

Evidências do uso de frutas no tratamento complementar da Ansiedade e do Diabetes
Evidence of the use of fruits in the complementary treatment of Anxiety and Diabetes
Evidencia del uso de frutas en el tratamiento complementario de Ansiedad y Diabetes

Recebido: 08/08/2020 | Revisado: 16/08/2020 | Aceito: 19/08/2020 | Publicado: 26/08/2020

Joana Talita Galdino Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0382-6513>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: joanatalita5@gmail.com

Sandra Machado Lira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9711-2919>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: sandra_liram@yahoo.com.br

Marcelo Oliveira Holanda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-1123>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: marceloh.nutri@gmail.com

Chayane Gomes Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6212-6691>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: chayane.gomes@uece.br

Carla Láine Silva Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0694-6281>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: Carla_lainne@hotmail.com

Lia Corrêa Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4951-6916>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: liacc.nutri@hotmail.com

Glauber Batista Moreira Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2490-0313>

Universidade Federal do Ceará, Brasil

E-mail: glauverbms@gmail.com

Juliana Barbosa Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9290-6878>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: dantas.julianabarbosa@gmail.com

Renata Jataí Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6983-9299>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: renata.jatai.s@gmail.com

Ana Paula Dionísio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-6383>

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, Sede Agroindústria Tropical, Brasil

E-mail: ana.dionisio@embrapa.br

Maria Izabel Florindo Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-8663>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: florinfg@uol.com.br

Resumo

Doenças crônicas não transmissíveis como Diabetes *Mellitus* e Ansiedade são consideradas doenças emergentes por estarem cada vez mais prevalentes na população. Em contrapartida, junto com o aumento dos índices de prevalência dessas doenças, tem-se, a constante busca por terapias alternativas de baixo custo e reduzidos efeitos adversos, para o tratamento destas comorbidades. Muitas destas pesquisas terapêuticas têm investigado o uso de frutos de muitas plantas, devido às características funcionais vinculadas a eles. Alimentos ou ingredientes com potencial funcional designam impacto positivo na saúde, no desempenho físico ou no estado mental agregado ao seu valor nutritivo, visto que esses ingredientes apresentam compostos bioativos provenientes de vitaminas, pigmentos e metabólitos, que atuam no funcionamento metabólico. O Brasil é um país com vasta diversidade de frutos considerados funcionais, isso promove uma ampliação do interesse por novas prospecções a respeito do uso potencial desses frutos no tratamento de diversas doenças. Diante disto, o objetivo dessa revisão narrativa é elencar frutas que apresentam efeitos hipoglicemiantes e ansiolíticos.

Palavras-chave: Fitoterapia; Alimento funcional; Frutas; Ansiedade; Diabetes mellitus.

Abstract

Chronic non-communicable diseases such as Diabetes Mellitus and Anxiety are considered to be emerging diseases as they are increasingly prevalent in the population. On the other hand, together with the increase in the prevalence rates of these diseases, there is a constant search for low-cost alternative therapies and reduced adverse effects for the treatment of these comorbidities. Many of these therapeutic researches have investigated the use of fruits from many plants, due to the functional characteristics linked to them. Foods or ingredients with functional potential designate a positive impact on health, physical performance or mental state added to their nutritional value, since these ingredients contain bioactive compounds from vitamins, pigments and metabolites, which act on metabolic functioning. Brazil is a country with a vast diversity of fruits considered to be functional, this promotes an increased interest in new prospects regarding the potential use of these fruits in the treatment of various diseases. In view of this, the aim of this narrative review is to list fruits that have hypoglycemic and anxiolytic effects.

Keywords: Phytotherapy; Functional food; Fruit; Anxiety; Diabetes mellitus.

Resumen

Las enfermedades crónicas no transmisibles como la Diabetes Mellitus y la Ansiedad se consideran enfermedades emergentes ya que son cada vez más prevalentes en la población. Por otro lado, junto al aumento de las tasas de prevalencia de estas enfermedades, existe una búsqueda constante de terapias alternativas de bajo costo y reducción de efectos adversos para el tratamiento de estas comorbilidades. Muchas de estas investigaciones terapéuticas han investigado el uso de frutos de muchas plantas, debido a las características funcionales ligadas a ellas. Los alimentos o ingredientes con potencial funcional designan un impacto positivo en la salud, el rendimiento físico o el estado mental sumado a su valor nutricional, ya que estos ingredientes contienen compuestos bioactivos provenientes de vitaminas, pigmentos y metabolitos, que actúan sobre el funcionamiento metabólico. Brasil es un país con una gran diversidad de frutas consideradas funcionales, lo que promueve un mayor interés en nuevas perspectivas en cuanto al uso potencial de estas frutas en el tratamiento de diversas enfermedades. En vista de esto, el objetivo de esta revisión narrativa es enumerar frutas que tienen efectos hipoglucémicos y ansiolíticos.

Palabras clave: Fitoterapia; Alimentos funcionales; Fruta; Ansiedad; Diabetes mellitus.

1. Introdução

Diante da rica biodiversidade presente no Brasil, a pesquisa por novas frutas tem aumentado em virtude do sabor e aroma e, também pela possibilidade do seu uso na prevenção e no tratamento de doenças crônicas. Logo, faz-se necessário maior investigação das frutas que ainda são pouco explorados e caracterizados (Negri; Berni; Brazaca, 2016).

