

Ana Beatriz Araújo Lucca¹
Marina Fernandes Carvalho¹
Vítor Rodrigues Ribeiro E Silva¹
Horrana Alves Magalhães¹
Luiza Mageste Costa¹
Yzamara Dutra Guerrieri¹
Larissa De Freitas Bonomo²
Maísa Silva³

¹Departamento de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares, Brasil.

²Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares, Brasil.

³Departamento de Ciências Básicas da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares, Brasil.

✉ **Maísa Silva**

Av. Dr. Raimundo Monteiro Rezende,
3030, Centro, Governador Valadares,
Minas Gerais
CEP: 35010-177
✉ maísa.silva@ufjf.edu.br

RESUMO

Introdução: Em um contexto de aumento de prevalência da síndrome metabólica (SM), intervenções não farmacológicas, como mudanças de estilo de vida, são recomendadas para prevenção e tratamento. Novas alternativas para esse fim são os produtos naturais, que podem proteger o organismo contra o estresse oxidativo e melhorar parâmetros metabólicos. **Objetivo:** Avaliar os resultados de estudos clínicos em pacientes com SM a partir da suplementação com produtos naturais. **Material e Métodos:** Realizou-se a busca por artigos publicados de 2015 a 2020 nos idiomas português e inglês, sendo utilizadas as bases de dados *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Public Medline (PubMed)*, *Web of Science*, *Scopus*, *Embase* e Biblioteca Virtual de Saúde. Os termos utilizados para a pesquisa foram: síndrome metabólica; estresse oxidativo; produtos naturais. **Resultados:** Dos 47 ensaios clínicos randomizados encontrados, oito foram incluídos. A maioria dos estudos revelou uma associação benéfica entre o consumo de produtos naturais e o controle de parâmetros relacionados à SM. Em seis dos oito artigos, a ingestão de produtos naturais apresentou efeito positivo no perfil lipídico; e em três estudos os efeitos benéficos na circunferência abdominal foi verificado. Além disso, em seis dos oito ensaios clínicos, os produtos naturais diminuíram algum marcador de estresse oxidativo. **Conclusão:** Esta revisão, portanto, fornece dados sugestivos de que a suplementação de produtos naturais à dieta seja um fator de controle e prevenção da SM. Porém, estudos maiores, mais homogêneos e com maior número de parâmetros avaliados são necessários para construção de evidências robustas sobre os efeitos desses produtos em pacientes com essa síndrome.

Palavras-chave: Produtos Biológicos; Estresse Oxidativo; Síndrome Metabólica.

ABSTRACT

Introduction: In a context of increasing prevalence of metabolic syndrome (SM), non-pharmacological interventions, such as lifestyle changes, are recommended for prevention and treatment. New alternatives for this purpose are natural products, which can protect the body against oxidative stress and improve metabolic parameters. **Objective:** To evaluate the results of clinical studies in patients with SM from supplementation with natural products. **Material and Methods:** Search for articles published from 2015 to 2020 in Portuguese and English was carried out, using the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Public Medline (PubMed), Web of Science, Scopus, Embase and Virtual Health Library databases. The terms used for the research were: metabolic syndrome; oxidative stress; natural products. **Results:** Of the 47 randomized clinical trials found, eight were included. Most studies revealed a beneficial association between the consumption of natural products and the control of parameters related to SM. In six of the eight articles, the intake of natural products had a positive effect on the lipid profile; and in three studies the beneficial effects on waist circumference were verified. In addition, in six of the eight clinical trials, natural products decreased some marker of oxidative stress. **Conclusion:** This review, therefore, provides data suggesting that supplementation of natural products to the diet is a factor in the control and prevention of SM. However, larger, more homogeneous studies with a greater number of evaluated parameters are necessary to build robust evidence on the effects of these products on patients with this syndrome.

Key-words: Biological Products; Oxidative Stress; Metabolic Syndrome.

Submetido: 22/09/2020

Aceito: 10/11/2020



INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM), descrita como “Síndrome X” em 1988,¹ constitui uma desordem emergente no mundo,² sendo caracterizada por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares, os quais têm relação com obesidade central, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia.³ Esses fatores são definidos conforme diferentes organizações; a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Programa Nacional de Educação ao Colesterol – Painele de Tratamento para Adultos III (NCEP-ATP III) e a Federação Internacional de Diabetes (IDF) formularam as três principais definições para a SM.⁴ Estratégias globais abordam o tratamento da SM concentrando-se nas mudanças de estilo de vida, incluindo dieta, atividade física e intervenções farmacológicas.⁵ Dentre as propostas dietéticas, ganham relevância aquelas com maior consumo de frutas e vegetais por serem eficientes na indução de benefícios à saúde.⁶

Há milhares de anos, produtos naturais são utilizados como formas de combater alterações do estado fisiológico do corpo,⁷ sendo as plantas ou vegetais e seus derivados os principais exemplos utilizados na área médica.⁸ Isso porque, além dos macros e micronutrientes, os vegetais também apresentam compostos químicos provenientes do seu próprio metabolismo, os quais, por sua vez, exercem diversas funções fisiológicas; como a ação contra radicais livres, protegendo, assim, o organismo contra o estresse oxidativo.⁹

Apesar do estresse oxidativo não possuir um papel totalmente esclarecido na patogênese da SM, reconhece-se a sua relevância no tema.^{10, 11} Estudos sugerem que espécies reativas de oxigênio (EROs) estejam intimamente relacionadas à resistência insulínica (RI),¹²⁻¹⁴ constituindo um evento primário e desencadeador da SM,^{12,13} ao mesmo tempo em que contribui para o surgimento de manifestações associadas a ela. São exemplos dessas alterações: HAS, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), elevado índice de massa corporal (IMC),^{10,15} aterosclerose e acidente vascular cerebral (AVC).^{4,10} Portanto, compostos com atividades antioxidantes podem reduzir o risco de alterações correlacionadas à SM.⁹

