



## ARTIGO ORIGINAL

**CASCA E POLPA DE PASSIFLORA NA SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS****PASSIFLOWER PEEL AND PULP IN METABOLIC SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS**Isabelle Rodrigues de Souza Gama<sup>1</sup>Jadriane de Almeida Xavier<sup>2</sup>Marília Oliveira Fonseca Goulart<sup>3</sup>Elaine Luiza Santos Soares de Mendonça<sup>4</sup>Alane Cabral Menezes de Oliveira<sup>5</sup>**RESUMO**

A síndrome metabólica (SM) caracteriza-se como um conjunto de distúrbios cardiometabólicos, que engloba alterações cardiometabólicas relacionadas diretamente a hereditariedade e ao estilo de vida. Sem tratamento específico, porém sua terapêutica visa atenuar o risco de maiores complicações, através de estratégias comportamentais e, eventualmente, medicamentosas. Dietas ricas em alimentos *in natura*, melhoram o perfil lipídêmico, glicemia, níveis pressóricos e o estresse oxidativo, provendo benefícios à saúde. Frente a esta descobertas, estudiosos se debruçaram no estudo de produtos naturais. *Passiflora ssp.* destaca-se por suas propriedades terapêuticas, devido aos compostos bioativos. Este estudo tem como objetivo identificar a utilização de *Passiflora ssp.* na atenuação dos componentes da SM. Trata-se de uma revisão sistemática, seguindo as diretrizes PRISMA, nas bases de dados/plataformas eletrônicas: PubMed Central, Scopus e Web of Science™, até abril de 2023. Para avaliar o risco de viés, foi utilizado a ferramenta Cochran Risk of Bias 2.0. Foram incluídos 8 ensaios clínicos randomizados, 50% investigaram a casca e 50% a polpa de *Passiflora*. Ambos evidenciaram efeitos anti-glicemiantes, antidislipidêmicos e anti-hipertensivos. Não houve impacto na composição corporal. Conclui-se que a *Passiflora ssp.* apresenta potencial para atenuar a inflamação, além de melhorar parâmetros glicídicos, insulinêmicos, dislipidêmicos e pressóricos, sugerindo que pode ser um co-adjuvante promissor para a SM, no entanto, se faz necessário mais pesquisas para confirmar sua eficácia e segurança.

**Descritores:** Maracujá. Resistência à Insulina. Saúde do Adulto.

<sup>1</sup> Faculdade de Nutrição (FANUT) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL); ORCID: 0000-0001-9570-2176, Brazil. E-mail: isabelle.gama@fanut.ufal.br

<sup>2</sup> Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Maceió – Alagoas, Brazil. ORCID: 0000-0002-2878-5589, E-mail: jadrianexavier@iqb.ufal.br

<sup>3</sup> Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Maceió – Alagoas, Brazil. ORCID: 0000-0001-9860-3667, E-mail: mofg@qui.ufal.br

<sup>4</sup> Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Brazil. ORCID: 0000-0002-0826-8277, E-mail: elaine.mendonca@fanut.ufal.br

<sup>5</sup> Faculdade de Nutrição (FANUT) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Brazil. ORCID: 0000-0002-7497-919X, E-mail: alane.oliveira@fanut.ufal.br



## ABSTRACT

The metabolic syndrome (MS) is characterized by a cluster of cardiometabolic disorders, encompassing alterations directly linked to heredity and lifestyle. While lacking a specific treatment, therapeutic approaches aim to mitigate the risk of major complications through behavioral strategies and, occasionally, medication. Diets rich in natural foods have shown improvements in lipid profile, glycemia, blood pressure, and oxidative stress, providing health benefits. In light of these findings, researchers have delved into the study of natural products. *Passiflora* ssp. stands out for its therapeutic properties due to bioactive compounds. This study aims to identify the utilization of *Passiflora* ssp. in alleviating MS components. It is a systematic review following PRISMA guidelines, conducted on electronic databases (PubMed Central, Scopus, and Web of Science™) until April 2023. Bias risk was assessed using the Cochran Risk of Bias 2.0 tool. Eight randomized clinical trials were included, with 50% investigating *Passiflora* bark and 50% pulp. Both demonstrated significant anti-glycemic, antidyslipidemic, and antihypertensive effects, without influencing body composition. It is concluded that the use of *Passiflora* spp. has the potential to safely reduce inflammation and improve glycemic, insulinemic, dyslipidemic, and blood pressure parameters, suggesting that it could be a promising alternative therapy for Metabolic Syndrome. However, further research is needed to confirm its efficacy and safety.