O consumo regular de alimentos funcionais pode estar associado à prevenção de doenças, como diabetes, dislipidemia, ansiedade entre outras, pois esses ingredientes apresentam compostos bioativos provenientes de vitaminas, pigmentos e metabólitos, como os flavonoides, que ajudam na ação anti-inflamatória, antioxidante, anti-hipercolesterolêmica e com alta sensibilidade à insulina (Alkhatib et al., 2017).

Vale destacar que a designação de “alimento funcional” teve origem no Japão, na década de 1980, e designa o alimento ou ingrediente que tem impacto positivo na saúde individual, desempenho físico ou estado mental agregado ao seu valor nutritivo (Hardy, 2000).

Diante dos altos e crescentes índices de prevalência mundial de doenças crônicas não transmissíveis, como por diabetes e por transtornos de ansiedade (WHO, 2017), foi despertado o interesse por terapias alternativas para o tratamento destas enfermidades, com foco na alimentação das populações dos países ocidentais, principalmente para identificar novos alimentos funcionais, para prevenir e/ou tratar estas enfermidades. Portanto, o objetivo dessa revisão narrativa é mostrar algumas frutas que apresentam efeitos hipoglicemiantes e ansiolíticos. Trata-se de uma tentativa de aprofundamento e problematização sobre a temática.

2. Metodologia

O presente estudo é uma revisão narrativa de natureza qualitativa. A revisão narrativa tem a finalidade de descrever o estado da arte de um determinado assunto e possibilitar uma discussão ampliada (Iser et al., 2020) Além disso, a revisão narrativa pode ser construída a partir da seleção de diversos materiais científicos, como livros, artigos, revistas impressas e eletrônicas, que serão interpretadas e analisadas pelo olhar do autor, em uma visão qualitativa dos resultados (Rother, 2007).

3. Resultados e Discussão

Diabetes mellitus

Conceito e classificação

Diabetes compreende uma desordem metabólica, caracterizada por uma hiperglicemia persistente, devido a deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, acarretando complicações em longo prazo (SBD, 2017). Os sintomas da hiperglicemia no paciente diabético, são polidipsia (aumento da ingestão hídrica), polifagia (aumento da ingestão alimentar), poliúria (aumento do volume de urina) e há também uma significativa perda de peso (ADA, 2017).

O diabetes *mellitus* (DM), basicamente, classificada em 3 formas, de acordo com sua etiologia: Diabetes mellitus tipo 1, com deficiência de insulina por destruição autoimune das células β do pâncreas, ou por causas idiopáticas; diabetes mellitus tipo 2, insulino-resistente, insulino-dependente; e diabetes mellitus gestacional, hiperglicemia de graus variados diagnosticados durante a gestação, entre outras formas (Seo, 2017) (ADA, 2017; Skyler *et al.*, 2017).

Clínica, diagnóstico e epidemiologia

O DM pode ocorrer relacionado com diversos distúrbios, anormalidades endócrinas, uso abusivo de fármacos, doenças pancreáticas entre outros (Seo, 2017). E está associado a vários sintomas, como fome excessiva, sede, perda de massa corporal, fraqueza muscular, elevado nível de glicose no sangue (Perin *et al.*, 2016; Wadood *et al.*, 2013).

Quando não há equilíbrio entre o metabolismo de lipídios e de carboidratos, sugere-se que não há o funcionamento correto da insulina, com isso ocorre o aumento dos níveis de glicose na corrente sanguínea (Guyton; Hall, 2008).

As ilhotas de Langerhans, presentes no pâncreas, produzem os hormônios peptídeos insulina, somatostatina e glucagon. A insulina é armazenada e secretada pelas células beta, a somatostatina é secretada pelas células delta e o glucagon pelas células alfa (Lehniger; Nelson; Cox, 2007).

Com a deficiência na atividade ou na produção da insulina, ocorre uma dificuldade maior pelos tecidos insulino-dependentes para a utilização da glicose. Logo, os triacilgliceróis que são armazenados, são utilizados com liberação de ácidos graxos no sangue,

transformando-se na principal fonte de energia do organismo, ocasionando um aumento da produção de corpos cetônicos, responsáveis pela acidose metabólica (Carvalho, 2007; Lehniger; Nelson; Cox, 2007).

Normalmente, utiliza-se a mensuração da glicose no plasma (≥ 200 mg por dl com sintomas clássicos de hiperglicemia), 2 horas de glicemia pós-alimentação (≥ 200 mg por dl após 75 g de glicose oral), níveis plasmáticos de glicose em jejum (≥ 126 mg/dl após pelo menos 8 horas de jejum), para realizar o diagnóstico de diabetes. Atualmente, acrescentaram a HbA1c (hemoglobina glicada), mas deve-se atentar que o glóbulo vermelho apresenta uma vida útil de cerca de 120 dias, contudo é recomendado atentar que a hemólise reduz a vida útil do glóbulo vermelho, o que faz com que a mensuração de HbA1c seja inválida. Além disso, outras causas também podem influenciar a mensuração de HbA1c, tais como idade avançada, alta ingestão de gordura na dieta, consumo de álcool, raça não branca, doença hepática, tabagismo, deficiência de ferro e doença renal (Moreira *et al.*, 2018; ADA, 2014).

Se o DM não for controlado, algumas complicações podem ocorrer, tais como cardiopatia, retinopatia e neuropatia. Vale salientar que essas comorbidades, elevam o gasto do sistema de saúde, consequentemente causando grande despesa para a população (IDF, 2017).