Atualmente, houve um relativo progresso no entendimento e no tratamento da SM, mas não o suficiente para que ela deixasse de ser um problema prevalente de saúde pública. Devido a sua relevância, a SM urge ser melhor compreendida e estudada para que meios eficientes de controle sejam descobertos. Infelizmente, a potencial relação entre produtos naturais e a SM segue controversa e inconclusiva. Assim, o objetivo foi reunir e sumarizar evidências sobre essa relação, analisando marcadores de estresse oxidativo e parâmetros relacionados à SM.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pesquisa na literatura

Foi realizada uma revisão sistemática de estudos originais com intervenções ou tratamentos com produtos naturais, em indivíduos com SM que foram diagnosticados conforme as definições da OMS,¹⁶ NCEP-ATP III,¹⁷ IDF,¹⁸ Grupo Europeu de Estudo da Resistência à Insulina (EGIR) e Associação Americana do Coração (AHA).^{19,20}

A busca de artigos foi realizada, em abril de 2020, nas seguintes bases eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Public Medline (PubMed)*, *Web of Science*, *Scopus*, *Embase* e Biblioteca Virtual em Saúde. Para isso, foram usados os termos: síndrome metabólica, estresse oxidativo, produtos naturais e *metabolic syndrome*, *oxidative stress*, *natural products* para os idiomas português e inglês, respectivamente.

Seleção dos artigos

Para a seleção dos artigos, realizou-se, primeiramente, a leitura dos resumos das publicações encontradas, com o objetivo de refinar a amostra por meio de critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão para análise foram: tipo de publicação, artigos em periódicos; artigos no idioma inglês e português; publicação nos últimos cinco anos; e amostra com adultos.

Já os critérios de exclusão foram: artigos de outro idioma que não o inglês e/ou português; artigos que tratavam de outras doenças; artigos de revisão; estudo com animais e/ou células; artigos que utilizaram outras populações específicas, tais como crianças/adolescentes; e estudos que não avaliaram efeitos de tratamento ou intervenção com produtos naturais.

Extração dos dados

Para descrever esta revisão sistemática, aderimos às diretrizes do PRISMA.²¹ Dois revisores realizaram pesquisas bibliográficas de forma independente (MFC e VRRS) e resolveram as discrepâncias encontradas a partir de uma discussão e consenso com um terceiro revisor (ABAL).

Os artigos selecionados foram analisados, sendo extraídos os seguintes dados: primeiro autor, ano de publicação, tamanho e idade da amostra, desenho e duração do estudo, tipo de intervenção e principais parâmetros metabólicos – incluindo glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina, índice HOMA, triglicérides (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol total (CT), pressão arterial (PA) e circunferência abdominal (CA), IMC e peso corporal. Também foram analisados

e extraídos os marcadores do estresse oxidativo, como óxido nítrico (NO), glutathiona (GSH), malondialdeído (MDA), 8-isoprastano, glutathiona peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD), capacidade antioxidante total (TAC), catalase (CAT), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), lipoproteína de baixa densidade oxidada (OxLDL), 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OHdG), EROs, hidroperóxidos lipídicos (LOOH) e produção do radical superóxido.

Foram consideradas significativas as diferenças apuradas cujos valores de p foram menores que 0,05 ($p < 0,05$). Em decorrência da heterogeneidade das características das populações e das intervenções testadas, não foi possível realizar a síntese por metanálise.

RESULTADOS

Por meio da busca eletrônica, foram obtidas 47 publicações. Dessas, após leitura dos resumos e exclusão de três artigos duplicados, 12 foram selecionadas para análise. Posteriormente, outros quatro estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, totalizando, então, oito artigos incluídos na revisão (figura 1). Todos os estudos selecionados tratavam-se de ensaios clínicos randomizados duplo-cego, publicados na língua inglesa. Quanto ao local de realização, Estados Unidos da América contribuiu com três estudos,²²⁻²⁴ Irã com dois e Bélgica,²⁵⁻²⁷ Índia e Itália com um cada.^{28,29}

Populações

O número de indivíduos estudados variou de 27 a 78 em cada estudo, totalizando 396 participantes (tabela 1). Em todos os artigos, a idade mínima para inclusão era superior a 18 anos. A idade média foi superior a 50 anos em quatro artigos,^{23,24,28,29} enquanto que em três a média de idade média foi inferior a 50 anos.^{22,25,26} O gênero foi um parâmetro informado em sete artigos;²³⁻²⁹ em quatro deles,^{23-25,27} a maioria da população do estudo era composta por indivíduos do sexo feminino. Foram usadas 4 diferentes Diretrizes para Diagnóstico de SM, sendo elas IDF, NCEP – ATP III,^{23,26,27} OMS e Associação Americana do Coração / Critérios do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue.

