas biológicas onde diminuem o dano oxidativo a macromoléculas, mas também no controle de vias de sinalização celular, modulação de fatores de transcrição e influência na expressão gênica (FABIANI; VELLA; ROSIGNOLI, 2021; GORZYNIK-DEBICKA et al., 2018).

Apesar do consumo do azeite ser bem evidenciado na literatura, ainda não está claro se os efeitos benéficos estão relacionados aos compostos fenólicos, ao ácido oleico ou a combinação deles no azeite (PASTOR; BOUZAS; TUR, 2021).

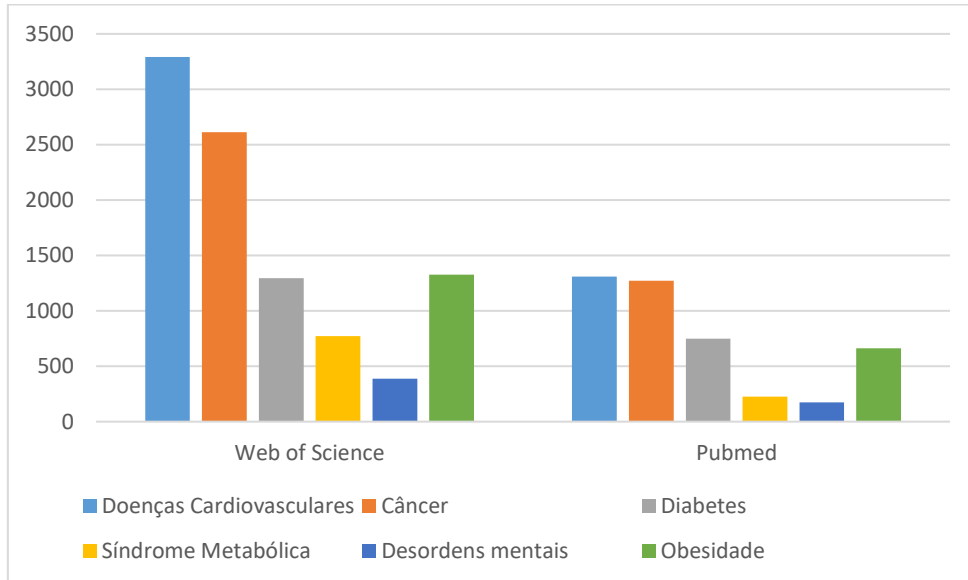
1.2 Efeitos do azeite na saúde

O azeite de oliva extravirgem é reconhecido pelas suas propriedades nutricionais e funcionais associadas a benefícios à saúde humana. Mediante o seu consumo regular, no contexto de uma dieta mediterrânea, ele tem sido relacionado com a redução do risco de diversas doenças crônicas. Tais efeitos têm sido evidenciados em diversos estudos experimentais e observacionais que descrevem os possíveis mecanismos biológicos do papel antioxidante que o azeite exerce promovendo assim, efeitos antitumorais e fatores protetores para doenças crônicas e coronarianas (JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2022).

No que corresponde a saúde cardiovascular, a literatura evidência a prevenção e redução do risco de DCV e acidente vascular cerebral, redução da LDL-c, ação anti-inflamatória, antiagregantes plaquetárias e antiterogênicas. Já relacionado ao câncer, os estudos mostram um efeito anticancerígeno em diversos tipos de câncer, como câncer de mama, câncer gastrointestinal e câncer urinário com diminuição do risco de neoplasias; quanto aos efeitos sobre o diabetes foram descritos a redução da hemoglobina glicada e glicemia, além de reduzir o risco de desenvolver diabetes em pacientes pré-diabéticos e melhora da sensibilidade à insulina; outros estudos relatam que o consumo de azeite extravirgem tem efeito neuroprotetor contra o dano oxidativo no cérebro e também promove a melhora da capacidade cognitiva e no declínio da memória; encontram-se também relatos sobre os efeitos benéficos do consumo do azeite oliva na fibromialgia, com a melhora da capacidade funcional e do estado psicológico do paciente (CHEN; AI; WEI, 2021; MARKELLOS et al., 2022; RUS et al., 2017).

Para fins de ilustração, em uma busca nas bases de dados *Web of Science* e *Pubmed* envolvendo a associação do consumo de azeite com efeitos sobre a saúde, observa-se uma gama enorme de estudos, a qual pode ser observada na Figura 1. Ressalta-se que a maior parte dos estudos foram sobre a associação do consumo do azeite de oliva com doenças cardiovasculares e câncer.

Figura 1- Representação gráfica do número de estudos que demonstram a associação entre o consumo de azeite de oliva e os efeitos na saúde.



Fonte: Web of Science e Pubmed, Outubro 2023.

A seguir serão descritos alguns aspectos acerca da plausibilidade biológica da relação entre o consumo de azeite e os efeitos protetores contra algumas das principais doenças estudadas.

1.2.1 Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de mortes em países industrializados, isso fica evidenciado a partir dos dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) que correspondem a 30% da mortalidade das últimas décadas, dentre todas as outras causas relacionadas (ROTH et al., 2020).

Os principais fatores de risco para as DCV são os comportamentais, ambientais, sociais e cardiometabólicos, com destaque para os hábitos de vida não saudáveis e sedentarismo, além de dietas pobres em frutas, legumes, nozes, sementes e grãos integrais (ROTH et al., 2020; SCHWINGSHACKL et al., 2017b). O estresse oxidativo apresenta uma influência direta no desenvolvimento de DCV, pois leva ao início do processo aterosclerótico, o que compromete a função endotelial e aumenta a oxidação do colesterol de baixa densidade. A disfunção endotelial altera o tônus muscular e reduz o crescimento do músculo liso, além de promover a aderência de monócitos no local. Isso propicia o desenvolvimento da aterosclerose que é uma doença

inflamatória crônica dos vasos sanguíneos. As evidências mostram que a inflamação crônica ou recorrente é um importante fator etiológico para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), incluindo as doenças cardiovasculares, pois processos inflamatórios excessivos do endotélio têm sido citados como preditores de eventos cardiovasculares (FERNANDES et al., 2020; HANSSON; HERMANSSON, 2011).

O consumo do azeite extravirgem pode ser utilizado como uma estratégia de prevenção primária para pessoas que não apresentam doenças cardiovasculares, e pode atuar de forma benéfica na prevenção secundária em pessoas já doentes, promovendo a redução dos níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e o aumento da concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), reduzindo conseqüentemente, o risco de comorbidades futuras com relação a alterações cardíacas (MARCELINO et al., 2019). Embora existam relatos na literatura sobre os efeitos protetores do azeite contra doenças cardiovasculares, ainda assim, é necessário um maior conhecimento dos efeitos do azeite na inflamação e o seu consumo regular como fonte de gordura dietética em marcadores inflamatórios e conseqüentemente seu potencial preventivo de doenças do coração (FERNANDES et al., 2020).

1.2.2 Câncer

O câncer é considerado a segunda principal causa de morte no mundo, atrás das doenças cardiovasculares. De acordo com o *World Cancer Research Fund* (WCRF), 40% dos casos de câncer poderiam ser prevenidos com uma dieta adequada e atividade física (MARKELLOS et al., 2022; SILVA, 2018).

Algumas evidências apontam o consumo do azeite como um alimento que exerce um efeito protetor na redução do risco de diversos tipos de cânceres, incluindo próstata e mama (FARINETTI et al., 2017). Estudos *in vitro* no contexto da nutrigenômica sugerem que os componentes do azeite de oliva atuam em receptores, com a sinalização de quinases e fatores de transcrição que estão relacionados ao estresse e a inflamação celular, exercendo assim, um papel protetor no desenvolvimento de neoplasias (MARKELLOS et al., 2022).

Apesar dos mecanismos serem incertos, estudos pré-clínicos têm atribuído muitos efeitos quimiopreventivos aos componentes do azeite, principalmente, porque interferem nas vias de iniciação, promoção e progressão celular levando a uma diminuição do avanço da carcinogênese (FARINETTI et al., 2017).

Os compostos fenólicos são os componentes mais estudados no azeite com propriedades antitumorais, pois podem modular a resposta inflamatória e inibir o fator nuclear Kappa Beta

(NF- κ B) resultando na baixa expressão de interleucinas (IL) IL-6, IL-8, IL-1 β e ciclooxigenase-2 (COX-2), promovendo um microambiente que dificulta o crescimento das células tumorais (BORZÌ et al., 2018). Diversos estudos apontam que os compostos fenólicos que são derivados de vegetais, frutas ou ervas apresentam um papel essencial na regulação de modificações epigenéticas promovendo uma proteção antiproliferativa (GORZYNIK-DEBICKA et al., 2018). No contexto terapêutico, embora os avanços tenham progredido com terapias direcionadas, os pacientes com câncer enfrentam efeitos colaterais em curto e longo prazo e apresentam resistência à medicação. Como potencial terapia coadjuvante no tratamento do câncer tem se estudado produtos naturais devido aos seus efeitos anticancerígenos e por serem mais bem tolerados pelos pacientes. Com isso, os extratos do azeite de oliva e os seus componentes bioativos são alguns dos produtos que têm sido investigados (LY et al., 2021).

1.2.3 Obesidade e síndrome metabólica

A obesidade é tradicionalmente definida como excesso de gordura corporal que traz prejuízos à saúde, geralmente é avaliada na prática clínica pelo índice de massa corporal (IMC), que é expresso como a razão entre o peso corporal em quilogramas dividido pela altura em metro quadrado (kg/m^2), sendo o IMC acima de $30\text{kg}/\text{m}^2$ definido como obesidade em diversas diretrizes. A sobrecarga de gordura no tecido adiposo causada pelo acúmulo de triglicerídeos em adultos com sobrepeso ou obesos podem levar a disfunção de adipócitos, que podem estimular o desenvolvimento de vários distúrbios endócrinos e metabólicos, afetando o metabolismo dos glicolípidios e aumentando a resposta inflamatória que está relacionada ao aparecimento de DCNT, que incluem hipertensão, dislipidemia, DM2 e DCVs. (PICHÉ; TCHERNOF; DESPRÉS, 2020; SERGEY et al., 2017; TIAN et al., 2023). Os ácidos triperpênicos pentacíclicos (oleanólico e maslínico) e os diálcoois (uvaol e eritrodiol) presentes no azeite de oliva apresentam uma gama de ações biológicas, e os efeitos benéficos dos triterpenos têm sido atribuídos principalmente ao ácido oleanólico e, em menor grau, ao ácido maslínico, em termos de disfunção vascular, obesidade, resistência á insulina e câncer (CLARO-CALA et al., 2022).

No estudo de Gaforio et al., o consumo do azeite virgem reduziu o índice de massa corporal quando ingerido de forma moderada e contínua como única forma de gordura dietética (GAFORIO et al., 2019). Ela é a principal fonte de gordura da dieta mediterrânea tradicional e os benefícios para a saúde deste padrão alimentar são parcialmente atribuídos ao consumo desta gordura (BENÍTEZ-ARCINIEGA et al., 2012).

Em uma revisão sobre azeite, os resultados sugerem que tanto o EVOO quanto o óleo de girassol podem beneficiar pacientes com sobrepeso, diminuindo a circunferência da cintura e o IMC sem que haja a necessidade de uma dieta hipocalórica (FOSHATI; GHANIZADEH; AKHLAGHI, 2021). Já em outro estudo randomizado com 41 mulheres adultas com excesso de gordura corporal, o consumo do EVOO auxiliou na redução de gordura corporal e também melhorou a pressão arterial, e sugere que este alimento deve ser incluído em programas com restrição de energia (CÂNDIDO et al., 2017) e, em outro estudo também randomizado com 91 pacientes houve a diminuição de peso, IMC e glicemia com o consumo de EVOO e não com azeite de oliva (RUIZ-GARCÍA et al., 2023).

Síndrome metabólica (SM) refere-se ao conjunto de condições cardiometabólicas que demonstram aumento de risco para DCV, acidente vascular cerebral e diabetes tipo 2. Atualmente para definição da síndrome metabólica requer que o avaliado apresente 3 ou mais dos seguintes critérios: circunferência abdominal $>102\text{cm}$ para homens e $>88\text{cm}$ para mulheres; triglicérides elevados, sendo $>150\text{mg/dL}$; colesterol HDL, sendo $<40\text{mg/dL}$ para homens e $<50\text{mg/dL}$ para mulheres; pressão arterial sistólica >130 ou pressão arterial diastólica $>85\text{mmHg}$ e glicemia de jejum $>110\text{mg/dl}$ (“ABESO, 2023”, [s.d.]).

A síndrome metabólica pode ser tratada com medicamentos de acordo com o tipo de doença. Porém, pesquisas atuais estão focadas em tratamentos holísticos, que envolvem o estilo de vida, incluindo a atividade física e a ingestão alimentar saudável como um dos fatores responsáveis pelo tratamento da SM e prevenção de doenças. Isso porque, a predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física estão entre os principais fatores que contribuem para o surgimento da SM (PASTOR; BOUZAS; TUR, 2021).

A realização de um plano alimentar que promova redução de peso associado com a prática de exercício físico são considerados terapias de primeira escolha para pacientes que apresentam SM. Neste contexto, a ingestão de gordura é inversamente associada à sensibilidade à insulina pela relação positiva com o peso corporal, mediante a qualidade de ácidos graxos consumidos. Em casos, como hipertrigliceridemia, por exemplo, é aconselhável aumentar o consumo de ácidos graxos monoinsaturados e reduzir a oferta de carboidratos para controle não somente de triglicérides, mas também HDL-c, glicose e insulina, sendo o azeite de oliva um exemplo de alimento que apresenta boa quantidade de ácidos graxos monoinsaturados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

Há evidências que sugerem que a dieta mediterrânea rica em azeite de oliva pode prevenir doenças relacionadas à inflamação crônica, sendo uma ferramenta útil para o gerenciamento da SM (BUCKLAND; GONZALEZ, 2015).

Quando consumidos em doses apropriadas, os polifenóis do azeite podem induzir uma redução da pressão arterial em indivíduos hipertensos, além da melhora da glicemia em pré-diabéticos e melhoria em marcadores de peroxidação lipídica (PASTOR; BOUZAS; TUR, 2021; SAIBANDITH et al., 2017).

1.2.4 Diabetes

Diabetes mellitus (DM) é um problema de saúde que vem crescendo em todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. A OMS estima que a glicemia elevada é o terceiro fator de causa de morte precoce, superada apenas por pressão elevada e o uso de tabaco (VENCIO, 2017).