Sabe-se que o número de pessoas acometidas por DM no mundo é 425 milhões e está previsto que em 2045 esse número aumente para 629 milhões. No Brasil, 12, 5 milhões de pessoas estão diagnosticadas, com prevalência de 8 a 9%. O Brasil ocupa o quarto lugar entre os 10 países com o maior número de indivíduos com diabetes (IDF, 2017). No Ceará no ano de 2016 o número de óbitos ocorridos por consequência de DM foi de 30,8% em relação a outras doenças crônicas não transmissíveis. Sendo 41, 8% do sexo masculino e 58,2% do sexo feminino (Secretaria De Saúde Do Estado Do Ceará, 2017).

Essa enfermidade representa um grande ônus ao indivíduo e à sociedade, os custos anuais para o tratamento da doença é U\$ 727 bilhões de dólares em todo o mundo e isso representa 12% das despesas globais de saúde. O Brasil é o sexto país do mundo em gastos com diabetes, contudo, quando se considera o gasto por pessoa, o Brasil não está entre os 10 países que tem maior investimento médio por individuo com diabetes. Os gastos em saúde decorrentes do DM totalizam 29.3 bilhões. Estima-se que esses gastos tendem a aumentar em 30% até 2045 (IDF, 2017).

Quando não tratada, os custos relacionados às complicações do DM, pioram a qualidade de vida e sobrevida das pessoas e diminuem sua produtividade. Logo, é indispensável a busca por novas alternativas para o tratamento do DM (Gross *et al.*, 2000).

Investir em educação nutricional para a população, para que possam aumentar o consumo de frutas, verduras e legumes é uma forma de conscientização, pois esse hábito ajuda na prevenção e no tratamento de doenças crônicas, tais como o diabetes (Philippi, Jaime E Ferreira, 2008).

Espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo e Diabetes

As espécies reativas de oxigênio (EROS) são átomos, íons ou moléculas constituídas de oxigênio com um elétron não-pareado em sua órbita externa. Destacam-se por grande instabilidade e elevada reatividade, comportando-se como receptores (oxidantes) ou doadores (redutores) de elétrons (Reis *et al.*, 2008). Elas são representadas pelo radical superóxido (O_2^-) e radical hidroxila (OH), e as espécies reativas de nitrogênio, representadas pelo óxido nítrico (NO) e dióxido de nitrogênio (NO_2). Os radicais livres são continuamente sintetizados como subprodutos do corpo humano durante o metabolismo. Quando a produção deles supera a capacidade de ação dos antioxidantes, por ser instável e muito reativos, reagem com biomoléculas como o ácido desoxirribonucleico (DNA), ácido ribonucleico (RNA), proteínas e lipídios, podendo causar danos oxidativos (Apel; Hirt, 2004; Barbosa *et al.*, 2010).

O estresse oxidativo corresponde a qualquer desequilíbrio celular entre pró-oxidantes e antioxidantes, em favor dos oxidantes, com produção excessiva de radicais livres ou em detrimento da velocidade de remoção desses (Gutteridge, 1995; Barbosa *et al.*, 2010). Quando o corpo está saudável, ele mantém o equilíbrio entre a formação de radicais livres e a sua remoção, possibilitando a inativação desses radicais, isso é realizado através de antioxidantes endógenos, como a glutathione, ácido ascórbico, α -tocoferol ou enzimas de defesa como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (Gutteridge, 1995).

Quando o estresse oxidativo está crônico, possui implicações em numerosas patologias crônicas não transmissíveis, tais como obesidade, aterosclerose, diabetes, câncer, transtornos neurodegenerativos (Barbosa *et al.*, 2010).

A hiperglicemia prolongada presente no diabetes, causa diversas mudanças patológicas nas artérias, nervos periféricos e pequenos vasos, leva também a um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) dentro das células endoteliais da aorta e faz com que as células do endotélio vascular tornem-se alvos primários, por causa do fluxo contínuo de glicose através deles (Rocha *et al.*, 2006).

EROS é fundamental para a união da desregulação metabólica e da inflamação na fisiopatologia do diabetes. A inflamação mediada por macrófagos, induzida pela

hiperglicemia, contribui para a progressão das complicações diabéticas (Reichard P., 1995). No DM1 a genética pode explicar o motivo de que nem todos os indivíduos com hiperglicemia grave e nem todos os indivíduos com hiperglicemia moderada desenvolvem complicações. No DM2 o paciente é frequentemente diagnosticado no estágio mais avançado da doença, conseqüentemente, a longo prazo as complicações já podem estar presentes no momento do diagnóstico. Estudos mostram que o tratamento para reduzir a hiperglicemia retarda a progressão das complicações microvasculares diabéticas em DM1 e DM2 (Control; Group, 1993; Group Ukpds, 1998).

Sabem-se que os sistemas fisiológicos de defesa antioxidante estão reduzidos no diabetes. Dessa forma, são pesquisados o efeito dos antioxidantes na prevenção e no tratamento das complicações do DM (Rocha *et al.*, 2006). Não existe apenas os antioxidantes produzidos endogenamente e o das enzimas que catalisam o metabolismo das EROS. Há os que são obtidos exogenamente, através de algumas frutas e vegetais (Shahidi E Ambigaipalan, 2015).

Tratamento

As medicações antidiabéticas são importantes para controlar a glicemia por um longo período revertendo a fisiopatologia presente no DM2. Precisa-se de uma terapia combinada para reverter as várias anormalidades dessa enfermidade (Defronzo, 2009; Abdul-Ghani *et al.*, 2015).