A duração dos estudos variou entre quatro semanas a quatro meses, quatro deles duraram 12 semanas.^{22,23,25,28} Todos os artigos detalharam a dose de produto natural utilizada, variando entre cápsulas,^{23,25-29} polpa ou pó.^{22,24} A maioria dos trabalhos apresentou grupo placebo e grupo intervenção.²²⁻²⁷

Efeitos dos produtos naturais sobre os desfechos analisados

Os artigos encontrados variaram quanto aos parâmetros metabólicos analisados nos pacientes com SM (tabela 2). A respeito da antropometria, foram observados diminuição do IMC promovida pelos produtos naturais usados em dois artigos e da CA em três estudos.^{23,29} Acerca dos dados pressóricos, dois artigos notaram que os tratamentos diminuíram a pressão sistólica.^{26,27}

Sobre o perfil lipídico, os níveis de TG

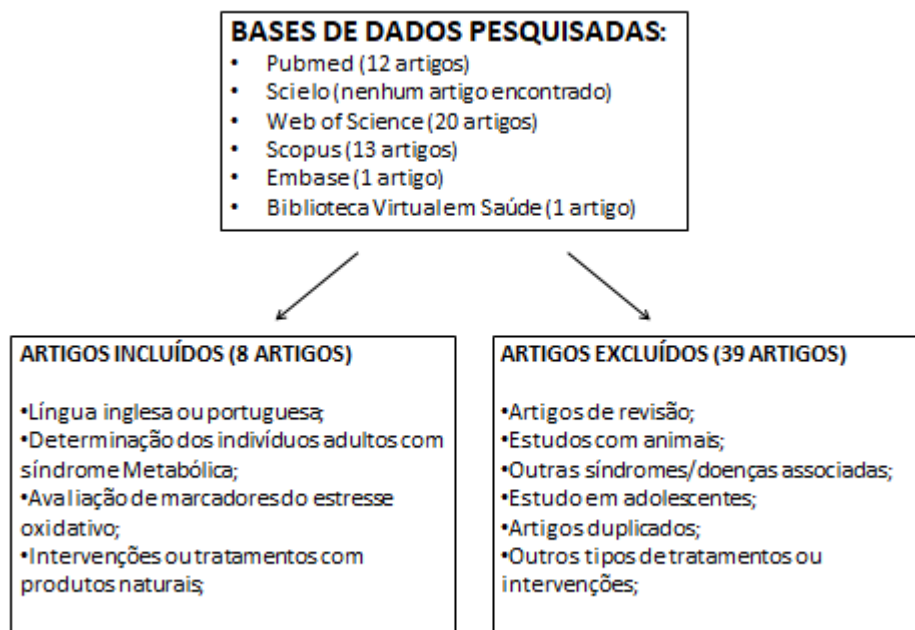


Figura 1: Esquema de busca eletrônica e inclusão de artigo.

Tabela 1: Artigos incluídos na revisão de acordo com autor, ano de publicação, características das populações e das intervenções.

Autor/ano	Participantes Homens/ mulheres	Média de idade (anos)	Diretriz usada no estudo	Tratamento e Dose	Duração
Usharani et al ²⁸	14/4 (Placebo)	56,89 (Placebo)	IDF	Cápsulas de <i>Phyllanthus emblica</i> 250 mg ou <i>Phyllanthus emblica</i> 500 mg	12 semanas
	14/6 (250 mg)	57,45 (250 mg)			
	15/6 (500mg)	57,24 (500mg)			
Kim et al ²²	18 (Placebo)	42,0 (Placebo)	IDF	Polpa de açaí 650 mL/ dia	12 semanas
	19 (Intervenção)	46,6 (Intervenção)			
Fernandez et al ²³	37 (11/ 26)	52,4	NCEP-ATPIII	Extraído da raiz de <i>Astragalus membranaceus</i> (TA-65) em cápsulas 16 mg/dia.	12 semanas
	20 (Placebo)				
Rezazadeh et al ²⁵	17 (Intervenção)		Critérios internacionais	Suplemento de extrato de folhas de alcachofra hidro-alcoólica em cápsulas 1800 mg / dia	12 semanas
	(8/25) (Placebo)	39,1(Placebo)			
Hermans et al ³⁰	11/24 (Intervenção)		NCEP-ATPIII	Suplemento alimentar de RYR e extrato de azeitona -1 capsula/ dia - 10,82 ± 0,84 mg de monacolina K e extrato de azeitona 9,32 ± 0,54	8 semanas
	11/13(Placebo)	Maiores de 18 anos			
Nair et al ²⁴	9/17 (Intervenção)		OMS	<i>Blueberry</i> em pó 45g/dia	6 semanas
	2/10 (Placebo)	55 (Placebo)			
	7/8 (Intervenção)	59 (Intervenção)			

Asgary et al ²⁶	9/8 (Placebo)	48.13 (Placebo)	NCEP-ATPIII	<i>Hibiscus sabdarriffa L</i> - cápsula 500 mg/dia	4 semanas
		47.66 (Intervenção)			
Patti et al ²⁹	45/33	62+/- 9	Associação Americana do Coração	2 cápsulas/ dia (160 mg de <i>Curcuma longa</i> , 102 g de Silimarina, 24 mg de Guggul, 14 mg de Ácido Clorogênico e 2,5 mg de Inulina)	4 meses

NCEP-ATPIII - Programa Nacional de Educação ao Colesterol - Painel de Tratamento para Adultos III; OMS - Organização Mundial de Saúde; IDF - Federação Internacional de Diabetes; RYR - arroz vermelho fermentado.

Tabela 2: Artigos incluídos na revisão de acordo com autor, ano de publicação, diferenças avaliadas, resultados e conclusões principais.

Autor/ano	Efeito do tratamento sobre parâmetros da SM	Efeito do tratamento sobre parâmetros do estresse oxidativo	Conclusões principais
Usharani et al ²⁸	Tratamentos (250 mg e 500mg) aumentaram os níveis de HDL e diminuíram os níveis TG, CT, LDL-C.	Tratamentos (250mg e 500mg) aumentaram significativamente NO e GSH e diminuíram MDA.	O tratamento com 250mg e 500mg de extrato aquoso de <i>Phyllanthus emblica</i> mostrou significativa melhora nos biomarcadores de estresse oxidativo e no perfil lipídico de pacientes com SM.
Kim et al ²²	Tratamento não alterou perfil glicêmico e lipídico (glicose sérica, insulina, HOMA e HbA1c, CT e TG), também não modificou a CA e IMC.	Tratamento reduziu significativamente níveis urinários de 8-isoprostano.	O tratamento com açaí reduziu um biomarcador de estresse oxidativo, porém não afetou os marcadores plasmáticos do metabolismo de lipídios e glicose.
Fernandez et al ²³	O tratamento reduziu IMC, CA e razão LDL/HDL e aumentou do HDL. Entretanto, não alterou PA, TG, glicose sérica, HbA1c e insulina.	O tratamento não alterou os níveis de GPx, SOD, CAT, TAC, TBARS e 8-isoprostanos. Porém a razão entre TAC/8-isoprostanos foi diminuída significativamente.	O tratamento com TA-65 exerceu efeitos positivos em pacientes com SM, diminuindo IMC, circunferência da cintura, razão do LDL/HDL. Também melhorou a capacidade antioxidante total versus marcadores oxidativos.