O aumento da prevalência do diabetes está relacionado a diversos fatores sendo eles, a rápida urbanização, a transição epidemiológica e nutricional, sedentarismo, aumento do número de pessoas com excesso de peso, o crescimento e envelhecimento da população, além da maior sobrevivência das pessoas com diabetes. O diabetes representa uma importante carga financeira tanto para os portadores como para os sistemas de saúde, principalmente pela maior utilização dos serviços de saúde e os cuidados prolongados para tratamento das complicações crônicas como insuficiência renal, cegueira, pé diabético e problemas cardíacos (VENCIO, 2017).

As medidas de prevenção do *Diabetes Mellitus tipo 2* (DM2) envolvem intervenções farmacológicas quando necessárias e não farmacológicas que devem ser implementadas sempre. As medidas não farmacológicas envolvem modificações alimentares e prática de atividade física, o que constitui uma mudança do estilo de vida (WHITING et al., 2016). Relacionado ao consumo dietético, o consumo de azeite de oliva extravirgem pode exercer efeitos benéficos na prevenção, desenvolvimento e progressão da DM2 quando comparado ao azeite refinado devido não somente ao seu alto teor de ácidos graxos monoinsaturados, mas também do alto conteúdo de compostos fenólicos (SCHWINGSHACKL et al., 2017).

Um estudo randomizado, controlado e duplo-cego realizado com indivíduos pré-diabéticos mostrou que o consumo de azeite de oliva enriquecido com ácido oleanólico resultou em uma redução substancial do risco de desenvolver diabetes tipo 2 quando associados com o aumento da atividade física, perda de peso, consumo moderado de álcool e o não uso de tabaco (SANTOS-LOZANO et al., 2019). Além disso, outro estudo randomizado avaliou a adição do azeite extravirgem em refeições de alto índice glicêmico em indivíduos com diabetes tipo 1 e concluíram que o azeite contribuiu para a redução da glicemia após a refeição (BOZZETTO et al., 2019).

1.2.6 Outras doenças

Além das doenças mais estudadas que foram citadas, existem outras comorbidades relatadas na literatura que estão associadas ao consumo do azeite de oliva e os seus benefícios à saúde, como por exemplo a fibromialgia (FM), em que os estudos evidenciam que o consumo do azeite parece ser eficaz na redução dos sintomas, isso devido à alta concentração de compostos fenólicos do azeite extravirgem, exercendo uma atividade antioxidante que está ligada a sua capacidade de proteger o DNA de espécies reativas de oxigênio que estão aumentadas em pacientes com FM. Esta doença é uma síndrome multifatorial caracterizada por dor crônica generalizada e outras manifestações somáticas e psicológicas, cujo tratamento envolve uma abordagem multidisciplinar com estratégia tanto farmacológica quanto nutricional (PAGLIAI et al., 2020).

O azeite de oliva pode também modular a resposta imune contribuindo para a redução da atividade inflamatória típica de distúrbios autoimunes sem exacerbar a suscetibilidade a patógenos, mostrando-se uma estratégia terapêutica nutricional para doenças imunoinflamatórias, como doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose (GAFORIO et al., 2019).

O consumo do azeite de oliva também tem sido relatado na literatura como importante componente no combate à doença de Alzheimer, sendo o consumo do mesmo associado a menores chances de déficit cognitivo tanto na memória visual como seu declínio e na fluência verbal. Acredita-se que os compostos antioxidantes presentes no azeite tenham um efeito protetor contra a demência e no comprometimento cognitivo podendo reduzir o dano neuronal e a morte por reações oxidativas (BERR et al., 2009) e este estresse oxidativo desempenha um papel importante no declínio cognitivo e nos distúrbios neurodegenerativos. Mediante a isso considera-se que os alimentos que possuem compostos com ação antioxidante podem oferecer proteção contra as doenças neurodegenerativas (VALLS-PEDRET et al., 2015).

Na literatura também são evidenciados os efeitos do consumo do azeite de oliva no metabolismo hormonal, especialmente devido aos efeitos antiestrogênicos das lignanas presentes no azeite virgem (GORZYNIK-DEBICKA et al., 2018). Na tireóide, o azeite e o extrato de folhas de oliveira podem induzir uma maior taxa de conversão do hormônio T4 inativo em T3 biologicamente ativo em animais eutireoidianos (PANG; LUMINTANG; CHIN, 2021).

1.3 revisão guarda-chuva

A publicação de estudos sobre saúde vem crescendo exponencialmente a cada ano, assim como a quantidade de revisões sistemáticas sobre políticas e práticas de saúde (AROMATARIS et al., 2020). Com diversas evidências na literatura, o profissional de saúde acaba apresentado dificuldade em tomar decisões, mesmo havendo um grande número de revisões sistemáticas disponíveis (AROMATARIS et al., 2020). As revisões sistemáticas são estudos secundários que apresentam estudos primários em sua fonte de dados. Ela visa identificar, selecionar e avaliar evidências de qualidade sobre determinado tópico, e como consequência, auxiliam os profissionais de saúde na tomada de decisões (AROMATARIS et al., 2020; GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Neste contexto, um novo tipo de revisão foi proposto pela Cochrane, que visa fornecer um grau mais alto de evidência científica, conhecida como revisão guarda-chuva. Este tipo de revisão tem como finalidade reunir várias revisões sistemáticas sobre determinado tópico, porém com dimensões diferentes, em um único documento, permitindo que o leitor tenha uma síntese das evidências do tema de seu interesse. A revisão-guarda chuva também pode ser referida na literatura como: resumo das revisões sistemáticas, revisão de revisões sistemáticas, síntese das revisões, visão geral das revisões (AROMATARIS et al., 2020; SILVA et al., 2012).

As revisões guarda-chuvas costumam ter um escopo mais amplo do que qualquer revisão sistemática individual. São inúmeras as razões para realização de uma revisão guarda-chuva, sendo a principal delas, a construção de um resumo das revisões sistemáticas existentes sobre um tema, objetivando analisar as diferentes intervenções para um determinado assunto ou investigar a mesma intervenção com desfechos diferentes (AROMATARIS et al., 2020).

Trata-se, portanto, de uma estratégia que fornece uma síntese de inúmeras evidências para os tomadores de decisão na área da saúde obterem uma compreensão clara de uma ampla área de tópicos, facilitando sua adoção na prática clínica ou incorporação em políticas de saúde (AROMATARIS et al., 2015).

Assim como ocorre nas revisões sistemáticas ou em qualquer outro estudo epidemiológico, as revisões guarda-chuva também são vulneráveis a vieses que podem mascarar os verdadeiros resultados do estudo e, portanto, uma avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos é essencial.

A lista de verificação de avaliação crítica da Joanna Brigs é uma ferramenta que avalia a qualidade e o risco de vieses das revisões. A lista de verificação consiste em 11 perguntas que podem ser incorporadas em revisões sistemáticas quantitativas ou qualitativas, bem como meta-

análises de pesquisas existentes das revisões de guarda-chuva. Cada pergunta deve ser respondida como “sim”, “não” ou “não está claro”, e “não aplicável” pode ser aplicado em casos raros (“Appendix 10.2. Discussion of JBI Critical Appraisal Checklist for systematic reviews and research syntheses - JBI Manual for Evidence Synthesis - JBI Global Wiki”, [s.d.]).

A visão geral das revisões estabelece perguntas que direcionam a busca de evidências mais qualitativas evidenciando a população de interesse e o contexto relacionado ao tema principal (AROMATARIS et al., 2020).

2 JUSTIFICATIVA

O aumento do número de indivíduos que apresentam algum tipo de doença crônica (por exemplo, diabetes, obesidade, hipertensão) tem sido cada vez mais comum na sociedade, fazendo com que as DCNT representem um grande desafio para a saúde pública, não somente pela prevalência, mas também pelo destaque cada vez mais crescente como principal causa de morte no Brasil e no mundo. As ações mais eficazes como forma de prevenção e de tratamento para essas doenças relatadas na literatura têm sido a mudança do estilo de vida, incluindo hábitos alimentares saudáveis e a prática de exercício físico.

No contexto da alimentação saudável, destacam-se os alimentos funcionais, que além de fornecerem nutrientes, também possuem compostos bioativos que apresentam efeitos benéficos à saúde humana. O azeite de oliva é um desses alimentos, e já está bem relatado na literatura os efeitos benéficos do seu consumo à saúde, auxiliando tanto na prevenção como no tratamento de diversas doenças.

Existem diversas revisões sistemáticas sobre o consumo de azeite de oliva e seus benefícios a saúde. Uma revisão sistemática esporadicamente irá abordar todas as intervenções relacionados a uma condição, o que dificulta a comparação e avaliação das informações das revisões que são relevantes para o leitor. O propósito desta revisão guarda-chuva será ressaltar se as evidências em torno do uso do azeite de oliva e os seus benefícios a saúde são consistentes ou se existem resultados contraditórios ou divergentes, possibilitando uma observação mais rápida e abrangente deste tópico ao compilar várias evidências de revisões sistemáticas em um único documento, proporcionando aos profissionais de saúde e formuladores de políticas a tomada de decisão baseada na melhor evidência disponível.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Reunir sistematicamente revisões sobre os potenciais efeitos do consumo do azeite de oliva em desfechos relacionados à saúde.

3.2 Objetivos específicos

- i) Identificar as revisões sistemáticas sobre o consumo do azeite e seus desfechos à saúde;
- ii) Avaliar a qualidade metodológica das revisões identificadas;
- iii) Determinar os tipos de azeites de oliva que promovem benefícios à saúde;
- iv) Investigar se possível, a quantidade diária do consumo de azeite de oliva que está relacionada a redução de DCNT.
- v) Investigar os efeitos do consumo do azeite como forma preventiva e de tratamento;
- vi) Apresentar uma síntese das evidências disponíveis sobre os efeitos do azeite em desfechos de saúde;

4 METÓDOS

Foi realizada uma revisão guarda-chuva conduzida de acordo com as diretrizes do “*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*” - PRISMA (PAGE et al, 2021) e a ferramenta da *Joanna Briggs Institute* (JBI) que avalia a qualidade metodológica dos estudos. Além disso, este protocolo foi registrado publicamente na base *International Prospective Register Of Systematic Reviews* – PROSPERO (CRD42022357290).

A seguinte pergunta guiou a revisão: Quais os potenciais efeitos do consumo de azeite de oliva em diferentes desfechos de saúde? Além disso, esperou-se responder também: Quais são as comorbidades mais evidenciadas nos estudos que apresentam melhora com a ingestão do azeite de oliva? Qual é a quantidade diária de consumo de azeite de oliva que pode promover os seus efeitos benéficos? Quais são os tipos de azeite de oliva referidos na literatura que estão relacionados com os desfechos de saúde?

4.1 Critérios de inclusão e exclusão

O quadro 1 abaixo explicita os critérios de elegibilidade definidos para esta revisão guarda-chuva.

Quadro 1 – Critérios de Elegibilidade

População	Adultos, incluindo pessoas saudáveis, pessoas com risco de doença e pessoas com doenças específicas. Não foram incluídas revisões com foco em mulheres grávidas, nutrízes e crianças.
Intervenção/exposição	Intervenções orais ou consumo de azeite de oliva. As intervenções administradas por via intravenosa ou tópica não foram incluídas. Assim como, as intervenções em que o azeite de oliva estava associado a algum tipo de dieta.
Comparação	Placebo ou outra intervenção (para estudos de intervenção) ou diferentes categorias de consumo de azeite de oliva (para estudos observacionais).
Desfechos	Incidência de doenças (doenças cardiovasculares, câncer, doenças cognitivas, etc.); marcadores de risco de doenças (glicemia,

	pressão arterial, colesterol total e frações, marcadores inflamatórios e resultados antropométricos).
Desenho de estudo	Revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos randomizados e/ou estudos observacionais.

Fonte: a autora, 2023.

4.2 Bases de dados e estratégias de busca

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medline, Embase, The Cochrane Library, Scopus, Web of Science e Lilacs através de uma combinação de termos e palavras-chaves envolvendo termos relacionados ao Azeite de Oliva e termos relacionados a revisões sistemáticas. Foram definidos unitermos apropriados de acordo com o MeSH *Terms – Medical Subject Headings* (Pubmed) e DeCS – Descritores em Ciências da Saúde (LILACS e Scielo) e também uma pesquisa dos termos utilizados nas publicações sobre o tema. A estratégia de busca foi feita com a utilização de operadores booleanos e possíveis facilitadores de busca ou filtros disponíveis nas bases de dados utilizadas. O quadro 2 apresenta as estratégias de busca utilizadas nas diferentes bases de dados. Buscas adicionais foram conduzidas através da busca manual na lista de referências dos artigos selecionados.

Os resultados encontrados nas bases de dados foram exportados para um gerenciador de referências (Rayyan QCRI) para identificação e quantificação dos estudos repetidos, e posterior, seleção dos elegíveis.

Quadro 2 – Estratégia de busca nas bases de dados

Medline (OVID)	exp olive oil OR olive oil.ti,ab. OR EVOO.ti,ab. AND systematic review.pt. OR systematic review.ti,ab. OR Meta-Analysis.pt. OR metaanaly*.ti,ab. OR meta-analy*.ti,ab.
EMBASE	('olive oil'/exp OR 'olive oil':ti,ab OR EVOO:ti,ab) AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta-analys*':ti,ab OR 'meta analys*':ti,ab OR 'metaanalys*':ti,ab)
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("olive oil" OR EVOO)) AND (TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR "meta-analys*" OR "metaanalys*"))
CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [olive oil] explode all trees #2 ("olive oil" or EVOO):ti,ab,kw

	#3 #1 or #2 Filter: “Cochrane Reviews”
Web of Science	TS= (“olive oil” OR EVOO) AND TS= (“systematic review” OR “meta-analys*” OR “metaanalys*”)

Fonte: o autor.

4.3 Seleção de estudos

A seleção foi realizada de forma independente por dois revisores (SR e LZ) em duas etapas: 1) avaliação dos títulos e dos resumos de todos os estudos identificados; 2) avaliação do texto completo daqueles com indicativo de elegibilidade identificado na etapa 1. Os estudos relevantes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão pré-estabelecidos, quando de acordo com os dois revisores, não havendo restrição de idiomas e de anos nos estudos. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso.

