

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO



ISABELLE RODRIGUES DE SOUZA GAMA

**CASCA E POLPA DE *PASSIFLORA SSP.* COMO TERAPIA
ALTERNATIVA NOS COMPONENTES DA SÍNDROME
METABÓLICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Maceió - AL

2023

ISABELLE RODRIGUES DE SOUZA GAMA

**CASCA E POLPA DE *PASSIFLORA SSP.* COMO TERAPIA
ALTERNATIVA NOS COMPONENTES DA SÍNDROME
METABÓLICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Nutrição da Universidade Federal
de Alagoas como requisito parcial à obtenção do
grau de Bacharel em Nutrição.

Orientador (a): Profa. Dra. Alane Cabral Menezes de Oliveira

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

Coorientador (a): Ma. Elaine Luiza Santos Soares de Mendonça

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

Maceió - AL

2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Gislaine da Silva Santos – CRB-4 – 1127

G184c Gama, Isabelle Rodrigues de Souza.

Casca e polpa de passiflora ssp como terapia alternativa nos componentes da síndrome metabólica: uma revisão sistemática / Isabelle Rodrigues de Souza Gama. – 2024.

63 f.: il.

Orientadora: Alane Cabral Menezes de Oliveira.

Coorientadora: Elaine Luiza Santos Soares de Mendonça.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Maceió, 2024.

Bibliografia: f. 43- 59.

Anexos: 60- 63.

1. Maracujá. 2. Resistência à insulina. 3. Síndrome metabólica. 4. Terapias alternativas. I. Título.

CDU: 634.776.3

AGRADECIMENTOS

Tenho muito a agradecer, primeiramente a Deus, pelo consolo silencioso, força e paciência para me fazer entender que tudo é possível desde que haja persistência e coragem.; e por cada uma das pessoas que trilharam comigo esse caminho.

Agradeço a Dr^a Prof^a Alane Oliveira pela orientação, confiança e oportunidade em realizar esse trabalho. Em especial, a Doutoranda Elaine Mendonça, pela sua supervisão e por todos os valiosos ensinamentos, por estar sempre disponível, pela paciência e principalmente pelo modo leve com qual me orientou. Me sinto lisonjeada e sortuda por ter escolhido uma profissional exemplar e tão generosa para me guiar nessa jornada, que além de mãe científica, tornou-se minha amiga.

Gostaria de agradecer aos meus pais, Valdira Rodrigues da Silva e Leoclécio de Souza Gama, que mesmo distante, sempre me incentivaram a buscar o que almejo, agradeço principalmente pelos esforços que fizeram para que eu obtivesse uma educação de qualidade e liberdade para que eu criasse asas e alcançasse o mundo. Ao meu filho, Luiz Guilherme, por ser minha luz e força, nos momentos que pensei em desistir. Ao meu companheiro de vida, Matheus Florentino, por todo amor, dedicação e zelo nos momentos que eu mais precisei. Família, vocês são meu porto seguro, amo vocês.

Aos meus queridos amigos, Raquel Silva, Vitória Maciel e Vinicius Lima, muito obrigada por sempre estarem ao meu lado, me encorajar a superar os meus limites e nunca desistir. Muito obrigada pela paciência e palavras de afirmação.

Às minhas eternas amigas que a Universidade me presenteou, Délis Barbosa, Deborah Tenorio, Jayne Karla e Maria Luana Ramos, que sempre me incentivaram a buscar o meu melhor. São as minhas irmãs de coração e parceiras nessa jornada, meu muito obrigada. Nossos dias de reuniões e encontros me mostram que eu sou mais forte com vocês ao meu lado e de que sempre estarei amparada pela nossa amizade, vocês são essenciais na minha vida.

Agradeço ao pessoal do Laboratório de Nutrição Básica e Aplicada – LNBA (em especial, ao Dr^o Prof^o Haroldo Ferreira, Lídia Barbosa, Nancy Vasconcelos), onde iniciei minha carreira na ciência e ao grupo do Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo – LEEO (em especial, a Dr^a Prof^a Marília Goulart e Erik Guedes) por cederem espaço e tempo para me mostrar o amplo mundo dos experimentos científicos, agradeço pela ajuda, pelas discussões e pela troca de conhecimento.

Não poderia deixar de prestar meus agradecimentos a minhas companheiras, Adrielly Suely e Rafaela Rocha, por adentrarem de mãos dadas comigo no mundo dos experimentos científicos e permanecerem ao meu lado, mas, sobretudo, agradeço pela nossa amizade.

E a todos que direto ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

***“É necessário sair da ilha para ver a ilha, não nos
vemos se não saímos de nós.”***

José Saramago - O Conto da Ilha Desconhecida, 1998.

RESUMO

GAMA, I. R. S. **Casca e polpa de *Passiflora* ssp. como terapia alternativa nos componentes da síndrome metabólica: uma revisão sistemática.** 2023. 63f. Trabalho de conclusão de curso (Curso de graduação em Nutrição) – Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2023.

A Síndrome metabólica (SM) tem sido caracterizada por um conjunto de distúrbios cardiometabólicos, que engloba alterações fisiológicas, bioquímicas, clínicas e metabólicas relacionadas diretamente a hereditariedade e ao estilo de vida. O diagnóstico da SM inclui a presença de alguns componentes, a saber: resistência à insulina (RI), dislipidemia aterogênica, obesidade central e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Vale ressaltar que não há um tratamento específico para a SM, porém sua terapêutica objetiva principalmente atenuar e prevenir o risco de maiores complicações, através de estratégias comportamentais (estilo de vida e hábitos alimentares) associado ou não ao uso de medicamentos farmacológicos. Estudos demonstraram que dietas ricas em alimentos *in natura*, como a dieta DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) e a mediterrânea, melhoram o perfil lipídico, a glicemia, os níveis pressóricos e o estresse oxidativo, provendo benefícios à saúde. Frente a esta descoberta, estudiosos tem se debruçado no estudo de produtos naturais, com ênfase na utilização integral desses produtos, de forma a incentivar a sustentabilidade ambiental, assim como seus potenciais efeitos biológicos na saúde humana. O gênero *Passiflora* ssp. se destaca, pela sua diversidade, apontado por suas propriedades terapêuticas, devido a seus compostos bioativos. Diante disto, o objetivo do presente estudo foi identificar e analisar a utilização dos resíduos sólidos de *Passiflora* ssp. na atenuação dos componentes da SM. Trata-se de uma revisão sistemática, a qual considerou para a elaboração os princípios do instrumento Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Para estratégia de busca foi utilizado o modelo Population, Intervention, Comparison, Outcome (PICO), a partir de critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Foi realizada uma ampla busca em três bases de dados eletrônicas (PubMed Central, Scopus e Web of Science™), de artigos publicados até abril de 2023. Não foram utilizados filtros de busca. Dois investigadores selecionaram os artigos independentemente, em caso de conflito, um terceiro revisor era solicitado. Para avaliar a qualidade dos artigos, foi utilizado a ferramenta Cochran Risk of Bias (RoB 2.0). A revisão foi cadastrada no sistema PROSPERO (ID 488150). Foram identificados 4.844 artigos elegíveis, destes, 8 ensaios clínicos randomizados (ECR) foram incluídos, classificados

unanimemente como baixo risco de viés. 75% analisaram os efeitos de *P. edulis* e 25% de *P. setacea*. Dos estudos incluídos, 50% (4/8) investigaram o uso da casca de *Passiflora*, evidenciando efeitos significativos como: anti-glicemiantes, antidislipidêmico e anti-hipertensivos. Assim como, 50% (4/8) avaliaram a polpa do maracujá, identificando diferenças estatísticas nos parâmetros glicêmicos, insulinêmicos e lipidêmicos, além de atenuarem os níveis séricos do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Não foi observado influência da intervenção com *Passiflora* na composição corporal. Dessa forma, pode-se concluir que a utilização de resíduos sólidos de *Passiflora ssp.* apresentou segurança para indivíduos adultos, atenuam a inflamação, os parâmetros glicídicos, insulinêmicos, dislipidêmicos e pressóricos, podendo-se, portanto, ser utilizado como terapia alternativa para síndrome metabólica.

Palavras chaves: Maracujá, Resistência à Insulina, Saúde do Adulto.

ABSTRACT

GAMA, I. R. S. **Peel and pulp of *Passiflora* ssp. as an alternative therapy in the components of metabolic syndrome: a systematic review.** 2023. 63f. Course completion work (Undergraduate course in Nutrition) – Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, 2023.

Metabolic syndrome (MS) has been characterized by a set of cardiometabolic disorders, which encompasses physiological, biochemical, clinical and metabolic changes directly related to heredity and lifestyle. The diagnosis of MS includes the presence of some components, namely: insulin resistance (IR), atherogenic dyslipidemia, central obesity and systemic arterial hypertension (SAH). It is worth noting that there is no specific treatment for MS, however, its therapy mainly aims to mitigate and prevent the risk of major complications, through behavioral strategies (lifestyle and eating habits) associated or not with the use of pharmacological medications. Studies have shown that diets rich in fresh foods, such as the DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) and Mediterranean diets, improve the lipidemic profile, blood glucose, blood pressure levels and oxidative stress, providing health benefits. In view of these discoveries, scholars have focused on the study of natural products, with an emphasis on the full use of these products, in order to encourage environmental sustainability, as well as their potential biological effects on human health. The genus *Passiflora* ssp. stands out for its diversity, highlighted by its therapeutic properties, due to its bioactive compounds. Given this, the objective of the present study was to identify and analyze the use of solid waste from *Passiflora* ssp. in the attenuation of MS components. This is a systematic review, which considered the principles of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) instrument for its preparation. For the search strategy, the Population, Intervention, Comparison, Outcome (PICO) model was used, based on pre-established eligibility criteria. A broad search was carried out in three electronic databases (PubMed Central, Scopus and Web of Science™), for articles published until April 2023. No search filters were used. Two researchers selected the articles independently, in case of conflict, a third reviewer was requested. To assess the quality of the articles, the Cochran Risk of Bias (RoB 2.0) tool was used. The review was registered in the PROSPERO system (ID 488150). 4,844 eligible articles were identified, of which 8 randomized controlled trials (RCTs) were included, unanimously classified as low risk of bias. 75% analyzed the effects of *P. edulis* and 25% of *P. setacea*. Of the studies included, 50% (4/8) investigated the use of

Passiflora bark, showing significant effects such as: anti-glycemic, anti-dyslipidemic and anti-hypertensive effects. Likewise, 50% (4/8) evaluated passion fruit pulp, identifying statistical differences in glycemic, insulinemic and lipidemic parameters, in addition to attenuating serum levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α). No influence of the intervention with *Passiflora* on body composition was observed. Therefore, it can be concluded that the use of solid waste from *Passiflora ssp.* It was safe for adults, attenuating inflammation, glucose, insulin, dyslipidemic and blood pressure parameters, and can therefore be used as an alternative therapy for metabolic syndrome.

Keywords: Passion Fruit, Insulin Resistance, Adult Health.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. PROBLEMATIZAÇÃO	13
1.2. PROBLEMA	15
1.3. HIPÓTESE	15
1.4. JUSTIFICATIVA	15
2. OBJETIVOS	16
2.1. OBJETIVO GERAL	16
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO	16
3. REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1. SÍNDROME METABÓLICA	17
3.1.1. Diagnóstico da síndrome metabólica	18
3.1.2. Componentes da síndrome metabólica	21
3.1.3. Tratamento da síndrome metabólica	25
3.2. PRODUTOS NATURAIS	26
3.2.1. <i>Passiflora</i> ssp.	27
4. MÉTODOS	29
4.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA	29
4.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	29
4.3. EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	30
5. RESULTADOS	31
5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS	31
5.2. RISCO DE VIÉS	31
5.3. INTERVENÇÃO	32
5.3.1. Casca e polpa de <i>Passiflora</i> ssp.	32
5.4. COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA (SM)	32
5.4.1. Glicemia e Insulina	32
5.4.2. Perfil lipídico	32
5.4.3. Pressão arterial sistólica e diastólica (PAS/PAD)	33
5.4.4. Composição corporal	33
5.4.5. Estresse oxidativo/Inflamação	33
6. DISCUSSÃO	38
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
8. REFERÊNCIAS	43
9. ANEXOS	60

Anexo 1. PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources.	60
Anexo 2. Domínios da ferramenta Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0).....	61
Anexo 3. Classificação geral do risco de viés.	63

INTRODUÇÃO

PROBLEMATIZAÇÃO

A Síndrome metabólica (SM) é uma condição clínica associada a resistência à insulina (RI), obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS) que constitui um risco significativamente elevado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (McCracken; Monaghan; Sreenivasan, 2018). Também, é composta por alterações fisiológicas, bioquímicas, clínicas e metabólicas relacionadas diretamente a hereditariedade e ao estilo de vida (Fahed, et al. 2022).

No Brasil, o panorama epidemiológico da SM tem sido semelhante, uma revisão apresentada por Vidigal *et al.* (2013) apontou prevalência de 29,6%, enquanto, Vieira *et al.* (2018) encontrou uma prevalência de 32% em um inquérito na região de São Paulo. A prevalência de SM aumenta conforme a idade, com predominância na faixa etária acima de 60 anos, sendo mais observada no sexo feminino (70% vs. 56%), o qual pode ser justificada por alterações hormonais presentes na menopausa, que contribuem para o aumento da circunferência abdominal (Oliveira, et al. 2020; Meigs, et al. 2023).

O critério diagnóstico varia de acordo com a referência utilizada, podendo-se citar como principais, a *World Health Organization* - WHO (Alberti; Zimmet, 1998), *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* - NCEP-ATP III (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001) e a *International Diabetes Federation* – IDF (IDF, 2005). Vale ressaltar que todas elas estão em concordância quanto a SM ser um quadro intrinsecamente associado a RI (Saklayen, 2018).

A RI associada a inflamação de baixo grau parecem intensificar as alterações cardiometabólicas que ocorrem na fisiopatologia da SM. A ineficiência da ação insulínica nos tecidos-alvos acentua o processo inflamatório, estimulando assim, a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que promovem reações com substratos biológicos influenciando negativamente no aparecimento de maiores complicações na doença (Schenk; Saberi; Olefsky, 2008; Gottlieb, et al. 2010; Francisqueti, et al. 2017).