Rezazadeh et al ²⁵	O tratamento reduziu significativamente os níveis TG. Os demais não sofreram alterações significativas (HDL, glicose em jejum, CA, PAD e PAS).	O tratamento diminuiu significativamente os níveis do oxLDL. Os níveis de TAC, MDA, GPx e SOD não apresentaram mudanças significativas.	O tratamento com extrato de folha de alcachofra diminuiu os níveis de TG e oxLDL em pacientes com SM.
Hermans et al ²⁷	O tratamento reduziu os níveis de LDL, CT, TG, PAS, CA. Já HbA1c, HDL, peso corporal e PAD não sofreram alterações.	O tratamento reduziu os níveis de OxLDL significativamente. Não houve diferença nos níveis de plasmáticos de MDA e índice urinário de 8-OHdG.	O tratamento com suplemento alimentar de arroz vermelho fermentado e extrato de azeitona demonstrou efeitos antioxidantes e melhora no perfil lipídico e PA.
Nair et al ²⁴	O tratamento não alterou os níveis de glicose, insulina, TG, colesterol, LDL, HDL e PAD e PAS.	O tratamento diminuiu significativamente os níveis de EROs e radical superóxido no sangue total	A suplementação com blueberry atenuou o estresse oxidativo, porém não alterou a PA, o perfil lipídico e glicêmico de pacientes com SM.
Asgary et al ²⁶	O tratamento reduziu significativamente TG e a PAS. Não foram observadas alterações nos parâmetros: IMC, HDL, glicose em jejum, insulina, CT, LDL, PAD.	O tratamento não alterou significativamente os níveis de MDA.	O tratamento com <i>Hibiscus sabdariffa L</i> não apresentou efeito significativo em marcadores do estresse oxidativo. As alterações ocorreram apenas nos níveis de TG e PAS.
Patti et al ²⁶	O tratamento reduziu significativamente o IMC, peso corporal, CA, CT e glicose em jejum. HbA1c, TG e LDL não apresentaram alteração.	Os níveis de GSH e LOOH não sofreram alteração pelo tratamento.	O tratamento com suplemento natural contendo <i>Curcum longa</i> , Silimarina, Guggul, Ácido Clorogênico e Inulina em pacientes com SM apresentou vários efeitos benéficos no perfil lipídico, glicêmico e medidas antropométricas.

SM: síndrome metabólica; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TG: triglicérides; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; CA: circunferência abdominal; HbA1c: hemoglobina glicada; IMC: índice de massa corporal; HOMA: *Homeostatic model assessment*; NO: óxido nítrico; GSH: glutathione; MDA; malondialdeído; GPx: glutathione peroxidase; SOD: superóxido dismutase; CAT: catalase; TAC; capacidade antioxidantes total, TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; TA-65: Extraído da raiz de *Astragalus membranaceus*, OxLDL: lipoproteína de baixa densidade oxidada; 8-OHdG: 8 hidróxi-2 deoxiguanosina, EROs: espécies reativas do oxigênio; LOOH:

apresentaram redução pela intervenção em quatro estudos.²⁵⁻²⁸ Em três, houve diminuição dos níveis de CT;²⁷⁻²⁹ e, em dois, foram observadas redução do LDL.^{27,28} Foi relatado aumento do HDL em dois artigos.^{23,28} Apenas

o estudo de Patti et al²⁹, os autores observaram melhora no metabolismo da glicose, com redução da glicose em jejum, após a intervenção.

Entretanto, houve tratamentos que não

alteraram alguns parâmetros metabólicos. Dois artigos não observaram alteração no IMC e em três não houve a mudança na CA.²²⁻²⁷ Sobre os níveis pressóricos, as intervenções usadas em três artigos não promoveram alteração da pressão sistólica,²³⁻²⁵ enquanto a pressão diastólica foi considerada estatisticamente igual ao grupo placebo em cinco estudos.²³⁻²⁷

Com relação ao perfil lipídico, os tratamentos utilizados por quatro artigos,^{22-24,29} não alteraram os níveis de TG e o mesmo resultado foi observado para os níveis de CT em três estudos.^{22,24,26} Enfim, acerca do metabolismo da glicose, não foi observada alteração nos níveis de glicose sérica em cinco artigos.²²⁻²⁶

Além disso, a suplementação de produtos naturais em pacientes com SM alterou alguns biomarcadores de estresse oxidativo. Um estudo verificou um aumento significativo de NO e de GSH, junto a uma diminuição MDA após o tratamento.²⁸ Kim et al²² demonstraram que os níveis urinários de 8-isoprostano sofreram redução pelo produto natural oferecido. A intervenção utilizada pelo trabalho de Fernandez et al²³ diminuiu a razão entre TAC/8-isoprostanos. A diminuição dos níveis de EROs e radical superóxido no sangue total foi observada pelo tratamento com o *blueberry*.²⁴

Porém, outros parâmetros usados para avaliar o nível de estresse oxidativo não foram alterados por alguns tratamentos. Dois estudos não verificaram alterações nos níveis de GPx,^{23,25} SOD e TAC promovidas pelas intervenções utilizadas. Além disso, a suplementação usada por Fernandez et al²³ não promoveu mudanças nos níveis de TBARS, catalase e 8-isoprostanos. Três estudos não verificaram alteração nos níveis de MDA plasmático no grupo tratado comparado ao grupo placebo.^{24,25,27} O produto natural utilizado por Hermans et al²⁷ também não alterou o índice urinário de 8-OHdG. E o estudo de Patti et al²⁹ não observou alteração em nos níveis de GSH e LOOH em relação a antes e depois do tratamento usado.