4.4 Extração de dados

A extração dos dados dos artigos selecionados também foi feita de forma independente por dois revisores a partir da leitura na íntegra dos artigos incluídos, no qual foram registrados:

- 1) Informações sobre as revisões sistemáticas (autores; ano de publicação; quantidade, origem e tipo de estudos, participantes e desfecho incluídos).
- 2) Estratégias de busca da revisão sistemática (número e nomes de bases de dados pesquisados).
- 3) População(ões) da revisão sistemática (características dos participantes).
- 4) Intervenção/Exposição da revisão sistemática (para intervenção: tipo de intervenção; dose; frequência; duração e para exposição: definição da ingestão de azeite, categorização da exposição).
- 5) Comparações das revisões sistemáticas (para intervenção: tipo de comparador; dose; frequência; duração e para exposição: categoria de comparação utilizada).
- 6) Desfechos relatados (conforme apresentado nas revisões sistemáticas).

Após a extração, os dados foram conferidos para checagem e identificação de discrepâncias. Diferenças entre os revisores com relação às informações extraídas foram

resolvidas mediante reconsulta ao estudo original com posterior discussão e consenso entre os revisores.

4.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas foi avaliada utilizando a ferramenta proposta pelo *Instituto Joanna Briggs (Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews – Checklist for Systematic Reviews)*. A ferramenta é composta por onze perguntas, as nove primeiras perguntas são baseadas no risco de vieses das revisões (validade interna), enquanto as duas últimas são referentes à validade externa dos estudos (Anexo 1). As respostas “Yes”, “No”, “Unclear” e “NA” foram atribuídas a cada pergunta, com “Yes” indicando uma resposta positiva.

A fim de melhor visualização da síntese de dados em conjunto com a qualidade metodológica, revisões que apresentaram todas as questões de 1 a 9 respondidas com “Yes” ou até um “No” foram marcadas em verde; aquelas com dois “No” ou “Unclear” em amarelo; e revisões com mais de duas respostas com “No” ou “Unclear” em vermelho.

Revisões sistemáticas que não realizaram a avaliação da qualidade metodológica ou risco de vieses dos estudos primários não tiveram apresentados os resultados das suas medidas sumárias (meta-análise).

4.6 Síntese dos dados

Como o objetivo de uma revisão de revisões é apresentar um resumo das sínteses de pesquisa existentes relacionados a um tópico ou questão, os resultados de todos os estudos incluídos foram apresentados através de tabelas contendo as estimativas do efeito geral extraídas de cada revisão sistemática encontrada. Além de informações sobre o número de estudos incluídos, o número de participantes (dos estudos incluídos), achados principais dos estudos e a heterogeneidade dos resultados das revisões incluídas. De forma complementar, foram elaborados gráficos sintetizando os efeitos sumários relatados nas revisões com a qualidade metodológica das mesmas.

5 RESULTADOS

Os resultados obtidos pela presente revisão serão apresentados a seguir em formato de manuscrito, com as necessárias adaptações, para posterior tradução e submissão na revista *Nutrition Reviews*.

Olive oil consumption and health: an umbrella review

Shyrlei Rangel de Oliveira Fraga, Cintia Chaves Curioni, Lilia Zago

ABSTRACT

Context

Olive oil is a significant vegetable oil offering unique health benefits, including the reduction of free radicals, total cholesterol, and prevention of chronic diseases. The escalating incidence of chronic diseases presents a substantial challenge to public health, prompting numerous studies to assess these health-related effects. Despite several systematic reviews and meta-analyses summarize the association between olive oil consumption and specific health outcomes, there is no summary of the accumulated evidence from these reviews.

Objective

This umbrella review summarizes the evidence of olive oil consumption or intervention and its association with multiple health outcomes.

Data Sources

Systematic reviews of randomized trials or observational studies on oral interventions or consumption of olive oil were retrieved from MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, and CENTRAL databases from inception to February 6, 2023.

Data Extraction

Two independent reviewers conducted data extraction and assessed methodological quality using the Joanna Briggs Institute's tool.

Data Synthesis

Tables present the overall effect estimates extracted from each review, while graphs summarize the reported effects and methodological quality across the included studies. Overall, 17 articles from randomized trials and observational studies, encompassing outcomes such as cardiovascular diseases, cancer, type 2 diabetes, glucose metabolism, inflammatory and oxidative markers, and all-cause mortality, were included.

Conclusion

The evidence suggests a beneficial association between olive oil consumption and cardiovascular diseases, cancer, type 2 diabetes, and all-cause mortality. However, the same was not found for inflammatory markers, oxidative stress, glucose metabolism, or blood lipid outcomes. Several meta-analyses revealed high heterogeneity and wide confidence intervals, along with a limited number of randomized clinical trials. Given the elevated heterogeneity and low evidence quality, further studies involving randomized trials are imperative. Prioritizing an in-depth analysis of specific olive oil components and employing a control group with distinct composition and intervention effects is strongly recommended.

Registro de Protocolo

Registro PROSPERO n°.CRD42022357290.

Palavras-chave: Olive oil. Extra virgin olive oil. Systematic Review. Meta-analyses.

INTRODUCTION

Olive oil is a vegetable oil of remarkable significance due to its unique composition and the possible positive impacts on human health. Compositionally, olive oil is characterized by a saponifiable fraction mainly composed of triglycerides (97-99%), with oleic acid representing the majority of fatty acids (68-81.5%). Additionally, approximately 2% of olive oil consists of minor non-saponifiable components, including phenylethanols, secoiridoids, pentacyclic triterpenes, sterols, tocopherols, and phenolic compounds (VAZQUEZ-AGUILAR et al., 2023). The functional benefits of olive oil include the reduction of free radicals, total blood cholesterol, and non-communicable chronic diseases (NCDs) prevention, such as cardiovascular diseases (TIAN et al., 2023). It can inhibit the oxidation of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), reduce the risk of coronary heart disease and atherosclerosis, and regulate blood pressure. Furthermore, studies suggest beneficial role in preventing and treating other comorbidities, including cancer and diabetes (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2015; NOWAK; GOŚLIŃSKI; POPŁAWSKI, 2021; TUCK; HAYBALL, 2002).

The increasing prevalence of chronic diseases presents a significant challenge to public health, emerging as leading global causes of mortality. In a global scenario where adopting a healthy diet and preventing chronic diseases are imperative, exploring the impact of olive oil on human health becomes crucial.

Numerous studies evaluating these effects on health-related outcomes are present in the literature, posing challenges for healthcare professionals, managers and decision-makers in

formulating effective strategies, due to the abundance of accessible documents. Despite several systematic reviews and meta-analyses summarizing the associations between olive oil consumption and specific health outcomes, a comprehensive summary of the accumulated evidence from these sources is currently lacking.

Therefore, the aim of this umbrella review is to comprehensively investigate the scope and strength of existing evidence regarding the potential effects of olive oil consumption on health-related outcomes, systematically assessing the quality of studies to identify the most robust evidence and highlight possible biases. This effort is anticipated to facilitate decision-making for both healthcare professionals and public policy formulators, providing them with high-quality, evidence-based information within a single document.

METHODS

A umbrella review was conducted following the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and utilizing the Joanna Briggs Institute (JBI) tool for assessing the methodological quality of studies. Additionally, this protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD42022357290).

The review was guided by the following question: What are the potential effects of olive oil consumption on various health outcomes? Additionally, efforts were made to address the following questions: What are the most commonly reported comorbidities in studies showing improvement with olive oil ingestion? What is the daily consumption quantity of olive oil associated with its beneficial effects? What types of olive oil mentioned in the literature are associated with health outcomes?

Databases and search strategies

We systematically searched MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), Scopus, Web of Science, LILACS, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library) databases from inception to February 6, 2023. A combination of terms and keywords related to olive oil and systematic reviews was used. Box 1 outlines the search strategies employed in different databases. Additional searches were conducted through manual search in the reference lists of selected articles.

Box 1 – Database search strategy

Medline (OVID)	exp olive oil OR olive oil.ti,ab. OR EVOO.ti,ab. AND systematic review.pt. OR systematic review.ti,ab. OR Meta-Analysis.pt. OR metaanaly*.ti,ab. OR meta-analy*.ti,ab.
EMBASE	('olive oil'/exp OR 'olive oil':ti,ab OR EVOO:ti,ab) AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta-analys*':ti,ab OR 'meta analys*':ti,ab OR 'metaanalys*':ti,ab)
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("olive oil" OR EVOO)) AND (TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR "meta-analys*" OR "metaanalys*"))
CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [olive oil] explode all trees #2 ("olive oil" or EVOO):ti,ab,kw #3 #1 or #2 Filter: "Cochrane Reviews"

Source: The authors, 2023

Inclusion and exclusion criteria

The box 2 below outlines the eligibility criteria defined for this umbrella review.

Box 2 – Eligibility criteria

Population	Adults, including healthy people, those at risk for disease and those with specific diseases. Reviews focusing on pregnant women, breastfeeding women and children were not included.
Intervention/exhibition	Interventions with olive oil or oral olive oil consumption. The interventions administered intravenously or topically were not included. And also, interventions in which olive oil was associated with some type of diet.
Comparison	Placebo ou another intervention (for intervention studies) or different categories of olive oil consumption (for observational studies).
Outcomes	Incidence of diseases (cardiovascular disease, câncer, cognitive disease, etc.); risk markers for diseases (blood glucose, blood pressure, total cholesterol and fractions, inflammatory markers, and anthropometric outcomes).
Study design	Systematic reviews and meta-analyses of randomized clinical trials and/or observational studies.

Source: The authors, 2023

The selection process was carried out independently by two reviewers (SR and LZ) in two stages: 1) assessment of titles and abstracts of all identified studies; 2) evaluation of the full text of those indicating eligibility identified in stage 1. Relevant studies were selected based on pre-established inclusion criteria, as agreed upon by both reviewers, with no restrictions on languages or years in the studies. Discrepancies between the reviewers were resolved through consensus.

Data extraction

Data extraction from the selected articles was also carried out independently by two reviewers after a thorough reading of the included articles. The following information was recorded:

- 1) Information about systematic reviews: Authors; publication year; quantity, origin, and type of studies; participants; and included outcomes.
- 2) Search strategies of the systematic review: number and names of databases searched.
- 3) Population(s) in the systematic review: participant characteristics.
- 4) Intervention/exposure in the systematic review: for intervention: type of intervention; dose; frequency; duration, and for exposure; definition of olive oil intake, categorization of exposure.
- 5) Comparisons in the systematic reviews: for intervention: type of comparator; dose; frequency; duration; and for exposure: comparison category used.
- 6) Reported outcomes: as presented in the systematic reviews.

After extraction, the data were cross-checked for verification and identification of discrepancies. Any discrepancies between the reviewers regarding the extracted information were resolved by revisiting the original study, followed by discussion and consensus among the reviewers.

Methodological quality assessment and risk of bias

The methodological quality of the selected systematic reviews was assessed using the tool proposed by the Joanna Briggs Institute (Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews – Checklist for Systematic Reviews). The tool consists of eleven questions, with the

first nine questions focusing on the reviews' risk of biases (internal validity), while the last two pertain to the external validity of the studies (see Appendix 1). Responses such as "Yes," "No," "Unclear," and "NA" were assigned to each question, with "Yes" indicating a positive response. For a better visual representation of the data synthesis alongside methodological quality, reviews that had all questions from 1 to 9 answered with "Yes" or up to one "No" were marked in green. Those with two "No" or "Unclear" responses were marked in yellow, while reviews with more than two "No" or "Unclear" responses were marked in red.

We chose not to display the results of summary measures (meta-analysis) from systematic reviews that did not assess the methodological quality or risk of bias in the primary studies.

Data synthesis

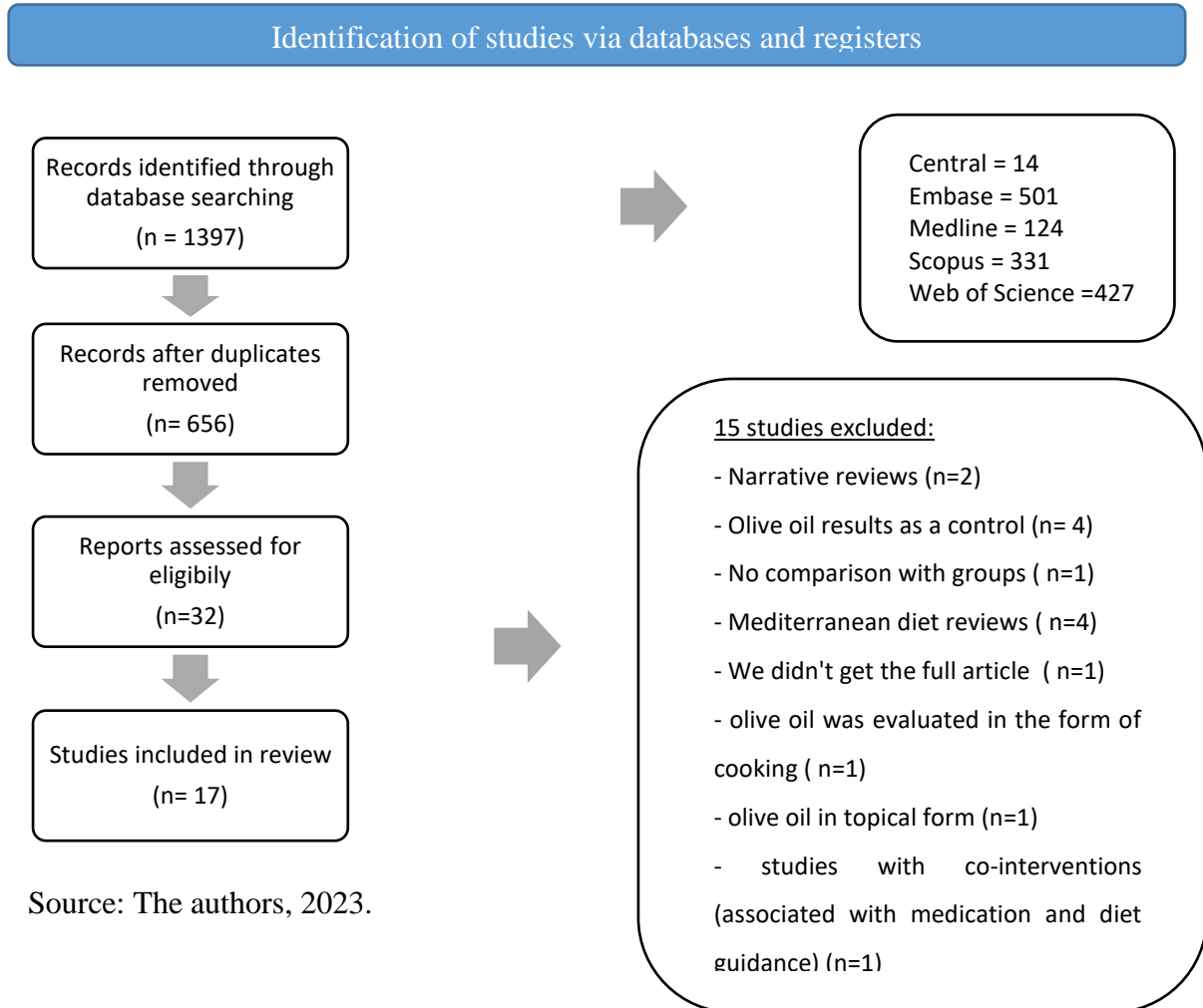
As the objective of an umbrella review is to provide a summary of existing research syntheses related to a topic or question, we presented the results of all included studies in tables featuring overall effect estimates derived from each identified systematic review. These tables not only provided details on the number of studies and participants included, but also highlighted key findings and the heterogeneity of results across the reviews. Additionally, we created complementary graphs summarizing the reported effects from the studies alongside their methodological quality.

