

**UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO  
MOVIMENTO HUMANO**

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO URSÓLICO ASSOCIADO A UM  
PROGRAMA DE EXERCÍCIOS COMBINADOS EM MULHERES PÓS-  
MENOPASADAS E COM SÍNDROME METABÓLICA: UM ESTUDO DUPLO-  
CEGO, RANDOMIZADO, PLACEBO-CONTROLADO

José Guilherme Caruso Cione

2020

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

JOSÉ GUILHERME CARUSO CIONE

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO URSÓLICO ASSOCIADO A UM  
PROGRAMA DE EXERCÍCIOS COMBINADOS EM MULHERES  
PÓSMENOPAUSADAS E COM SÍNDROME METABÓLICA: UM ESTUDO  
DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO, PLACEBO-CONTROLADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência do Movimento Humano, da Universidade Metodista de Piracicaba, para a obtenção do título de Mestre em Ciências do Movimento Humano.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Rozangela Verlengia

PIRACICABA  
2020

## AGRADECIMENTOS

- Primeiramente agradeço minha filha, Nina Fellet Cione, a qual fez tudo isso ter um significado ainda maior.
- A meus pais, José e Cristina Cione, por tanto me ensinarem e me guiarem em um caminho correto.
- A professora Dr<sup>a</sup> Rozangela Verlendia, pela sua orientação, paciência, amizade e todos os ensinamentos durante todo processo, sou eternamente grato.
- Ao professor Dr<sup>o</sup> Alex Harley Crisp, pela sua orientação, amizade e disposição para sempre me ajudar em momentos difíceis.
- A Professoras Me. Anna Gabriela Silva Vilela Ribeiro, a professora Me. Carolina Gabriela Reis Barbosa e aos Professores Mes. José Jonas de Oliveira e Matheus Valério Almeida Oliveira, pela amizade, ajuda e aprendizado durante todo processo.
- A professora Dr<sup>a</sup> Nailza Maestá, por me despertar o interesse na área acadêmica e por todo aprendizado durante a minha graduação.
- A todos os membros do nosso grupo de pesquisa, que aqui estão e por aqui passaram nestes dois anos.
- Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, por toda a contribuição acadêmica-científica.
- A todos os alunos e profissionais que nos ajudaram com a coleta de dados.
- As professoras da banca examinadora, Dr<sup>a</sup> Michele N. Ravelli e Dr<sup>a</sup> Charlini S. Hartz, pelas contribuições no estudo.

- E, em especial, agradeço todas as voluntárias que participaram deste estudo.
- Agradeço a Prefeitura Municipal de Brazópolis, a Secretária de Saúde e a Profissional de Educação Física do NASF – Núcleo de Apoio a Saúde da Família, que conduziu o programa de exercícios físicos deste estudo.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	=	<i>American Heart Association</i>
AMP	=	Adenosina monofosfato
APO	=	Apolipoproteína
ATP	=	Adenosina trifosfato
AU	=	Ácido Ursólico
BDNF	=	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BNP	=	Peptídeo natriurético tipo B
CEP	=	Comitê de Ética em Pesquisa
CK	=	Creatina quinase
DCNTs	=	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM2	=	Diabetes Mellitus tipo 2
FSH	=	Hormônio folículo-estimulante
GnRH	=	Hormônio liberador de gonadotrofina
HDL	=	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA	=	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
IDF	=	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF	=	Fator de crescimento similar à insulina
IL	=	Interleucina

IMC	=	Índice de Massa Corporal
LDH	=	Lactato desidrogenase
LDL	=	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LH	=	Hormônio luteinizante
MG	=	Minas Gerais
min/sem	=	Minutos por semana
mmHg	=	Milímetro de mercúrio
NCEP- ATP	=	<i>National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel</i>
NF-kb	=	Fator nuclear kappa $\beta$
NHANES	=	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHLBI	=	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
PGC-1 $\alpha$	=	Co-ativador-1 'alfa' do receptor ativado por proliferador do peroxissoma
PLA	=	Placebo
SM	=	Síndrome Metabólica
SP	=	São Paulo
SPARC	=	<i>Secreted protein acidic and rich in cysteine</i>
SUS	=	Sistema Único de Saúde
TA	=	Treinamento aeróbio