DISCUSSÃO

Esta é uma revisão sistemática que avaliou a ação de produtos naturais em pacientes com SM. Após uma extensa estratégia de busca, a inclusão de apenas oito estudos expressou a escassez da literatura quando se trata de avaliar o tratamento de pacientes com SM a partir de uma suplementação natural. Além da limitação quantitativa, notou-se a heterogeneidade dos estudos e o uso de diferentes critérios diagnósticos para a SM. A maioria comparou grupos com amostras pequenas, menor que 30 participantes. Ademais, as diferentes características dos participantes (por exemplo, sexo, região geográfica, origem genética e hábitos alimentares), maneiras de suplementação do produto natural, dose e tempo de duração do tratamento, podem contribuir para a diversidade dos resultados encontrados. Especificamente em relação à duração,

para análise de intervenções alimentares em ensaios clínicos randomizados, percebe-se que os estudos não foram de longo prazo; em sua maioria, duraram menos de três meses, o que possivelmente é um período curto para que se verifique efeitos em alguns parâmetros, como CA e PA.

Os produtos naturais usados nos estudos de Usharani et al²⁸, Hermans et al²⁷ e Patti et al²⁹ apresentaram inúmeros efeitos benéficos sobre parâmetros metabólicos em pacientes com SM. O trabalho Usharani et al²⁸ realizado com extrato aquoso de *Phyllanthus emblica*, apresentou reduções significativas no CT, LDL, TG e HDL, sendo a dose de 500 mg significativamente mais efetiva do que a de 250 mg, ambas duas vezes ao dia. Corroborando com os dados encontrados nesse trabalho, Balusamy et al³¹ relataram que o extrato de frutos de *Phyllanthus emblica*, 500 mg, melhorou significativamente o perfil lipídico em pacientes dislipidêmicos. Usharani et al³² relataram em 2013, uma potente ação hipolipidêmica do extrato de *Phyllanthus emblica* (250 mg e 500 mg) em pacientes portadores de DM2.

Em relação ao suplemento alimentar com arroz vermelho fermentado (RYR) e extrato de azeitona, Hermans et al²⁷ verificou vários efeitos positivos sobre parâmetros metabólicos em pacientes com SM. Em consonância, Verhoeven et al³³ relataram os benefícios sobre o perfil lipídico e PA desse extrato, em indivíduos com SM. Um estudo observacional com 642 pacientes hipercolesterolêmicos, por sua vez, demonstrou queda significativa nos níveis de CT e LDL com uso de RYR e extrato de azeitona.³⁴

Patti et al²⁹ estudaram o efeito de um suplemento natural denominado Kepar, composto por *Curcuma longa*, Guggul, Ácido Clorogênico, Inulina e Silimarina, em 78 pacientes portadores de SM e demonstraram reduções significativas no perfil lipídico, glicêmico e nas medidas antropométricas. São escassos na literatura trabalhos com o Kepar, porém seus compostos isolados possuem significativa relevância. Os efeitos benéficos da *Curcuma Longa* em inúmeras doenças é conhecido, o estudo de Cícero e Colleti,³⁵ por exemplo, demonstrou a ação desse produto natural em componentes da SM, atuando sobre a resistência à insulina, HAS, obesidade e perfil lipídico. Já os trabalhos utilizando o Guggul (*Commiphora mukul*) verificaram sua ação hipolipidêmica, hipoglicemiante e hipotensora.^{36,37} E estudos com o ácido Clorogênico demonstraram bons resultados sobre a intolerância à insulina, melhora no status lipídico e medidas antropométricas.³⁸⁻⁴⁰

Vários efeitos benéficos sobre marcadores de estresse oxidativo em pacientes com SM foram verificados nos estudos de Usharani et al²⁸ e Nair et al²⁴. Os achados de Usharani et al²⁸ foram corroborados pelo estudo realizado em 201 em portadores de DM2, que também verificou efeitos positivos no balanço redox pelo uso *P. emblica*.³² Porém o estudo de Upadya et al⁴¹,

em pacientes dislipidêmicos, não verificou alterações no status antioxidante e em marcadores do estresse oxidativo a partir do uso de tal extrato, apesar de apresentar efeitos hipoglicemiantes e antiaterogênicos significativos.

Nair et al²⁴ usando o *blueberry*, verificaram redução significativa nos níveis de ROS e radical superóxido de pacientes com SM. Ensaios clínicos com esse fruto corroboram com esses achados. Del Bo et al⁴² verificaram, em indivíduos saudáveis, que o *blueberry* está diretamente relacionado à absorção de compostos bioativos que agem ativando indiretamente mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo. E Riso et al⁴³ observaram, em pacientes com um fator de risco cardiovascular, uma relevante diminuição dos danos causados em DNA devido ao estresse oxidativo.