Results

Included studies

The search identified 1,397 systematic reviews up until february 6, 2023. Out of 646 titles and abstracts reviewed, 32 reviews were selected for full-text reading. Among these, 17 systematic reviews met the eligibility criteria for inclusion. Please refer to Figure 1 for the flowchart illustrating the article selection process.

Figure 1 – Flow chart of the study selection process.



Characteristics of studies

Table 1 presents the characteristics of the included studies. Generally, ten reviews included only randomized controlled trials, five exclusively addressed observational studies, two with cohort and case-control studies, two focusing solely on cohort studies, and one specifically on case-control studies. Additionally, two reviews encompassed both randomized controlled trials and observational studies.

Several reviews investigated multiple outcomes associated with olive oil consumption. Martinez-Gonzalez et al. (2022) explored cardiovascular diseases, type 2 diabetes, cancer, and all-cause mortality. Xia et al. (2022) focused on cardiovascular diseases and all-cause mortality.

Schwingshackl et al. (2019) examined cardiovascular diseases and inflammatory markers, while George et al. (2019) analyzed cardiovascular diseases and oxidative stress (Figure 1).

The duration of the included studies varied widely, ranging from 2 weeks to 85 years for observational studies and from 2 weeks to 8 years for clinical trials. The age range of participants spanned from 18 to 100 years.

Regarding the origin of the reviews, only two were conducted in Mediterranean countries (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ; DOMINGUEZ; DELGADO-RODRÍGUEZ, 2014; PESSOA et al., 2022), while nine involved countries from both the Mediterranean and other regions (DEHGHANI et al., 2021; GEORGE et al., 2019; MARKELLOS et al., 2022; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2022; PSALTOPOULOU et al., 2011; SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015; SEALY; HANKINSON; HOUGHTON, 2021; XIA et al., 2022; XIN et al., 2015). Three reviews were conducted in non-Mediterranean countries (RONDANELLI et al., 2016; SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015; TSARTSOU et al., 2019), and three studies did not report the geographic origin of the studies. Most studies assessed the olive oil consumption in grams or milliliters per day. In grams, the dosages of olive oil varied from 1 to 75g/day, and in milliliters, from 15 to 75ml/day. These measurements were obtained using dietary assessment tools such as food frequency and dietary history questionnaires. It is important to note that the majority of these studies did not differentiate the type of olive oil used, simply citing "olive oil" without specifying the type.

Among the reviewed studies, only eight of them specified the use of extra virgin olive oil (DEHGHANI et al., 2021; GEORGE et al., 2019; PESSOA et al., 2022; RONDANELLI et al., 2016; SCHWINGSHACKL et al., 2019; SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015; TSARTSOU et al., 2019; XIA et al., 2022). In six other reviews, refined olive oil was employed (DEHGHANI et al., 2021; GHOBADI et al., 2019; RONDANELLI et al., 2016; SCHWINGSHACKL et al., 2019; SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015; TSARTSOU et al., 2019), and in five reviews, virgin olive oil was utilized (GHOBADI et al., 2019; RONDANELLI et al., 2016; SCHWINGSHACKL et al., 2019; SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015; TSARTSOU et al., 2019).

Among the observed or tested comparisons, some reviews compared olive oil with other oils (DEHGHANI et al., 2021; GHOBADI et al., 2019; SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015; ZULKIPLY et al., 2019), while others compared different types of olive oil (SCHWINGSHACKL et al., 2019). Some reviews compared low versus high consumption (MARKELLOS et al., 2022; SEALY; HANKINSON; HOUGHTON, 2021; XIA et al., 2022; XIN et al., 2015). Additionally, there were comparisons of olive oil with low and high phenolic

content (GEORGE et al., 2019; SCHWINGSHACKL et al., 2019; SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015). Notably, some reviews compared additional consumption of 5g/day or 25g/day of olive oil with the absence of this consumption (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2022; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ; DOMINGUEZ; DELGADO-RODRÍGUEZ, 2014). Only two reviews did not specify the comparator used (FAKHRI et al., 2022; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ; DOMINGUEZ; DELGADO-RODRÍGUEZ, 2014).

Out of the 17 reviewed studies, 10 assessed the methodological quality or risk of bias in the included studies (FAKHRI et al., 2022; GEORGE et al., 2019; GHOBADI et al., 2019; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2022; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ; DOMINGUEZ; DELGADO-RODRÍGUEZ, 2014; RONDANELLI et al., 2016; SCHWINGSHACKL et al., 2019; SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015; TSARTSOU et al., 2019; XIA et al., 2022). Three reviews did not provide numerical synthesis in their results (PESSOA et al., 2022; RONDANELLI et al., 2016; TSARTSOU et al., 2019). Notably, only one out of the 17 reviews reported no conflicts of interest (GHOBADI et al., 2019).

Table 1 - Characteristics of studies (continued)

Study ID	Study design (numbers)	Region of the studies	N° total participants	Age (years)	Outcomes	Type of olive oil	Dose (olive oil)	Intervention/exposition duration	Pooled summary average
Martínez-Gonzalez, 2022	Cohort (27)	Mediterranean (20) Non-mediterranean (7)	3.504.926	18-96	DCV DM2 Cancer All cause mortality	OO	25g/day	No informed in studies of cohort	Yes
Pessoa, 2022	RCT (4)	Mediterranean (4)	273	20-63	Cancer	EVOO different phenolic concentration	25 a 50ml/day	3 to 8 weeks	No
Xia, 2022	Cohort (13)	Mediterranean: (8) non-mediterranean: (5)	974.016	18-100	DCV All cause mortality	EVOO OO	quartile of olive oil consumption	4 to 28 years	Yes
Ghobadi, 2019	RCT (27)	Non-mediterranean (11) Mixed (14)	1089	23-84	Risk markers	Virgin Refined	20 a 60g/day / 15 a 25 ml/day 3 a 20% of total energy / 17 a 81% of energy fat	3 weeks - 6 months	Yes
Dehghani, 2021	RCT (12)	Mediterranean (5) Non-mediterranean (7)	449	23,1-82,8	Glycemic control	Refined EVOO	15 a 60ml/day / 15% total fat / 2000 ml/week	3 to 24 weeks	Yes
Fakhri, 2022	RCT (3)	Non-mediterranean (3)	79	32,7-66	Blood pressure	OO	20 to 40g/days	28 to 84 days	Yes

Legend: Randomized controlled trials (RCT); Olive oil (OO); Extra Virgin Olive Oil (EVOO); Doenças Cardiovasculares (DCV); Coronary Heart Disease (CHD).

Source: The authors,2023.

Table 1 – Characteristics of studies (continued)

Study ID	Study design (numbers)	Region of The studies	N° total participants	Age (years)	Disease (participants)	Type of Olive oil	Dose (olive oil)	Intervention/exposition duration	Pooled summary average
Xin, 2015	Cohort (3) Case-control (9)	Mediterranean (10) Non-mediterranean (2)	Not described	18-85	Cancer	OO	</2g to > 40.7g/day >2 tsp/day to 40.7g/day	For cohort studies follow-up: 6.1 to 9.5 years case-control - Not applicable	Yes
Zulkipli, 2019	RCT (2)	Non-mediterranean (2)	Not described	19,3-49,43	Glucose metabolism	OO	No informed	Two weeks	Yes
Tsartsou,2019	RCT (24)	Uniformed	1358	18-89	Glucose and circulating lipids DCV	EVOO Virgin Refined OO	25ml to 50ml/day	2 weeks to 32 weeks	Yes
Schwingshackl, 2015	RCT (20)	Uniformed	2030	23,3-61	Markers of inflammation endothelial function Flow-mediated dilatation	OO Virgin Refined	1 to 10 g/day 5 to 15ml/day	4 to 52 weeks	Yes
Schwingshackl, 2019	RCT (13)	Mediterranean (11) Non-mediterranean (1) Mixed (1)	611	26-70	Risk cardiovascular	EVOO Virgin Refined OO	20 ml/d given a density of olive oil at w0.92 g/ml) and 75 ml/d (w69 g/d).	3 to 12 weeks	Yes
Psaltopoulou, 2011	Case-control (19)	Mediterranean (15) Non-mediterranean (4)	13800 cases and 23340 controls	18-85	Cancer	OO	Olive oil intake was measured	between one to fourteen years	Yes

Table 1 – Characteristics of studies (conclusion)

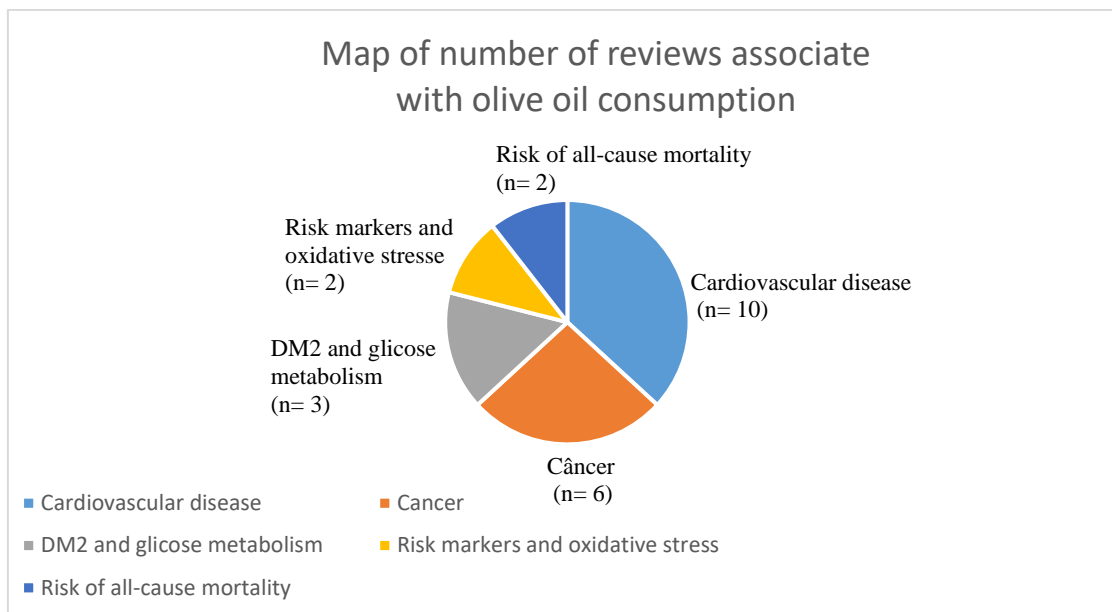
Legend: Randomized controlled trials (RCT); Olive oil (OO); Extra Virgin Olive Oil (EVOO); Doenças Cardiovasculares (DCV); Coronary Heart Disease (CHD).

Source: The authors,2023.

Study ID	Study design (numbers)	Region of The studies	N° total participants	Age (years)	Disease (participants)	Type of olive oil	Dose (olive oil)	Intervention/exposition duration	Pooled summary average
Markellos, 2022	Cohort (8) Case-control (37)	Mediterranean (30) Non-mediterranean (11) Mixed mediterranean (4)	17,369 cases and 28,294 controls; cohort: 929,771	18-89	Cancer	OO	Highest vs. lowest	For cohort studies: 4.8 to 13.4 years of follow-up	Yes
George, 2019	RCT (26)	Mediterranean (24) Non-mediterranean (2)	714	18-91	Cardiovascular Risk	EVOO	25ml to 75ml/day	3 weeks to 3 months	Yes
Rondanelli, 2016	RCT (15)	Uniformed	1053	20,7-81,7	HDL- cholesterol	EVOO Virgin Refined OO	2,28 to 54g/day HPOO ranging from 22 to 69g/day virgin oil of 75g/day	2 to 52 weeks	No
Sealy, 2020	RCT (1) Cohort (1) Case-control (8)	Mediterranean (8) Non-mediterranean (2)	81436	18-85	Cancer	OO	Highest vs. lowest category	Not informed	Yes
Martínez-Gonzalez, 2014	RCT (1) Cohort (5) Case-control (3)	Mediterranean (9)	CHD: 101460 Stroke: 38673	20-86	CHD stroke	OO	2 to 48 g/day (mediana ou média)	5 to 85 years of follow-up (cohort) 4 to 8 years (RCT)	Yes

Legend: Randomized controlled trials (RCT); Olive oil (OO); Extra Virgin Olive Oil (EVOO); Doenças Cardiovasculares (DCV); Coronary Heart Disease (CHD).

Source: The authors,2023.



Source: The authors,2023.

Figure 2 – Map of number of reviews associate with olive oil consumption

Olive oil and heath outcomes

Consumption of olive oil associated with cardiovascular diseases

We identified ten systematic reviews focusing on cardiovascular diseases associated with olive oil consumption. These reviews encompassed various cardiovascular outcomes, including cardiovascular diseases overall, coronary artery disease, stroke, blood pressure, flow-mediated dilation, and blood lipids (total cholesterol, HDL-c, LDL-c, oxidized LDL-c, and triglycerides) (FAKHRI et al., 2022; GEORGE et al., 2019; GHOBADI et al., 2019; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2022; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ; DOMINGUEZ; DELGADO-RODRÍGUEZ, 2014; RONDANELLI et al., 2016; SCHWINGSHACKL et al., 2019; SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015; TSARTSOU et al., 2019; XIA et al., 2022).

Two of these reviews reported a reduction in the risk of cardiovascular diseases (with relative risks ranging from 0.83 to 0.96) (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2022; XIA et al., 2022), as well as a decreased risk of stroke (with relative risks ranging from 0.74 to 0.76) (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2022; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ; DOMINGUEZ; DELGADO-

RODRÍGUEZ, 2014). Notably, the majority of these reviews observed these effects with the addition of 25g/day of olive oil consumption (Table 2 and Figure 3).