Esta inflamação de baixo grau pode contribuir com a elevação sérica de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), a proteína-C reativa (PCR) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória secretada por adipócitos, importante no metabolismo de carboidratos e lipídeos em estados fisiológicos de

hiperinsulinemia, através da elevação da lipólise, aumento de ácidos graxos livres (AGL) e redução da expressão do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e do GLUT-4 nos tecidos musculares e hepáticos. Esta IL é mediadora central nas respostas de fase aguda, age no fígado aumentando os níveis de fibrinogênio, na medula óssea e no endotélio estimulando a elevação das concentrações plasmáticas de proteína amilóide sérica A (SAA) e da PCR (Rexrode, et al. 2003; Willerson; Ridker, 2004; Wisse, 2004). O TNF- α é secretado pelos macrófagos e adipócitos, sua produção é estimulada com o aumento do tecido adiposo, tendo como efeito a redução na fosforilação do IRS-1 e a inativação dos receptores de insulina quinase (PI3K), o que ocasiona o aumento do glicogênio hepático e reduz a captação de glicose pelos tecidos, além de inibir o ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) e a PCR (Francisco, et al. 2006; Volp, et al. 2008).

Não há um tratamento específico para a SM, porém o principal objetivo é minimizar e prevenir o risco de maiores complicações cardiometabólicas, através de estratégias na mudança do estilo de vida, no uso de medicamentos farmacológicos ou na junção de ambas (Wong, 2005). Estudos demonstraram que dietas ricas em alimentos *in natura*, como a DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) e a mediterrânea, melhoram o perfil lipidêmico, a glicemia, os níveis pressóricos e o estresse oxidativo, provendo benefícios para a saúde (Babio, et al. 2009; Landaeta-Diaz, et al. 2013).

Frente a esta descobertas, estudiosos tem se debruçado na pesquisa de produtos *in natura*, como frutas, legumes e verduras, de forma isolada, a fim de identificar os efeitos potenciais que estes produtos possuem na saúde humana quando consumidos diariamente (Pabón, et al. 2011). Os frutos, em especial, têm se destacado por perfazer um grupo de alimentos com melhor aceitação e variedade (Pabón, et al. 2011). No Nordeste, o gênero *Passiflora* se destaca, pela sua diversidade, apontado com propriedades terapêuticas (efeitos sedativo, hipolipidêmicos, anti-hiperglicêmicos, anti-inflamatório e antioxidantes), devido sua composição peculiar, principalmente a respeito dos compostos bioativos, identificados majoritariamente nos resíduos sólidos (Anusooriya, et al. 2014; Araujo, et al. 2017; Duarte, et al. 2020).

Claro et al. (2018) conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar as propriedades funcionais da farinha da casca do maracujá amarelo na SM em diversos modelos experimentais, entretanto, o delineamento desta revisão dispõe de limitações metodológicas que suprime as possíveis conclusões terapêuticas acerca da aplicabilidade da farinha da casca do maracujá, mantendo-se, portanto, uma lacuna científica do conhecimento a respeito da aplicação biológica dos resíduos de *Passiflora ssp*. Frente a este GAP, ainda se faz necessário

um amplo levantamento na literatura científica e tecnológica, para identificar os potenciais benefícios nos resíduos de *Passiflora ssp.* na atenuação dos componentes da SM, particularmente na saúde humana.

PROBLEMA

Pretende-se com a realização da presente investigação responder a seguinte questão:
Os resíduos sólidos (casca e polpa) de *Passiflora ssp.* atenuam os componentes da SM?

HIPÓTESE

Os resíduos sólidos de *Passiflora ssp.* podem ser utilizados para atenuar os componentes da SM.

JUSTIFICATIVA

Atualmente, a SM é considerada uma epidemia global devido ao aumento gradativo da sua prevalência, sendo uma das maiores causas de morbimortalidade nos países em desenvolvimento, como o Brasil. Oliveira et al. (2020) analisou os dados da Pesquisa Nacional de Saúde realizada no Brasil em 2013, constatou que a prevalência de SM aumenta com o avançar da idade e naqueles com menor escolaridade, principalmente em mulheres.

Embora não se tenha um tratamento específico para a SM, abordagens preventivas como mudanças comportamentais, (através da dieta, e atividade física) tende a prevenir, retardar e melhorar as complicações metabólicas adjacentes. Alterações no estilo de vida são tão importantes quando o tratamento farmacológico, sendo assim, é imprescindível recomendações sobre alimentação adequada, destacando a ingestão de frutas, legumes e verduras, ou seja, alimentos *in natura* que, por sua vez, são potenciais fontes de compostos bioativos que atenuam as EROs, e conseqüentemente, protege o organismo do estresse oxidativo exacerbado, trazendo efeitos benéficos para a saúde (Duarte, et al. 2020).

O gênero *Passiflora* é um fruto altamente conhecido pela sua diversidade e utilidade terapêutica com efeitos sedativo, hipolipidêmicos, anti-hiperglicêmicos, anti-inflamatório e antioxidantes que parecem ser provenientes principalmente dos compostos bioativos (flavonoides e alcaloides) identificados principalmente nos seus resíduos sólidos (folhas, sementes, caules, flores, casca) (Anusooriya, et al. 2014; Araujo, et al. 2017; Duarte, et al. 2020).

A presença desses metabólitos nos resíduos sólidos de *Passiflora ssp.*, apresentam potencial antioxidante (Anusooriya, et al. 2014; El-Askary, et al. 2017), anti-inflamatório

(Kitada, et al. 2017), antiglicemiante (Queiroz, et al. 2012; Araujo, et al. 2017) e antidislipidêmico (Corrêa, et al. 2014; Sudasinghe; Peris, 2018). Entretanto, dos benefícios identificados ainda não está claro se há atenuação nos componentes da SM, o que reforça um levantamento científico a respeito da utilização de seus resíduos sólidos e atenuação na RI, hiperglicemia, obesidade central, dislipidemia aterogênica e HAS.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Identificar se os resíduos sólidos de *Passiflora ssp.* podem atenuar os componentes da síndrome metabólica.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- Identificar quais os tipos de *Passiflora* mais comumente utilizados como terapêutica alternativa, assim como, quais os principais resíduos explorados.
- Reconhecer possíveis limitações da utilização do maracujá em seres humanos.
- Incentivar e fortalecer a sustentabilidade ambiental, o consumo consciente e o aproveitamento integral dos produtos naturais.
- Estudar os efeitos dos resíduos sólidos da *Passiflora ssp.* nos componentes da síndrome metabólica, a respeito da atenuação do estresse oxidativo, processos inflamatórios, da hiperglicemia, da resistência à insulina, da dislipidemia, dos níveis pressóricos e da composição corporal de indivíduos adultos.

REVISÃO DE LITERATURA

SÍNDROME METABÓLICA

A SM originalmente descrita na década de 80, como síndrome de Reaven, também era reconhecida, como síndrome X, ou síndrome da RI, ou até mesmo identificada como “o quarteto mortal” (Reaven, 1988). Suas tentativas de terminologia objetivavam o detalhamento do quadro clínico pormenorizado, considerando o conjunto de complicações metabólicas identificadas (McCracken; Monaghan; Sreenivasan, 2018).

Entretanto, pesquisadores e organizações de saúde, em consenso padronizaram o termo para SM, caracterizada como um conjunto de distúrbios cardiometabólicos, incluindo RI, dislipidemia aterogênica, obesidade central e HAS, condições com frequente associação por aumentar o risco de DCV e a DM2, assim como a mortalidade geral (Alberti, et al. 2009; Piché; Tchernof; Després, 2020).

De acordo com o critério do IDF (2005), a prevalência da SM variou de 20% a 25% mundialmente, encontrando-se em crescimento gradativo. Ademais, alguns estudos mostram a variação dessa prevalência, Medina-Lezama *et al.* (2007), mostrou que em um estudo de base populacional em adultos do Peru, a prevalência da SM foi de 18,8% (IC 95% 16,8-20,9; $p < 0,001$) naqueles que apresentavam > 3 componentes da SM, de acordo com o critério de AHA/NHLBI, enquanto Raposo *et al.* (2017) realizou um estudo transversal com adultos em Portugal e encontrou prevalência da SM de 49,6% (IC 95% 47,5-51,7; $p < 0,001$), através da definição da IDF. A prevalência de SM ao redor do mundo varia de 10% a 80% a depender da localidade, da composição amostral estudada e da definição utilizada (Desroches; Lamarche, 2007; Kolovou, et al. 2007).

No Brasil, uma revisão apresentada por Vidigal *et al.* (2013) apontou prevalência da SM de 29,6%, enquanto, Vieira *et al.* (2018) encontrou uma prevalência de 32% de SM através de um inquérito realizado na região de São Paulo. A prevalência de SM aumenta conforme a idade, com predominância na faixa etária acima de 60 anos, sendo mais observada no sexo feminino (70% vs 56%), relacionadas a alterações hormonais presentes na menopausa, pois contribuem para o aumento da circunferência abdominal (Ott, et al. 2010; Oliveira, et al. 2020)

A SM é composta por alterações fisiológicas, bioquímicas, clínicas e metabólicas relacionadas diretamente a predisposição genética e ao estilo de vida não saudável. Cada um dos fatores que compõem a SM está relacionado entre si, particularmente por dois fatores em

especial, a RI e a inflamação de baixo grau subjacente, que parecem motivar ainda mais a fisiopatologia da SM (Palaniappan, et al. 2004; Fahed, et al. 2022).

Diagnóstico da síndrome metabólica

Na literatura existe diversos critérios para definições da SM e seu diagnóstico, destacando-se os compostos pela *World Health Organization* - WHO (Alberti; Zimmet, 1998), *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* - NCEP-ATP III (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001) e a *International Diabetes Federation* – IDF (IDF, 2005) (**Quadro 1**).

WHO – World Health Organization

A primeira definição formalizada para diagnosticar a SM foi proposta por um grupo da WHO em 1998, o qual enfatizaram que a RI é o principal fator de risco subjacente para o diagnóstico da SM, por contribuir com a obesidade e hiperglicemia, principalmente, que eleva estresse oxidativo e a inflamação e estes podem intensificar DCV (Alberti; Zimmet, 1998). Sendo assim, os critérios diagnóstico segundo a WHO estabelece que há necessidade da anormalidade da tolerância a glicose ou a RI, associado a dois ou mais componentes: obesidade (relação cintura/quadril – RQC > 0,9 para homens e 0,85 para mulheres e/ou índice de massa corporal - IMC, > 30 kg/m²), dislipidemia (diminuição do HDL colesterol < 35 mg/dL em homens e < 39 mg/dL em mulheres e/ou elevação dos triglicerídeos séricos >150 mg/dL), HAS (pressão arterial sistólica / diastólica >140/90 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva) e microalbuminúrica (índice de excreção urinária >20 ug/min e/ou relação albumina/creatinina >30 mg/g) (WHO, 1999; Freitas, et al. 2008).

EGIR – European Group for the Study of Insulin Resistance

Em 1999, sugeriu uma modificação na definição feita pela WHO, propondo a substituição da análise da RI pela dosagem de insulina em jejum, excluindo a microalbuminúria como um dos componentes da SM. Além disso, avalia a obesidade medindo circunferência da cintura – CC (>94 cm para homens e > 80 cm para mulheres) e adotava a glicemia de jejum (>110 mg/dL) para medir a intolerância à glicose (Balkau; Charles, 1999; EGIR, 2002).

NCEP-ATP III – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

Em 2001, através do ATP III formalizou o critério que uma pessoa é considerada portadora da SM quando apresenta ocorrência de três dos cinco componentes indicados, em qualquer ordem de agrupação, sendo eles: obesidade abdominal (CC >102 cm em homens e 88 cm em mulheres), HDL-colesterol (>40mg/dL para homens e >50 mg/dL para mulheres) e

HAS (PAS/PAD de $>130/85$ mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva) (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001).

AACE/ACE – American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology

Em 2003, a AACE/ACE ressaltou a importância da inclusão dos testes de tolerância à glicose no diagnóstico, além da diferenciação do risco de acordo com características específicas, como o IMC > 25 kg/m² ou CC > 100 cm em homens e $> 87,5$ em mulheres, estilo de vida sedentário, idade > 40 anos, etnia, história familiar de DM2, HAS ou DCV, história de intolerância à glicose ou diabetes gestacional, Acanthosis nigricans, síndrome dos ovários policísticos e doença hepática não alcoólica (EINHORN, et al. 2003)

IDF – International Diabetes Federation

A IDF, propôs em 2005 a unificação dos critérios diagnósticos existentes, levando em consideração a presença de obesidade central obrigatória (IMC > 30 kg/m² e CC > 94 cm para homens e > 80 para mulheres) associada a ocorrência de mais dois parâmetros: glicose > 100 mg/dL ou diagnóstico de diabetes; HDL colesterol < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres; Triglicérides ≥ 150 mg/dL ou tratamento farmacológico; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento farmacológico (IDF, 2005).

AHA/NHLBI – American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute

Em 2005, a American Heart Association (AHA) juntamente com o National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) divulgaram um relatório sobre o diagnóstico e manejo da SM, sendo assim, propuseram como critério a presença de 3 ou mais dos seguintes critérios: CC de 102 cm para homens e 89 cm para mulheres, nível de triglicerídeos 150 mg/dL ou presença de tratamento farmacológica, nível de HDL colesterol < 40 md/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres ou presença de tratamento farmacológica, pressão arterial de 130/85 mmHg ou presença de tratamento farmacológica, glicemia de jejum de 100 mg/dL ou presença de tratamento farmacológica (Grundy, et al. 2005).

JIS – Joint Interim Statement

A última definição proposta foi em 2009, através de uma declaração científica realizada pela junção de diversas organizações, que harmonizou os critérios dos componentes da SM a uma definição: um único conjunto de pontos de corte seria usado para todos os componentes, exceto a CC (Alberti, et al. 2009).

Não existe consenso sobre qual combinação de fatores de risco devem ser levados em consideração no critério final de diagnóstico da SM, porém, em todos, há a concordância

quanto a SM ser uma condição clínica associada a RI, obesidade e DCV. (Alberti, et al. 2009; Yamagishi; Iso, 2017). Entre os grupos a concordância quanto a necessidade de que pelo menos três componentes estejam presentes para fechar o diagnóstico, entretanto, para a WHO, EGIR e a AACE é indispensável a presença da RI, enquanto para o IDF a condição obrigatória é a obesidade central. A falta de padronização para os parâmetros utilizados no diagnóstico da SM, limita a comparação entre os estudos epidemiológicos devido a variação dos fatores de risco e da sua prevalência (Freitas, et al. 2008).

Quadro 1. Principais critérios adotados para diagnóstico de Síndrome Metabólica.