No entanto, tiveram alguns produtos cujas alterações promovidas no metabolismo foram em menor relevância, como os utilizados nos estudos de Kim et al²², Rezazadeh et al²⁵ e Asgary et al²⁶. Em relação ao trabalho de Kim et al²², usando o açaí, o tratamento por um período de 12 semanas pode ter sido uma limitação e/ou a dose usada. Aranha et al. conduziram um estudo, por 90 dias, com uma dieta hipocolesterolêmica e açaí, e também não encontraram modificações relevantes no perfil lipídico e glicêmico.⁴⁴ Corroborando com Kim et al²², verificaram redução nos níveis de 8-isoprostanos. Em 2018, Pala et al⁴⁵ estudaram o consumo de polpa de açaí, em 40 mulheres saudáveis, e não observaram alteração dos parâmetros antropométricos, PA, perfil glicêmico e lipídico promovido pelo tratamento. Porém, esse estudo também verificou efeitos benéficos do açaí em marcadores do balanço redox do organismo.⁴⁵

Rezazadeh et al²⁵, usando extrato de folhas de alcachofra, observaram redução apenas nos níveis de TG e de LDL-ox. Porém Rondanelli et al^{46,49}, em 2013 e em 2019, verificaram alterações significativas no metabolismo lipídico em pacientes com sobrepeso e hipercolesterolemia e com hipercolesterolemia leve, respectivamente. Essas divergências entre os estudos podem ser explicadas pela diferença de dosagem e tempo de duração dos tratamentos.

O produto natural *Hibiscus sabdariffa L.* no estudo desenvolvido por Asgary et al. promoveu poucas alterações no metabolismo dos pacientes com SM. Os autores sugerem que estudos com doses, duração do tratamento e maior número de participantes devem ser realizados.²⁶ Outros estudos com chá de hibisco verificaram efeitos positivos na redução da PA e melhora do perfil lipídico em indivíduos saudáveis e efeitos benéficos em marcadores de estresse oxidativo em jogadores de futebol.^{48,49}

Além disso, revisões sistemáticas sobre intervenções de produtos naturais específicos em pacientes com SM têm evidenciado efeito benéfico em relação a alguns parâmetros metabólicos. Uma metanálise, com 396 participantes, mostrou efeito

positivo do consumo de frutas e vegetais na PA diastólica em pacientes com a SM.⁵⁰ Outro estudo para verificar a relação dose resposta entre consumo de frutas e vegetais e alterações de parâmetros na SM foi desenvolvido. Eles verificaram que o aumento do consumo de 100g/dia de frutas está associado a 3% menos chances de desenvolver SM. Porém, não encontraram associação entre a SM e o consumo de vegetais.⁵¹

Mecanismos podem ser sugeridos para explicar os efeitos benéficos do consumo de produtos naturais sobre a SM. Esses produtos possuem efeitos favoráveis no resultado da saúde por conter abundantes nutrientes e antioxidantes – como vitaminas C e E, Mg, K, ácido fólico e fitoquímicos. Sabe-se que uma maior ingestão de antioxidantes pode modular o estresse oxidativo do organismo a partir da redução dos níveis de espécies reativas de oxigênio em modelos humanos e animais.⁵² Os fitoquímicos também podem ter um papel importante na prevenção da resistência à insulina, aumentando a produção de insulina pelo corpo, o que tem uma função crítica na prevenção da SM.⁵³ Já as fibras, abundantes em produtos naturais, também estão relacionadas a um melhor controle da SM.⁵⁴ Além disso, tem-se que os efeitos dos produtos naturais contra a SM podem ser mediados por meio de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa e fator de necrose tumoral (TNF- α). Estudos revelam que o maior consumo de frutas está associado a um menor nível plasmático de proteína C reativa.^{55,56}

Após toda a análise feita, cabe ressaltar que a presente revisão sistemática apresentou algumas limitações, como uma provável não identificação de todas as publicações – apesar da tentativa de minimizar essa possibilidade por repetição da busca nas bases de dados e nas referências dos artigos selecionados. Outra limitação é a qualidade dos estudos, pois alguns não reportaram dados básicos como gênero, idade mínima e máxima dos pacientes e variáveis socioeconômicas. Como pontos fortes, destacam-se a abordagem sistemática, a ampla busca em relevantes bases de dados, a ausência de restrição de busca por publicações apenas em inglês e a avaliação dos efeitos de cada intervenção de dieta independentemente dos seus resultados.

Entretanto, a fim de formular evidências robustas, tendo em vista a importância do tema no contexto atual de saúde, são necessárias pesquisas adicionais envolvendo grandes ensaios que comparem a ação de determinado produto natural em participantes com características semelhantes, submetidos a uma mesma duração do tratamento e seguindo uma mesma dieta controle. Além disso, investigações adicionais também devem tentar analisar vários fatores metabólicos e parâmetros de estresse oxidativo. Assim, a partir de mais estudos, poderá ser fundamentado o fato de suplementação com produtos naturais ser fortemente benéfica na resolução ou diminuição do risco de se desenvolver SM. E o melhor é que se trata de uma

alternativa fácil de ser implementada no cotidiano.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstra que intervenções dietéticas utilizando produtos naturais podem ser eficazes em melhorar parâmetros metabólicos e marcadores do estresse oxidativo em pacientes com SM. Tendo em vista a relevância dessa síndrome, esforços urgentes devem ser tomados para seu controle; uma vez que a sua prevalência é crescente na população geral, além de ser caracterizada por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares, os quais permanecem como as principais causas de morte mundial. Assim, caso seja de fato comprovada a eficácia dos produtos naturais, programas de atenção à saúde poderão ser adaptados com melhores resultados em termos de prevenção primária e secundária. A melhora do balanço redox do organismo a partir de suplementações naturais surge, portanto, como uma possível alternativa simples e eficaz de controle da SM, merecendo ser foco de estudos fundamentados.

FINANCIAMENTO

O presente estudo teve fontes de financiamento por bolsas de estudo BIC/UFJF e Treinamento Profissional Acadêmico/UFJF.