Alguns medicamentos utilizados, são metformina, agonista do receptor GLP1, tiazolidinedionas entre outros (Knowler *et al.*, 2009; Xiang *et al.*, 2006; Astrup *et al.* 2012).

Metformina (MTF)

Cloridrato de 1,1- dimetilbiguanida, é uma biguanida de uso oral, fármaco antidiabético. Possui origem natural, deriva da planta *Galega officinalis*, muito utilizada na medicina popular. Esse medicamento atua como supressor da gliconeogênese, melhorando a ação da insulina no fígado, principalmente no DM2 (Del Barco *et al.*, 2011; Dowling *et al.*, 2011). Também atua inibindo a lipólise e a disponibilidade de ácidos graxos livres no adipócito.

Observa-se que a metformina aumenta a atividade do receptor de insulina, tirosina-cinase, estimulando a atividade da enzima glicogênio sintetase e a translocação do GLUT4 (Antunes e Bazotte, 2015). E diminui a absorção gastrointestinal de glicose. Atua também na

ativação da enzima reguladora de energia proteína quinase ativada por AMP (AMPK), principalmente no músculo e no fígado, logo, a terapia na diabetes tipo 2 está associada à diminuição da produção de glicose hepática, diminuição da glicose plasmática em jejum, redução do nível de HbA 1c , estabilização / perda de peso, reduções pequenas nos níveis séricos de triacilglicerol, VLDL e LDL, bem como diminuição da proteína C-reativa ativação plaquetária e fatores pró-coagulantes (como fator VII e fibrinogênio (De Jager *et al.*, 2010; Bailey, 2008).

Ademais, a Metformina não possui efeito na função das células β , não são capazes de estimular a secreção de insulina, tem como ação principal melhorar a resistência insulínica em tecidos periféricos, na ausência de perda de peso, não ocorre melhora da sensibilidade da insulina no músculo (Cusi; Consoli; DeFronzo, 1996; Turner; Cull; Frighi; Holman, 1999; Roos *et al.*, 2009; De Jager *et al.*, 2010).

Sua absorção é incompleta e lenta pelo segmento superior do intestino delgado. A eliminação é principalmente renal, sem metabolização, através de secreção tubular proximal, mas 20 a 30% da excreção pode ser realizada pelas fezes. O seu efeito máximo, de acordo com alguns estudos, é através das doses de 1,5 a 2 g por dia (Pereira, 2017).

A redução da gliconeogênese hepática, da glicogenólise e estimulação da entrada de glicose nos adipócitos e nos músculos, justifica o motivo da glicemia diminuir no DM2 (De Jager *et al.*, 2010; Roos *et al.*, 2009).

Insulina

A insulina é um hormônio polipeptídico anabólico, essencial para manutenção do equilíbrio da glicose em vários tecidos, como fígado (via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise), tecidos adiposo e muscular, aumentando a captação periférica de glicose, pelo crescimento e diferenciação celular (Haber, 2001; Carvalheira; Zechin; Saad, 2002). Também é responsável para o estímulo de lipogênese nos adipócitos e no fígado, reduz lipólise, assim como aumenta a síntese e inibe a degradação protéica. Em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos depois das refeições, esse hormônio é secretado pelas células β (Carvalheira; Zechin; Saad, 2002).

Ansiedade

A ansiedade é uma relação de impotência, de conflito caracterizado por processos neurofisiológicos entre a pessoa e o ambiente ameaçador. Ela é desencadeada quando um indivíduo confrontado com uma dada situação ou evento não é capaz de responder as demandas do meio ambiente e sente uma ameaça à sua existência ou valores essenciais. Normalmente, as características de ansiedade são medo excessivos e perturbações comportamentais relacionadas (Amorim *et al.*, 2018).

A ansiedade no mundo, apresenta prevalência de 3,6% da população e no Brasil é de 9,3%, um dos países com maior prevalência (WHO, 2017).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a ansiedade é subdividida em: transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade induzida por substância/ medicamento, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada (TAG) entre outros (APA, 2013).

A literatura mostra que a ansiedade prejudica a percepção motora e intelectual do jovem, além de produzir morbidade desordenada e comprometimento do desempenho incomum (Chaves *et al.*, 2015).

O tratamento dos variados tipos de transtorno de ansiedade, tem por objetivo diminuir a gravidade, a frequência e a duração dos sintomas e restabelecer a função global e, a longo prazo, reduzir os sintomas ao menor possível ou a zero, favorecendo a qualidade de vida e prevenindo a recidiva da doença (Wells *et al.*, 2016).

Um dos tratamentos para o transtorno de ansiedade é a abordagem psicoterápica, o outro tratamento é o farmacológico que pode e deve ser considerado em determinadas situações, mas não deve ser a única opção terapêutica (Zuardi, 2017).

Em relação aos tratamentos farmacológicos, eles variam de acordo com o tipo de transtorno, mas essencialmente seguem a mesma linha. A primeira linha de tratamento, geralmente, é composta por fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como a fluoxetina, sertralina e paroxetina. Na segunda ou terceira linha de tratamento, dependendo do tipo do transtorno, estão os benzodiazepínicos (BZD), como o clonazepam, e fármacos antidepressivos de outras classes farmacológicas (Associação Brasileira de Psiquiatria, 2008).

Vale destacar que os benzodiazepínicos são eficazes nos sintomas do TAG, produzem efeito rapidamente e possuem alguns efeitos colaterais, como sonolência, diminuição de reflexos ao dirigir ou manipular máquinas perigosas e ataxia e/ ou alterações de memória em

doses mais elevadas. A limitação no uso dos benzodiazepínicos deve-se a sua propensão para desenvolver tolerância de efeitos e dependência (Zuardi *et al.*, 2017). O tratamento prolongado pode levar a dependência especialmente em pacientes predispostos ao abuso de substâncias (Bandelow; Michaelis; Wedekind, 2017).