**Keywords:** *Passiflora*. Insulin Resistance. Adult Health.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome metabólica (SM) representa uma condição clínica associada a resistência à insulina (RI), obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS), acarretando um aumento substancial do risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)<sup>(1)</sup>. Além disso, envolve uma gama de alterações fisiológicas, bioquímicas, clínicas e metabólicas influenciadas tanto pela hereditariedade quanto pelo estilo de vida<sup>(2)</sup>.

Os critérios diagnósticos variam de acordo com a referência utilizada, podendo-se citar como principais, a *World Health Organization* - WHO<sup>(3)</sup>, *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* - NCEP-ATP III<sup>(4)</sup> e a *International Diabetes Federation* – IDF<sup>(5)</sup>. Embora não haja um consenso definitivo sobre quais fatores de risco devem ser considerados, geralmente exige-se a presença de pelo menos três componentes para fechar o diagnóstico<sup>(6,7)</sup>. Vale ressaltar que não há tratamento específico para a SM, contudo, recomendações são incentivadas, como mudanças comportamentais, principalmente sobre alterações dietéticas e atividade física, que desempenham um papel crucial na prevenção e no controle das complicações metabólicas adjacentes<sup>(8)</sup>.

Particularmente sobre as alterações dietéticas, destaca-se orientações sobre a ingestão de alimentos *in natura* que, por sua vez, são potenciais fontes de compostos bioativos que podem atenuar espécies reativas de oxigênio (EROs), e conseqüentemente, proteger o organismo do estresse oxidativo exacerbado, trazendo efeitos benéficos para a saúde<sup>(8)</sup>. Dentre os produtos naturais, os frutos têm se destacado por perfazer um grupo de alimentos com melhor aceitação e variedade<sup>(9)</sup>. No Nordeste, o



gênero *Passiflora* se sobressai, pela sua diversidade, propriedades terapêuticas, e interesse comercial (8,10,11).

Propriedades funcionais da farinha da casca do maracujá amarelo foi investigado na SM em diversos modelos experimentais, entretanto, algumas limitações suprimiram as possíveis conclusões terapêuticas acerca de sua aplicabilidade mantendo-se, portanto, uma lacuna científica do conhecimento a respeito da aplicação biológica dos resíduos de *Passiflora ssp.*<sup>(12)</sup>, frente a este GAP científico, o objetivo desta revisão é identificar a utilização de resíduos vegetais (casca, polpa, semente, folhas) de *Passiflora ssp.* na atenuação dos componentes da SM, particularmente na saúde humana.

## 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), com diagrama de fluxo de seleção de artigos de quatro fases<sup>(13)</sup>. A estratégia de pesquisa foi organizada com base no modelo Population, Intervention, Comparison, Outcome<sup>(14)</sup>.

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 fevereiro de 2024. Não foram utilizados 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" ).

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, HbAc1, 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 possuíssem efeitos sobre a inflamação (TNF- $\alpha$ ; 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<sup>(3)</sup>, NCEP ATP III<sup>(4)</sup> e IDF<sup>(5)</sup>, 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.

Dois investigadores independentes realizaram todas as etapas da revisão (IRSS e ELSSM). 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 (ACMO). 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), 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<sup>(15)</sup>.

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 levantassem algumas preocupações; (3) Algumas preocupações, se pelo menos um domínio levantasse algumas preocupações, mas não houvesse domínio com alto risco de viés.

## RESULTADOS

Inicialmente, foram identificadas 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<sup>(8,11,16-21)</sup> nesta revisão sistemática (**Figura 1**).

Unanimemente, a amostra foi composta por indivíduos adultos ou idosos, sendo destes 75% (6/8)<sup>(11,16-18,20,21)</sup> avaliando ambos os sexos, enquanto 25% (2/8)<sup>(8,19)</sup> apenas o sexo masculino. Entre os estudos avaliados, alguns indivíduos possuíam diagnósticos anteriores de sobrepeso/obesidade (25%; 2/8)<sup>(8,19)</sup>, dislipidemia (12,5%; 1/8)<sup>(20)</sup>, hipertensão arterial sistêmica - HAS (25%; 2/8)<sup>(17,21)</sup> e diabetes mellitus - DM (37,5%; 3/8)<sup>(11,17,18)</sup>, além de fazerem usos de algumas medicações diárias para HAS (atenolol, triamtereno-H)<sup>(17,21)</sup> e DM (metformina, glibenclamida)<sup>(17)</sup> (**Quadro 1**).