Consumption of olive oil associated with blood pressure

Two systematic reviews (FAKHRI et al., 2022; SCHWINGSHACKL et al., 2019) investigated blood pressure as a parameter. Notably, only systolic blood pressure exhibited a significant reduction, ranging from -2.87 to -2.99 mmHg, with the consumption of high-phenolic extra virgin olive oil at dosages ranging from 20 to 75 ml/day (SCHWINGSHACKL et al., 2019) (Table 2 and Figure 3).

Diastolic blood pressure was assessed in only one review involving 79 participants from randomized clinical trials. This analysis did not show a statistically significant mean difference in diastolic blood pressure with olive oil consumption (FAKHRI et al., 2022).

A review involving randomized clinical trials assessed the average flow-mediated dilation of the brachial artery with the consumption of olive oil capsules. The study did not find a significant difference between the groups when compared with a mixture of conjugated linoleic acid capsules involving 40 participants. However, when compared with omega-3 fatty acid capsules involving 881 participants, a higher mean was observed (SD: 0.63) (SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015).

Consumption of olive oil associated with blood lipids

Six systematic reviews assessed the effect of olive oil on blood lipid levels, including total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, oxidized LDL cholesterol, and triglycerides, through clinical trials (FAKHRI et al., 2022; GEORGE et al., 2019; GHOBADI et al., 2019; RONDANELLI et al., 2016; SCHWINGSHACKL et al., 2019; TSARTSOU et al., 2019). One review (GHOBADI et al., 2019) reported a significant increase in total cholesterol levels was reported in one review (mean differences ranged from WMD: 2.18 to 9.88). Only one review, involving 241 participants, assessed the effect of high-phenolic olive oil, showing a reduction in total cholesterol (MD: -4.47) (GEORGE et al., 2019) (Figure 3).

Regarding HDL cholesterol, only one study observed a significant difference with increased levels for the intervention with olive oil containing high phenolic compounds (MD: 2.73) (GEORGE et al., 2019). Similarly, a systematic review with descriptive results indicated that polyphenol-rich olive oil favored an increase in HDL cholesterol (RONDANELLI et al., 2016). Although another systematic review also demonstrated an increase in HDL cholesterol levels,

their pooled numerical results were not shown as inclusion criteria, study designs, and the methodological quality of the studies were not explicitly specified (TSARTSOU et al., 2019). Four reviews examined the LDL cholesterol marker. A non-significant trend in reducing LDL cholesterol was observed, even when comparisons were made with different phenolic compound contents (FAKHRI et al., 2022; GEORGE et al., 2019; GHOBADI et al., 2019; SCHWINGSHACKL et al., 2019). Similar results were found in the two reviews that examined the effect of olive oil on levels of oxidized LDL cholesterol (GEORGE et al., 2019; SCHWINGSHACKL et al., 2019).

Lastly, two reviews assessed the effect of olive oil on triglyceride levels. In Ghobadi et al.'s study (2019), interventions with virgin olive oil increased triglyceride levels (WMD: 7.75, 95% CI 2.77 to 12.70). Other comparisons did not show significant differences between the groups (FAKHRI et al., 2022; GHOBADI et al., 2019).

Table 2 - Quantitative synthesis of the meta-analyses reporting olive oil intake or intervention in risk of cardiovascular disease or associated risk (continued)

Outcomes/ Exposure	Author, Year	No. of studies	Study design	No. of participants	Comparasion	Metric of MA	Effect size	95% CI	I2 %	Conflict of interest
Cardiovascular disease										
CVD	Martínez-Gonzalez, 2022	9	Cohort	84.844	25g/d increase of OO vs no increase	RR	0.83	0.74 to 0.94	50.4	No
CVD risk	Xia, 2022	8	Cohort	242.750	highest vs lowest of OO consumption	RR	0.85	0.77 to 0.93	41	No
CVD risk	Xia, 2022	5	Cohort	231.970	5g/days increase in OO consumption	RR	0.96	0.93 to 0.99	67	No
Coronary heart disease	Martínez-Gonzalez, 2022	3	Cohort	53.618	25g/d increase of OO vs no increase	RR	1.04	0.83 to 1.31	55.6	No
Coronary heart disease	Martínez-Gonzalez, 2014	3	Case-control	3.253	Not described	RR	0.73	0.44 to 1.21	89	No
Coronary heart disease	Martínez-Gonzalez, 2014	5	Cohort/RCT	101.207	Not described	RR	0.94	0.78 to 1.14	66	No
Coronary heart and Stroke	Martínez-Gonzalez, 2014	9	RCT/Cohort/Case-control	CHD: 101460/ Stroke: 38673	Not described	RR	0.82	0.70 to 0.96	77	No
Stroke	Martínez-Gonzalez, 2022	2	Cohort	31.226	25g/d increase of OO vs no increase	RR	0.74	0.61 to 0.91	20.7	No
Stroke	Martínez-Gonzalez, 2014	3	Cohort/RCT	38.673	Not described	RR	0.76	0.67 to 0.86	0	No
Diastolic blood pressure	Fakhri, 2022	3	RCT	79	Not described	SMD	-0.34	-0.66 to -0.33	0	No
Flow-mediated dilatation	Schwingshackl, 2015	1	RCT	40	OO capsules vs conjugated linoleic acid mix capsules	SD	1.30	-0.19 to 2.79	-	No
Flow-mediated dilatation	Schwingshackl, 2015	5	RCT	881	OO capsules vs n-3 fatty acids	SD	0.63	0.22 to 1.04	0	No
Systolic blood pressure	Fakhri, 2022	3	RCT	79	Not described	SMD	-0.46	-0.97 to 0.04	59.2	No
Systolic blood pressure	Schwingshackl, 2019	2	RCT	22	LP(E)VVO vs. Refined olive oil	MD	-2.87	-5.39 to -0.35	-	No
Systolic blood pressure	Schwingshackl, 2019	4	RCT	97	HP(E)VVO vs. Refined olive oil	MD	-2.99	-6.12 to 0.15	-	No
Systolic blood pressure	Schwingshackl, 2019	2	RCT	No decribed	HP(E)VVO vs. LP(E)VVO	MD	1.52	-5.06 to 8.10	-	No

Legend: Randomized controlled trials (RCT); Olive oil (OO); Extra Virgin Olive Oil (EVOO); High extra virgin olive oil (EVOO); Low extra virgin olive oil (EVOO); Cardiovascular diseases (CVD); Coronary Heart Disease (CHD); Standardized mean difference (SMD); Standardized difference (SD); Mean difference (MD); Relative Risk (RR);

Source: The authors, 2023.

Table 2 - Quantitative synthesis of the meta-analyses reporting olive oil intake or intervention in risk of cardiovascular disease or associated risk (continued)

Outcomes/ Exposure	Author, Year	No. of studies	Study design	No. of participants	Comparasion	Metric of MA	Effect size	95% CI	I2 %	Conflict of interest
Total cholesterol	Fakhri, 2022	3	RCT	79	Not described	SMD	-0.22	-0.71 to 0.26	57.1	No
Total cholesterol	Ghobadi, 2019	3	RCT	198	OO vs saturated fatty acids rich oils	WMD	2.18	-9.04 to 13.40	60.1	No informed
Total cholesterol	Ghobadi, 2019	11	RCT	473	OO vs W3 rich oils	WMD	6.42	1.98 to 10.87	19.4	No informed
Total cholesterol	George, 2019	10	RCT	241	HPOO vs LPOO	MD	-4.47	-6.54 to -2.39	0	No
Total cholesterol	Ghobadi,2019	11	RCT	303	OO vs W6 rich oils	WMD	9.88	2.75 to 17.01	52.1	No informed
Total cholesterol	Ghobadi, 2019	5	RCT	209	OO vs miceleneous oils	WMD	7.48	4.23 to 10.72	0	No informed
Total cholesterol	Ghobadi,2019	12	RCT	508	VOO vs others plants oils	WMD	6.36	-1.16 to 13.9	70.4	No informed
Total cholesterol	Ghobadi, 2019	6	RCT	305	ROO vs others plants oils	WMD	5.21	0.72 to 9.7	10.4	No informed
HDL cholesterol	Fakhri, 2022	3	RCT	79	Not described	SMD	-0.05	-0.36 to -0.27	0	No
HDL cholesterol	Ghobadi, 2019	12	RCT	486	VOO vs others plants oils	WMD	1.02	-0.6 to 2.64	4.4	No informed
HDL cholesterol	Ghobadi, 2019	5	RCT	237	ROO vs others plants oils	WMD	1.02	-0.9 to 2.9	6.6	No informed
HDL cholesterol	George, 2019	10	RCT	264	HPOO vs LPOO	MD	2.73	0.41 to 5.04	65	No
LDL cholesterol	Fakhri, 2022	3	RCT	79	Not described	SMD	-0.15	-0.66 to 0.36	61.3	No
LDL cholesterol	Ghobadi, 2019	12	RCT	437	VOO vs others plants oils	WMD	3.36	-1.33 to 8.5	34	No informed
LDL cholesterol	Ghobadi, 2019	6	RCT	305	ROO vs others plants oils	WMD	5.04	-0.96 to 11.1	57.3	No informed
LDL cholesterol	Schwingshackl, 2019	2	RCT	230	Mixed OO vs ROO	MD	-0.06	-0.24 to 0.12	-	No
LDL cholesterol	Schwingshackl, 2019	5	RCT	22	LP(E)VOO vs ROO	MD	0.05	-0.10 to 0.20	-	No
LDL cholesterol	Schwingshackl, 2019	6	RCT	93	HP(E)VOO oil vs ROO	MD	-0.09	-0.24 to 0.06	-	No
LDL cholesterol	Schwingshackl, 2019	3	RCT	No decribed	HP(E)VOO vs. LP(E)VOO	MD	-0.20	-0.36 to-0.03	50	No

Legend: Randomized controlled trials (RCT); Olive oil (OO); High-phenolic extra virgin olive oil (HP€VOO);Low-phenolic olive oil (LPOO); High-phenolic olive oil (HPOO); Low extra virgin olive oil (EVOO); Olive oil refined (ROO);Cardiovascular diseases (CVD); Olive oil virgin (VOO);Coronary Heart Disease (CHD); Standardized mean difference (SMD); Standardized difference (SD); Mean difference (MD); Relative Risk (RR); Weighed mean difference (WMD).

Table 2 - Quantitative synthesis of the meta-analyses reporting olive oil intake or intervention in risk of cardiovascular disease or associated risk (conclusion)

Outcomes/ Exposure	Author, Year	No. of studies	Study design	No. of participants	Comparasion	Metric of MA	Effect size	95% CI	I2 %	Conflict of interest
LDL cholesterol	George, 2019	10	RCT	241	HPOO vs LPOO	MD	-3.54	-7.27 to 0.19	67	No
LDL cholesterol	Schwingshackl, 2019	1	RCT	No decribed	HP(E)VOO vs. LP(E)VOO	SMD	-0.35	-2.02 to 1.31	-	No
oxLDL cholesterol	Schwingshackl, 2019	2	RCT	230	Mixed olive oil vs ROO	SMD	-0.15	-1.10 to 0.79	-	No
oxLDL cholesterol	Schwingshackl, 2019	3	RCT	No decribed	LP(E)VOO vs ROO	SMD	-0.26	-1.15 to 0.63	-	No
oxLDL cholesterol	Schwingshackl, 2019	5	RCT	93	HP(E)VOO vs ROO	SMD	-0.68	-1.31 to -0.04	-	No
oxLDL cholesterol	George, 2019	5	RCT	143	HPOO vs LPOO	SMD	-0.44	-0.78 to -0.10	49	No
Triglyceride	Fakhri, 2022	3	RCT	79	Not described	SMD	-0.22	-0.53 to 0.10	0	No
Triglyceride	Ghobadi, 2019	12	RCT	486	VOO vs others plants oils	WMD	7.75	2.77 to 12.74	0	No informed
Triglyceride	Ghobadi, 2019	4	RCT	179	ROO vs others plants oils	WMD	-1.22	-17.84 to 15.39	24.2	No informed

Legend: Randomized controlled trials (RCT); Low-phenolic olive oil (LPOO); High-phenolic olive oil (HPOO); Olive oil refined (ROO); Olive oil virgin (VOO); Standardized mean difference (SMD); Standardized difference (SD); Weighed mean difference (WMD).

Source: The authors, 2023.

Consumption of olive oil associated with type 2 Diabetes mellitus and glucose metabolism

Three systematic reviews, two including randomized clinical trials, and one cohort study examined the outcomes of the risk of Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and glucose metabolism associated with olive oil consumption (DEHGHANI et al., 2021; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2022; ZULKIPLY et al., 2019).

The cohort study, involving 680,239 participants, demonstrated a reduction in the risk of Type 2 Diabetes Mellitus with an additional consumption of 25g/day of olive oil (RR: 0.81, 95% CI 0.71 to 0.91) (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2022) (Figure 3). However, when evaluating randomized clinical trials, there was no difference in fasting blood glucose markers, HOMA IR, and insulin levels between groups receiving olive oil intervention (dosage ranging from 15 to 60ml/day) compared to other vegetable oils (DEHGHANI et al., 2021; ZULKIPLY et al., 2019) (Table 3).

Table 3 - Quantitative synthesis of the meta-analyses reporting olive oil intake or intervention in type 2 diabetes and glucose metabolism

Outcomes/ Exposure	Author, Year	No. of studies	Study design	No. of participants	Comparasion	Metric of MA	Effect size	95% CI	I2 %	Conflict of interest
Type 2 Diabetes and glucose metabolism										
Fasting blood sugar	Dehghani, 2021	13	RCT	633	EVOO vs others plants oils	SMD	-0.07	-0.20 to 0.07	0	No
HOMA-IR	Dehghani, 2021	4	RCT	164	EVOO vs others plants oils	SMD	-0.32	-0.75 to 0.10	51	No
Insulin	Zulkipli,2019	2	RCT	132	OO vs Palm oil	MD	0.25	-4.07 to 4.58	0	No
Insulin	Dehghani, 2021	4	RCT	164	EVOO vs others plants oils	SMD	-0.32	-0.70 to 0.06	38.8	No
Plasma glucose	Zulkipli,2019	2	RCT	132	OO vs Palm oil	MD	-0.04	-0.17 to 0.09	0	No
Type 2 diabetes	Martínez-Gonzalez, 2022	3	Cohort	680239	25g/day increase of OO vs. no increase	RR	0.81	0.71 to 0.91	0	No

Legend: Randomized controlled trials (RCT); Olive oil (OO); Extra virgin olive oil (EVOO); Olive oil refined (ROO); Standardized mean difference (SMD); Mean difference (MD); Relative Risk (RR).