Para melhorar o tratamento de transtornos neurológicos, é necessário desenvolver pesquisas que avaliem novas moléculas com maior eficácia terapêuticas quando comparados aos fármacos existentes. Logo, para a descoberta de novas substâncias com potencial terapêutico os compostos obtidos das plantas representam uma ótima oportunidade (Faustino *et al.*, 2010). Além de possivelmente apresentarem mecanismos de atuação diferentes dos atuais e, possivelmente, com uma melhor relação risco/benefício (Calixto, 2001; Gargano, 2007).

Tratamento para Ansiedade

Os medicamentos mais utilizados para tratar a ansiedade são: buspirona, benzodiazepínicos, zolpidem, meprobamato e metaquala (Argyropoulos *et al.*, 2000).

Entre uma classe de drogas ansiolíticas, a buspirona, é a primeira, são as azapironas, único fármaco dessa classe comercializado no Brasil. Existem duas hipóteses para explicar seu mecanismo de ação: intervem como agonista parcial nos receptores pós-sinápticos, competindo com a serotonina por esses receptores e, conseqüentemente, diminuindo sua ação; e intervenção nos receptores pré-sinápticos somatodendríticos (auto-receptores), reduzindo a frequência de disparos do neurônio serotoninérgico pré-sináptico (Andreatini *et al.*, 2001). Este medicamento não causa dependência, mas a sua eficácia é mais limitada e há um retardo no início de ação quando comparado aos outros tratamentos. Os principais efeitos colaterais da buspirona são náuseas, cefaleia, vertigem e algumas vezes, nervosismo e excitação (Schmitt, 2005; Andreatini *et al.*, 2001).

Os benzodiazepínicos (BZD) integram a classe de medicamentos mais importantes no tratamento de ansiedade (Rang *et al.*, 2011). A sua ação se dá através da ligação com receptores próprios (receptores ômega ou BZD) localizados no complexo receptor BZD/receptor GABA/ canal de cloro, auxiliando na ação do GABA que é um importante e abundante neurotransmissor inibitório no sistema nervoso dos mamíferos, propiciando a hiperpolarização celular pelo aumento do influxo de Cl⁻, acarretando efeitos inibitórios no sistema nervoso (Andreatini *et al.*, 2001, Rosenbaum, 2005). Os efeitos colaterais observados são: amnésia anterógrada, sedação, prejuízos de cognição e funções motoras hábeis, além de

provocarem tolerância e dependência (Badgujar; Surana, 2010; Baldessarini, 2001; Stahl, 2000).

Efeitos Terapêuticos das Frutas na Ansiedade e no Diabetes

Cada vez mais pessoas preferem a fitoterapia como uma alternativa para evitar o risco de alguns efeitos colaterais observados com o uso de drogas sintéticas. Muitos suplementos e alimentos dietéticos de origem botânica foram validados pela sua eficácia e segurança e estão sendo utilizados pela população (Deng, S. *et al.*, 2007).

Algumas pesquisas referentes ao potencial funcional de muitos alimentos, estão sendo realizadas, pois tem-se buscado produtos naturais para prevenção e tratamento de doenças, como o diabetes (Lima, E.S *et al.*, 2012).

Um dos alimentos estudados é o maracujá, do gênero *Passiflora edulis*. Há relatos na literatura que mostra que ele tem sido utilizado para auxiliar no tratamento do diabetes, pois apresenta alto teor de fibras, principalmente fibras solúveis, como pectina que se mostra como adjuvante no tratamento dessa enfermidade (Lima *et al.*, 2012). Uma parte do maracujá que está se utilizando para diminuir a glicemia é a sua casca, pois o extrato seco dessa fruta exerce ação positiva sobre o controle glicêmico no tratamento do diabetes (Waszak; Ferreira, 2011).

Outra fruta estudada é a lobeira, pertencente à família *Solanaceae*, presente em todo o cerrado brasileiro. Ela é conhecida como fruta-de-lobo e possui forma globosa, tem polpa firme e, quando amadurece, sua polpa torna-se amarela e macia. Têm-se atribuído à fruta-de-lobo propriedades terapêuticas hipoglicemiantes, redução de obesidade, redução do colesterol e atividade anti-inflamatória (Rocha *et al.*, 2012).

Na farinha de banana verde também tem se observado efeito hipoglicemiante. Ela apresenta em sua constituição um conteúdo significativo de amido resistente, o qual age no organismo como fibra. Ele reduz as concentrações de glicose e insulina pós-prandial e deste modo diminui a glicemia no organismo (Waszak; Ferreira, 2011).

Por fim, estudaram *H.undatus* em ratos diabéticos e observaram a redução da glicemia relatando que isso ocorreu devido aos antioxidantes presentes na pitaita (Swarup *et al.*, 2010).

Outras patologias que tem se buscado terapia natural são os transtornos de ansiedade que constituem um problema de saúde pública e são os transtornos mais prevalentes em todo o mundo (Kebebew, Z., & Shibeshi, W. 2013).