CONFLITO DE INTERESSES

Declaro não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12):1595-607.
2. Caranti DA, Lazzer S, Dâmaso AR, Agosti F, Zennaro R, De Mello et al. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in Brazilian and Italian obese adolescents: a comparison study. *International Journal of Clinical Practice*. 2008; 62(10):1526-32.
3. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018; 36(1):14-20.
4. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome: report. *Current Hypertension Reports*. 2018; 20(2):1.
5. Deen D. Metabolic syndrome: time for action. *American Family Physician*. 2004; 69(12):2875.
6. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*. 2017; 46(3).
7. Veiga Junior VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? *Química Nova*. 2005; 28(3):519-28.
8. Firmo WdCA, de Menezes VdJM, de Castro Passos CE, Dias CN, Alves LPL, Dias ICL et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. *Cadernos de pesquisa*. 2012.
9. Oliveira RS, Lucas CP, Antonucci G, da Silva FC. Compostos bioativos naturais: agentes promissores na redução do estresse oxidativo e processos inflamatórios. *South American Journal of Basic Education, Technical and Technological*. 2018; 5(2).
10. Ferreira ALA, Correa CR, Freire CMM, Moreira PL, Berchieri-Ronchi CB, Reis RAS et al. Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese. *Rev Bras Clin Med*. 2011; 9(1):54-61.
11. Gottlieb MG, Cruz IBMD, Schwanke CHA, Bodanese LC. Oxidative stress as an emergent cardiometabolic risk factor. *Scientia Medica*. 2010; 20(3):243-9.
12. Urakawa CH, Katsuki CA, Sumida CY, Gabazza CE, Murashima CS, Morioka CK et al. Oxidative Stress Is Associated with Adiposity and Insulin Resistance in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(10):4673-6.
13. Schenk S, Saberi M, Olefsky J. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *Journal Of Clinical Investigation*. 2008; 118(9):2992-3002.
14. Teles YCF, Monteiro RP, da Silva Oliveira M, Ribeiro-Filho J. O papel do estresse oxidativo na síndrome metabólica. *J Health Sci Inst*. 2015; 33(1):89-93.
15. Keaney FJ, Larson GM, Vasan SR, Wilson WFP, Lipinska MI, Corey AD et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the framingham study, arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. *Journal of the American Heart Association*. 2003; 23(3):434-9.
16. Alberti KGMM, 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*. 1998; 15(7):539-53.
17. National Library of Medicine. 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) final report. *Circulation*. 2002; 106(25):3143.

18. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Ožirenie i Metabolizm*. 2005; 2(3):47-9.
19. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1999; 16(5):442-3.
20. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109(3):433.
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*. 2009; 151(4):W65.
22. Kim H, Simbo SY, Fang C, McAlister L, Roque A, Banerjee N et al. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) beverage consumption improves biomarkers for inflammation but not glucose- or lipid-metabolism in individuals with metabolic syndrome in a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Food Funct*. 2018; 9(6):3097-103.
23. Fernandez ML, Thomas MS, Lemos BS, DiMarco DM, Missimer A, Melough M et al. TA-65, A Telomerase Activator improves Cardiovascular Markers in Patients with Metabolic Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2018; 24(17):1905-11.
24. Nair AR, Mariappan N, Stull AJ, Francis J. Blueberry supplementation attenuates oxidative stress within monocytes and modulates immune cell levels in adults with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food Funct*. 2017; 8(11):4118-28.
25. Rezazadeh K, Aliashrafi S, Asghari-Jafarabadi M, Ebrahimi-Mameghani M. Antioxidant response to artichoke leaf extract supplementation in metabolic syndrome: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2018; 37(3):790-6.
26. Asgary S, Soltani R, Zolghadr M, Keshvari M, Sarrafzadegan N. Evaluation of the effects of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) on oxidative stress and serum levels of lipids, insulin and hs-CRP in adult patients with metabolic syndrome: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Complement Integr Med*. 2016; 13(2):175-80.
27. Hermans N, Van der Auwera A, Breyneart A, Verlaet A, Bruyne T, Van Gaal L et al. A red yeast rice-olive extract supplement reduces biomarkers of oxidative stress, OxLDL and Lp-PLA. *Trials*. 2017; 18(1):302.
28. Usharani P, Merugu PL, Nutalapati C. Evaluation of the effects of a standardized aqueous extract of *Phyllanthus emblica* fruits on endothelial dysfunction, oxidative stress, systemic inflammation and lipid profile in subjects with metabolic syndrome: a randomised, double blind, placebo controlled clinical study. *BMC Complement Altern Med*. 2019; 19(1):97.
29. Patti AM, Al-Rasadi K, Katsiki N, Banerjee Y, Nikolic D, Vanella L et al. Effect of a natural supplement containing curcuma longa, guggul, and chlorogenic acid in patients with metabolic syndrome. *Angiology*. 2015; 66(9):856-61.
30. Curtis PJ, Van der Velpen V, Berends L, Jennings A, Feelisch M, Umpleby AM, et al. Blueberries improve biomarkers of cardiometabolic function in participants with metabolic syndrome: results from a 6 month, double-blind, randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019; 109(6):1535-45.
31. Balusamy SR, Veerappan K, Ranjan A, Kim YJ, Chellappan DK, Dua K et al. *Phyllanthus emblica* fruit extract attenuates lipid metabolism in 3T3-L1 adipocytes via activating apoptosis mediated cell death. *Phytomedicine*. 2020; 66:153129.
32. Usharani P, Fatima N, Muralidhar N. Effects of *Phyllanthus emblica* extract on endothelial dysfunction and biomarkers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, controlled study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013; 6:275-84.
33. Verhoeven V, Van der Auwera A, Van Gaal L, Remmen R, Apers S, Stalpaert M et al. Can red yeast rice and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome?: a double blind, placebo controlled randomized trial. (Report). *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2015; 15(1).
34. Tshongo Muhindo C, Ahn SA, Rousseau MF, Dierckx-sens Y, Hermans MP. Efficacy and safety of a combination of red yeast rice and olive extract in hypercholesterolemic patients with and without statin-associated myalgia. *Complementary Therapies in Medicine*. 2017; 35:140-4.
35. Cicero AFG, Colletti A. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine*. 2016; 23(11):1134-44.
36. Shah R, Gulati V, Palombo EA. Pharmacological properties of guggulsterones, the major active components of gum guggul. *Phytotherapy Research*. 2012; 26(11):1594-605.
37. Shokoohi R, Kianbakht S, Faramarzi M, Rahmanian M, Nabati, F, Mehrzadi S et al. Effects of an herbal combination on glycemic control and lipid profile in diabetic women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. 2017; 22(4):798-804.
38. Zuñiga LY, Aceves-de La Mora MCA-d, González-Ortiz