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**).

#### Casca e polpa de *Passiflora ssp*

Dos 8 ECR, 75% (6/8)<sup>(11,16-18,20,21)</sup> analisaram os efeitos de *P. edulis* e 25% (2/8)<sup>(8,19)</sup> 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)<sup>(11,17,18,21)</sup> 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]<sup>(11,18)</sup>, quanto sob a forma de pílulas [50% (2/4), com doses de 200-220 mg]<sup>(17,21)</sup>, ambas podendo ser fornecidas de uma a três vezes ao dia, durante 4 a 16 semanas.

Enquanto que, os outros 50% (4/8)<sup>(8,16,19,20)</sup> 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.



### Glicemia e Insulina

Dentre os ECRs elegíveis, seis (75%)<sup>(8,11,16-19)</sup> 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 ( $p \leq 0,05$ )<sup>(16)</sup>; 220 mg da casca sob forma de pílula de *P. edulis* por 16 semanas ( $p=0,004$ )<sup>(17)</sup>; e 1500mg da farinha da casca de *P. edulis* por 16 semanas ( $p=0,041$ )<sup>(18)</sup>. Observou-se diferença significativa nos níveis de insulina em dois estudos que utilizaram a polpa de *P. setacea* ( $p=0,013$  e  $p=0,0068$ )<sup>(8,19)</sup>.

### Perfil lipídico

Cinco (62,5%)<sup>(8,17-20)</sup> 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 triglicérides (TG). Dois estudos que utilizaram *P. edulis* apresentaram redução significativa no TG ( $p=0,016$ )<sup>(20)</sup> e ( $p=0,007$ )<sup>(18)</sup>. E apenas um, apresentou significância quanto ao HDL-c ( $p=0,014$ )<sup>(20)</sup>.

### Pressão arterial sistólica e diastólica (PAS/PAD)

Dos quatro (50%)<sup>(16,17,20,21)</sup> ECRs que avaliaram a PAS e PAD, apenas dois dos quais utilizaram a casca de *P. edulis* apresentaram diferença significativa na PAS ( $p=0,05$ )<sup>(17)</sup> e ( $p \leq 0,001$ )<sup>(21)</sup>.

### 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<sup>(8,16,19,20)</sup>.

### Estresse oxidativo/Inflamação

A polpa de *Passiflora setacea* manteve níveis basais de IL-17A, além de reduzir gradativamente os níveis de TNF-alfa ( $p=0,0645$ )<sup>(8)</sup>. Ademais, a polpa de *Passiflora edulis* reduziu os níveis plasmáticos de malondialdeído (MDA) ( $p < 0,001$ ) e elevou os níveis de glutathiona redutase (GSH) (0,020), mostrou redução significativa nos níveis de TNF-alfa ( $p < 0,05$ )<sup>(20)</sup>.

## DISCUSSÃO

A SM tem sido caracterizada pela co-ocorrência de fatores de risco cardiometabólicos, os quais incluem a resistência à insulina, obesidade, dislipidemia aterogênica e hipertensão. Estes fatores de risco compartilham entre si mecanismos fisiopatológicos, que podem impactar negativamente a morbidade



populacional, principalmente de países em desenvolvimento e/ou subdesenvolvidos<sup>(2,22)</sup>. Diante desta complexa interação, há escassez de uma tratamento medicamentoso que possa atenuar todos os fatores de risco que compõe a SM, por isto, recomenda-se fortemente modificações no estilo de vida, podendo estar associado ao uso de medicamentos farmacológicos<sup>(22)</sup>. Dentre as modificações no estilo de vida, tem-se o incentivo ao consumo de alimentos *in natura*, particularmente pela composição nutricional, uma vez que são fontes de fibras e compostos bioativos<sup>(23)</sup>. Na fruticultura, o gênero *Passiflora* se destaca no Brasil por sua safra quase que ininterrupta, o que gera interesse científico e comercial, além apresentar potenciais atividades biológicas, entretanto, ainda existe uma lacuna científica acerca da utilização de resíduos de *Passiflora* na atenuação de componentes da SM<sup>(23-25)</sup>.