TC	=	Treinamento combinado
TCLE	=	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TF	=	Treinamento de força
UBS	=	Unidades Básica de Saúde
UCP3	=	<i>Uncoupling Protein 3</i>
USDHHS	=	<i>United States Department Health Human Services</i>
VIGITEL	=	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WHO	=	<i>World Health Organization</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\leq$  = Igual ou menor que

$\geq$  = Igual ou maior que

$<$  = Menor que

$>$  = Maior que

$\approx$  = Aproximadamente

$\uparrow$  = Aumento

$\downarrow$  = Redução

% = Percentual

cm = Centímetros

F = Força

G = Gramas

Kg = Quilograma

M = Metro

min = Minuto

S = Segundos



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Alterações hormonais associadas a menopausa .....	24
<b>Figura 2</b> - Representação esquemática relativa aos desfechos positivos encontrados nos trabalhos realizados em humanos .....	36
<b>Figura 3</b> - Fluxograma de acompanhamento do estudo .....	47

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Definição e critérios utilizados no diagnóstico de síndrome metabólica	20
<b>Tabela 2</b> - Características descritivas dos participantes (n=26) .....	48
<b>Tabela 3</b> - Estimativa da ingestão energética e de macronutrientes nos grupos ácido ursólico (AU) e placebo (PLA) .....	50
<b>Tabela 4</b> - Alterações das variáveis de composição corporal, capacidade física e componentes da síndrome metabólica nos grupos ácido ursólico (AU) e placebo (PLA) .....	52

## RESUMO

**Introdução e objetivo:** Sugere-se que a suplementação de ácido ursólico (AU) possa ter efeitos terapêuticos sobre a síndrome metabólica (SM). Este estudo controlado randomizado teve como objetivo testar investigar os efeitos do AU associado a um programa de exercícios combinados na SM em mulheres pós-menopausadas. **Métodos:** Vinte e seis mulheres (idade  $61,1 \pm 6,7$  anos) foram randomizadas em dois grupos: ácido ursólico (AU, n = 13) e placebo (PLA, n = 13). Ambos os grupos foram submetidos a um programa de exercício combinado por oito semanas (duas vezes por semana) associado com AU (450mg/dia) ou placebo. O desfecho primário foi a alteração dos componentes da SM, de acordo com os critérios do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* modificado. Os desfechos secundários incluíram alterações na composição corporal e na função física. **Resultados:** Reduções significativas na pressão arterial sistólica, insulina em jejum, HOMA-IR e aumento na capacidade de caminhada após intervenção foram observadas em ambos os grupos. Além disso, a remissão da SM ocorreu em 38,5% dos participantes em ambos os grupos. Alterações significativas no peso corporal, IMC, massa de gordura e força de preensão palmar relativa ocorreram apenas dentro do AU. No entanto, a análise de covariância indicou maiores alterações para o grupo AU somente na força de preensão palmar absoluta (diferença média 1,8 kgf [IC 95%: 0,3; 3,2]) e relativa (0,03 kgf/kg [0,01; 0,05]) em comparação ao grupo PLA. **Conclusão:** A suplementação de AU não promoveu melhora adicional sobre os parâmetros de SM após 8 semanas de programa de exercícios combinados. Por outro lado, nossos dados indicaram que o ácido ursólico resultou em uma maior resposta sobre a força de preensão palmar comparado ao placebo em mulheres na pós-menopausa.

**Palavras-chave:** Fitoterapia, exercício físico, doenças metabólicas, menopausa, cuidados primários, doenças cardiovasculares.

## ABSTRACT

**Background & aim:** Ursolic acid (UA) supplementation may have therapeutic effects on metabolic syndrome (MetS). This randomized, placebo-controlled trial aimed to investigate the effects of UA associated with a combined exercise program on MetS in postmenopausal women. **Methods:** Twenty-six women (age  $61.1 \pm 6.7$  years) were randomized into two groups: UA (n = 13) and placebo (PLA, n = 13). Both groups followed a combined exercise program for 8 weeks (twice a week) associated with either UA (450 mg/day) or placebo supplementation. The primary outcome was the change in the MetS components, according to the modified National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Secondary outcomes included changes in body composition and physical function. **Results:** Significant reductions in systolic blood pressure, fasting insulin, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), and increased walking capacity post-intervention were observed within each group. Furthermore, remission of MetS occurred in 38.5% of the participants in both groups. Significant changes in the body weight, body mass index, fat mass, and relative handgrip strength occurred only within the UA group. However, the analysis of covariance indicated greater changes for the UA group in the absolute (mean difference 1.8 kgf [95% CI: 0.3; 3.2]) and relative handgrip strength (0.03 kgf/kg [95% CI: 0.01; 0.05]) compared to the PLA group. **Conclusion:** The UA supplementation did not promote additional MetS profile improvement after 8 weeks of the combined exercise program. On the other hand, our data indicated that UA resulted in a higher response on handgrip strength than did placebo in postmenopausal women.