Parâmetros	WHO (1998)	EGIR (1999)	NCEP-ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)	JIS (2009)
Nº de critérios	IG ou RI ou DM+ 2 critérios	RI + 2 critérios	3 ou mais critérios	Glicemia + 1 critério	Obesidade central + > 2 critérios	3 ou mais critérios	3 ou mais critérios
Obesidade	RCQ > 0,9 H >0,85 M e/ou IMC > 30 kg/m ²	CC >94 H >80 M	CC >102 H >88 M	IMC > 25 kg/m ² ou CC > 100 H > 87,5 M	IMC > 30 kg/m ² e CC >94 H >80 M	CC >102 H >89 M	Definições específicas da população e do país
Glicemia	IG ou RI ou DM	GJ >110 mg/dL IP >75% percentil	GJ > 100 mg/dL ou uso de medicamentos para DM	GJ > 100 mg/dL ou uso de medicamentos para DM	GJ > 100 mg/dL ou diagnóstico de DM	GJ > 100 mg/dL ou uso de medicamentos para DM	GJ > 100 mg/dL ou uso de medicamentos para DM
Dislipidemia	HDL colesterol < 35 mg/dL H < 39 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/dL	HDL colesterol < 39 mg/dL para H/m e/ou TGL >150 mg/dL	HDL colesterol < 40 mg/dL H < 50 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/dL ou tratamento farmacológico	HDL colesterol < 40 mg/dL H < 50 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/dL ou tratamento farmacológico	HDL colesterol < 40 mg/dL H < 50 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/dL ou tratamento farmacológico	HDL colesterol < 40 mg/dL H < 50 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/dL ou tratamento farmacológico	HDL colesterol < 40 mg/dL H < 50 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/dL ou tratamento farmacológico
HAS	PAS / PAD >140/90 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >140/90 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >130/85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >130/85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >130/85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >130/85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >130/85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva
Outros	Microalbuminúria (excreção urinária >20 ug/min)	-	-	Evidências de RI	-	-	-

DM: diabetes mellitus; IG: intolerância a glicose; RI: resistência a insulina; RCQ: relação cintura/quadril; H: homens; M: mulheres; IMC: índice de massa corporal; TGL: triglicerídeos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

pressão arterial diastólica; GL: glicemia de jejum; CC: circunferência da cintura; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Componentes da síndrome metabólica

Resistência à insulina

A RI caracteriza-se pela deficiência na ação da insulina nos tecidos-alvo periféricos, principalmente, nos músculos esqueléticos e no tecido adiposo, na tentativa de manter os níveis normais de glicemia, o pâncreas produz grandes concentrações de insulina, o que resulta no quadro de hiperinsulinemia compensatória, porém esse mecanismo agrava ainda mais a RI, principalmente em indivíduos com obesidade (Petersen; Shulman, 2006; SBD, 2017).

Na função fisiológica normal, a insulina liga-se ao receptor de insulina resultando na fosforilação da tirosina e na ativação de vias, como a do PI3K. Em casos de hiperinsulinemia, os resíduos de tirosina prendem-se aos sítios de ligação da PI3K, gerando a RI nos tecidos sensíveis (Ehrhart-Bornstein, et al. 2003). No tecido adiposo, a RI ocasiona o aumento das concentrações de ácidos graxos livres (AGL) através da inibição da lipólise que é mediada pela insulina, prejudicando a cascata de sinalização da insulina. Além disso, os AGL afetam a ação da PI3K o que diminui a translocação do GLUT-4 para a superfície levando ao declínio da captação de glicose, especialmente nos músculos esqueléticos (Kaur, et al. 2014).

Paralelamente a isto, o fígado promove a gliconeogênese e a lipogênese devido a RI e a atuação dos AGL, a elevação das concentrações desses produtos (glicose e AGL) aumentam a produção de EROs que induzem o estresse oxidativo podendo causar disfunção ou apoptose nas células beta pancreáticas (Fu; Gilbert; Liu, 2013). Patel e Abate (2013) afirmou que a gordura visceral possui maior relevância do que a gordura subcutânea na RI.

O padrão-ouro para avaliar RI é o *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico (CHE) sendo um método de quantificação direto que consiste na administração de insulina exógena através da infusão intravenosa contínua ocasionando hiperinsulinemia, a sensibilidade da ação insulínica é quantificada pela taxa de infusão da glicose demonstrando a ação tecidual da insulina, a desvantagem é o alto custo e a necessidade de técnica para sua realização (DeFronzo; Ferrannini, 1991; Borai; Livingstone; Ferns, 2007). No entanto, outros métodos são utilizados para avaliar esta condição como: *Homeostasis Model Assessment* (HOMAR-IR), Teste de Tolerância Oral a Glicose (TOTG) e *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI).

O HOMAR-IR avalia a sensibilidade a insulina através de uma fórmula matemática que requer a glicemia e insulinemia de jejum, tendo como base o grau de hiperglicemia em jejum causada pela deficiência das células beta pancreáticas e da RI (Singh, 2010). É possível calcular o valor da RI através da equação:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glicemia em jejum (mmol/L)} \times \text{Insulina em jejum (uU/mL)} / 22.5$$

É considerada uma ferramenta de fácil aplicabilidade e execução, sendo bastante utilizada no âmbito clínico e epidemiológico, porém, a falta de padronização nos valores de referência dificulta a obtenção de valores fidedignos (Muniyappa, et al. 2008).

O TOTG é realizado através das coletas de sangue antes e após a ingestão oral de 75g de glicose diluída em 300 mL de água em cinco minutos, o protocolo convencional consiste na determinação da glicose e insulina a cada 30 minutos durante 2 ou 3 horas (Borai; Livingstone; Ferns, 2007). Vale ressaltar que a tolerância a glicose reflete informações sobre a capacidade metabólica do organismo após uma sobrecarga de glicose oral e não sobre a RI, por isto, é frequentemente utilizada na prática clínica para identificação de intolerância a glicose e DM2 (Singh, 2010).

O QUICKI avalia a sensibilidade a insulina por um cálculo logarítmico feito para normalizar a variabilidade dos valores obtidos por uma medição de glicose e insulina em jejum, através da correlação de ambos (Muniyappa; Madan; Varghese, 2021), na seguinte fórmula:

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log(\text{insulina em jejum } (\mu\text{U/mL})) + \log(\text{glicose em jejum (mg/dL)}))$$

Esse método é bastante utilizado em estudos populacionais, além de auxiliar na observação da progressão do DM2 (**Quadro 2**) (Singh, 2010).

Quadro 2. Comparação dos métodos para determinação da insulinoresistência.

Método	Valor de referência	Vantagens	Desvantagens
CHE	5,3 mg/kg (realizada a 80 mU/m ² min)	Método direto sob condições estáveis	Operadores experientes; risco de hipoglicemia; coleta frequentes de amostras de sangue; necessidade de infusão de insulina; alto custo; realização.
HOMA-IR	> 2,5 $\mu\text{U/mL}$	Simples, minimamente invasivo, prevê valores de glicemia e insulinemia em estado de homeostasia	SI a nível hepático é igual à periférica, má precisão, não obtém resultados fidedignos em indivíduos com déficit de secreção por parte das células beta pancreáticas; falta de padronização dos valores de referência.
TOTG	140-199 mg/dL (tolerância a glicose) >200 mg/dL (DM2) em 2 medições após os 120 min	Simples	Útil para avaliação da tolerância à glicose, mas não RI.
QUICKI	<0,331 $\pm$ 0,010 para obesos <0,382 $\pm$ 0,007 para não obesos <0,304 $\pm$ 0,007 para diabéticos	Consistente, preciso e minimamente invasivo	Variações inter-laboratoriais no método de medição da insulina.

SI: sensibilidade a insulina; RI: resistência a insulina.

Dislipidemia aterogênica

A dislipidemia aterogênica refere-se ao grupamento de alterações no perfil dislipidêmico caracterizado pela elevação dos triglicerídeos (TG), apolipoproteína B (apo-B) e de partículas pequenas e densas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), assim como, a redução nas partículas e na concentração de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), essas alterações estão fortemente ligadas a SM (Misra; Shrivastava, 2013)

A RI induz a lipólise que, conseqüentemente, aumenta as concentrações de ácidos graxos livres (AGL) no fígado, servindo como substratos na produção de TG e estimulando a síntese de lipoproteínas de muito baixa densidade (c-VLDL), ademais, ocorre a redução na atividade da lipoproteína-lipase que é responsável pela depuração do VLDL, o que contribui para a hipertrigliceridemia (Kaur, et al. 2014). Essa condição, aumenta a atividade da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) que transfere os TG de VLDL para HDL em troca de ésteres de colesterol, resultando em partículas de HDL enriquecidas de TG que são substratos para a lipase hepática que promove a metabolização de partículas de LDL pequenas e densas, extremamente aterogênicas que amplificam o estresse oxidativo (Kruger, et al. 2015). Além disso, a hiperglicemia também é responsável pelo aumento do estado pró-trombótico e inflamatório, juntamente com a RI, provocando alterações endoteliais que podem levar a formação de placas de aterosclerose devido a redução do fluxo sanguíneo (Rosenson, et al. 2020).

Obesidade central

O tecido adiposo, além de ser uma reserva de energia, é um fator de risco significativo por desencadear inúmeras alterações no organismo através da função endócrina metabolicamente ativa devido as adipocinas, o que resulta em desequilíbrios metabólicos e hormonais, possibilitando o desenvolvimento de outras patologias como a RI e a HAS (Coelho; Oliveira; Fernandes, 2013; Chauhdary; Rehman; Akash, 2021).

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, tendo como principais fatores o sedentarismo e o balanço energético positivo, além de possuir grande influência genética. Com ênfase na obesidade central ou visceral, que é aquela onde o excesso de gordura localiza-se primordialmente na região superior do corpo, possuindo correlação importante na RI em decorrência da má distribuição da gordura (Patel, et al. 2016; SBP, 2019).

A leptina é um hormônio que estimula o comportamento alimentar e ingestão energética, é liberada pelas adipocinas e suas concentrações está relacionado diretamente com a quantidade de gordura corporal, ou seja, na obesidade, níveis estarão estreitamente elevados, porém não suprimem o apetite, caracterizando o quadro de resistência a leptina e promovendo uma resposta pró-inflamatória (Obradovic, et al. 2021).

A inflamação advinda do tecido adiposo está relacionada diretamente com o surgimento de comorbidades e a produção de adipocitocinas (AGL, TNF α , IL-6, PAI-1 e PCR) (Lau, et al. 2005; Jacobs, et al. 2009).

O diagnóstico da obesidade, a partir do parâmetro definido pela OMS – refere-se ao IMC, obtido a partir da relação entre peso corpóreo (kg) e estatura ao quadrado (m²) dos indivíduos, onde são considerados obesos aqueles cujo IMC encontra-se num valor igual ou superior a 30 kg/m². (Izaola, et al. 2015). Porém, as formas de mensuração de adiposidade abdominal mais aplicadas na prática clínica e em pesquisas epidemiológicas são: a CC e a RCQ. Na tabela 3 estão apresentados os pontos de corte para obesidade abdominal (**Quadro 3**) (Cavalcanti; Carvalho; Barros, 2009; Cardinal, et al. 2018).

Quadro 3. Pontos de corte para obesidade abdominal.

Indicador	Homens	Mulheres
CC	>94 cm	>80 cm
RCQ	>0,90	>0,85

Cc: circunferência da cintura; RCQ: relação cintura quadril.
Fonte: Cavalcanti; Carvalho; Barros, 2009; Cardinal, et al. 2018.

Hipertensão arterial sistêmica

De acordo com Barroso *et al.* (2020), a HAS é uma condição clínica de múltiplos fatores, caracterizada pela elevação e persistência dos níveis pressóricos, com pressão arterial igual ou superior a 130 x 80 mmHg, medidas pelo menos em duas ocasiões diferentes na ausência de medicamentos anti-hipertensivos.

A HA é uma síndrome poligênica e o seu desenvolvimento está relacionado a fatores constitucionais e ambientais, sendo determinada pelo produto do débito cardíaco (DC) com a resistência vascular periférica (RVP) que são regulados por ações coordenadas entre os sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino, além de aspectos genéticos e ambientais (Nobre, et al. 2013). No qual diversos mecanismos estão em desordem como o sistema nervoso simpático que quando ativado induz o aumento do DC e da RVP; além do presente estresse oxidativo (Brito, et al. 2021). É observado que em hipertensos, a frequência cardíaca (FC) de repouso é mais elevada do que o habitual, essa alteração está associada com a disfunção na sensibilidade dos barorreceptores e com o aumento da liberação de norepinefrina (Sanjuliani, 2002).

As funções renais influenciam a pressão arterial por meio dos ajustes da excreção renal de sódio, da autorregulação renal e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). De acordo com Sealey *et al.* (1995) e Silva *et al.* (2017) quando ocorre algumas alterações como a redução do fluxo sanguíneo, a restrição de sódio na dieta (<100mEq/dia)

ou/e a redução na concentração de aldosterona plasmática, os rins são estimulados para aumentar a liberação da enzima renina que converte o angiotensinogênio em angiotensina I, que imediatamente é convertido em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina, a angiotensina II promove ação vasoconstritora que resulta na liberação de aldosterona, catecolaminas, adrenalina além de aumentar o tônus muscular e estimular a reabsorção de sódio.

Outro ponto fundamental na HAS, são os fatores genéticos que sofrem influência direta dos fatores ambientais, como a ingestão excessiva de sal na alimentação, pois de acordo com Muxfeldt, Chedier e Rodrigues (2019), o consumo médio superior a 5 gramas de sal, induz o risco de desenvolvimento da HA, além de que, defeitos no metabolismo da excreção e transporte do sódio podem influenciam negativamente, elevando a sua concentração no organismo.

Tratamento da síndrome metabólica

Não há um tratamento específico para a SM, porém o principal objetivo é minimizar e prevenir o risco de maiores complicações cardiometabólicas, através das estratégias na mudança do estilo de vida, no uso de medicamentos farmacológicos ou na junção de ambas. (Wong, 2005).

O tratamento medicamentoso é feito pela individualização e o manejo adequado de cada um dos componentes da SM de acordo com a sua particularidade, através de uma metanálise Guzmán *et al.* (2019) e Dunkley *et al.* (2012) demonstraram que o uso de alguns fármacos (aspirina, estatinas, betabloqueadores, tiazidas e inibidor de alfa-glicosidase) possuem probabilidade de 3,39 vezes (IC 0,81 – 9,99) de reverter o quadro de SM, embora as estratégias voltadas a dieta e atividade física possuam maior eficácia.

Evidências apontam que modificações no estilo de vida melhoram o quadro de SM e reduz a incidência de todos os componentes, por isso, a estratégia primária para o tratamento e prevenção da SM é a mudança no estilo de vida, destacando-o: dieta e atividade física como essenciais, pois a prática regular de exercícios físicos e a adoção de uma dieta balanceada corroboram com a perda de peso (Gregg, et al. 2003; Anjos, et al. 2021).

A redução do peso de 5% a 10% ajuda na diminuição da pressão arterial e nos níveis lipídicos, contribuindo para uma melhora na resistência à insulina e, conseqüentemente, nos componentes da SM. A associação de uma dieta balanceada e atividade física regular, no mínimo 3 vezes durante a semana, com média de 30 minutos ou >10.000 passos/dia através da

utilização do pedômetro desempenham um papel importante na perda de gordura abdominal (Duncan, et al. 2003; Ross, et al. 2004).