De acordo com os resultados obtidos na presente revisão sistemática, foi possível constatar que duas espécies principais de *Passiflora*, apresentam atividades biológicas na SM, sendo elas, a *P. edulis* e a *P. setacea*. Estas espécies foram administradas em indivíduos sob as seguintes formas de apresentação: farinhas, cápsulas, pílulas, geleias e bebidas (**Quadro 1**). Entretanto, apenas dois tipos de resíduos foram investigados, a cascas e polpa, provavelmente por serem importantes resíduos para a indústria alimentícia<sup>(23)</sup>. A intervenção com esses resíduos de *P. edulis* e *P. setacea* foram associados aos efeitos anti-glicemiantes, antidislipidêmicos e anti-hipertensivos, sem impacto na composição corporal<sup>(8,11,16-21)</sup>. Especificamente sobre a casca, constatou-se apenas o produto (farinha, pílula e cápsula) advindo da espécie *P. edulis*, podendo-se observar potencial anti-diabético e anti-hipertensivo<sup>(11,17,18,21)</sup>. Corroborando tal achado, Queiroz *et al.*<sup>(26)</sup>, 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.

Acredita-se que as atividades biológicas decorrentes da utilização da casca, ocorre devido sua constituição química ser majoritariamente de fibras solúveis, em especial a pectina<sup>(27)</sup>. A pectina 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, detendo os sais biliares. Esse mecanismo faz com que o fígado sintetize novos compostos biliares pela via de reabsorção (ciclo entero-hepático), conseqüentemente, 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<sup>(28-30)</sup>.

Ainda sobre a pectina, durante o processo digestivo, quando alcança a porção do intestino grosso, pode otimizar a formação de 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 propianato que através do seu mecanismo hepático, estimula a gliconeogênese e lipogênese, inibindo a síntese de colesterol e incrementa a depuração de LDL-c<sup>(31,32)</sup>.

No que diz respeito a associação do consumo da casca de *P. edulis* com a diminuição dos níveis pressóricos, além de reduzir a pressão arterial sistólica (PAS), também melhorou a função autonômica cardíaca, enfatizando seu possível efeito anti-hipertensivo<sup>(17,21)</sup>. 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<sup>(33)</sup>. 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<sup>(34-36)</sup>.

Em relação a polpa, foi possível observar atividades antidiabética, anti-hipertensiva e antidislipidêmica, de dois tipos de *Passiflora*, a *P. edulis* e a *P. setacea*, vale ressaltar que embora tenha sido investigado influência na composição corporal, não foi possível identificar associações significativas<sup>(8,16,19,20)</sup>. Corroborando os achados, Kaur *et al.*<sup>(37)</sup> observou que a vixetina e a isovixetina, compostos fenólicos presentes na polpa de *Passiflora*, possuem potencial antiglicante, através da inibição da formação de produtos finais de glicação avançada. Ainda Barbalho *et al.*<sup>(38)</sup> mostrou que o suco de *Passiflora edulis* reduziu os níveis de lipídicos e glicêmicos em prole de ratos Wistar diabéticos, devendo-se ao ao efeito dos flavonóides no metabolismo lipídico, aumentando a capacidade de efluxo de colesterol<sup>(39)</sup>.

Os compostos fenólicos possuem atividades biológicas quando consumidos diariamente em pequenas quantidades, por exemplo, a isoorientina, tem sido caracterizada por atenuar a resistência à insulina nos adipócitos, através da fosforilação de proteínas na via de sinalização da insulina<sup>(40)</sup>, enquanto que o ácido caféico, por sua capacidade em inibir as enzimas envolvidas na digestão do amido (alfa-amilase e alfa-glicosidase)<sup>(41)</sup>. Além destes, os 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<sup>(39,42,43)</sup>.

Além disso, os compostos fenólicos, também possuem papel importante na atenuação do estresse oxidativo, através da redução dos níveis das citocinas pró-inflamatórias, esses achados estão descritos em alguns estudos como no de Silva *et al.*<sup>(44)</sup> e Cazarin *et al.*<sup>(45)</sup> que investigaram as ações anti-



inflamatórias de *Passiflora*, além de obterem resultados significativos na diminuição da expressão de TNF- $\alpha$  e de interleucinas.