Uma das mais importantes culturas de frutas do mundo é o gênero *Citrus*, da família *Rutacea*. Ela é consumida na forma de fruta fresca ou suco, devido ao seu sabor e valor

nutricional. Os benefícios para a saúde das frutas cítricas são atribuídos devido à presença de constituintes, como fenóis, vitamina C, carotenoides entre outros. Os compostos voláteis presentes na casca, flor e folhas de diversas espécies do gênero *Citrus* são popularmente utilizadas com o intuito de minimizar distúrbios no sistema nervoso central e são recomendadas para o tratamento da ansiedade, depressão entre outras doenças (Viana *et al.*, 2016).

Morinda citrifolia L. (Rubiaceae) é um pequeno arbusto perene ou árvore indígena encontrado em ilhas do Pacífico, Sudeste Asiático e várias outras áreas tropicais e semitropicais (Pachauri *et al.*, 2012). É conhecido como Noni ou amoreira indiana. Contém fitoquímicos que possuem efeitos sedativos, antidepressivos e ansiolíticos (Deng *et al.*, 2007).

Outra fruta que apresenta atividade ansiolítica e sedativa é a Passiflora, também conhecida popularmente como maracujá (Corrêa *et al.*, 2016). Ela apresenta em sua constituição flavonoides que são substâncias ativas do sistema nervoso central e colaboram na atividade ansiolítica e sedativa apresentada (Deng *et al.*, 2010)

Devido as drogas sintéticas causarem inúmeros efeitos colaterais, busca-se alternativas terapêuticas através de fontes naturais, plantas medicinais em que elas diminuam ou não causem esses efeitos (Kebebew; Shibeshi, 2013), por isso a importância desse estudo.

4. Considerações Finais

Constituintes como fenóis, flavonoides, pectinas, entre outros, presentes nas frutas demonstraram ser eficazes no tratamento de doenças como a ansiedade e o diabetes. Pesquisas referentes ao potencial funcional de muitos alimentos, visando a prevenção e o tratamento de doenças como o diabetes e a ansiedade, vêm sendo realizadas de forma mais frequente e detalhada.

Devido às drogas sintéticas causarem inúmeros efeitos colaterais, buscam-se alternativas terapêuticas através de fontes naturais, como: plantas medicinais e alimentos funcionais, a fim de que apresentem menos efeitos adversos, além de serem de baixo custo para a população.

De acordo com o exposto, fazem-se necessários mais estudos, a fim de consolidar a literatura e prospectar novas abordagens fitoterápicas.

Referências

Abdul-Ghani, M. A., Puckett, C., Triplitt, C., Maggs, D., Adams, J., Cersosimo, E., & DeFronzo, R. A. (2015). Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(3), 268-275.

Alkhatib, A., Tsang, C., Tiss, A., Bahorun, T., Arefanian, H., Barake, R., Khadir, A., Tuomilehto, J. (2017). Functional foods and lifestyle approaches for diabetes prevention and management. *Nutrients*, 9(12), 1310.

American Diabetes Association (2011). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 34(1), 62-69.

American Diabetes Association (2017). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 40(Supplement 1) S1-131.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (2014). A comprehensive overview of the standards of medical care published by the ADA, *Diabetes Care*, 37(Supplement 1) S14- S80.

American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (2013). *Fifth Edition ed. Arlington, VA.*

Amorim, D., Amado, J., Brito, I., Costeira, C., Amorim, N., & Machado, J. (2018). Integrative medicine in anxiety disorders. *Complementary therapies in clinical practice*, 31, 215-219.

Andreatini, R., Boerngen-Lacerda, R., & Zorzetto Filho, D. (2001). Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 23(4), 233-242.

Antunes, M. M., & Bazotte, R. B. (2015). Efeitos da Metformina na resistência insulínica: aspectos fisiopatológicos e mecanismos de ação farmacológica. *SaBios-Revista de Saúde e Biologia*, 10(3), 105-112.

Apel, K., & Hirt, H. (2004). Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. *Annu. Rev. Plant Biol.*, 55, 373-399.

Argyropoulos, S. V., Sandford, J. J., & Nutt, D. J. (2000). The psychobiology of anxiolytic drugs: Part 2: pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacology & therapeutics*, 88(3), 213-227.

Associação Brasileira De Psiquiatria. *Transtornos de Ansiedade: Diagnóstico e Tratamento*. Projeto Diretrizes. 2008.

Astrup, A., Carraro, R., Finer, N., Harper, A., Kunesova, M., Lean, M. E. J., & Savolainen, M. J. (2012). Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *International journal of obesity*, 36(6) 843-854.

Badgujar, V. B., & Surana, S. J. (2010). Anxiolytic effects of *Dolichandrone falcata* Seem. Bignoniaceae, stem-bark in elevated plus maze and marble burying test on mice. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(5), 773-780.

Bailey, C. J. (2008). Metformin: effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiovascular drugs and therapy*, 22(3), 215-224.

Baldessarini, R. J. (2001). "Drugs and the treatment of psychiatric disorders: depression and anxiety disorders". In: J. G. Hardman, L. E. Limbird, & A. G. Gilman (edit. assoc.), Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. (10a ed.), USA: *McGraw-Hill Companies*. 447-484.

Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 93.

Barbosa, K. B. F., Costa, N. M. B., Alfenas, R. D. C. G., De Paula, S. O., Minim, V. P. R., & Bressan, J. (2010). Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de nutrição*, 23(4), 629-643.

Calixto, J. B. (2001). Estudo farmacológico pré-clínico de plantas medicinais. Calixto JB, Yunes RA, Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna. *Chapecó: Argos*, 77-99.

Carvalho, J. B., Zecchin, H. G., & Saad, M. J. (2002). Vias de sinalização da insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46(4), 419-425.