**Keywords:** phytotherapy, physical exercise, metabolic diseases, menopause, primary care, cardiovascular diseases.

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVO .....</b>	<b>17</b>
2.1 Objetivo geral .....	17
2.2 Objetivos específicos .....	17
<b>3 HIPÓTESE .....</b>	<b>18</b>
<b>4 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
4.1 Síndrome metabólica.....	19
4.2 Menopausa .....	22
4.3 Atividade física.....	28
4.4 Ácido Ursólico.....	32
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
5.1 Desenho do Estudo e Participantes .....	38
5.2 Randomização e cegamento .....	39
5.3 Medidas de Desfecho .....	39
5.3.1 <i>Síndrome Metabólica</i> .....	40
5.3.2 <i>Avaliação antropométrica</i> .....	41
5.3.3 <i>Avaliação composição corporal</i> .....	41
5.3.4 <i>Função Física</i> .....	42
5.3.5 <i>Ingestão Alimentar</i> .....	42
5.3.6 <i>Covariáveis, adesão e eventos adversos</i> .....	43
5.4 Programa de Intervenção do Exercício .....	43
5.5 Protocolo de Suplementação .....	44
5.6 Análise estatística.....	45

<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>47</b>
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>53</b>
<b>8 CONCLUSÃO .....</b>	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>59</b>
<b>APÊNDICE A: EXEMPLIFICAÇÃO DOS FRASCOS E CÁPSULAS DE PLACEBO E ÁCIDO URSÓLICO UTILIZADOS NO ESTUDO .....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>	<b>71</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela ocorrência de um conjunto de fatores de risco (obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e resistência à insulina) que aumenta consideravelmente o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (IDF, 2005); sendo a menopausa, relatada como um preditor independente da SM em mulheres (ESHTIAGHI et al., 2010).

A menopausa é um processo fisiológico normal definido pela cessação permanente do período menstrual e conseqüentemente diminuição da secreção de hormônios sexuais pelos ovários (SILVA, 2006). Nesse sentido, vários estudos sugerem que a redução dos níveis de estrogênio aumenta a suscetibilidade à obesidade abdominal e inflamação sistêmica de baixo grau (IGNACIO et al., 2009; HONG et al., 2007), que por sua vez, podem aumentar a incidência da SM (LEÓN-PEDROZA et al., 2015). A SM tornou-se um grave problema de saúde pública em todo mundo, e sua prevenção e tratamento são considerados como uma meta fundamental para os sistemas de saúde pública (SAKLAYEN, 2018).

No mundo estima-se que cerca de 20-25% da população adulta tem SM (IDF, 2005), sendo essa estimativa ainda maior no Brasil, chegando a 29,6% (VIDIGAL et al., 2013). A SM é fortemente influenciada pelo estilo de vida e está bem estabelecido que a prática regular de exercícios físicos é um importante aliado no seu controle e tratamento (CORNIER et al., 2008), com destaque ao exercício combinado (aeróbio + resistido), que vem mostrando capacidade de redução significativa nos componentes da SM (SOUZA et al., 2012; DA SILVA et al., 2020).

Além disso, os possíveis efeitos terapêuticos de determinados compostos nutracêuticos tem sido testados pela comunidade científica (PATTI et

al., 2018). Entre estes, o ácido ursólico é um triterpenóide pentacíclico natural encontrado em plantas, flores e frutos, que possui uma ampla gama de atividades biológicas (CHU et al., 2015; JAGER et al., 2009). Estudos experimentais relatam que o ácido ursólico pode atenuar o estresse oxidativo, a inflamação, melhorar a sensibilidade à insulina, além de diversos outros efeitos terapêuticos (KASHYAP, TULI, SHARMA, 2016; SEO et. al, 2018).

Diante desse cenário, a utilização de ácido ursólico parece ser uma terapia bastante promissora, com potencial de melhorar a saúde metabólica de mulheres na pós-menopausa. Entretanto, apenas um estudo controlado randomizado investigou os efeitos da suplementação com ácido ursólico nos componentes da SM e relatou remissão de 50% dos participantes, com efeito significativo sobre peso corporal, circunferência da cintura, glicemia em jejum e sensibilidade à insulina (RAMÍREZ-RODRÍGUEZ et al., 2017).