Algumas abordagens dietéticas podem ajudar na regulação dos componentes da SM como a ingestão de sódio de < 65 a 100 mmol/dia associada com um consumo de potássio de 90 a 120 mmol/dia na regulação da pressão arterial (Appel, et al. 2006). O consumo de ácidos graxos mono/poli-insaturados e a ingestão de fibras solúveis possuem efeito cardioprotetor além de melhorar os quadros de dislipidemias (AAD, 2002). Assim como uma dieta rica em carboidratos complexos com baixo índice glicêmico contribui com a diminuição da hiperglicemia e da hiperlipidemia (McKeown, et al. 2004).

Diversas estratégias dietéticas colaboram na perda de peso como: o déficit calórico de 500 a 1000 calorias/dia, além disso, Tortosa *et al.* (2007) propôs o uso da dieta mediterrânea e Lien *et al.* 2007 a dieta DASH, ambas possuem características semelhantes como o alto consumo de alimentos in natura (frutas, vegetais, legumes, grãos), a ingestão advinda desse grupo alimentar melhora o perfil lipídico e a glicemia, além de trazer benefícios para a qualidade de vida (Babio, et al. 2009; Landaeta-Diaz, et al. 2013).

PRODUTOS NATURAIS

O uso de produtos naturais é um costume de práticas medicinais antigas, usadas tanto em tratamentos como em prevenção para doenças. Atualmente, os produtos derivados das plantas são utilizados vastamente no comércio, para a produção de fitoterápicos, suplementos alimentares, cosméticos, entre outros (Oliveira; Mafra, 2021; Pereira, et al. 2022).

A produção de frutas tropicais aumentou gradativamente nos últimos anos devido ao interesse renovado nas escolhas de estilo de vida saudável e na busca por alternativas mais conscientes em relação aos benefícios à saúde, embora as mais comercializadas são manga, abacaxi, abacate e mamão, há a pequena produção de outras frutas como goiaba, acerola e maracujá (FAO, 2020; CÁDIZ-GURREA, et al. 2020). A maioria dessas frutas possuem reconhecimento nos mercados nacionais e internacionais devido as suas propriedades nutricionais, bem como características organolépticas (Villacís-Chiriboga, et al. 2020).

Além do fornecimento de macro e micronutrientes, os alimentos de origem vegetal podem fornecer compostos bioativos que são provenientes do metabolismo secundário e geralmente são produzidos quando o sistema de defesa da planta é ativado, quando sofre algum tipo de agressão de inseto ou outros patógenos, ou seja, os compostos bioativos são gerados como produtos diretos do sistema de defesa das plantas (Santana, 2016; Oliveira, et al. 2018).

Esses compostos possuem alta atividade biológica na proteção orgânica contra o estresse oxidativo, por meio de ações antioxidantes e anti-inflamatória, o que pode prevenir e reduzir o desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas (Rinaldo, 2020). Dentre os compostos bioativos, podemos destacar os compostos fenólicos, em especial, os ácidos fenólicos, flavonoides, flavan-3-ols, antocianinas, cumarinas e isoflavonóides (Septembre - Malaterre, et al. 2016; Pereira-Netto, 2018).

Muitos estudos comprovam que subprodutos como sementes, folhas, flores e cascas contêm maiores quantidades de compostos bioativos, porém, em sua grande maioria são descartados (Souza, 2020). Segundo Slorach *et al.* (2019), cerca de um terço de todos os alimentos produzidos são desperdiçados a cada ano, os resíduos de frutas tornaram-se uma das principais fontes de resíduos sólidos urbanos, idealmente, isso deve ser evitado, pensando nisto, que se faz necessário a utilização de resíduos de frutas como matérias primas, recuperando assim os constituintes bioativos fazendo pleno uso deles na indústria alimentícia, farmacêutica e cosmética (Deng, et al. 2012; Majerska; Michalska; Figiel, 2019).

Passiflora ssp.

Com relação ao maracujá (*Passiflora ssp.*), estima-se que existem mais de 500 espécies do gênero *Passiflora*, são amplamente cultivados em regiões tropicais e subtropicais do mundo, porém, é uma planta nativa do Brasil, sendo um dos principais centros com diversidade genética, com aproximadamente 150 espécies originárias (Ulmer; Macdougall, 2004; Bernacci, et al. 2008; Bernacci, et al. 2015). São reconhecidos pelos efeitos sedativos, além do perfil bioativo com diversas ações terapêuticas: ansiolítico, anti-inflamatório, antioxidante, antiglicemiante, anti-hipertensivo (Gosmann, et al. 2011; Souza, 2020). Além disso, é utilizado principalmente a polpa do maracujá para a produção de suco, sendo descartadas as sementes e a casca, que também são fontes de compostos fenólicos, minerais, retinol, ácido ascórbico, tiamina, riboflavina e niacina (Jiménez, et al. 2011).

O maracujá é extremamente utilizado pelas indústrias alimentícias e cosméticas, seus subprodutos estão sendo reutilizados na elaboração de novos produtos como cremes, óleos e perfumes, além de fontes alimentares por apresentar alto valor nutricional e reduzir os custos de produção (ZERAUK, et al. 2010; Penha, 2012).

Um estudo realizado por He *et al.* (2020), afirma que os constituintes químico-físicos dos resíduos do *Passiflora ssp.* é diversificado, porém, ricos em compostos bioativos, principalmente, de polifenóis, fibras alimentares e micronutrientes. Tanto a casca como a semente da *Passiflora ssp.* é rica em flavonóides (orientina, isoorientina, quercetina)

compostos que possuem efeito protetor em doenças crônicas como a DM e a HAS, pois suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes parecem colaborar na redução do estresse oxidativo e na inflamação (Fu, et al. 2005; Cazarin, et al. 2016; Malik, et al. 2019). Cabral *et al.* (2021), realizou um estudo com extratos aquoso e hidroetanólico da casca de *Passiflora* e constatou teores significantes de fenólicos e flavonóides, em ambos os extratos, que podem estar relacionados a diminuição da RVP observada. Além disso, estudos com resíduos da casca e do mesocarpo da *Passiflora ssp.* apresenta alto teor de pectina, uma fibra alimentar solúvel que auxilia na função trato gastrointestinal, nos níveis glicêmicos e no perfil lipídico (Sudasinghe; Peris, 2018; Abboud, et al. 2019; Cabral, et al. 2021).

Em outro estudo que utilizava o extrato metanólico da semente da *Passiflora ssp.*, as concentrações de antioxidantes advindas dos ácidos graxos (linólico, oleico, palmítico e esteárico) e à presença de δ -tocoferol e γ -tocoferol, parecem auxiliar na atenuação do estresse oxidativo através do combate aos radicais livres (Malacrida; Jorge, 2012). Kitada *et al.* (2017), mostrou que o piceatannol, composto encontrando principalmente nas sementes da *Passiflora ssp.* parece inibir a produção de EROs e ajudar na atividade antidiabética. As folhas de *Passiflora ssp.* também são potenciais fontes de antioxidantes que parece contribuir na prevenção de danos oxidativos causados pelos EROs (Silva, et al. 2013). Nesse contexto, a *Passiflora ssp.* apresenta-se como alternativa importante para reduzir os danos metabólicos causados pela inflamação de baixo grau, necessitando-se de maiores investigações quanto se refere a sua atuação nos demais componentes da SM. O que torna necessário uma maior investigação e detalhamento dos estudos já disponíveis, de modo a contribuir para um maior conhecimento sobre a patologia e as possíveis terapêuticas alternativas que proporcionem uma melhor qualidade de vida.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática, a qual considerou para a elaboração os princípios do instrumento Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (**Anexo 1**), com diagrama de fluxo de seleção de artigos de quatro fases (Page, et al. 2020). A estratégia de pesquisa foi organizada com base no modelo Population, Intervention, Comparison, Outcome (PICO) (Santos; Pimenta; Nobre, 2007).

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Realizou-se uma ampla busca sistemática na literatura, em três bases de dados/plataformas eletrônicas (PubMed Central, Scopus e Web of Science™), de artigos publicados até abril de 2023. Não foi utilizado filtros de busca. A estratégia de busca utilizou a base de dados PubMed Central como referência. As seguintes palavras-chave de Medical Sub Headings (MeSH) foram utilizadas: ("passion fruit" OR "passionflower" OR "passion flower" OR "passiflora" OR "passifloraceae") AND ("mesocarp" OR "bark" OR "rind" OR "peel" OR "seed" OR "leaf" OR "stalk" OR "pulp" OR "residue" OR "flour" OR "extract" OR "powder" OR "oils") AND ("insulin resistance" OR "glucose metabolism disorders" OR "hyperinsulinism" OR "diabetes mellitus" OR "glucose intolerance" OR "fasting blood glucose" OR "hyperglycemia" OR "overweight" OR "obesity" OR "waist-hip ratio" OR "body fat distribution" OR "waist circumference" OR "body mass index" OR "hypertension" OR "high blood pressure" OR "systolic pressure" OR "diastolic pressure" OR "dyslipidemia" OR "hyperlipidemia" OR "hypercholesterolemia" OR "hypertriglyceridemia" OR "triglycerides" OR "metabolic syndrome").

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados elegíveis os estudos clínicos randomizados (ECR) que incluíssem resíduos sólidos (casca, polpa, folha ou sementes) de *Passiflora ssp.* como terapêutico nos componentes da SM. Os componentes da SM de interesse foram os seguintes: obesidade - composição corporal (IMC, RCQ, CC), dislipidemia (HDL, LDL, TG), glicemia (RI, GJ, HbA1c, HOMA-IR) e HAS (PAS e PAD) em indivíduos adultos, independentemente da idade e classificação antropométrica, país, etnia e nível socioeconômico, e que também que possuísem efeitos sobre a inflamação (TNF- α ; IL-6; IL-10).

É conhecido que o diagnóstico da SM depende da referência utilizada para definir sua identificação, atualmente, as mais aceitas são as da WHO (1998), NCEP ATP III (2001) e IDF

(2005), contudo, para a inclusão no presente estudo, considerou-se o diagnóstico de SM com base nas definições adotadas pelos autores para os respectivos grupos de intervenção, delimitando-se de forma geral, que incluíssem um dos componentes elencados anteriormente.

Quanto aos critérios de exclusão, foram considerados: estudos que foram publicados apenas em forma de resumo ou com dados insuficientes para avaliar adequadamente os resultados, estudos que avaliassem outros produtos da fruticultura, que não fosse o maracujá, e estudos que não avaliassem os componentes da SM.

EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Dois investigadores independentes realizaram todas as etapas da revisão (IRSS e EABG). Foram excluídos do estudo artigos duplicados ou que não atendiam aos critérios de inclusão. Os artigos cujo título e resumo sugeriam provável inclusão foram submetidos à etapa seguinte de avaliação, que consistiu na leitura do texto completo e na verificação de sua qualidade metodológica. Sempre que houve divergência entre os revisores sobre a elegibilidade do estudo, um terceiro revisor realizou a avaliação (ELSSM). Os dados extraídos dos artigos foram armazenados em planilha Excel® (Microsoft, Redmond, EUA).

Para avaliar o risco de viés dos artigos foi utilizado a ferramenta Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0) (**Anexo 2**), que incluía os seguintes domínios: (1) Viés decorrente do processo de randomização; (2) Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (3) Viés devido à falta de dados de resultados; (4) Viés na mensuração dos desfechos; e (5) Viés na seleção do resultado relatado (Higgins, et al. 2019).

Cada um dos domínios foi classificado como alto risco de viés, baixo risco de viés ou algumas preocupações. O risco geral de viés de cada estudo foi classificado da seguinte forma: (1) Baixo risco de viés, se todos os domínios tivessem baixo risco de viés; (2) Alto risco de viés, se pelo menos um domínio apresentasse alto risco de viés ou se vários domínios levantasse algumas preocupações; (3) Algumas preocupações, se pelo menos um domínio levantasse algumas preocupações, mas não houvesse domínio com alto risco de viés (**Anexo 3**).

RESULTADOS

Inicialmente, foram identificados 4.844 ocorrências por meio da estratégia de busca empregada nas bases de dados eletrônicas. Após triagem por dupla de revisores independentes, 4.700 estudos foram excluídos por duplicidade e/ou avaliação de título/resumo. Posteriormente, foram revisados 144 estudos através da leitura de texto completo, dos quais 136 foram excluídos por apresentarem divergência quanto aos critérios de elegibilidade, como por exemplo, amostra populacional de indivíduos que compreendem o grupo materno-infantil, intervenções com outros produtos da fruticultura, estudos pilotos, ou experimentais descritos como não randomizados, por fim, foram incluídos 8 ECR nesta revisão sistemática (**Figura 1**).

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS

Unanimemente, a amostra foi composta por indivíduos adultos ou idosos, sendo destes 75% (6/8) avaliando ambos os sexos, enquanto 25% (2/8) apenas o sexo masculino. Entre os estudos avaliados, alguns indivíduos possuíam diagnóstico anteriores de sobrepeso/obesidade (25%; 2/8), dislipidemia (12,5%; 1/8), hipertensão arterial sistêmica - HAS (25%; 2/8) e diabetes *mellitus* - DM (37,5%; 3/8), além de fazerem usos de algumas medicações diárias para HAS (atenolol, triamtereno-H) e DM (metformina, glibenclamida).

RISCO DE VIÉS

A avaliação utilizando a ferramenta RoB 2.0 revelou resultados distintos entre os estudos analisados. Dos oito estudos incluídos na revisão sistemática, alarmantes quatro foram classificados como apresentando alto risco de viés. As principais preocupações centraram-se principalmente no processo de randomização, onde falhas metodológicas comprometeram a aleatorização adequada dos grupos de intervenção. Além disso, dois estudos suscitaram algumas preocupações relacionadas à mensuração dos desfechos, destacando imprecisões ou viés sistemático nas medições utilizadas. No entanto, a análise também apontou dois estudos com baixo risco de viés, destacando a robustez metodológica nesses casos específicos. Em síntese, os resultados evidenciam a necessidade de cautela ao interpretar os achados desses estudos, uma vez que a presença de viés significativo, especialmente no processo de randomização, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados reportados, pode impactar a validade e confiabilidade das conclusões extraídas a partir dessas investigações (**Figura 2**).

INTERVENÇÃO

Casca e polpa de *Passiflora ssp*

Dos 8 ECR, 75% (6/8) analisaram os efeitos de *P. edulis* e 25% (2/8) de *P. setacea*. A dosagem do *Passiflora ssp* variou entre os estudos a depender do tipo de resíduo utilizado, neste estudo foi possível identificar dois resíduos principais, a casca e a polpa de *Passiflora ssp*. com efeitos terapêuticos nos componentes da SM.