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 conseqüentemente, diminuindo a inflamação<sup>(46)</sup>. As catequinas e a harmina (alcaloide) demonstraram inibir a monoamina oxidase A e a via de sinalização do NF- $\kappa$ B<sup>(47)</sup>. 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<sup>(48)</sup>.

No tocante a composição corporal, nem a casca ou a polpa obtiveram resultados significativos nos parâmetros antropométricos. Porém, estudos realizados em animais como o de Panelli *et al.*<sup>(49)</sup> 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.*<sup>(42)</sup> 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.

Com isto, podemos observar os resíduos de *Passiflora* influenciaram positivamente na redução dos níveis pressóricos, de glicose, insulina e no controle do perfil lipídico, além de serem observados, efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, entretanto, apesar da ampla casuística, algumas limitações podem ser consideradas, sendo a mais notória a ausência de artigos quantitativamente suficientes em seres humanos, que avaliassem o consumo de resíduos (casca e polpa) de *Passiflora* nos componentes da SM. 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 de 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. Diante deste contexto, reforçamos a necessidade da realização de mais estudos sobre o consumo de resíduos de *Passiflora* em seres humanos, 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 são escassos, 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

A ingestão da casca e da polpa do gênero de *Passiflora*, em destaque as espécies *P. edulis* e *P. setacea*, parecem possuir potencial antidiabético, anti-hipertensivo e antidislipidêmico, podendo ser um importante co-adjuvante no tratamento da SM de baixo custo. No entanto, são necessários mais estudos, principalmente em humanos, para que se possa ratificar a utilização de *Passiflora* como um terapêutico na SM, faz-se necessário estudos robustos, controlados e longitudinais para que se possa atribuir uma relação de efeito, pois a maioria dos estudos analisados apresentaram algum grau de viés, comprometendo a confiabilidade dos resultados, além disso, se faz necessário elucidar os mecanismos de ação dos compostos presentes nos subprodutos para atestar sua eficácia.

## REFERÊNCIAS

1. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. **Pathophysiology of the metabolic syndrome**. Clinics in Dermatology [Internet]. 2018 Jan;36(1):14–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X1730158X>
2. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. **Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021**. International Journal of Molecular Sciences. 2022 Jan 12;23(2):786.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. **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 [Internet]**. 1998 Jul 1;15(7):539–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9686693/>
4. 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: The Journal of the American Medical Association. 2001 May 16;285(19):2486–97.
5. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome**. Obes metabol, v.2, n.3, p.47-49; 2005.
6. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, 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. 2009;120(16):1640–5.
7. Yamagishi K, Iso H. **The criteria for metabolic syndrome and the national health screening and education system in Japan**. Epidemiology and Health. 2017 Jan 6;39:e2017003.



8. Duarte I de AE, Milenkovic D, Borges TKDS, et al. **Acute Effects of the Consumption of Passiflora setacea Juice on Metabolic Risk Factors and Gene Expression Profile in Humans.** *Nutrients* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2022 Dec 2];12(4):1104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316129/>
9. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, et al. **Natural products in drug discovery: advances and opportunities.** *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 2021 Jan 28;20:200–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41573-020-00114-z>
10. Anusooriya P, Malarvizhi D, Gopalakrishnan VK, et al. **Antioxidant and Antidiabetic Effect of Aqueous Fruit Extract of Passiflora ligularis Juss.** on Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *International Scholarly Research Notices*. 2014 Dec 21;2014:1–10.
11. de Araújo MFM, Veras VS, de Freitas RWJF, 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.** *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2017 Apr 17;16(1).
12. Claro MDL, Péres-Rodrigues G, Teixeira SA. **PROPRIEDADES FUNCIONAIS DA CASCA DO MARACUJÁ AMARELO (PASSIFLORA EDULIS) NA SÍNDROME METABÓLICA.** *DEMETERA: Alimentação, Nutrição & Saúde*. 2018 May 3;13(1).
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. **The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews.** *British Medical Journal* [Internet]. 2021 Mar 29;372(71). Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
14. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. **The PICO strategy for the research question construction and evidence search.** *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [Internet]. 2007 Jun;15(3):508–11. Available from: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?lang=en>
15. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, et al. **A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials.** Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V, editor. *Cochrane Methods*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2016.
16. Prasertsri P, Booranasuksakul U, Naravoratham K, et al. **Acute Effects of Passion Fruit Juice Supplementation on Cardiac Autonomic Function and Blood Glucose in Healthy Subjects.** *Preventive Nutrition and Food Science*. 2019 Sep 30;24(3):245–53.
17. Raju IN, Reddy KK, Kumari CK, et al. **Efficacy of Purple Passion Fruit Peel Extract in Lowering Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetic Subjects.** *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. 2013 Feb 6;18(3):183–90.
18. Sousa DF de, Araújo MFM de, de Mello VD, 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.** *Journal of the American College of Nutrition* [Internet]. 2021 Nov 1;40(8):679–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33141635/>
19. Duarte I, Souza MCM de, Curinga RM, et al. **Effect of Passiflora setacea juice and its phenolic metabolites on insulin resistance markers in overweight individuals and on microglial cell activity.** *Food & Function* [Internet]. 2022 Jun 20 [cited 2024 Feb 22];13(12):6498–509. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2022/fo/d1fo04334j>