Embora esses dados apoiem as propriedades terapêuticas do ácido ursólico em humanos, o estudo carece de avaliação da ingestão alimentar (RAMÍREZ-RODRÍGUEZ et al., 2017), indicando a necessidade de reprodutibilidade em outros ensaios clínicos. Além disso, a investigação sobre os efeitos combinados do ácido ursólico e o do exercício em mulheres na pós-menopausa ainda não foi investigada.

Portanto, esse estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo investigou os efeitos da suplementação com ácido ursólico associada a um programa de exercícios combinados sobre a SM em mulheres pós-menopausadas. Secundariamente, o presente estudo examinou os efeitos nas mudanças na composição corporal e na função física. Essas informações são essenciais para



confirmar a eficácia da suplementação com ácido ursólico em conjunto com o exercício físico em humanos, uma vez que este composto mostrou resultados promissores em modelos de estudos *in vivo* e *in vitro*

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo geral**

Investigar os efeitos da suplementação do ácido ursólico, durante oito semanas, associado a um programa de exercícios combinados, sobre a SM em mulheres pós-menopausadas.

### **2.2 Objetivos específicos**

Investigar os efeitos da suplementação de ácido ursólico e placebo associado a um programa de exercícios combinados sobre:

- Circunferência de cintura;
- Glicemia em jejum;
- Concentrações de triglicerídeos;
- Concentrações do colesterol-HDL;
- Pressão arterial em repouso;
- Massa de gordura e massa livre de gordura corporal;
- Força de preensão palmar;
- Aptidão aeróbia funcional.

### **3 HIPÓTESE**

A hipótese levantada foi que tanto a suplementação de ácido ursólico, quanto a de placebo associada a um programa de exercícios combinados, seriam efetivas no controle dos parâmetros de SM e aptidão física em mulheres pós-menopausadas. No entanto, a magnitude da resposta seria maior no grupo suplementado com ácido ursólico.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 Síndrome metabólica

A SM é definida como um conjunto de distúrbios metabólicos, que contribuem diretamente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (*International Diabetes Federation [IDF], 2005*). Sendo a resistência à insulina e a obesidade abdominal os dois componentes centrais desta síndrome (PRITCHETT, 2009).

Atualmente a classificação de SM, apesar de amplamente discutida., é estabelecida de acordo com algumas entidades, entre elas: *World Health Organization (WHO, 1999)*, *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP - ATP III, 2001)*, *American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (GRUNDY et al., 2005)* e *International Diabetes Federation (IDF, 2006)*. Basicamente, o diagnóstico é realizado por meio de parâmetros de adiposidade, glicemia, HDL-colesterol, triglicerídeos e pressão arterial. No caso ainda dos critérios adotados pela WHO, a microalbuminúria também é considerada um critério no diagnóstico da SM (WHO, 1999; NCEP – ATP III, 2001; GRUNDY et al., 2005; IDF; 2006).

Embora as definições, parâmetros e pontos de corte utilizados divergem entre as associações, os critérios adotados pela *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP – ATP III)* e *American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)* apresentam maior aplicabilidade na prática clínica. Isto se deve ao fato dos parâmetros utilizados na definição de SM serem avaliados e/ou monitorados frequentemente por profissionais da saúde. Além disso, diferentemente da WHO (1999) e IDF (2006), tanto a NCEP – ATP III (2001), quanto AHA/NHLBI (GRUNDY et al., 2005) não

ênfatizam uma determinada condição clínica como necessária, mas sim, a presença de pelo menos três dos parâmetros de diagnóstico (GRUNDY et al., 2005). Na tabela 1, tem-se o resumo dos critérios segundo WHO; IDF; NCEP - ATP III e AHA/NHLBI na definição da SM.