50% (4/8) dos estudos analisaram os efeitos da casca de *Passiflora ssp*., tanto sob a forma de farinha [50% (2/4); variando a dosagem entre 500 – 1200 mg], quanto sob a forma de pílulas [50% (2/4), com doses de 200-220 mg], ambas podendo ser fornecidas de uma a três vezes ao dia, durante 4 a 16 semanas.

Enquanto que, os outros 50% (4/8) dos estudos que investigaram a polpa de *Passiflora ssp*. estavam unanimemente sob a mesma forma de apresentação, sendo oferecidos como uma bebida, com dose que variavam de 50 a 150 g/dia. O tempo de intervenção do tratamento nos estudos variou de 1 dia a 8 semanas.

COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA (SM)

Glicemia e Insulina

Dentre os ECRs elegíveis, seis (75%) analisaram os níveis séricos de glicose e insulina. Em relação ao parâmetro glicemia, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos estudos que utilizaram 50g da polpa de *P. edulis* em dose única ($p \leq 0,05$) (Prasertsri, et al. 2019); 220 mg da casca sob forma de pílula de *P. edulis* por 16 semanas ($p=0,004$) (Raju, et al. 2013); e 1500mg da farinha da casca de *P. edulis* por 16 semanas ($p=0,041$) (Souza, et al. 2021). Observou-se diferença significativa nos níveis de insulina em dois estudos que utilizaram a polpa de *P. setacea* ($p=0,013$ e $p=0,0068$) (Duarte, et al. 2020; Duarte, et al. 2022).

Perfil lipídico

Cinco (62,5%) ECRs analisaram a composição lipídica no sangue após intervenção, considerando os parâmetros bioquímicos de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e triglicerídeos (TG). Dois estudos que utilizaram *P. edulis* apresentaram redução significativa no TG ($p=0,016$) (Khongrum, et al. 2022) e ($p=0,007$) (Souza, et al. 2021). E apenas um, apresentou significância quanto ao HDL-c ($p=0,014$) (Khongrum, et al. 2022).

Pressão arterial sistólica e diastólica (PAS/PAD)

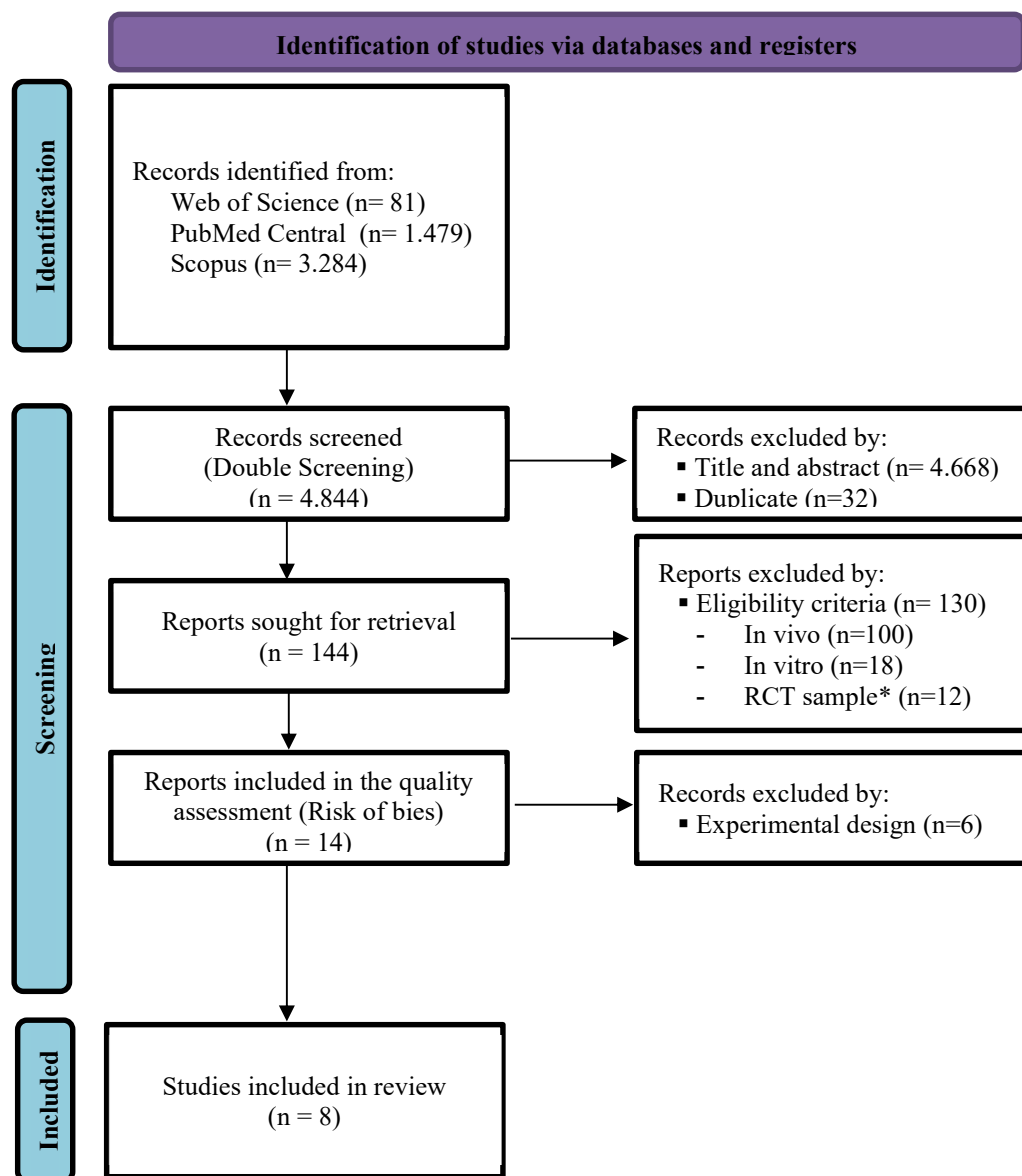
Dos quatro (50%) ECRs que avaliaram a PAS e PAD, apenas dois dos quais utilizaram a casca de *P. edulis* apresentaram diferença significativa na PAS ($p=0,05$) (Raju, et al. 2013) e ($p\leq 0,001$) (Zibadi, et al. 2007).

Composição corporal

Embora avaliações de composição corporal tenham sido analisadas, como índice de massa corporal (IMC), relação cintura-quadril (RCQ) e circunferência da cintura (CC), não foi observada diferenças significativamente estatísticas.

Estresse oxidativo/Inflamação

A polpa de *Passiflora setacea* manteve níveis basais de IL-17A, além de reduzir gradativamente os níveis de TNF-alfa ($p=0,0645$) (Duarte, et al. 2020). Ademais, a polpa de *Passiflora edulis* reduziu os níveis plasmáticos de malondialdeído (MDA) ($p < 0,001$) e elevou os níveis de glutathione redutase (GSH) (0,020), mostrou redução significativa nos níveis de TNF-alfa ($p<0,05$) (Khongrum, et al. 2022).



*RCT sample: Randomized controlled trial sample

Figura 1. PRISMA de Ensaíos Clínicos Randomizados

<u>Unique ID</u>	<u>Study ID</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
1	Araújo, M; et al. (2017)	⊖	+	+	+	⊖	⊖	+
2	Duarte, I; et al. (2022)	!	+	+	+	+	!	!
3	Duarte, I; et al. (2020)	!	+	+	⊖	+	⊖	⊖
4	Khongrum, J; et al. (2022)	+	+	+	+	+	+	
5	Prasertsri, P; et al. (2019)	⊖	+	+	⊖	+	⊖	D1 Randomisation process
6	Raju, I; et al. (2013)	⊖	+	⊖	⊖	⊖	⊖	D2 Deviations from the intended interventions
7	Souza, D; et al. (2021)	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
8	Zibadi, S; et al. (2007)	!	+	+	!	+	!	D4 Measurement of the outcome
								D5 Selection of the reported result

Figura 2. Classificação da ferramenta RoB 2.0

Quadro 4. Síntese qualitativa de ensaios clínicos randomizados que avaliaram resíduos sólidos de *Passiflora ssp.* em componentes da síndrome metabólica.

Autor/Ano	Risco de viés (Rob 2.0)	Amostra (n)	Tratamento	Tempo de intervenção	Idade (média ± DP)	IMC (média ± DP)	HDL-c (média ± DP)	Glicemia em jejum (média ± DP)	PAS/PAD (média ± DP)	Comorbidade associada (medicamento)	Resultados principais
Araújo, M; <i>et al.</i> 2017	Alto risco	I: 27 (5H) C: 27 (8H)	I: 12g de farinha da casca de <i>Passiflora edulis</i> C: 12g de poliuretano	8 semanas, 3x/dia	I: 64,1 ± 10,9 anos C: 65,8 ± 10,3 anos	-	-	I: 157,85 ± 63,34 mg/dL C: 136,70 ± 43,36 mg/dL	-	Diabetes mellitus (N/I)	Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos, para GC (p=0,562), GJ (p=0,268) e HbA1c (p=0,229). I, ↑ frequência de HbA1c dentro da normalidade (29,6% - 37%).
Duarte, I; <i>et al.</i> 2022	Algumas preocupações	I1: 5H I2: 5H C: 5H	I1: 150g de polpa de <i>Passiflora setacea</i> I2: 50g de polpa de <i>Passiflora setacea</i> C: 150mL bebida isotônica sabor maracujá	14 dias, 1x/dia	40,93 ± 6,46 anos	27,92 ± 2,43 kg/m ²	46,86 ± 8,55 mg/dL	89,29 ± 9,74 mg/dL	-	Sobrepeso ou obesidade leve (N/I)	I1 ↓ níveis séricos de insulina após tratamento [9,73 (3,6-23,4) vs. 6,0 (2,2 - 17,4) µUI/mL; p=0,013]. I1 [2,35 (0,7-5,3) vs. 1,3 (0,4-3,7); p=0,003] e I2 [2,45 (0,8-5,5) vs. 1,55 (0,4-4,8); p=0,022] ↓ HOMA-IR após tratamento.
Duarte, I; <i>et al.</i> 2020	Alto risco	12 H	I: 250mL de suco de <i>Passiflora setacea</i> C: 100mL de bebida isotônica sabor maracujá + 150mL de água	Dose única	48,66 ± 6,82 anos	28,18 ± 2,08 kg/m ²	47,91 ± 10,67 mg/dL	90,83 ± 5,54 mg/dL	-	Sobrepeso ou obesidade leve (N/I)	I ↓ insulina (p=0,0068) e HOMA-IR (0,001); ↑ HDL (p=0,0280) quando comparado ao C.
Khongrum, J; <i>et al.</i> 2022	Baixo risco	I: 20 (5H) C: 20 (6H)	I: 300mL de geléia com 0,18% pó de extrato de <i>Hibiscus sabdariffa</i> + 0,37% com suco de <i>Passiflora edulis</i> C: 300 mL de geléia placebo	8 semanas, 1x/dia	I: 37,00 ± 3,61 anos C: 36 ± 6,14 anos	I: 24,685 ± 4,35 kg/m ² C: 24,145 ± 4,53 kg/m ²	I: 47,00 ± 14,40 mg/dL C: 49,70 ± 10,62 mg/dL	I: 79,50 ± 13,76 mg/dL C: 78,28 ± 2,71 mg/dL	I: 119,58 ± 11,82 / 71,48 ± 2,01 mmHg C: 118,90 ± 3,47 / 69,43 ± 1,92 mmHg	Dislipidemia (N/I)	I ↓ TG (109,79±38,83 vs. 145,84±48,9 mg/dL; p=0,016); LDL-c (107,63±22,98 vs. 128,11±34,56 mg/dL; p=0,018); e ↑ GSH (1,09±0,148 vs. 0,428±0,053 µg/dL; p=0,020), quando comparado ao C.
Prasertsri, P; <i>et al.</i> 2019	Alto risco	14 (7H)	I: 50g/100mL da polpa de	Dose única	21,29 ± 0,73 anos	I: 20,70 ± 1,35 kg/m ²	-	-	I: 116,07 ± 11,21 / 71,64	-	I ↓ glicemia (p<0,05) comparado ao C. Contudo, não

I: Intervenção; C: Controle; V/s.: Versus; H: Homem; RI: Resistência à Insulina; DLP: Dislipidemia; OC: Obesidade Central; GC: Glicemia Capilar; GJ: Glicemia de Jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; N/I: não informado; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; GSH: Glutathione redutase; GPP: Glicemia pós-prandial

DISCUSSÃO

A SM é um conjunto de distúrbios cardiometabólicos, considerada uma das principais causas de morbimortalidade nos países em desenvolvimento (Rochlani, et al. 2017). Essa síndrome pode apresentar alterações nos parâmetros glicídicos, insulínicos, pressóricos, lipidêmicos e inflamatórios (Fahed, et al. 2022). Visando minimizar e prevenir o risco de maiores complicações decorrentes da SM, pesquisadores se debruçaram em busca de terapias alternativas, que atenuassem os componentes dessa condição (hiperglicemia, RI, HAS, dislipidemia, obesidade, inflamação de baixo grau), atribuindo a isto, a utilização de produtos da fruticultura, devido aos seus potenciais efeitos biológicos (Pereira, et al. 2022).

Diante dos achados na presente revisão sistemática, foi possível identificar dois tipos de *Passiflora edulis* e *setacea*, sob a formas de farinhas, cápsulas, pílulas, geleias e bebidas, pode-se perceber que *Passiflora* possui efeito hipoglicemiante, anti-insulínico, hipolipidêmicos, anti-hipertensivo e anti-inflamatório, porém não apresentou alterações significativas nos parâmetros relacionados a composição corporal. Igualmente, as cascas e polpas foram estudadas, isto se deve pela sua ampla utilização na indústria cosmética e alimentícia, por corresponder a um produto de baixo custo e alta versatilidade. Sendo a polpa, caracterizada pela grande produção de suco e doces, devido ao seu aroma e sabor característico e a casca sendo vastamente utilizada por ser uma ótima fonte de fibra alimentar (Cazarin et al., 2014; Ferreira, Souza, 2020).

A casca é composta maiormente por fibras solúveis, em especial a pectina (Faveri, et al. 2020). Sua atividade hipoglicemiante, anti-insulínica e hipolipidêmica são advindas principalmente desse constituinte (Alonso-Castro, et al. 2012; Hill, et al. 2021; Khosravi, et al. 2022). Corroborando tal achado, Queiroz et al. (2012), realizou um ensaio clínico de fase II, sobre o efeito da ingestão de 30g/dia da farinha da casca de *Passiflora edulis* na sensibilidade à insulina em 43 voluntários com diabetes mellitus II durante dois meses, os resultados demonstraram diminuição na resistência à insulina e redução significativa nos níveis glicêmicos.