20. Jurairat Khongrum, Pratoomporn Yingthongchai, Kongsak Boonyapranai, 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.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022 Sep 21;2022:1–12.
21. Zibadi S, Farid R, Moriguchi S, et al. **Oral administration of purple passion fruit peel extract attenuates blood pressure in female spontaneously hypertensive rats and humans.** *Nutrition Research*. 2007 Jul;27(7):408–16.
22. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, et al. **Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds.** *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* [Internet]. 2017 Jun 22;11(8):215–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933580/>
23. Pereira LPA, Durans KCN, Fróes WL, et al. **Produtos naturais empregados na prevenção e/ou alívio da sintomatologia do COVID-19: uma revisão.** *Research, Society and Development*. 2022 Jun 6;11(7):e34511730374.
24. Cazarin CBB, Silva JK da, Colomeu TC, et al. **Capacidade antioxidante e composição química da casca de maracujá (*Passiflora edulis*).** *Ciência Rural*. 2014 Sep;44(9):1699–704.
25. Ferreira WS, Souza MLR de. **Os benefícios do maracujá (*Passiflora spp.*) no Diabetes Mellitus / The benefits of passion fruit (*Passiflora spp.*) in diabetes mellitus.** *Brazilian Journal of Health Review*. 2020;3(6):19523–39.
26. de Queiroz M do SR, Janebro DI, da Cunha MAL, 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*. 2012 Oct 22;11(1).
27. De Faveri A, De Faveri R, Broering MF, et al. **Effects of passion fruit peel flour (*Passiflora edulis f. flavicarpa O. Deg.*) in cafeteria diet-induced metabolic disorders.** *Journal of Ethnopharmacology*. 2020 Mar;250:112482.
28. COQUEIRO AY, PEREIRA JRR, GALANTE F. **Farinha da casca do fruto de *Passiflora edulis f. flavicarpa Deg* (maracujá-amarelo): do potencial terapêutico aos efeitos adversos.** *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* [Internet]. 2016 Jun [cited 2021 Mar 10];18(2):563–9. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rbpm/v18n2/1516-0572-rbpm-18-2-0563.pdf>
29. Sekhon-Loodu S, Rupasinghe HPV. **Evaluation of Antioxidant, Antidiabetic and Antiobesity Potential of Selected Traditional Medicinal Plants.** *Frontiers in Nutrition*. 2019 Apr 25;6.
30. Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, et al. **The Health Benefits of Dietary Fibre.** *Nutrients* [Internet]. 2020 Oct 21;12(10):3209. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7589116/>
31. Khosravi Z, Hadi A, Tutunchi H, 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*. 2022 Jun;49:79–85.30.