Carvalho, A. M. (2007). *Avaliação do estresse oxidativo em ilhotas pancreáticas humanas e em cultura de células INS-1E* (Tese Doutorado em Bioquímica, Universidade de São Paulo).

Chaves, E. D. C. L., Iunes, D. H., Moura, C. D. C., Carvalho, L. C., Silva, A. M., & Carvalho, E. C. D. (2015). Anxiety and spirituality in university students: a cross-sectional study. *Revista brasileira de enfermagem*, 68(3), 504-509.

Control, D., Group, C. T. R. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of Medicine*, 329, 977-86.

Corrêa, R. C., Peralta, R. M., Haminiuk, C. W., Maciel, G. M., Bracht, A., & Ferreira, I. C. (2016). The past decade findings related with nutritional composition, bioactive molecules and biotechnological applications of *Passiflora* spp. (passion fruit). *Trends in Food Science & Technology*, 58, 79-95.

Cusi, K., Consoli, A., & DeFronzo, R. A. (1996). Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(11), 4059-4067.

De Jager, J., Kooy, A., Lehert, P., Wulffelé, MG, Van der Kolk, J., Bets, D., & Stehouwer, CD (2010). Tratamento de longo prazo com metformina em pacientes com diabetes tipo 2 e risco de deficiência de vitamina B-12: ensaio randomizado controlado com placebo. *Bmj*, 340.

DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58, 773–795.

Del Barco, S., Vazquez-Martin, A., Cufí, S., Oliveras-Ferraros, C., Bosch-Barrera, J., Joven, J., & Menendez, J. A. (2011). Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget*, 2(12), 896.

Deng, J., Zhou, Y., Bai, M., Li, H., & Li, L (2010). Anxiolytic and sedative activities of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(1), 148–153.

Deng, S., West, B. J., Palu, A. K., Zhou, B. N., & Jensen, C. J. (2007). Noni as an anxiolytic and sedative: a mechanism involving its gamma-aminobutyric acidergic effects. *Phytomedicine*, 14(7-8), 517-522

Dowling, R. J., Goodwin, P. J., & Stambolic, V. (2011). Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC medicine*, 9(1), 33.

Faustino, T. T., Almeida, R. B., & Andreatini, R (2010). Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. *Revista Brasileira de Psiquiatria*.

Gross, J. L., Ferreira, S. R. G., Franco, L. J., Schmidt, M. I., Motta, D. G. D., Quintão, É., & Netto, A. P. (2000). Diagnóstico e classificação do diabetes mellito e tratamento do diabetes melito tipo 2: recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. *Arq. bras. endocrinol. metab*, S8-S35.

Group, Ukpds (1998). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ British Medical Journal*, 317(7160), 703-713

Gutteridge, J. M. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*, 41(12), 1819-1828.

Guyton, A. C.; Hall, J. E (2008). *Fisiologia humana e mecanismo das doenças*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Haber, E. P., Curi, R., Carvalho, C. R. O., & Carpinelli, A. R. (2001) Secreção da insulina: Efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 45(3), 219-227.

Hardy, G. (2000). Nutraceuticals and functional foods: introduction and meaning. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 16(7-8), 688-689.

International Diabetes Federation. (2017). IDF Atlas. 7th ed. *Brussels, Belgium: International Diabetes Federation*.

Iser, B. P. M., Sliva, I. R., Vitória, T. P., Marcos, B. S-T. F., & Bobinski, F. (2020). Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 29(3), e2020233.

Kebebew, Z., & Shibeshi, W. (2013). Evaluation of anxiolytic and sedative effects of 80% ethanolic *Carica papaya* L.(Caricaceae) pulp extract in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 150(2), 665-671.

Knowler, W. C., et al. (2009). 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 374,1677–1686.

Lehninger, A., Nelson, D., & Cox, M. (2007). *Princípios de bioquímica*. Editora Sarvier. (4a ed.)

Lima, E. S., Schwertz, M. C., Sobreira, C. R. C., & Borrás, M. R. L. (2012). Efeito hipoglicemiante da farinha do fruto de maracujá-do-mato (*Passiflora nitida* Kunth) em ratos normais e diabéticos. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 14(2), 383-388.

Moreira, T. D. S., & Andrade, K. C. D. (2018). Avaliação da HBA1C e glicemia de jejum de diabéticos antes e após consulta farmacêutica oferecida pelo SUS.

Negri, T. C., Berni, P., & Brazaca, S. (2017). Valor nutricional de frutas nativas e exóticas do Brasil. *Biosaúde*, 18(2), 82-96.

Pachauri, S. D., Tota, S., Khandelwal, K., Verma, P. R. P., Nath, C., Hanif, K., ... & Dwivedi, A. K. (2012). Protective effect of fruits of *Morinda citrifolia* L. on scopolamine induced memory impairment in mice: a behavioral, biochemical and cerebral blood flow study. *Journal of ethnopharmacology*, 139(1), 34-41.

Pereira, L. M. S. (2017). *Neuropatia sensitive periférica induzida por oxaliplatina em camundongos influência do diabetes mellitus e o efeito protetor da metformina*. Tese programa de pós-graduação em Farmacologia do departamento de fisiologia e farmacologia da faculdade de medicina da Universidade Federal do Ceará.

Perin, L., & Zanardo, V. P. S. (2016). Benefícios dos alimentos funcionais na prevenção do diabete melito tipo 2. *Nutrição Brasil*, 14(3).