**Tabela 1.** Definição e critérios utilizados no diagnóstico de síndrome metabólica.

<b>Definição e parâmetros</b>	<b>WHO</b>	<b>IDF</b>	<b>NCEP – ATP III</b>	<b>AHA/NHLBI</b>
<b><u>Definição de SM</u></b>	IG, TGD ou DM e/ou resistência à insulina e 2 ou mais dos parâmetros abaixo	Obesidade central* (definida pela CC) e pelo menos 2 dos parâmetros abaixo	Pelo menos 3 dos parâmetros abaixo	Pelo menos 3 dos parâmetros abaixo
<b><u>Adiposidade</u></b>	IMC > 30 Kg/m <sup>2</sup> Ou RCQ > 0,85 (mulher) > 0,90 (homem)	<b>CC</b> ≥ 80 cm (mulher) ≥ 94 cm (homem)** Ou ≥ 90 cm (homem)***	<b>CC</b> > 88 cm (mulher) > 102 cm (homem)	<b>CC</b> ≥ 88 cm (mulher) ≥ 102 cm (homem)
<b><u>Glicemia elevada</u></b>		Em jejum ≥ 100 mg/dL Ou Diagnóstico de DM	Em jejum ≥ 110 mg/dL	Em jejum ≥ 100 mg/dL Ou Tratamento medicamentoso
<b><u>HDL-C reduzido</u></b>	< 39 mg/dL (mulher) < 35 mg/dL (homem)	< 50 mg/dL (mulher) < 40 mg/dL (homem) Ou Tratamento medicamentoso	< 50 mg/dL (mulher) < 40 mg/dL (homem)	< 50 mg/dL (mulher) < 40 mg/dL (homem) Ou Tratamento medicamentoso
<b><u>Triglicerídeos elevados</u></b>	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl Ou Tratamento medicamentoso	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL Ou Tratamento medicamentoso
<b><u>Pressão arterial elevada</u></b>	≥ 140/90 mmHg	PAS ≥ 130 mmHg Ou PAD ≥ 85 mmHg Ou Tratamento medicamentoso	≥ 130/85 mmHg	PAS ≥ 130 mmHg Ou PAD ≥ 85 mmHg Ou Tratamento medicamentoso
<b><u>Microalbuminúria</u></b>	Taxa de excreção albumina ≥ 20 µg/min Ou			

Relação  
Albumina/Creatinina  
≥30 mg/g

Fonte: WHO (1999); IDF (2006); NCEP – ATP III (2001); Grundy et al. (2005). Legenda: SM = Síndrome metabólica; IG = Intolerância a glicose; TGD = Tolerância a glicose diminuída; DM = Diabetes mellitus; IMC = Índice de massa corporal; RCQ = Relação cintura-quadril; CC = Circunferência da cintura; HDL-C = *High-density lipoprotein cholesterol* (lipoproteína de alta densidade); PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica.

\* = Se o IMC for > 30 Kg/m<sup>2</sup> não é necessário mensurar a CC na determinação de obesidade central.

\*\* = Valores sugeridos para populações europeias, africanas, subsarianas, do Oriente Médio e Mediterrâneo Oriental.

\*\*\* = Valores sugeridos para populações sul-asiáticas, chineses, japoneses, da América do Sul e Central.

No mundo, estima-se que cerca de 20-25% da população adulta tem SM (IDF, 2005), porém, os dados globais apresentam grande variação entre os países (SAKLAYEN, 2018). Nos Estados Unidos, Moore et al. (2016) analisaram os dados da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) e observaram um aumento expressivo na prevalência de SM (considerando os critérios da AHA/NHLBI) ao verificar dados coletados entre 1988 e 1994 com os dados levantados entre 2017 e 2012. Isto é, de 25,3% para 34,2%. Além disso, os autores constataram que mais de um terço dos adultos dos Estados Unidos se enquadraram nos critérios para a SM até 2012. No Brasil, de acordo com os dados de uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos, cerca de 29,6% da população entre 19 e 64 anos apresentava SM (VIDIGAL et al., 2013).

Diversos são os fatores de riscos associados à SM, sendo o principal deles o sobrepeso e a obesidade (PARK et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2004). Isto deve-se ao fato do excesso de gordura corporal, principalmente a abdominal (visceral) apresentar uma relação direta com alterações no perfil lipídico, aumento da pressão arterial, e maior resistência insulínica (OLIVEIRA et al., 2004; CARR, BRUNZELLI, 2004).

O aumento da prevalência da SM na população com excesso de peso torna-se cada vez mais alarmante, uma vez que os níveis de sobrepeso e obesidade se

encontra em um processo crescente, segundo pesquisa da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL, 2018). No Brasil, o percentual de indivíduos obesos entre 2006 e 2018 passou de 11,8% para 19,8%. Também foi observado um crescimento considerável de sobrepeso na população brasileira, onde mais da metade de população (55,7%) apresentava sobrepeso, um aumento de 30,8% quando comparado ao ano de 2006 (VIGITEL, 2018).