A pectina por ser uma fibra solúvel, quando entra em contato com a água apresenta um aspecto viscoso, formando uma camada gelatinosa no intestino delgado, retardando o esvaziamento gástrico e diminuindo a absorção da glicose e de lipídeos pela mucosa intestinal, pois aprisiona os sais biliares, esse mecanismo faz com que o fígado sintetize novos compostos biliares pela via de reabsorção (ciclo entero-hepático), consequentemente, reduzindo o pico glicêmico e os níveis de colesterol circulante, além de reduzirem a atividade da enzima alfa-

amilase e alfa-glicosidase, favorecendo a sensibilidade a insulina (Coqueiro; Pereira; Galante, 2016; Sekhon-Loodu; Rupasinghe, 2019; Barber, et al. 2020; Ning, et al. 2022).

Além disso, a pectina quando é fermentada no intestino grosso, forma ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato que está associado a redução da resistência à insulina nos tecidos periféricos, através da supressão da ativação do fator nuclear Kappa B (NF-Kb), e o propionato que através do seu mecanismo hepático, estimula a gliconeogênese e lipogênese, inibindo a síntese de colesterol e incrementa a depuração de LDL-c (Braga; Medeiros; Araujo, 2010; Khosravi, et al. 2022).

Embora haja menos evidências sobre a ação antiglicante da polpa de *Passiflora*, estudos como o de Kaur et al (2014) indica que a vixetina e a isovixetina, possuem potencial antiglicante, através da inibição da formação de produtos finais de glicação avançada. Ainda Barbalho et al. (2011) mostrou que o suco de *Passiflora edulis* reduziu os níveis de lipídicos e glicêmicos em prole de ratos Wistar diabéticos. Isso deve-se ao efeito dos flavonóides no metabolismo lipídico, aumentando a capacidade de efluxo de colesterol (Hernández, et al. 2014).

Além das fibras, tanto a casca como a polpa de *Passiflora*, possuem compostos fenólicos, nutracêuticos valiosos devido às suas atividades biológicas, como a isoorientina, que é capaz de reverter a resistência à insulina nos adipócitos, através da fosforilação de proteínas na via de sinalização da insulina (Alonso-Castro, et al. 2012). O ácido caféico é capaz de inibir as enzimas envolvidas na digestão do amido (alfa-amilase e alfa-glicosidase) (Sun, et al. 2016). Derivados da C-glicosil de apigenina e a luteolina, podem aumentar a atividade de marcadores antioxidantes como glutathione redutase, glutathione peroxidase e peróxido dismutase, inibindo assim o estresse oxidativo, além de induzir alterações nas propriedades bioquímicas da lipoproteína, contribuindo para o aumento da capacidade de efluxo de colesterol (Hernández, et al. 2014; Santos, et al. 2021; VUOLO, et al. 2020; Baseggio, et al. 2022).

Além disso, os compostos fenólicos, possuem papel importante na atenuação do estresse oxidativo, através da reduzindo dos níveis das citocinas pró-inflamatórias, esses achados estão descritos em alguns estudos como no de Silva et al. (2015) e Cazarin et al. (2016) que descreveram as ações anti-inflamatórias de *Passiflora*, além de obterem resultados significativos na diminuição da expressão de TNF- α e de citocinas pró-inflamatórias.

Vale ressaltar que os mecanismos de ação da *Passiflora* como agente anti-inflamatório ainda são insuficientes na literatura científica, porém achados, destacam a importância de alguns compostos para esse mecanismo, como a cianidina, um flavonoide, que atua interrompendo a formação do complexo IL-17A/IL-17RA, e consequentemente, diminuindo a

inflamação (Liu, et al. 2017). As catequinas e a harmina (alcaloíde) demonstraram inibir a monoamina oxidase A e a via de sinalização do NF-kB (Liu, et al. 2017; Silva, 2023). Os mais estudados e conhecidos, são os polifenóis que possuem papel importante na atenuação do estresse oxidativo, resultando indiretamente na redução de MDA e no aumento de GSH (Carmona-Hernandez, et al. 2019)

Estudos que avaliaram o potencial terapêutico da farinha da casca de *Passiflora edulis* nos níveis pressóricos, identificaram maior potencial para que esse subproduto seja utilizado em doenças cardiovasculares, visto que apresentou redução da pressão arterial sistólica e consequentemente, melhorou a função autonômica cardíaca, enfatizando seu possível efeito anti-hipertensivo (Raju, et al. 2013; Zibadi, et al. 2007).

Sabe-se que o óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) mantém a homeostase celular, enquanto óxido nítrico (ON) produzidos por óxido nítrico sintase induzível (iNOS) produzem efeitos prejudiciais na saúde cardiovascular. Portanto, altas concentrações de ON derivados de iNOS resultam na geração de estresse oxidativo, produção de ânion peroxinitrito e na nitração de proteína tirosina, inibindo enzimas envolvidas no relaxamento do endotélio como a eNOS (Cook, 2006). Estudos mostraram que alguns flavonóides (quercetina, cianidina, luteolina) encontrados na *Passiflora*, demonstraram inibir a produção de NO através da supressão de iNOS, além de diminuir a geração de ânion peroxinitrito e a nitração de proteína tirosina, resultando assim, na redução da pressão arterial causando efeito vasodilatador (López-López, et al. 2004; Ichimura, et al. 2006; Lewis, et al. 2013; Francischini, et al. 2020).

Nenhum dos estudos incluídos na revisão obtiveram resultados significativos, nos parâmetros antropométricos. Porém, estudos realizados em animais como o de Paneli et al. (2018) demonstrou que a casca de *Passiflora edulis* promoveu uma redução do tecido adiposo visceral, redução dos parâmetros de perfil lipídico, além de aumentar a capacidade antioxidante em camundongos geneticamente obesos. Outro estudo, de Vuolo *et al* (2020) avaliou a ingestão de farinha da casca de *Passiflora edulis* em ratos obesos e os resultados demonstraram menor ganho de peso, diminuição da peroxidação lipídica no fígado e tecido adiposo e redução na expressão de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo.

Nos estudos contemplados nesta revisão revelaram que a *Passiflora* influenciou positivamente na redução dos níveis de glicose, insulina e no controle do perfil lipídico, descrevendo o gênero com efeitos antiglicêmico, anti-insulínico e antilipidêmico. Além de serem observados, efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios que, consequentemente, contribuem na redução do estresse oxidativo e na inflamação causada pelos distúrbios metabólicos.

Apesar da ampla casuística, algumas limitações podem ser consideradas, sendo a mais notória a ausência de artigos quantitativamente suficientes em seres humanos, que avaliassem nos componentes da SM, terapêuticas provenientes de resíduos de *Passiflora*, dificultando a realização de comparações iguais. Além disto, não podemos apontar quais das intervenções foram mais eficazes, uma vez que não foi possível realizar metanálise. Adicionalmente a isto, alguns dos ECR obtiveram tamanho amostral pequeno, dificultando o poder estatístico entre os grupos, com agravamento pela baixa adesão as intervenções por parte dos participantes, com altas taxas de desistências. Outro ponto importante, tem sido a respeito do curto período de tempo e das doses variadas, o que dificulta a comparação entre os resultados. Mais investigações sobre o a ingestão de *Passiflora* por humanos, são necessárias para confirmar os efeitos favoráveis na saúde metabólica.

Embora, o maracujá e seus subprodutos apresentem benefícios para a saúde humana, os estudos sobre dosagem e efeitos em humanos é escasso, principalmente de outras partes do fruto como a semente, a folha, a flor e o caule, devendo ser mais explorada. Os efeitos da *Passiflora* baseiam-se em estudos *in vivo* e *in vitro*, com padrões apropriados ou dosagem razoáveis, outros estudos são necessários, principalmente, em humanos e com bons delineamentos metodológicos, para fomentar a eficácia e segurança do consumo de *Passiflora*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão permitiu observar que a ingestão da casca e da polpa do gênero de *Passiflora*, em destaque as espécies *edulis* e *setacea*, podem ser utilizadas como terapias alternativas no tratamento de doenças metabólicas como um nutracêutico de baixo custo. Os efeitos benéficos da *Passiflora* como antiglicêmico, antidiabético, antilipidêmico, anti-inflamatório, anti-hipertensivo e antioxidante, de modo a melhorar a resistência à insulina e os níveis pressóricos, além de atuar no perfil lipidêmico, atenuando a expressão sérica de citocinas pró-inflamatórias e a progressão do estresse oxidativo, demonstraram potentes aliados a saúde de indivíduos adultos portadores de alterações metabólicas. Entretanto, outros estudos são necessários, principalmente em humanos, para elucidar o mecanismo de ação dos compostos presentes nos subprodutos para atestar a eficácia.

REFERÊNCIAS

ABBOUD, K. *et al.* Gastroprotective effect of soluble dietary fibres from yellow passion fruit (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*) peel against ethanol-induced ulcer in rats. **Journal of Functional Foods**, v. 54, p. 552-558. 2019.

AHMAD, R. *et al.* Preventive role of green tea catechins from obesity and related disorders especially hypercholesterolemia and hyperglycemia. **J Transl Med**, v. 4, p. 13-79. 2015

ALBERTI, K. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009.

ALBERTI, K; ZIMMET, P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association**, v. 15, n. 7, p. 539–553, 1998.

ALBERTI, K; ZIMMET, P; SHAW, J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 5, p. 469–480, 2006.

ALI-HASSAN-SAYEGH S. *et al.* Antioxidant supplementations for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated comprehensive systematic review and meta-analysis of 23 randomized controlled trials. **Interact Cardiovasc Thorac Surg**, v.18, n.5, p.646-654, 2014.

ALONSO-CASTRO, A. *et al.* Isoorientin reverts TNF- α -induced insulin resistance in adipocytes activating the insulin signaling pathway. **Endocrinology**, v.153, n.11, p. 5222-5230, 2012.

ANJOS, K. *et al.* DASH diet in the treatment of systemic arterial hypertension. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.1, p.621–634, 2021.

ANUSOORIYA, P. *et al.* Antioxidant and Antidiabetic Effect of Aqueous Fruit Extract of *Passiflora ligularis* Juss on Streptozotocin Induced Diabetic Rats. **International Scholarly Research Notices**, v.2014, p.1–10, 2014.

APPEL, L. *et al.* Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. **Hypertension**, v.47, n.2, p.296-308, 2006.

ARAÚJO, M. *et al.* The effect of flour from the rind of the yellow passion fruit on glycemic control of people with diabetes mellitus type 2: A randomized clinical trial. **J. Diabetes Metab Disord**, p.17-18, 2017.

ARAÚJO, M. *et al.* The effect of flour from the rind of the yellow passion fruit on glycemic control of people with diabetes mellitus type 2: a randomized clinical trial. **J Diabetes Metab Disord**. v.16, n.1, 2017.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. Princípios nutricionais baseados em evidências e recomendações para o tratamento e prevenção do diabetes e complicações relacionadas. **Cuidados com o Diabetes**, v.25, n.1, p.202-212, 2002.

BABIO, N. *et al.* Adesão à dieta mediterrânea e risco de síndrome metabólica e seus componentes. **Nutrição, Metabolismo e Doenças Cardiovasculares**, v.19, n.8, p.563-570, 2009.

BALKAU, B; CHARLES, M. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabetic Medicine**, v. 16, n. 5, p. 442–443, 1999.

BARBALHO S. *et al.* Efeitos de *Passiflora edulis* no perfil metabólico da prole de ratos Wistar diabéticos. **Revista de Alimentos Medicinais**, v.14, n.12, p.1490-1495, 2011.

BARBER, T. *et al.* The health benefits of dietary fibre. **Nutrients**, v.12, n.10, p.3209, 2020.

BARROSO, W. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.

BASEGGIO A. *et al.* Systemic antioxidant and anti-inflammatory effects of yellow passion fruit bagasse extract during prostate cancer progression. **J Food Biochem**, v. 46, n.3, p.13885, 2022.

BERNACCI, L. *et al.* *Passiflora edulis* Sims: the correct taxonomic way to cite the yellow passion fruit (and of others colors). **Revista Brasileira de Fruticultura**, v.30, n.2, p.556-576, 2008.

BERNACCI, L. *et al.* Passifloraceae. In: Lista de espécies da flora do Brasil. Rio de Janeiro, Jardim Botânico, 2015.

BORAI, A; LIVINGSTONE, C; FERNS, G. The biochemical assessment of insulin resistance. **Ann Clin Biochem.** v. 44, n. 4, p. 324–342, 2007.

BRAGA, A; MEDEIROS, T; ARAUJO, B. Investigation of antihyperglycemic activity of *Passiflora edulis* Sims, Passifloraceae, in alloxan-induced diabetic rats. **Rev. bras. farmacogn.** v.20, n.2, 2010.

BRITO, S. *et al.* Blood pressure regulation mechanisms. **Brazilian Journal of Development**, n.5, p.43969–43986, 2021.

CABRAL, B. *et al.* Hypoglycemic and vasorelaxant effect of *Passiflora edulis* fruit peel by-product. **Plant Foods Hum Nutr.** v.76, n.4, p.466–471, 2021.

CÁDIZ-GURREA, M. *et al.* Revalorization of bioactive compounds from tropical fruit by-products and industrial applications by means of sustainable approaches. **Food Research International**, v.138, p. 109786, 2020.

CARDINAL, T. *et al.* Optimal cut-off points for waist circumference in the Definition of syndrome in Brazilian adults: baseline analyses of the longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **Diabetology e Metabolic Syndrome**, v.49, 2018.

CARMONA-HERNANDEZ, J. *et al.* Polyphenol Extracts from Three Colombian *Passifloras* (Passion Fruits) Prevent Inflammation-Induced Barrier Dysfunction of Caco-2 Cells. **Molecules.** V.24, n.24, p. 4614, 2019.

CAVALCANTI, C; CARVALHO, S; BARROS, M. Indicadores antropométricos de obesidade abdominal: revisão dos artigos indexados na biblioteca SciELO. **Rev. bras. Cineantropom. e desempenho hum.** v.11, n.2, p. 217–225, 2009.

CAZARIN, C. *et al.* Antioxidant capacity and Chemical composition of passion fruit peel (*Passiflora edulis*). **Ciência Rural.** v. 44, n. 9, p. 1699–1704, 2014.

CAZARIN, C. *et al.* Intestinal anti-inflammatory effects of *Passiflora edulis* peel in the dextran sodium sulphate model of mouse colitis. **Journal of Functional.** v.26, n.4, p. 565–576, 2016.

CHAUHDARY, Z; REHMAN, K; AKASH, M. The composite alliance of FTO locus with obesity-related genetic variants. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** v.48, n.7, p.954-965, 2021.

CLARO, M. *et al.* Functional Properties of yellow passion fruit bark (*Passiflora edulis*) in metabolic syndrome. **Demetra**, v.13., n.1, p.181-194, 2018.