Philippi, S. T., Jaime, P. C., & Ferreira, C. M. (2008). Grupo das Frutas dos Legumes e Verduras. In: PHILIPPI, S. T. Pirâmide dos alimentos: fundamentos básicos da nutrição. *Barueri: Manole*, 69-98.

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J., Flower, R. J., & Henderson, G. (2011). *Farmacologia*. (7a ed.), Rio de Janeiro: *Editora Elsevier*, 808.

Reichard, P. (1995). Are there any glyceimic thresholds for the serious microvascular diabetic complications? *Journal of diabetes and its complications*, 9(1), 25-30.

Reis, J. S., Veloso, C. A., Mattos, R. T., Purish, S., & Nogueira-Machado, J. A. (2008). Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(7), 1096-1105.

Rocha, D. A., Abreu, C. M. P. D., Sousa, R. V. D., & Corrêa, A. D. (2012). Método de obtenção e análise da composição centesimal do polvilho da fruta-de-lobo (*Solanum lycocarpum* St. Hil). *Revista Brasileira de Fruticultura*, 34(1), 248-254.

Rocha, F. D., Teixeira, V. L., Pereira, R. C., & Kaplan, M. A. C. (2006). Diabetes mellitus e estresse oxidativo: produtos naturais como alvo de novos modelos terapêuticos. *Rev Bras Farm*, 87(2), 49-54.

Roos, M., Claudio, I. L. P., & Siqueira, R. A. (2009). Abordagem farmacológica no diabetes. Rio de Janeiro: *Editora Rubio*.

Rosenbaum, J., O'Brien, C. P., Otto, M. W., Pollack, M. H., Roy-Byrne, P. P., & Stewart, S. A. (2005). Benzodiazepines: revisiting clinical issues in treating anxiety disorders. *J. Clin. Psychiat*, (7), 1.

Rother, E. T. (2007). Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. *Editorial. Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2).

Schmitt, R., Gazalle, F. K., Lima, M. S. D., Cunha, Â., Souza, J., & Kapczinski, F. (2005). The efficacy of antidepressants for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 27(1), 18-24.

Secretaria Da Saúde Do Estado Do Ceará (2017) *Boletim epidemiológico, doenças crônicas não transmissíveis*, Governo do Estado do Ceará.

Seo, D. (2017). *Desenvolvimento de biomarcador específico de células beta pancreáticas (incretina radiomarcada) para imagem da massa beta funcional em diabéticos e obesos: estudo em modelo animal* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2015). Fenólicos e polifenólicos em alimentos, bebidas e especiarias: atividade antioxidante e efeitos na saúde - uma revisão. *Journal of Functional foods*, 18, 820-897.

Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., & McElvaine, A. T. (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241-255.

Sociedade Brasileira De Diabetes (2018). Diretrizes SBD. Rio de Janeiro: SBD; 2017- 2018.

Stahl, S. M. (2000). *Essential Psychopharmacology - Neuroscientific Basis and Practical Applications*. New York: *Cambridge University Press*, 626.

Swarup, K. R. A., Sattar, M. A., Abdullah, N. A., Abdulla, M. H., Salman, I. M., Rathore, H. A., & Johns, E. J. (2010). Effect of dragon fruit extract on oxidative stress and aortic stiffness in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacognosy research*, 2(1), 31.

Turner, R. C., Cull, C. A., Frighi, V., & Holman, R. R. (1999). Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *JAMA*, 281,2005–2012.

Versani, M. (2008). *Transtornos de Ansiedade: Diagnóstico e Tratamento*. *Associação Brasileira de Psiquiatria*.

Viana, M. D. M., Vieira, A. C. S., Silva Neto, G. J., Póvoas, F. T. X., Campesatto, E. A (2016). Potencial ansiolítico do gênero Citrus: revisão integrativa da literatura. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 20(1), 73-79.

Vigitel- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil (2017) vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. *Brasília: Ministério da Saúde*.

Wadood, A., Ghufuran, M., Jamal, S. B., Naeem, M., Khan, A., & Ghaffar, R. (2013). Phytochemical analysis of medicinal plants occurring in local area of Mardan. *Biochem Anal Biochem*, 2(4), 1-4.

Waszak, M. N., & Ferreira, C. C.D (2011). Efeito hipoglicemiante das farinhas de banana verde e de maracujá no controle da glicemia em diabéticos. *Cadernos UniFOA Edição Especial do Curso de Nutrição*.

Wells B. G., et al (2016). *Manual de Farmacoterapia*. *AMGH*, Porto Alegre, 9, 964.

World Health Organization (WHO) (2017). Depression and Other Common Mental Disorders: *Global Health Estimates*, Geneva.

Xiang, A. H., et al. (2006). Effect of pioglitazone on pancreatic β -cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*, 55, 517–522.

Zuardi, A. W. (2017). Características básicas do transtorno de ansiedade generalizada. Suplemento Temático: Psiquiatria. Cap. 5. *Medicina* (Ribeirão Preto, Online.), 50, 51-55.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Joana Talita Galdino Costa – 9,09%

Sandra Machado Lira – 9,09%

Marcelo Oliveira Holanda – 9,09%

Chayane Gomes Marques – 9,09%

Carla Láine Silva Lima – 9,09%

Lia Corrêa Coelho – 9,09%

Glauber Batista Moreira Santos – 9,09%

Juliana Barbosa Santos – 9,09%

Renata Jataí Silva – 9,09%

Ana Paula Dionísio – 9,09%

Maria Izabel Florindo Guedes – 9,09%