Source: The authors, 2023.

Consumption of olive oil associated with cancer

Six systematic reviews evaluating cancer as an outcome were found (MARKELLOS et al., 2022; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2022; PESSOA et al., 2022; PSALTOPOULOU et al., 2011; SEALY; HANKINSON; HOUGHTON, 2021; XIN et al., 2015). Three of them assessed cancer in general (MARKELLOS et al., 2022; PESSOA et al., 2022; PSALTOPOULOU et al., 2011), four focused on breast cancer (MARKELLOS et al., 2022; PSALTOPOULOU et al., 2011; SEALY; HANKINSON; HOUGHTON, 2021; XIN et al., 2015), and two on gastrointestinal tract cancer (MARKELLOS et al., 2022; PSALTOPOULOU et al., 2011). Urinary tract cancer, other types of cancer, and cancer mortality were also investigated (MARKELLOS et al., 2022; PSALTOPOULOU et al., 2011). All reviews included only observational studies, except one that included RCT (SEALY; HANKINSON; HOUGHTON, 2021).

In general, a trend towards reduced cancer risk was observed, although not significant for some comparisons. In one review, high olive oil consumption was associated with a reduction in the risk of various cancers, including overall cancer, breast cancer, urinary tract cancer, and gastrointestinal tract cancer. Reductions ranged from 35% to 54% compared to low olive oil consumption, although the exact dosage was not specified (MARKELLOS et al., 2022). Another review, including only cohort studies (1,285,064 participants), indicated that a daily increase of 25g of olive oil resulted in a 6% lower risk of cancer-related mortality compared to no consumption (RR: 0.94) (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2022). Additionally, two reviews showed that high olive oil consumption significantly reduced the chance of having breast cancer (OR ranging from 0.48 to 0.94) (Table 4 and Figure 3).

Despite Psaltopoulou et al.'s (2021) results from case-control studies indicating that both low and high olive oil consumption were associated with a lower likelihood of any cancer type, breast cancer, digestive cancer, and other cancer types, numerical results of meta-analyses were not presented since the review lacked clarity in its inclusion criteria, study combination, as well as did not assess the study quality. In one review with randomized clinical trials (Pessoa et al., 2022), consumption of olive oil with different phenolic content showed potential reductions in levels of oxidized DNA bases, IL-8, TNF-alpha, and 8-OH deoxyguanosine (biomarkers associated with cancer risk).

Table 4- Quantitative synthesis of the meta-analyses reporting olive oil intake or intervention in cancer (continued)

Outcomes/ Exposure	Author, Year	No. of studies	Study design	No. of participants	Comparasion	Metric of MA	Effect size	95% CI	I2 %	Conflict of interest
All cause cancer	Markellos, 2022	45	Cohort/ case-control	975.434	highest vs lowest of olive oil consumption	RR	0.69	0.062 to 0.77	75.4	No
All cause cancer	Markellos, 2022	37	Case-control	47.412	highest vs lowest of olive oil consumption	RR	0.65	0.57 to 0.74	67.2	No
All cause cancer	Markellos, 2022	8	Cohort	969.057	highest vs lowest of olive oil consumption	RR	0.90	0.77 to 01.05	51.7	No
Breast cancer	Markellos, 2022	14	Cohort/ case-control	67.860	highest vs lowest of olive oil consumption	RR	0.67	0.52 to 0.86	82.5	No
Breast cancer	Markellos, 2022	11	Case-control	13.978	highest vs lowest of olive oil consumption	RR	0.63	0.45 to 0.87	79.5	No
Breast cancer	Markellos, 2022	3	Cohort	53.882	highest vs lowest of olive oil consumption	RR	0.67	0.29 to 1.56	77.6	No
Breast cancer	Sealy, 2020	10	RCT/Cohort/ Case-control	81436	highest vs lowest of olive oil intake	OR	0.75	0.56 to 1.00	83	No
Breast cancer	Sealy, 2020	2	Prospective studies	68.237	highest vs lowest of olive oil intake	OR	0.48	0.09 to 2.70	89	No
Breast cancer	Sealy, 2020	8	Case-control	13.199	highest vs lowest of olive oil intake	OR	0.76	0.54 to 01.06	82	No
Breast cancer	Sealy, 2020	4	Prospective /case- control	74.180	Highest v. lowest of olive oil intake (postmenopausal women)	OR	0.94	0.71 to 1.24	74	No
Breast cancer	Xin, 2015	12	Cohort/ case- control	No described	Highest vs Lowest of olive oil intake	OR	0.74	0.60 to 0.92	76.1	No
Breast cancer	Xin, 2015	9	Case - control	No described	Highest vs Lowest of olive oil intake	OR	0.68	0.52 to 0.89	76.7	No
Breast cancer	Xin, Y, 2015	3	Cohort	No described	Highest vs Lowest of olive oil intake	OR	0.89	0.62 to 1.29	66	No
Cancer mortality	Martínez-Gonzalez, 2022	5	Cohort	1.285.064	25g/day increase of olive oil vs. no increase	RR	0.94	0.85 to 01.05	62.8	No
Gastrointestinal cancer	Markellos, C, 2022	15	Cohort/ case-control	549.497	highest vs lowest of olive oil consumption	RR	0.77	0.66 to 0.89	40.6	No

Table 4: Quantitative synthesis of the meta-analyses reporting olive oil intake or intervention in cancer (conclusion).

Legend: Randomized controlled trials (RCT); Odds ratio (OR); Relative Risk (RR).

Source: The authors, 2023.

Outcomes/ Exposure	Author, Year	No. of studies	Study design	No. of participants	Comparasion	Metric of MA	Effect size	95% CI	I2 %	Conflict of interest
Gastrointestinal cancer	Markellos, 2022	13	Case-control	No described	highest vs lowest of olive oil consumption	RR	0.72	0.61 to 0.85	38.5	No
Gastrointestinal cancer	Markellos, 2022	2	Cohort	No described	highest vs lowest of olive oil consumption	RR	0.97	0.75 to 1.24	21.4	No
Upper aerodigestive tract cancer	Markellos, 2022	6	Case-control	8.166	highest vs lowest of olive oil consumption	RR	0.74	0.60 to 0.91	32.7	No
Urinary tract cancer	Markellos, 2022	6	Case control	4.337	highest vs lowest of olive oil consumption	RR	0.46	0.29 to 0.72	72.9	No

Legend: Relative Risk (RR).

Source: The authors, 2023.

Consumption of olive oil associated with markers of inflammatory risks and oxidative stress

Only two systematic reviews with randomized controlled trials evaluated the association of olive oil consumption with inflammatory risk markers (CRP, IL-6) (SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015) and oxidative stress (Malondialdehyde) (GEORGE et al., 2019). Only the consumption of phenolic-rich olive oil, compared to phenolic-free olive oil (5 to 15ml/day), showed a reduction in mean C-reactive protein (SD: -1.30), although the number of participants was not specified (Figure 3) (Table 5).

Consumption of olive oil associated with other outcomes

Two systematic reviews of cohort studies examined all-cause mortality associated with olive oil consumption (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2022; XIA et al., 2022). Both reviews showed a reduction in mortality risk (RR ranging from 0.83 to 0.96) with an increase of 5g to 25g/day in olive oil consumption, covering a total of 2,293,717 participants (Figure 3) (Table 5).

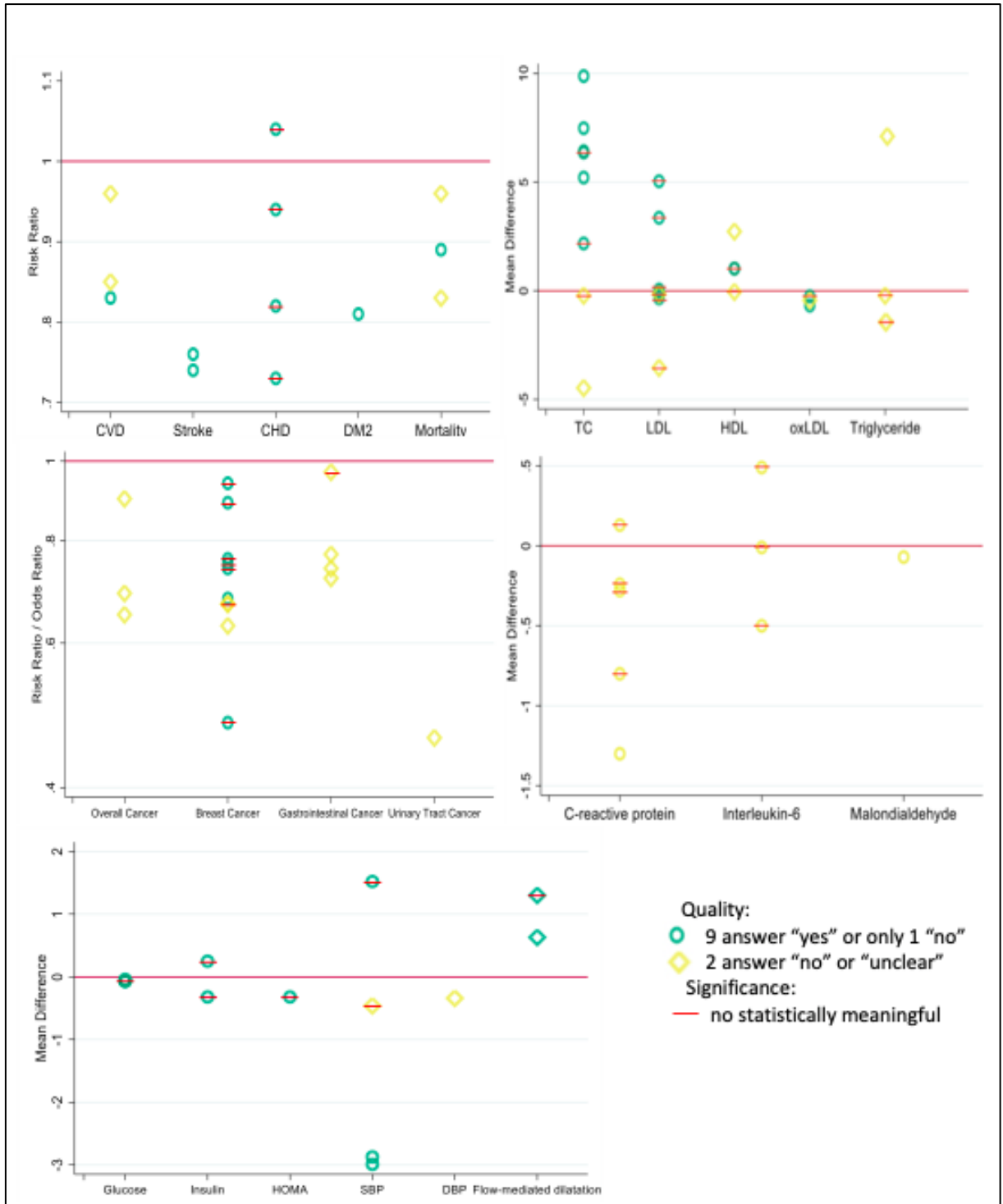
Table 5 - Quantitative synthesis of the meta-analyses reporting olive oil intake or intervention in Risk Markers and oxidative stress and other outcomes.

Outcomes/ Exposure	Author, Year	No. of studies	Study design	No. of participants	Comparasion	Metric of MA	Effect size	95% CI	I2 %	Conflict of interest
Risk Markers and oxidative stress										
C-reactive protein	Schwingshackl, 2015	1	RCT	40	OO capsules vs conjugated linoleic acid mix capsules	SD	-0.80	-3.23 to 1.63	-	No
C-reactive protein	Schwingshackl, 2015	6	RCT	680	OO capsules vs n-3 fatty acids	SD	-0.28	-0.75 to 0.18	0	No
C-reactive protein	Schwingshackl, 2015	1	RCT	37	OO vs flaxseed oil	SD	-0.24	-0.56 to 0.08	-	No
C-reactive protein	Schwingshackl, 2015	1	RCT	45	OO vs coconut oil/palmoil	SD	0.13	-0.87 to 1.13	-	No
C-reactive protein	Schwingshackl, 2015	1	RCT	No informed	OO vs olive oil without polyphenols	SD	-1.30	-1.93 to -0.67	-	No
Interleukin-6	Schwingshackl, 2015	1	RCT	69	OO capsules vs conjugated linoleic acid mix capsules	SD	0.49	-0.27 to 1.25	-	No
Interleukin-6	Schwingshackl, 2015	3	RCT	140	OO capsules vs n-3 fatty acids	SD	-0.01	-0.48 to 0.46	0	No
Interleukin-6	Schwingshackl, 2015	1	RCT	45	OO capsules vs coconut/palm oil	SD	-0.50	-2.94 to 1.93	-	No
Malondialdehyde	George, 2019	4	RCT	99	HPOO vs LPOO	MD	-0.07	-0.12 to -0.02	88	No
Others										
All -cause mortality	Martínez-Gonzalez, 2022	10	Cohort	733420	25g/d increase of olive oil vs. no increase	RR	0.89	0.85 to 0.93	68.7	No
Risk of all -cause mortality	Xia, 2022	11	Cohort	805.978	highest vs.lowest comparison of olive oil consumption	RR	0.83	0.77 to 0.90	93	No
Risk of all -cause mortality	Xia, 2022	5	Cohort	754319	5g/days increment in olive oil consumption	RR	0.96	0.95 to 0.96	0	No

Legend: Randomized controlled trials (RCT); Olive oil (OO); Low-phenolic olive oil (LPOO); High-phenolic olive oil (HPOO); Standardized mean difference (SMD); Standardized difference (SD); Mean difference (MD); Relative Risk (RR).

Source: The authors, 2023.

Figure 3 – Measures of effects related to all outcomes analyzed



Legend: Cardiovascular disease (CVD); Coronaryheart disease (CHD); Type 2 Diabetes (DM2); Total cholesterol (TC); Low density lipoprotein (LDL); High density lipoprotein (HDL); oxidized Low density lipoprotein (oxLDL); Systolic blood pressure (SBP); Diastolic blood pressure (DBP).