COELHO, M; OLIVEIRA, T; FERNANDES, R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. **Arch Med Sci**, v.9, n.2, p.191-200, 2013.

COOK, S. Coronary artery disease, nitric oxide and oxidative stress: the “Ying-Yang” effect – a Chinese concept for a worldwide pandemic. **Swiss med wkly.** v.136, p. 103-113, 2006.

COQUEIRO, A; PEREIRA, J; GALANTE, F. Peel flour of the *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Deg (yellow passion fruit): From therapeutic potentials to side effects. **Rev. bras. plantas med.** v.18, n.2, 2016.

CORRÊA, E. *et al.* The intake of fiber mesocarp passionfruit (*passiflora edulis*) lowers levels of triglyceride and cholesterol decreasing principally insulin and leptin. **J Aging Res Clin Pract.** V.3, n.1, p. 31–35, 2014.

DEFRONZO, R; FERRANNINI E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. **Diabetes Care.** v.14, n.3, p.173-194, 1991.

DENG, G. *et al.* Potential of fruit wastes as natural resources of bioactive compounds. **Int J Mol Sci.** v. 13, n. 7, p. 8308–8323, 2012.

DESROCHES, S; LAMARCHE, B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. **Appl Physiol Nutr Metab.** v.32, n.1, p.23-32, 2007.

DUARTE, I. *et al.* Acute Effects of the Consumption of *Passiflora setacea* Juice on Metabolic Risk Factors and Gene Expression Profile in Humans. **Nutrients**, v.12, n.4, p.1104, 2020.

DUARTE, I. *et al.* Effect of *Passiflora setacea* juice and its phenolic metabolites on insulin resistance markers in overweight individuals and on microglial cell activity. **Food e Fuction.** v.12, 2022.

DUNCAN, G. *et al.* Exercise training, without weight loss, increases insulin Sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. **Diabetes Care.**, v.26, n.3. pag.557-562, 2003.

DUNKLEY, A. *et al.* Effectiveness of interventions for reducing diabetes and cardiovascular disease risk in people with metabolic syndrome: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v.14, n.7, p.616–625, 2012.

EHRHART-BORNSTEIN, M. *et al.* Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. **PNAS**, v.100, n. 24, p.14211-14216, 2003.

EINHORN, D. *et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocrine Practice**, v.9, n.3, p.237–252, 2003.

EL-ASKARY, H. *et al.* Bioactivity-guided Study of *Passiflora caerulea* L. Leaf Extracts. **Iran J Pharmaceutical Research**, v.16, n.Suppl, p.46–57, 2017.

EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**. v.285, n.19, p. 2486-2497, 2001.

EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v.285, n.19, p.2486–2497, 2001.

FAHED, G. *et al.* Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. **Int J of Mol Sci**, v.23, n.2, p.786, 2022.

FAVERI, A. *et al.* Effects of passion fruit peel flour (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* O. Deg.) in cafeteria diet-induced metabolic disorders. **Journal of Ethnopharmacology**, v.250, p.112482, 2020.

FERREIRA, W; SOUZA, M. The benefits of passion fruit (*Passiflora* ssp.) in diabetes mellitus. **Brazilian Journal of Health Review**, v.3, n.6, 2020.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. Major Tropical Fruits Market Review February 2020 snapshot. 2020.

FRANCISCHINI, D. *et al.* Development and application of green and sustainable analytical methods for flavonoid extraction from Passiflora waste. **BMC Chemistry**, v.14, n.1, 2020.

FRANCISCO, G; HERNÁNDEZ, C; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. **Clin Chim Acta**, v.369, n.1, p.1–16, 2006.

FRANCISQUETI, F. *et al.* The role of oxidative stress on the Pathophysiology of metabolic syndrome. **Rev Assoc Med Bras**, v.63, n.1, 2017.

FREITAS, E. *et al.* Metabolic Syndrome: a review on diagnostic Criteria. **Rev Min Enferm**, v.12, n.3, p.403-411, 2008.

FU, X. *et al.* Vasodilatation produced by orientin and its mechanism study. **Biol Pharm Bull**, v.28, n.1, p.37-41, 2005.

FU, Z; GILBERT, E; LIU, D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. **Curr Diabetes Rev**, v.9, n.1, p.25-53, 2013.

GOSMANN, G. *et al.* Composição química e aspectos farmacológicos de espécies de Passiflora L. (Passifloraceae). **Revista Brasileira de Biociências**, v.9, n.S1, 2011.

GOTTSLIEB, M. *et al.* Oxidative stress as an emergent cardiometabolic risk factor. **Scientia Medica**, v.20, n.3, p.243-249, 2010.

GREGG, E. *et al.* Relationship of Changes in Physical Activity and Mortality Among Older Women. **JAMA**, v.289, n.18, p.2379-2386, 2003.

GROSSELI, M. *et al.* Uso da polpa e da casca do maracujá (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*) sobre o colesterol em coelhos com hipercolesterolemia experimental. **Revista de Pesquisa e Inovação Farmacêutica**, p. 12–20, 2014.

GRUNDY, S. *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. **Circulation**, v. 112, n.17, p.2735–2752, 2005.

GUZMÁN, A. *et al.* Efectividad de las intervenciones para revertir el diagnóstico del síndrome metabólico: actualización de un metaanálisis de comparación mixta de tratamientos. **Biomedica**, v.39, n.4, p.647–662, 2019.

HE, X. *et al.* Passiflora edulis: An Insight Into Current Researches on Phytochemistry and Pharmacology. **Frontiers in Pharmacology**, v.11, 2020.

HERNÁEZ, A. *et al.* Olive oil polyphenols enhance high-density lipoprotein function in humans: a randomized controlled trial. **Arterioscler Trombo Vasc Biol**, v.34, n.9, p.2115-2119, 2014.

HIGGINS, J. *et al.* Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (Rob 2). 2019. Disponível em:
https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_71lPJERWK/view.

HILL, M. *et al.* Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. **Metabolism**, v.119, p.154766, 2021.

ICHIMURA, T. *et al.* Antihypertensive effect of na extract of Passiflora edulis rind in spontaneously hypertensive rats. **Biosci Biotechnol Biochem**, v.70, n.3, p.718-721, 2006.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. **Obes metabol**, v.2, n.3, p.47-49, 2005.

IZAOLA, O. *et al.* Inflamación y obesidad (lipoinflamación). **Nutr Hosp**, v.31, n.6, p.2352–2358, 2015.

JACOBS, M. *et al.* Low-grade inflammation can partly explain the Association between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study. **Eur J Clin Invest**, v.39, n.6, p.437-444, 2009.

JANEBRO, D. Investigação do efeito da farinha da casca de Passiflora edulis f. flavicarpa Deg. (maracujá amarelo) em portadores de síndrome metabólica com diabetes mellitus tipo 2. 119 f. Tese (Doutorado em Produtos Naturais Sintéticos e Bioativos) Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2009.

JIMÉNEZ, A. *et al.* Physicochemical characterisation of gulupa (Passiflora edulis Sims. fo edulis) fruit from Colombia during the ripening. **Food Research International**, v.44, n.7, p.1912–1918, 2011.

KAMGANG, R. *et al.* Antihyperglycaemic potential of the waterethanol extract of Kalanchoe crenata (Crassulaceae). **J Nat Med**, v.62, n.1, p.34-40, 2008.

KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiology Research and Practice**, v. 2014, p. 1–21, 2014.

KHONGRUM, J. *et al.* Antidyslipidemic, antioxidant, and anti-inflammatory effects of jelly drink containing polyphenol-rich roselle calyces extract and passion fruit juice with Pulp in adults with dyslipemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.2022, p.12, 2022.

KHOSRAVI. Z. *et al.* The effects of butyrate supplementation on glycemic control, lipid profile, blood pressure, nitric oxide level and glutathione peroxidase activity in type 2 diabetic patients: A randomized triple -blind, placebo-controlled trial. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 49, p.79-85, 2022.

KIM, M; KIM, H, CHOI, W. The association between subclinical inflammation and abnormal glucose and lipid metabolism in normal-weight Korean individuals. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v.28, n.11, p.1106-1113, 2018.

KITADA, M. *et al.* The Effect of Piceatannol from Passion Fruit (*Passiflora edulis*) Seeds on Metabolic Health in Humans. **Nutrients**, v.9, n.10, p.1142, 2017.

KOLOVOU, G. *et al.* The prevalence of metabolic syndrome in various populations. **Am J Med Sci**, v.333, n.6, p.362-371, 2007.

KOYAMA Y. *et al.* Effects of green tea on gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes in vivo. **Planta Med**, v.70, n.11, p.1100-1102, 2004.

KRONGRUM, J. *et al.* Antidyslipidemic, Antioxidant, and Anti-inflammatory Effects of Jelly Drink Containing Polyphenol-Rich Roselle Calyces Extract and Passion Fruit Juice with Pulp in Adults with Dyslipidemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Oxid Med. Cell. Longev**, v.21, 2022.

KRUGER, R. *et al.* Oxidative stress and endothelial function: effects of physical exercise on results of pós-prandial lipemia. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.14, n.4, p.328–340, 2015.

LANDAETA-DIAZ, L. *et al.* Mediterranean diet, moderate-to-high intensity training, and health-related quality of life in adults with metabolic syndrome. **Eur J Prev Cardiol**, v.20, n.4, p.555-564, 2013.

LAU, D. *et al.* Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.288, n.5, p.H2031-2041, 2005.

LEWIS, B. *et al.* Antihypertensive effect of passion fruit peel extract and its major bioactive components following acute supplementation in spontaneously hypertensive rats. **The Journal of Nutrition Biochemistry**, v.24, p.1359-1366, 2013.

LIEN, L. *et al.* Effects of PREMIER lifestyle modifications on participants with and without the metabolic syndrome. **Hypertension**, v.50, n.4, p.609-616, 2007.

LIU, C. *et al.* The flavonoid cyanidin blocks binding of the cytokine interleukin-17A to the IL-17RA subunit to alleviate inflammation in vivo. **Sc Signal**, v.10, n.467, 2017.

LIU, X. *et al.* Harmine is an inflammatory inhibitor through the suppression of NF- κ B signaling. **Biochem Biophys Res Commun**, v.489, n.3, p.332-338, 2017.

LÓPEZ-LÓPEZ, G. *et al.* Nitric oxide (NO) scavenging and NO protecting effects of quercetin and their biological significance in vascular smooth muscle. **Mol Pharmacol**, v.65, n.4, p.851-859, 2004.

MAJERSKA, J; MICHALSKA, A; FIGIEL, A. A review of new directions in managing fruit and vegetable processing by-products. **Trends in Food Science & Technology**, v. 88, p. 207–219, 2019.

MALACRIDA, C; JORGE, N. Yellow passion fruit seed oil (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*): physical and chemical characteristics. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.55, n.1, p.127–134, 2012.

MALIK, A. *et al.* In silico and in vitro studies of lupeol and isoorientin as potential antidiabetic agents in a rat model. **Drug Des Devel Ther**, v.13, p.1501-1513, 2019.

MCCRACKEN, E; MONAGHAN, M; SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clin Dermatol**, v.36, n.1, p.14–20, 2018.

MCKEOWN, N. *et al.* Carbohydrate Nutrition, Insulin Resistance, and the Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Framingham Offspring Cohort. **Diabetes Care**, v.27, n.2, p.538–546, 2004.

MEDINA-LEZAMA, J. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in Peruvian Andean hispanics: The PREVENCIÓN study. **Diabetes Res Clin Pract**, v.78, n.2, p.270–281, 2007.

MEIGS, J. *et al.* Metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). **MediMedia**, 2023.

MISRA, A; SHRIVASTAVA, U. Obesity and Dyslipidemia in South Asians. **Nutrients**, v.5, n.7, p.2708–2733, 2013.

MOHER, D. *et al.* Reprint preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Physical Therapy**. v.89, n.9, p.873–80, 2009.

MORAITIS A. *et al.* Elevated interleukin-10: A new cause of dyslipidemia leading to severe HDL deficiency. **J Clin Lipidol**, v.9, n.1, p.81-90, 2015.

MUNIYAPPA, R. *et al.* Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v.294, n.1, p.E15–E26, 2008.

MUNIYAPPA, R; MADAN, R; VARGHESE, R. Assessing Insulin Sensitivity and Resistance in Humans. **Endotext**, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278954/>>.

MUXFELDT, E; CHEDIER, B; RODRIGUES, C. Resistant and refractory hypertension: two sides of the same disease?. **Brazilian Journal of Nephrology**, v.41, n.2, p.266–274, 2019.

NING, X. *et al.* Evaluation of passion fruit mesocarp flour on the paste, dough, and quality characteristics of dried noodles. **Food Science e Nutrition**, v. 10, n.5, p.1657-1666, 2022.

NOBRE, F. *et al.* Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v.46, n.3, p.256–272, 2013.

OBRADOVIC, M. *et al.* Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v.12, 2021.

OLIVEIRA, L. *et al.* Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciência Saúde Coletiva**, v.25, n.11, p.4269–4280, 2020.

OLIVEIRA, M; MAFRA, N. Uso da fitoterapia no tratamento da obesidade. **Faculdade de Ciências da Educação e Saúde**. Brasília, 2021.

OLIVEIRA, R. *et al.* Compostos bioativos naturais: agentes promissores na redução do estresse oxidativo e processos inflamatórios. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 5, n. 2, 2018.

OTT, J. *et al.* Determinação da prevalência de síndrome metabólica em mulheres pós-menopausa da zona rural de Catuípe/RS. **Revista Contexto & Saúde**, v.10, n.20, p.215-224, 2011.

PABÓN, L. *et al.* Algunas especies de Passiflora y su capacidad antioxidante. **Rev. cuba. plantas med.** v.16, n.4, p. 354–363, 2011.

PAGE, M. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v.29, n.71, 2021.

PALANIAPPAN, L. *et al.* Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Diabetes Care**, v.27, n.3, p.788–793, 2004.

PANELI, M. *et al.* Bark of Passiflora edulis Treatment Stimulates Antioxidant Capacity and Reduces Dyslipidemia and Body Fat in db/db Mice. **Antioxidants (Basel)**, v.7, n.9, p.120-128, 2018.

PATEL, J. *et al.* The Critical Care Obesity Paradox and Implications for Nutrition Support. **Current Gastroenterology Reports**, v.18, n.9, 2016.

PATEL, P; ABATE, N. Body Fat Distribution and Insulin Resistance. **Nutrients**, v.5, n.6, p.2019-2027, 2013.

PENHA, H. Construção de uma biblioteca genômica de passiflora edulis f. flavicarpa inserida em BACs (bacterial artificial chromosome) e mapeamento cromossômico usando hibridação in situ fluorescente. Piracicaba: **Tese de doutorado**, Divisão de biblioteca – ESALQ/ USP, 2012.