- M, Ramos-Núñez JL, Martínez-Abundis E. Effect of chlorogenic acid administration on glycemic control, insulin secretion, and insulin sensitivity in patients with impaired glucose tolerance. *Journal of Medicinal Food*. 2018; 21(5):469-73.
39. Watanabe T, Kobayashi S, Yamaguchi T, Hibi M, Fukuhara, I Osaki N. Coffee abundant in chlorogenic acids reduces abdominal fat in overweight adults: A randomized, double-blind, controlled trial. *Nutrients*. 2019; 11(7).
40. Ward NC, Hodgson JM, Woodman RJ, Zimmermann D, Poquet L, Leveques A et al. Acute effects of chlorogenic acids on endothelial function and blood pressure in healthy men and women. *Food & Function*. 2016; 7(5):2197-203.
41. Upadya H, Prabhu S, Prasad A, Subramanian D, Gupta S, Goel A. A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter clinical trial to assess the efficacy and safety of *Emblica officinalis* extract in patients with dyslipidemia. *BMC Complement Altern Med*. 2019; 19(1):27.
42. Del Bó C, Riso P, Campolo J, Møller P, Loft S, Klimis-Zacas D et al. A single portion of blueberry (*Vaccinium corymbosum* L) improves protection against DNA damage but not vascular function in healthy male volunteers. *Nutr Res*. 2013; 33(3):220-7.
43. Riso P, Klimis-Zacas D, Del Bo' C, Martini D, Campolo J, Vendrame S et al. Effect of a wild blueberry (*Vaccinium angustifolium*) drink intervention on markers of oxidative stress, inflammation and endothelial function in humans with cardiovascular risk factors. *Eur J Nutr*. 2013; 52(3):949-61.
44. Aranha LN, Silva MG, Uehara SK, Luiz RR, Nogueira Neto JF, Rosa G et al. Effects of a hypoenergetic diet associated with açai (*Euterpe oleracea* Mart.) pulp consumption on antioxidant status, oxidative stress and inflammatory biomarkers in overweight, dyslipidemic individuals. *Clin Nutr*. 2020; 39(5):1464-9.
45. Pala D, Barbosa PO, Silva CT, de Souza MO, Freitas FR, Volp ACP et al. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) dietary intake affects plasma lipids, apolipoproteins, cholesteryl ester transfer to high-density lipoprotein and redox metabolism: a prospective study in women. *Clin Nutr*. 2018; 37(2):618-23.
46. Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, Faliva MA, Sala P, Perna S et al. Beneficial effects of artichoke leaf extract supplementation on increasing HDL-cholesterol in subjects with primary mild hypercholesterolaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2013; 64(1):7-15.
47. Rondanelli M, Castellazzi AM, Riva A, Allegrini P, Faliva MA, Peroni G et al. Natural killer response and lipo-metabolic profile in adults with low hdl-cholesterol and mild hypercholesterolemia: beneficial effects of artichoke leaf extract supplementation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019:2069701.
48. Kafeshani M, Entezari MH, Karimian J, Pourmasoumi M, Maracy MR, Amini MR et al. A comparative study of the effect of green tea and sour tea on blood pressure and lipid profile in healthy adult men. *ARYA Atheroscler*. 2017; 13(3):109-16.
49. Hadi A, Pourmasoumi M, Kafeshani M, Karimian J, Maracy MR, Entezari MH. The Effect of green tea and sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) supplementation on oxidative stress and muscle damage in athletes. *J Diet Suppl*. 2017; 14(3):346-57.
50. Shin JY, Kim JY, Kang HT, Han KH, Shim JY. Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2015; 66(4):416-25.
51. Lee M, Lim M, Kim J. Fruit and vegetable consumption and the metabolic syndrome: a systematic review and dose – response meta – analysis. 2019; 122(7):723-33.
52. Khalil A, Gaudreau P, Cherki M, Wagner R, Tessier DM, Fulop T et al. Antioxidant: rich food intakes and their association with blood total antioxidant status and vitamin C and E levels in community: dwelling seniors from the Quebec longitudinal study NuAge. *Experimental Gerontology*. 2011; 46(6):475-81.
53. Jayaprakasam B, Vareed SK, Olson LK, Nair MG. Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005; 53(1):28.
54. Jia-Ping C, Guo-Chong C, Wang X-P, Qin L, Bai Y. Dietary fiber and metabolic syndrome: a meta-analysis and review of related mechanisms. *Nutrients*. 2018; 10(1):24.
55. Watzl B, Kulling SE, Möseneder J, Barth SW, Bub A. 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *American journal of clinical nutrition*. 2005; 82(5):1052-8.
56. Mahoney SE, Loprinzi PD. Influence of flavonoid-rich fruit and vegetable intake on diabetic retinopathy and diabetes: related biomarkers. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2014; 28(6):767-71.