Source: The authors, 2023

Methodological quality of studies

Table 6 demonstrates the methodological assessment of the included reviews. Since the tool comprises nine questions related to the internal validity of the studies (questions 1 to 9), it is noteworthy that only three reviews had all these aspects with "yes" responses (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ; DOMINGUEZ; DELGADO-RODRÍGUEZ, 2014; SCHWINGSHACKL et al., 2019; DEHGHANI et al., 2021). The main issue encountered was related to inappropriate search strategy, where ten reviews had "no" responses; among these, it is important to highlight that in some, the search strategy was not even presented (FAKHRI et al., 2022; GEORGE et al., 2019; GHOBADI et al., 2019; MARKELLOS et al., 2022; PSALTOPOULOU et al., 2011; RONDANELLI et al., 2016; SCHWINGSHACKL; CHRISTOPH; HOFFMANN, 2015; SEALY; HANKINSON; HOUGHTON, 2021; TSARTSOU et al., 2019; ZULKIPLY et al., 2019). Three reviews did not assess the methodological quality or risk of bias of the included primary studies (PSALTOPOULOU et al., 2011; RONDANELLI et al., 2016; TSARTSOU et al., 2019). Regarding external validity, no review provided recommendations for policies and/or practices supported by the reported data (question 10).

Table 6 - Critical appraisal tool for the risk of bias in systematic reviews from the Joanna Briggs Institute

Study	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL DE "YES"
Dehghani, F, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	9
Fakhri, M, 2022	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	8
George, E.S, 2019	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	8
Ghobadi, S, 2019	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	9
Markellos, C, 2022	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	8
Martínez-Gonzalez, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	10
Martínez-Gonzalez, 2022	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	9
Pessoa, H.R, 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	NA	No	Yes	8
Psaltopoulou,T,2011	Yes	Unclear	No	No	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	4
Rondanelli, M, 2016	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Unclear	NA	NA	No	Yes	4
Schwingshack, L, 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	10
Schwingshackl,L,2015	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	No	6
Sealy, N, 2020	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	9
Tsartsou,E,2019	Yes	Unclear	No	No	No	No	No	No	No	No	No	1
Xia, M, 2022	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	8
Xin, Y, 2015	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	9
Zulkipli, S.H,2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	No	Yes	9

Note: NA: Not applicable

1. Is the review question clearly and explicitly stated?
2. Were the inclusion criteria appropriate for the review question?
3. Was the search strategy appropriate?
4. Were the sources and resources used to search for studies adequate?
5. Were the criteria for appraising studies appropriate?
6. Was critical appraisal conducted by two or more reviewers independently?
7. Were there methods to minimize errors in data extraction?
8. Were the methods used to combine studies appropriate?
9. Was the likelihood of publication bias assessed?
10. Were recommendations for policy and/or practice supported by the reported data?
11. Were the specific directives for new research appropriate?

Source: The authors, 2023

DISCUSSION

People have practiced olive oil consumption for centuries, and its extensive impact on human health has undergone thorough examination. Therefore, compiling a comprehensive synthesis on the relationship between olive oil consumption, interventions involving olive oil, and health outcomes is not only relevant but essential. This umbrella review aims to provide a comprehensive overview of the effects of olive oil consumption associated with health or interventions involving olive oil on health outcomes. As well as to assess the quality and strength of the available evidence. Overall, six outcomes of interest were identified, including cardiovascular diseases, diabetes, cancer, inflammatory and oxidative stress markers, and all-cause mortality. The findings suggest that higher olive oil consumption, approximately 25g/day, is associated with a lower risk of cardiovascular outcomes (cardiovascular diseases, stroke, and coronary heart disease), type 2 diabetes, cancer, and overall mortality. However, the lack of specification regarding the type of olive oil used in some studies complicates determining whether the benefits are linked to phenolic components, more abundant in extra virgin olive oil. Additionally, the refined olive oil consumption has demonstrated the ability to reduce LDL cholesterol and triglyceride levels.

Furthermore, evidence indicates that the extra virgin olive oil consumption, regardless of its phenolic content, is associated with a reduction in average cardiovascular markers such as systolic blood pressure, total cholesterol, and LDL cholesterol, along with increased HDL cholesterol levels.

Extra virgin olive oil, distinguished by its unique composition, plays a crucial role in its health benefits. Any type of olive oil has a high content of monounsaturated fatty acids (65-83%), especially oleic acid, and some polyunsaturated fatty acids (PUFA), such as linoleic acid, and also presents a high $\omega 6/\omega 3$ ratio. Additionally, it contains bioactive compounds, namely phenolic compounds like hydroxytyrosol and its derivatives (oleuropein and tyrosol), tocopherols, hydrocarbons (such as squalene), and pigments like provitamin A compounds (SÁNCHEZ-QUESADA et al., 2013).

While initial expectations centered on the antioxidant properties of extra virgin olive oil playing a key role in reducing oxidative stress and inflammation to combat chronic diseases (JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2022), only four reviews explored the phenolic compound content, and the effects were subtle. The variability in results, such as those related to systolic blood pressure, total cholesterol, and triglycerides, compared to other vegetable oils underscores the complexity

and highlight the need of further research to clarify the precise role of phenolic compounds in olive oil on health.

Nevertheless, the role of oleanolic acid, a pentacyclic triterpene present in all types of olive oil is noteworthy. Its concentration in virgin olive oil varies according to the quality and olive tree variety. The beneficial effects are associated with its antitumor, cardioprotective, anti-inflammatory, and antioxidant activities (SÁNCHEZ-QUESADA et al., 2013), as well as its regulation of glucose production and uptake, influencing insulin signaling cascades in the liver and white adipose tissue (CLARO-CALA et al., 2022). It reinforces that the benefits of olive oil may be related to other components and not only phenolic compounds. Only one review among our findings highlighted studies on the beneficial effects of olive oil enriched with triterpene compounds, emphasizing the action of hydroxytyrosol, which induces endogenous detoxifying enzyme synthesis and helps reduce the production of pro-inflammatory molecules (PESSOA et al., 2022).

It is crucial to note that we did not observe differences between comparison groups in several outcomes. Several studies compared oils from plants that also have health-beneficial compositions. When the intervention and control are similar regarding composition or bioactive components, the effects on participants can be alike, leading to non-significant results. This suggests that regardless of the olive oil type, they all contain significant amounts of unsaturated fatty acids, contributing to health benefits (“EUR-Lex - 32012R0432 - EN - EUR-Lex”, [n.d.]). Another essential point is that foods are not isolated sources of nutrients; they interact in complex ways in the body. A balanced diet ensures these interactions occur naturally, promoting health. While the scope of this review was to examine olive oil, it is essential to place it within the context of a whole diet and understand how it interacts with other dietary elements. These interactions can shape the unique effects of olive oil, presenting differentiated outcomes. Considering the synergistic benefits that can arise from whole foods and dietary patterns, it becomes imperative to highlight the necessity for more targeted research in this direction. Such research is essential for establishing a more robust evidence base in nutrition (NEALE; TAPSELL, 2019).

Strengths and Limitations

This study represents the first comprehensive review providing a systematic and thorough analysis of published literature to investigate the impact of olive oil on human health outcomes. Additionally, we evaluated the methodological quality of the included reviews, enhancing the transparency of the results and evidence synthesis. Moreover, we employed a robust search

strategy, covering five online databases encompassing a significant portion of biomedical literature.

However, we must acknowledge some limitations. In some systematic reviews, authors did not provide sufficient information to judge the adequacy of conducting meta-analyses. Considering that summary effect estimation can lead to serious errors, especially if study designs, biases, and heterogeneity are not carefully taken into account ("Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions," n.d.), we chose not to present summary measures of reviews demonstrating low methodological quality. It is also noteworthy that more than half of the analyzed systematic reviews (10 out of 17) did not adopt an appropriate search strategy. It compromises the quality and reliability of the results, potentially leading to publication biases. The reliability of reviews depends directly on a robust search strategy. When this step is performed improperly, systematic reviews become susceptible to distortions and imprecise conclusions. Following pre-specified eligibility criteria is a fundamental attribute of a systematic review ("Chapter 3," n.d.).

Another crucial point is that some presented meta-analyses exhibited high heterogeneity and a wide confidence interval, with few exploring the effects that could explain the found heterogeneity. Additionally, the limited number of randomized clinical trials in some analyses could compromise the reliability of the results of some studies due to not adequately representing the population's diversity, as a significantly substantial sample size is often necessary for accurate estimations (HEALTH, 2011).

As mentioned earlier, it was not possible to analyze associations by exploring different types of olive oil because most studies did not make this distinction. Furthermore, observational studies can produce association estimates that, while precise, can be misleading due to confounding factors or biases (EGGER; SCHNEIDER; DAVEY SMITH, 1998), limiting the ability to establish conclusive associations.

Perspectives

For progress in research on olive oil and its impacts on health, future studies should prioritize in-depth analysis of specific components of olive oil that contribute to its benefits, focusing on phenolic compounds. It is crucial to explore differences between various types of olive oil to determine if the benefits are associated with specific components present in each type. Additionally, ensuring representative and adequately sized samples is essential to obtain reliable estimates, especially for complex health outcomes. Preferring randomized clinical trials whenever possible can provide more robust results.

Lastly, although the primary focus has been on olive oil, it is crucial to expand investigations to understand how olive oil interacts with other elements of the diet. Studies evaluating synergistic effects between olive oil and other foods can provide valuable insights to promote a healthy and well-balanced diet.

CONCLUSION

Our study found suggestive evidence of the beneficial association of olive oil consumption with CVD, cancer, type 2 diabetes, and all-cause mortality. No evidence was observed regarding the benefits of olive oil consumption on outcomes related to inflammatory markers, oxidative stress, glucose metabolism, and some results related to blood lipids. Furthermore, the significant heterogeneity among groups and the limited number of randomized clinical trials suggest the need for future studies with more comprehensive samples to confirm these findings, ensuring they have sufficient strength to detect clinical outcomes.

Another crucial point is the careful selection of intervention and control groups, ensuring that control groups clearly differ from the intervention group, either in composition or effects. The specific type of intervention performed should also be well-documented, such as the choice of olive oil type, as they have distinct compositions, which can naturally lead to varied effects. This care is essential to avoid biases that could compromise the integrity of the results, allowing for a clear identification of the effects of intervention in the study.

In conclusion, despite the need for future studies to clarify the exact mechanisms and optimize its contribution to health, based on the available evidence, regular inclusion of olive oil in the diet can be recommended as part of a balanced diet. Olive oil consumption can be particularly beneficial for individuals with risk factors for cardiovascular diseases and diabetes, as well as for cancer prevention.

REFERÊNCIAS

- ABESO, 2023.** Abeso, [s.d.]. Disponível em: <<https://abeso.org.br/conceitos/obesidade-e-sindrome-metabolica/>>. Acesso em: 6 out. 2023
- AROMATARIS, E. et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, v. 13, n. 3, p. 132–140, set. 2015.
- AROMATARIS, E. et al. Chapter 10: Umbrella Reviews. Em: [s.l.: s.n.].
- BENÍTEZ-ARCINIEGA, A. D. et al. Olive Oil Consumption, BMI, and Risk of Obesity in Spanish Adults. **Obesity Facts**, v. 5, n. 1, p. 52–59, 2012.
- BERR, C. et al. Olive Oil and Cognition: Results from the Three-City Study. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 28, n. 4, p. 357–364, 2009.
- BORZÌ, A. et al. Olive Oil Effects on Colorectal Cancer. **Nutrients**, v. 11, n. 1, p. 32, 23 dez. 2018.
- BOZZETTO, L. et al. Gastrointestinal effects of extra-virgin olive oil associated with lower postprandial glycemia in type 1 diabetes. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 38, n. 6, p. 2645–2651, dez. 2019.
- BUCKLAND, G.; GONZALEZ, C. A. The role of olive oil in disease prevention: a focus on the recent epidemiological evidence from cohort studies and dietary intervention trials. **British Journal of Nutrition**, v. 113, n. S2, p. S94–S101, abr. 2015.
- CÂNDIDO, G. et al. **Consumption of extra virgin olive oil improves body composition and blood pressure in women with excess body fat: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial | Cochrane Library.** Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01418900/full?highlightAbstract=obes%7Coil%7Colive%7Cobesity%7Coliv>>. Acesso em: 14 maio. 2022.
- CHEN, C.; AI, Q.; WEI, Y. Potential role of hydroxytyrosol in neuroprotection. **Journal of Functional Foods**, v. 82, p. 104506, jul. 2021.
- CLARO-CALA, C. et al. **Molecular Mechanisms Underlying the Effects of Olive Oil Triterpenic Acids in Obesity and Related Diseases - PubMed.** Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35458168/>>. Acesso em: 9 out. 2023.
- Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children’s development and healthText with EEA relevance. p. 40, [s.d.].
- FABIANI, R.; VELLA, N.; ROSIGNOLI, P. Epigenetic Modifications Induced by Olive Oil and Its Phenolic Compounds: A Systematic Review. **Molecules**, v. 26, n. 2, p. 273, 7 jan. 2021.
- FARINETTI, A. et al. Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 43–44, p. 83–88, dez. 2017.
- FERNANDES, J. et al. Is olive oil good for you? A systematic review and meta-analysis on anti-inflammatory benefits from regular dietary intake. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 69, p. 110559, jan. 2020.
- FOSHATI, S.; GHANIZADEH, A.; AKHLAGHI, M. The effect of extra virgin olive oil on anthropometric indices, lipid profile, and markers of oxidative stress and inflammation in patients with depression, a double-blind randomised controlled trial. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 7, p. e14254, jul. 2021.
- GAFORIO, J. J. et al. Virgin Olive Oil and Health: Summary of the III International Conference on Virgin Olive Oil and Health Consensus Report, JAEN (Spain) 2018. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2039, 1 set. 2019.

- GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183–184, mar. 2014.
- GEORGE, E. S. et al. The effect of high-polyphenol extra virgin olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 17, p. 2772–2795, 2019.
- GORZYNIK-DEBICKA, M. et al. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 686, 28 fev. 2018.
- HANSSON, G. K.; HERMANSSON, A. The immune system in atherosclerosis. **Nature Immunology**, v. 12, n. 3, p. 204–212, mar. 2011.
- HARTLING, L. et al. A descriptive analysis of overviews of reviews published between 2000 and 2011. **PloS One**, v. 7, n. 11, p. e49667, 2012.
- INSTRUÇÃO-NORMATIVA-Nº-1-DE-30-DE-JANEIRO-DE-2012_MAPA.pdf**. [s.d.]. Disponível em: <http://www.azeiteonline.com.br/wp-content/uploads/2012/02/INSTRU%C3%87%C3%83O-NORMATIVA-N%C2%BA-1-DE-30-DE-JANEIRO-DE-2012_MAPA.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2022
- International olive council**. Disponível em: <<https://www.internationaloliveoil.org/olive-world/olive-tree/>>. Acesso em: 1 abr. 2022.
- IZAR, M. C. DE O. et al. Posicionamento sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular – 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 1, p. 160–212, 27 jan. 2021.
- JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, A. et al. Therapeutic Properties and Use of Extra Virgin Olive Oil in Clinical Nutrition: A Narrative Review and Literature Update. **Nutrients**, v. 14, n. 7, p. 1440, 31 mar. 2022.
- LÓPEZ-LÓPEZ, J. A.; RUBIO-APARICIO, M.; SÁNCHEZ-MECA, J. Overviews of Reviews: Concept and Development. **Psicothema**, n. 34.2, p. 175–181, maio 2022.
- LY, T. T. G. et al. Protective Effects and Benefits of Olive Oil and Its Extracts on Women’s Health. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4279, 27 nov. 2021.
- MARCELINO, G. et al. Effects of Olive Oil and Its Minor Components on Cardiovascular Diseases, Inflammation, and Gut Microbiota. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1826, 7 ago. 2019.
- MARKELLOS, C. et al. Olive oil intake and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 17, n. 1, p. e0261649, 2022.
- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A.; GEA, A.; RUIZ-CANELA, M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. **Circulation Research**, v. 124, n. 5, p. 779–798, mar. 2019.
- NACIONAL, I. **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 24, DE 18 DE JUNHO DE 2018 - Imprensa Nacional**. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/materia>>. Acesso em: 5 abr. 2022.
- NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A. et al. Azeite de Oliva e suas propriedades em preparações quentes: revisão da literatura. **International Journal of Nutrology**, v. 08, n. 02, p. 013–020, maio 2015.
- NOWAK, D.; GOŚLIŃSKI, M.; POPLAWSKI, C. Antioxidant Properties and Fatty Acid Profile of Cretan Extra Virgin Bioolive Oils: A Pilot Study. **International Journal of Food Science**, v. 2021, p. 1–6, 25 mar. 2021.
- PAGLIAI, G. et al. Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. E2525, 20 ago. 2020.
- PANG, K.-L.; LUMINTANG, J. N.; CHIN, K.-Y. Thyroid-Modulating Activities of Olive and Its Polyphenols: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 529, 6 fev. 2021a.
- PANG, K.-L.; LUMINTANG, J. N.; CHIN, K.-Y. Thyroid-Modulating Activities of Olive and Its Polyphenols: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 529, 6 fev. 2021b.

- PASTOR, R.; BOUZAS, C.; TUR, J. A. Beneficial effects of dietary supplementation with olive oil, oleic acid, or hydroxytyrosol in metabolic syndrome: Systematic review and meta-analysis. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 172, p. 372–385, ago. 2021.
- PICHÉ, M.-E.; TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J.-P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. **Circulation Research**, v. 126, n. 11, p. 1477–1500, 22 maio 2020.
- ROMANI, A. et al. Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea europaea* L. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1776, 1 ago. 2019.
- ROTH, G. A. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 25, p. 2982–3021, 22 dez. 2020.
- RUIZ-GARCÍA, I. et al. Rich oleocanthal and oleacein extra virgin olive oil and inflammatory and antioxidant status in people with obesity and prediabetes. The APRIL study: A randomised, controlled crossover study. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 42, n. 8, p. 1389–1398, ago. 2023.
- RUS, A. et al. Extra Virgin Olive Oil Improves Oxidative Stress, Functional Capacity, and Health-Related Psychological Status in Patients With Fibromyalgia: A Preliminary Study. **Biological Research for Nursing**, v. 19, n. 1, p. 106–115, jan. 2017.
- SAIBANDITH, B. et al. Olive Polyphenols and the Metabolic Syndrome. **Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry**, v. 22, n. 7, p. 1082, 29 jun. 2017.
- SANTOS-BUELGA, C.; GONZÁLEZ-MANZANO, S.; GONZÁLEZ-PARAMÁS, A. M. Wine, Polyphenols, and Mediterranean Diets. What Else Is There to Say? **Molecules**, v. 26, n. 18, p. 5537, 12 set. 2021.
- SANTOS-LOZANO, J. M. et al. Prevention of type 2 diabetes in prediabetic patients by using functional olive oil enriched in oleoic acid: The PREDIABOLE study, a randomized controlled trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 21, n. 11, p. 2526–2534, nov. 2019.
- SCHWINGSHACKL, L. et al. Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. **Nutrition & Diabetes**, v. 7, n. 4, p. e262–e262, abr. 2017a.
- SCHWINGSHACKL, L. et al. Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. **Nutrition & Diabetes**, v. 7, n. 4, p. e262, 10 abr. 2017b.
- SERGEY, K. et al. Obesity and cardiovascular diseases. **Minerva medica**, v. 108, n. 3, jun. 2017.
- SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 358, p. j4008, 21 set. 2017.
- SILVA, V. et al. Overview of systematic reviews - a new type of study: part I: why and for whom? **Sao Paulo Medical Journal**, v. 130, n. 6, p. 398–404, 2012.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, p. 3–28, abr. 2005.
- TIAN, M. et al. The Chemical Composition and Health-Promoting Benefits of Vegetable Oils—A Review. **Molecules**, v. 28, n. 17, p. 6393, jan. 2023.
- TUCK, K. L.; HAYBALL, P. J. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 13, n. 11, p. 636–644, nov. 2002.
- VALLS-PEDRET, C. et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 7, p. 1094–1103, 1 jul. 2015.
- VAZQUEZ-AGUILAR, A. et al. Metabolomic-Based Studies of the Intake of Virgin Olive Oil: A Comprehensive Review. **Metabolites**, v. 13, n. 4, p. 472, abr. 2023.

VENCIO, S. C. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2018**. [s.l.] Editora Clannad, 2017.

WHITING, P. et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 69, p. 225–234, jan. 2016.

REFERENCES

Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. Accessed October 15, 2023. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-03>

CLARO-CALA, C. et al. **Molecular Mechanisms Underlying the Effects of Olive Oil Triterpenic Acids in Obesity and Related Diseases - PubMed**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35458168/>>. Acesso em: 9 out. 2023.

COCHRANE HANDBOOK FOR SYSTEMATIC REVIEWS OF INTERVENTIONS. Accessed May 4, 2022. <https://training.cochrane.org/handbook>

DEGHANI, F. et al. Effect of extra virgin olive oil consumption on glycemic control: A systematic review and meta-analysis. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 31, n. 7, p. 1953–1961, 30 jun. 2021

FAKHRI, M. et al. **The effect of natural products use on blood pressure in Iran: Systematic review and meta-analysis**. Disponível em: <<https://www.jnmsjournal.org/article.asp?issn=2345-5756;year=2022;volume=9;issue=2;page=152;epage=165;aulast=Fakhri>>. Acesso em: 12 set. 2023.

EGGER M, SCHNEIDER M, DAVEY SMITH G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 1998;316(7125):140-144.

EUR-Lex - 32012R0432 - EN - EUR-Lex. Accessed October 2, 2023. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32012R0432>

FERNANDES J, FIALHO M, SANTOS R, et al. Is olive oil good for you? A systematic review and meta-analysis on anti-inflammatory benefits from regular dietary intake. *Nutrition*. 2020;69:110559. doi:10.1016/j.nut.2019.110559

GEORGE, E. S. et al. The effect of high-polyphenol extra virgin olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 17, p. 2772–2795, 2019.

GHOBADI, S. et al. Comparison of blood lipid-lowering effects of olive oil and other plant oils: A systematic review and meta-analysis of 27 randomized placebo-controlled clinical trials. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 13, p. 2110–2124, 2019.

JIMÉNEZ-SÁNCHEZ A. et al. Therapeutic Properties and Use of Extra Virgin Olive Oil in Clinical Nutrition: A Narrative Review and Literature Update. *Nutrients*. 2022;14(7):1440. doi:10.3390/nu14071440

MARKELLOS, C. et al. Olive oil intake and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 17, n. 1, p. e0261649, 2022.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA., GEA A., RUIZ-CANELA M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circulation Research*. 2019;124(5):779-798. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313348

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. et al. Effect of olive oil consumption on cardiovascular disease, cancer, type 2 diabetes, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 41, n. 12, p. 2659–2682, dez. 2022.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A.; DOMINGUEZ, L. J.; DELGADO-RODRÍGUEZ, M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. **The British Journal of Nutrition**, v. 112, n. 2, p. 248–259, 28 jul. 2014.

NEALE EP, TAPSELL LC. Perspective: The Evidence-Based Framework in Nutrition and Dietetics: Implementation, Challenges, and Future Directions. *Advances in Nutrition*. 2019;10(1):1-8. doi:10.1093/advances/nmy113.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA CA, FILHO DR, DE MELLO ED, MELZ G, ALMEIDA ACF. Azeite de Oliva e suas propriedades em preparações quentes: revisão da literatura. *International Journal of Nutrology*. 2015;08(02):013-020. doi:10.1055/s-0040-1705067

NOWAK D., GOŚLIŃSKI M., POPLAWSKI C. Antioxidant Properties and Fatty Acid Profile of Cretan Extra Virgin Bioolive Oils: A Pilot Study. Hernández E, ed. *International Journal of Food Science*. 2021;2021:1-6. doi:10.1155/2021/5554002

PESSOA, H. R. et al. Modulation of biomarkers associated with risk of cancer in humans by olive oil intake: A systematic review. **Journal of Functional Foods**, v. 98, p. 105275, 1 nov. 2022.

PSALTOPOULOU, T. et al. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13800 patients and 23340 controls in 19 observational studies. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 1, p. 127, 2011.

RONDANELLI, M. et al. MediterrAsian Diet Products That Could Raise HDL-Cholesterol: A Systematic Review. **BioMed Research International**, v. 2016, p. 2025687, 2016.

SÁNCHEZ-QUESADA C., et al. Bioactive properties of the main triterpenes found in olives, virgin olive oil, and leaves of *Olea europaea*. *J Agric Food Chem*. 2013;61(50):12173-12182.

doi:10.1021/jf403154e properties of the main triterpenes found in olives, virgin olive oil, and leaves of *Olea europaea*. *J Agric Food Chem*. 2013;61(50):12173-12182. doi:10.1021/jf403154e

Saúde M da. *Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metáanálise de ensaios clínicos randomizados*. Ms; 2011.

SCHWINGSHACKL, L. et al. Impact of different types of olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and network meta-analysis. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 29, n. 10, p. 1030–1039, out. 2019.

SCHWINGSHACKL, L.; CHRISTOPH, M.; HOFFMANN, G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 7, n. 9, p. 7651–7675, 11 set. 2015.

SEALY, N., HANKINSON SE., HOUGHTON SC. Olive oil and risk of breast cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr*. 2021;125(10):1148-1156. doi:10.1017/S0007114520003499

TIAN M., BAI Y., TIAN H., ZHAO X. The Chemical Composition and Health-Promoting Benefits of Vegetable Oils—A Review. *Molecules*. 2023;28(17):6393. doi:10.3390/molecules28176393

TSARTSOU, E. et al. Network Meta-Analysis of Metabolic Effects of Olive-Oil in Humans Shows the Importance of Olive Oil Consumption With Moderate Polyphenol Levels as Part of the Mediterranean Diet. **Frontiers in Nutrition**, v. 6, p. 6, 2019

TUCK KL, HAYBALL PJ. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2002;13(11):636-644. doi:10.1016/S0955-2863(02)00229-2

- VAZQUEZ-AGUILAR, A. et al. Metabolomic-Based Studies of the Intake of Virgin Olive Oil: A Comprehensive Review. **Metabolites**, v. 13, n. 4, p. 472, abr. 2023.
- XIA, M. et al. Olive oil consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 1041203, 2022.
- XIN, Y. et al. Vegetable Oil Intake and Breast Cancer Risk: a Meta-analysis. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 16, n. 12, p. 5125–5135, 2015.
- ZULKIPLY, S. H. et al. Effects of palm oil consumption on biomarkers of glucose metabolism: A systematic review. **PloS One**, v. 14, n. 8, p. e0220877, 2019.

APÊNDICE A - Resumo de comunicação científica

O azeite de oliva é a principal fonte de gordura da dieta mediterrânea, conhecido por seu alto teor de gordura monoinsaturada e outros compostos funcionais que tem sido associado com diversos benefícios à saúde, incluindo redução do colesterol e prevenção de diversas doenças crônicas. Para consolidar essas descobertas, foi elaborado uma revisão de revisões para sintetizar evidências sobre os efeitos do seu consumo e fornecer uma fonte única e confiável para orientar profissionais e leitores sobre o consumo adequado do azeite de oliva. Foram encontrados 17 artigos que associaram o consumo do azeite de oliva com doenças cardiovasculares, câncer, diabetes tipo 2, todos os tipos de causa de mortalidade e marcadores de inflamação e de estresse oxidativo. Os resultados mostraram que o consumo de 25g/dia de azeite de oliva está associado a um menor risco de apresentar doenças cardiovasculares como, AVC e doença coronariana, além de diabetes do tipo 2, câncer e mortalidade geral, e o consumo do azeite de oliva extravirgem poderá reduzir a média da pressão arterial e colesterol total.

Como muitos estudos compararam o azeite de oliva com outros óleos vegetais que apresentam composições e efeitos semelhantes, diversos resultados não obtiveram diferenças significativas, ressaltando a necessidade de estudos futuros que comparem diferentes grupos com composições diversas e uma amostra mais homogênea, a fim de obter resultados mais confiáveis. Além disso, especificar o tipo de azeite de oliva que foi utilizado, tendo em vista que podem apresentar diferenças em suas composições e conseqüentemente nos efeitos. Vale ressaltar também a importância de contextualizá-lo dentro de uma alimentação integral, tendo em vista os efeitos diferenciados que podem ser obtidos a partir de alguns padrões alimentares.

ANEXO A – JBI Critical Appraisal Checklist Systematic Reviews and Research Syntheses

JBI Critical Appraisal Checklist for Systematic Reviews and Research Syntheses

Reviewer _____ Date _____
 Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is the review question clearly and explicitly stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the inclusion criteria appropriate for the review question?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the search strategy appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were the sources and resources used to search for studies adequate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were the criteria for appraising studies appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was critical appraisal conducted by two or more reviewers independently?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were there methods to minimize errors in data extraction?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the methods used to combine studies appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the likelihood of publication bias assessed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were recommendations for policy and/or practice supported by the reported data?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were the specific directives for new research appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall appraisal:	Include <input type="checkbox"/>	Exclude <input type="checkbox"/>	Seek further info <input type="checkbox"/>	