PEREIRA, C. *et al.* Effects of Antidiabetic Drugs: Possible Beneficial Effects on Endothelial Dysfunction, Vascular Inflammation and Atherosclerosis. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, v.123, n.5, p.523-538, 2018.

PEREIRA, L. *et al.* Produtos naturais empregados na prevenção e/ou alívio da sintomatologia do COVID-19: uma revisão. **Research, Society and Development**, v.11, n.7, 2022.

PEREIRA-NETTO, A. Tropical Fruits as Natural, Exceptionally Rich, Sources of Bioactive Compounds. **International Journal of Fruit Science**, v.18, n.3, p.231–242, 2018.

PETERSEN, K; SHULMAN, G. Etiology of Insulin Resistance. **The American Journal of Medicine**, v.119, n.5, p.S10–S16, 2006.

PICCIRILLO G. *et al.* Influence of vitamin C on baroreflex sensitivity in chronic heart failure. **Hypertension**, v.41, n.6, p.1240-1245, 2003.

PICHÉ, M; TCHERNOF, A; DESPRÉS, J. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. **Circulation Research**, v.126, n.11, p.1477–1500, 2020.

PRASERTSRI, P. *et al.* Acute Effects of Passion Fruit Juice Supplementation on Cardiac Autonomic Function and Blood Glucose in Healthy Subjects. **Prev Nutr Food Sci**, v.24, n.3, p.245- 253, 2019.

QUEIROZ, M. *et al.* Effect of the yellow passion fruit peel flour (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* deg.) in insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus patients. **Nutrition Journal**, v.11, n.1, p.89, 2012.

RAJU, J. *et al* Efficacy of Purple Passion Fruit Peel Extract in Lowering Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetic Subjects. **Journal of evidence-based complementary e alternative medicine**, v.18, p.183-190, 2013.

RAMAIYA, S. *et al.* Sugar, ascorbic acid, total phenolic content and total antioxidant activity in passion fruit (*Passiflora*) cultivars. **J Sci Food Agric**, v.93, n.5, p.1198-1205, 2013.

RAMLI, A. *et al.* Passion fruit (*Passiflora edulis*) peel powder extract and its application towards antibacterial and antioxidant activity on the preserved meat products. **SN Appl Sci**, v.2, p.1748, 2020.

RAMOS, A. *et al.* Use of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* on cholesterol reduction. **Rev. Bras. Farmacogn**, v.17, n.4, 2007.

RAPOSO, L. *et al.* The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. **BMC Public Health**, v.17, n.1, 2017.

REAVEN, G. Role of Insulin Resistance in Human Disease. **Diabetes**, v.37, n.12, p.1595–1607, 1988.

REOLON, C; BRAGA, G; SALIBE, A. Características físico-químicas da casca do maracujá amarelo em diferentes estádios de maturação. **Biblioteca Digital de Periódicos da Universidade Federal do Paraná**, v.27, n.2, p.305-312, 2009.

REXRODE, K. *et al.* Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. **Annals of Epidemiology**, v.13, n.10, p.674–682, 2003.

RINALDO, D. Carbohydrate and bioactive compounds composition of starchy tropical fruits and tubers, in relation to pre and postharvest conditions: A review. **Journal of Food Science**, v.85, n.2, p.249–259, 2020.

ROCHLANI, Y. *et al.* Metabolic syndrome: pathophysiology, management and modulation by natural compounds. **Ther Adv Cardiovasc Dis**, v.11, n.8, p.215-225, 2017.

ROSENSEN, R. *et al.* Hypertriglyceridemia in adults: Management. 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/hypertriglyceridemia?search=hipertrigliceridemia>>.

ROSS, R. *et al.* Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. **Obes Res**, v.12, n.5, p.789-798, 2004.

SAKLAYEN, M. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, v.20, n.2, p.12, 2018.

SANJULIANI, A. Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. **Revista da SOCERJ**, v.15, n.4, p.210-218, 2002.

SANTANA, F. Avaliação dos compostos bioativos presentes na semente de *Passiflora* spp. e sua influência sobre marcadores bioquímicos, oxidativos e inflamatórios de camundongos submetidos à dieta hiperlipídica. **Tese (Doutorado em Bromatologia)** - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

SANTOS M. *et al.* Evaluation of Potentially Toxic Elements in Mundaú Lagoon (Maceió, AL-Brazil): Systematic Environmental Monitoring of Water and Food Quality. **J. Braz. Chem. Soc.**, v.32, p.1762-1772, 2021.

SANTOS, C; PIMENTA, C; NOBRE, M. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.15, n.3, p.2–5, 2007.

SCHENK, S; SABERI, M; OLEFSKY, J. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. **The Journal of clinical investigation**, v.118, n.9, p.2992–3002, 2008.

SEALEY, J. *et al.* Specific prorenin/renin binding (ProBP) Identification and characterization of a novel membrane site. **American Journal of Hypertension**, v.9, n.5, p.491–502, 1996.

SEKHON-LOODU, S; RUPASINGHE, H. Evaluation of antioxidante, antidiabetic and antiobesity potencial of selected traditional medicinal plants. **Front Nutr**, v.6, p.53, 2019.

SEPTEMBRE-MALATERRE, A. *et al.* Evaluation of nutritional and antioxidant properties of the tropical fruits banana, litchi, mango, papaya, passion fruit and pineapple cultivated in Réunion French Island. **Food Chemistry**, v.212, p.225–233, 2016.

SHAH, M; BROWNLEE M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. **Circ. Res.**, v.118, n.11, p.1808-1829, 2016.

SILVA, J. Avaliação in silico de flavonoides da Passiflora ircarnata L. com potencial ansiolítico e antidepressivo. **Trabalho de Conclusão de Curso (Química)** – UFPB. 2023.

SILVA, J. *et al.* Antioxidant activity of aqueous extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) leaves: In vitro and in vivo study. **Food Research International**, v. 53, n. 2, p. 882–890, 2013.

SILVA, R. *et al.* Anthropometric measures change and incidence of high blood pressure levels among adults. **Journal of Hypertension**, v.35, n.1, p.39–46, 2017.

SILVA, R. *et al.* Polysaccharide fraction isolated from *Passiflora edulis* inhibits the inflammatory response and the oxidative stress in mice. **J Pharm Pharmacol**, v.67, n.7, p.1017-1027, 2015.

SINGH, B. Surrogate markers of insulin resistance: A review. **World Journal of Diabetes**, v.1, n.2, p.36, 2010.

SLORACH P. *et al.* Environmental and economic implications of recovering resources from food waste in a circular economy. **Sci. Ambiente Total**, v.693, 2019.

SOARES, V. Cosméticos naturais e orgânicos: uma opção de inovação sustentável. **Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia Química)** - Universidade Federal Da Paraíba, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. **Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio**. 383p. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento de Nutrologia. Obesidade na infância e adolescência: Manual de Orientação. Ed.3, p.236, 2019.

SOUSA G. *et al.* Evaluation of cytotoxic, immunomodulatory effects, antimicrobial activities and phytochemical constituents from various extracts of *Passiflora edulis* F. flavicarpa (Passifloraceae). **Nat Prod Res**, v.35, n.24, p.5862-5866, 2021.

SOUZA, D. *et al.* Cost-Effectiveness of Passion Fruit Albedo versus Turmeric in the Glycemic and Lipaemic Control of People with Type 2 Diabetes: Randomized Clinical Trial. **J Am Coll Nutr**, v.40, n.8, p.679-688, 2021.

SOUZA, E. Aproveitamento de resíduos na indústria de alimentos: uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Tecnologia de Alimentos) – **Instituto Federal do Piauí**, 65f, 2020.

SUDASINGHE, H; PEIRIS, D. Hypoglycemic and hypolipidemic activity of aqueous leaf extract of *Passiflora suberosa* L. **PeerJ**, v.6, p.e4389, 2018.

SUN, L. *et al.* Interactions between polyphenols in thinned young apples and porcine pancreatic α -amylase: inhibition, detailed kinetics and fluorescence quenching. **Food Chemistry**, v.208, p.51-60, 2016.

THE EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTANCE (EGIR). Frequency of the Metabolic Syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes Metab.**, v.28, p.364-376, 2002.

TORTOSA A. *et al.* Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. **Diabetes Care**, v.30, n.11, p.2957-2959, 2007.

ULMER T; MACDOUGAL, J. *Passiflora: Passionflowers of the World*. Tomber press, Portland, 2004.

USDA, Food Composition Databases, 2019. Disponível em: <https://fdc.nal.usda.gov/>.

VIDIGAL, F. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p.1198, 2013.

VIEIRA, D. *et al.* Influence of Haem, Non-Haem, and Total Iron Intake on Metabolic Syndrome and Its Components: A Population-Based Study. **Nutrients**, v.10, n.3, p.314, 2018.

VILLACÍS-CHIRIBOGA, J. *et al.* Valorization of byproducts from tropical fruits: Extraction methodologies, applications, environmental, and economic assessment: A review (Part 1: General overview of the byproducts, traditional biorefinery practices, and possible applications). **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v.19, n.2, p.405–447, 2020.

VOLP, A. *et al.* Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.52, n.3, p.537–549, 2008.

VUKSAN, V. *et al.* Using cereal to increase dietary fiber intake to the recommended level and the effect of fiber on bowel function in healthy persons consuming North American diets. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.88, n.5, p.1256-1262, 2008.

VUOLO, M. *et al.* Passion fruit peel intake decreases inflammatory response, reverts lipid peroxidation and adiposity in diet-induced obese rats. **Nutr Res**, v.76, p.106-117, 2020.

WILLERSON, J; RIDKER, P. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. **Circulation**, v. 109, n.21_suppl_1, p. II-2II–10, 2004.

WISSE, B. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. **Journal of The American Society of Nephrology**, v. 15, n. 11, p. 2792-2800, 2004.

WONG, N. Intensified screening and treatment of the metabolic syndrome for cardiovascular risk reduction. **Prev Cardiol**, v.8, n.1, p.47-54, 2005.

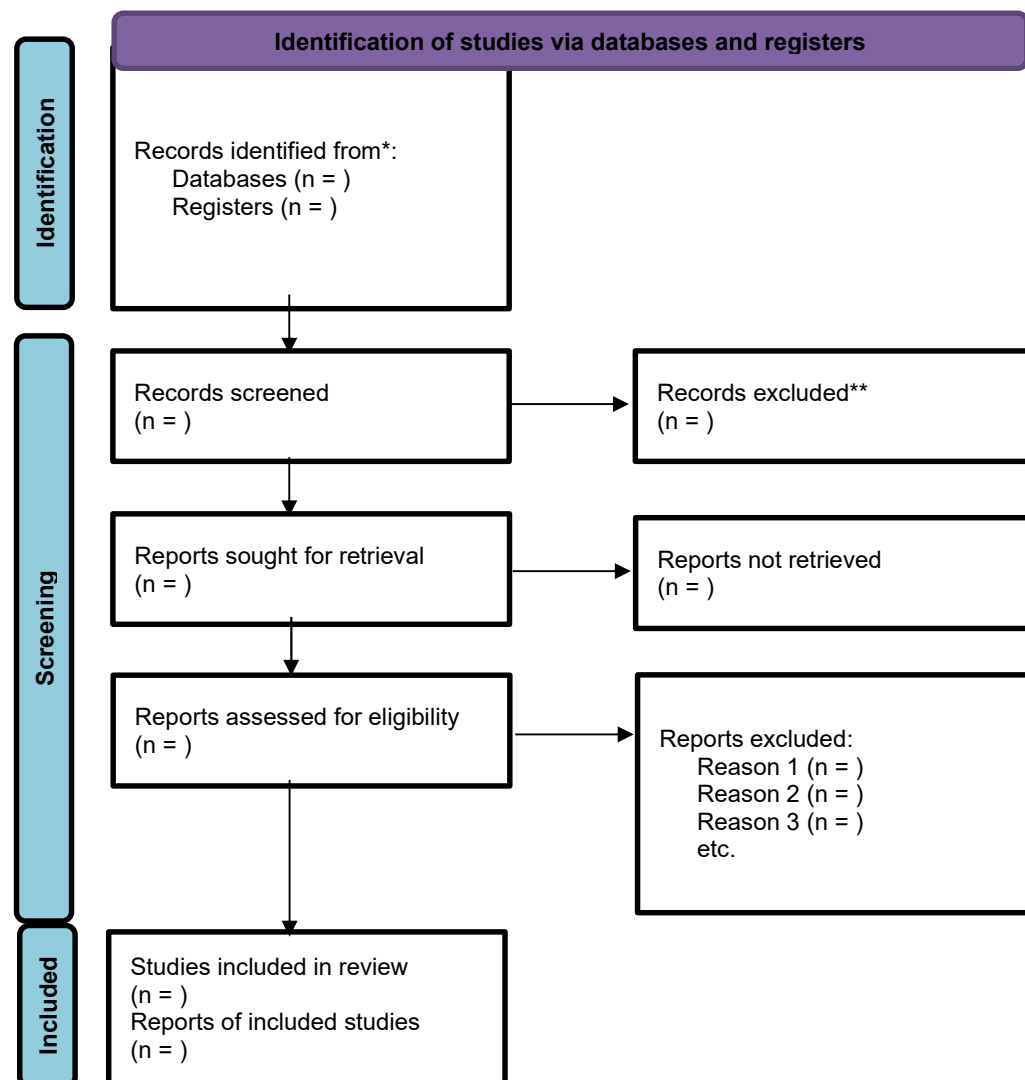
WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneve. WHO; 1999. Report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus.

YAMAGISHI, K; ISO, H. The criteria for metabolic syndrome and the national health screening and education system in Japan. **Epidemiol Health**, v.39, p.e2017003, 2017.

ZERAIK, M. *et al.* Maracujá: um alimento funcional?. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, n.3, p.459–471, 2010.

ZIBADI, S. *et al.* Oral administration of purple passion fruit peel extract attenuates blood pressure in female spontaneously hypertensive rats and humans. **Nutrition Research**, v.27, p.408-416, 2007.

ANEXOS

Anexo 1. PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources.

Anexo 2. Domínios da ferramenta Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0)

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process	Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions	Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data	Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome	Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	3.1 Were data for this Outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y/PY/PN/N/NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants assigned to intervention during the trial?	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	5.2. Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y/PY/PN/N/NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple eligible analyses of the data?	Y/PY/PN/N/NI
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	3.4 If N/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y/PY/PN/N/NI
	2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended		4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was		Y/PY/PN/N/NI

	intervention balanced between groups?		influenced by knowledge of intervention received?		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?				Y/PY/PN/N/NI
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?				Y/PY/PN/N/NI

Y:yes; PY:probably yes; PN:probably no; N:no; NI:no information.

Anexo 3. Classificação geral do risco de viés.

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at low risk of bias for all domains for this result.
Some concerns	The study is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The study is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result. Or The study is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result.