32. Braga A, Medeiros TP de, Araújo BV de. **Investigação da atividade antihiperlipemizante da farinha da casca de *Passiflora edulis* Sims, Passifloraceae, em ratos diabéticos induzidos por aloxano.** Revista Brasileira de Farmacognosia. 2010 May;20(2):186–91.
33. Nunn AV, Bell JD, Guy GW. **Lifestyle-induced metabolic inflexibility and accelerated ageing syndrome: insulin resistance, friend or foe?** Nutrition & Metabolism. 2009;6(1):16.
34. López-López G, Moreno L, Cogolludo A, et al. **Nitric Oxide (NO) Scavenging and NO Protecting Effects of Quercetin and Their Biological Significance in Vascular Smooth Muscle.** Molecular Pharmacology. 2004 Mar 25;65(4):851–9.
35. Lewis BJ, Herrlinger KA, Craig TA, et al. **Antihypertensive effect of passion fruit peel extract and its major bioactive components following acute supplementation in spontaneously hypertensive rats.** The Journal of Nutritional Biochemistry [Internet]. 2013 Jul 1;24(7):1359–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333089/>
36. Danielle, Lopes AP, Segatto, et al. **Development and application of green and sustainable analytical methods for flavonoid extraction from *Passiflora* waste.** BMC CHEMISTRY [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 22];14(1):11. Available from: <https://bv.fapesp.br/en/publicacao/225533/>
37. Kaur J. **A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome.** Cardiology Research and Practice. 2014;2014:1–21.
38. Barbalho SM, Damasceno DC, Spada APM, et al. **Effects of *Passiflora edulis* on the metabolic profile of diabetic Wistar rat offspring.** Journal of Medicinal Food [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2024 Feb 22];14(12):1490–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21663518/>
39. Hernáez Á, Fernández-Castillejo S, Farràs M, et al. **Olive Oil Polyphenols Enhance High-Density Lipoprotein Function in Humans.** Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014 Sep;34(9):2115–9.
40. Alonso-Castro AJ, Zapata-Bustos R, Gómez-Espinoza G, et al. **Isoorientin Reverts TNF- $\alpha$ -Induced Insulin Resistance in Adipocytes Activating the Insulin Signaling Pathway.** Endocrinology. 2012 Nov;153(11):5222–30.
41. Sun L, Chen W, Meng Y, et al. **Interactions between polyphenols in thinned young apples and porcine pancreatic  $\alpha$ -amylase: Inhibition, detailed kinetics and fluorescence quenching.** Food Chemistry. 2016 Oct;208:51–60.
42. Vuolo MM, Lima GC, Batista ÂG, et al. **Passion fruit peel intake decreases inflammatory response and reverts lipid peroxidation and adiposity in diet-induced obese rats.** Nutrition Research [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Jan 11];76:106–17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531719300016>
43. Baseggio AM, Kido LA, Viganó J, et al. **Systemic antioxidant and anti-inflammatory effects of yellow passion fruit bagasse extract during prostate cancer progression.** Journal of Food Biochemistry. 2021 Aug 2;46(3).
44. Silva RO, Damasceno SRB, Brito TV, et al. **Polysaccharide fraction isolated from *Passiflora edulis* inhibits the inflammatory response and the oxidative stress in mice.** The Journal of



Pharmacy and Pharmacology [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 Feb 22];67(7):1017–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25808583/>

45. Cazarin CBB, Rodriguez-Nogales A, Algieri F, et al. **Intestinal anti-inflammatory effects of Passiflora edulis peel in the dextran sodium sulphate model of mouse colitis.** Journal of Functional Foods. 2016 Oct;26:565–76.

46. Liu C, Zhu L, Fukuda K, et al. **The flavonoid cyanidin blocks binding of the cytokine interleukin-17A to the IL-17RA subunit to alleviate inflammation in vivo.** Science Signaling [Internet]. 2017 Feb 21 [cited 2024 Feb 22];10(467):eaaf8823. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223414/>

47. Silva J do N. **Avaliação in silico de flavonoides da passiflora incarnata L. com potencial ansiolítico e antidepressivo** [Internet]. repositorio.ufpb.br. 2023 [cited 2024 Feb 22]. Available from: [https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/27379?locale=pt\\_BR](https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/27379?locale=pt_BR)

48. Carmona-Hernandez JC, Taborda-Ocampo G, Valdez JC, et al. **Polyphenol Extracts from Three Colombian Passifloras (Passion Fruits) Prevent Inflammation-Induced Barrier Dysfunction of Caco-2 Cells.** Molecules [Internet]. 2019 Dec 17 [cited 2020 Mar 22];24(24):4614. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943731/pdf/molecules-24-04614.pdf>

49. Panelli M, Pierine D, de Souza S, et al. **Bark of Passiflora edulis Treatment Stimulates Antioxidant Capacity, and Reduces Dyslipidemia and Body Fat in db/db Mice.** Antioxidants. 2018 Sep 8;7(9):120.