Devido à alta prevalência de SM no Brasil e seus impactos sobre a saúde pública, torna-se cada vez mais necessário políticas públicas de identificação e tratamento. Segundo Bahia et al. (2012) que coletou dados entre 2008 e 2010, o custo total, para o SUS, estimado para um ano com todas as doenças relacionadas ao sobrepeso e a obesidade é de aproximadamente 2,1 bilhões de dólares. Isso sem contar os custos indiretos, como a perda de produtividade e qualidade de vida da população. Deste modo, a SM se mostra como um grande desafio de saúde pública mundial e estratégias factíveis à população devem ser propostas para mudar o cenário atual.

## **4.2 Menopausa**

Segundo a Organização Mundial da Saúde (1996) a menopausa é definida da seguinte maneira:

A menopausa é a fase da vida da mulher que cessa a capacidade reprodutiva. Os ovários deixam de funcionar e a produção de esteroides e peptídeo hormonal diminui e conseqüentemente se produzem no organismo diversas mudanças fisiológicas, algumas resultantes da função ovariana e de fenômenos menopáusicos a ela relacionados e outros devido ao processo de envelhecimento. Quando se aproxima da menopausa muitas mulheres experimentam certos sintomas, em geral passageiros e inócuos, porém não menos desagradáveis e às vezes incapacitante (OMS, 1996, p. 1).

Clinicamente, a menopausa é diagnosticada após 12 meses de amenorreia (ausência de menstruação), ocorrendo geralmente entre 40 e 60 anos de idade (STEFANSKA, BERGMANN, SYPNIEWSKA, 2015) e marca o fim da capacidade reprodutiva da mulher. Sendo todo período reprodutivo que antecede a menopausa, chamado de pré menopausa (OMS, 1996).

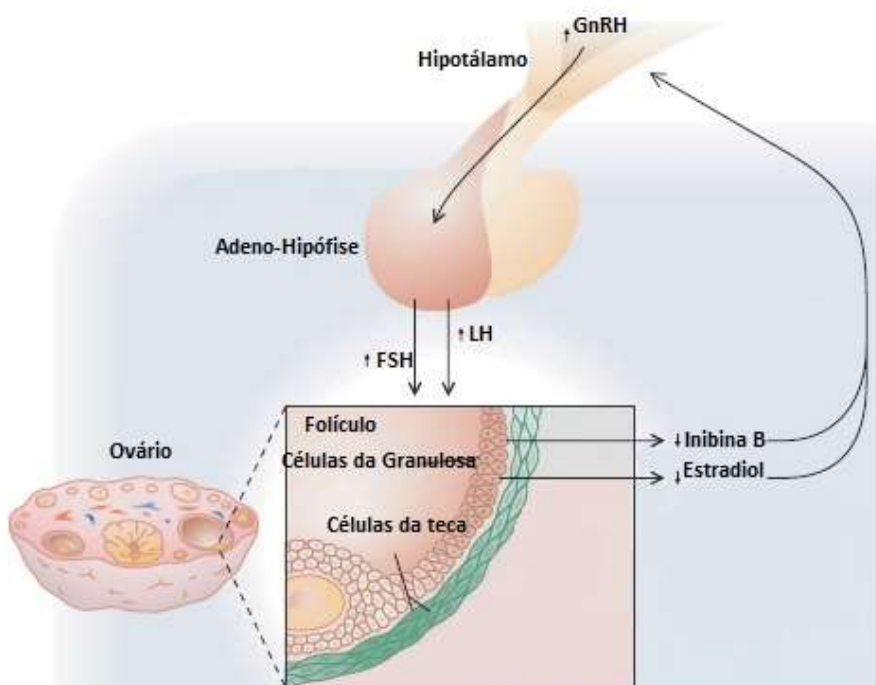
Em termos fisiológicos, antecedendo a menopausa, a mulher passa por um período caracterizado por instabilidade hormonal, e desregulação do ciclo menstrual, que é chamado de climatério. Sendo o período que se estende do começo do climatério até um ano após a última menstruação chamado de perimenopausa, tendo duração muita variável entre as mulheres, podendo durar de alguns meses até uma década (VIGETA, BRÊTAS, 2004).

A menopausa acontece naturalmente, conforme o número finito de ovócitos (células germinais femininas que se geram nos ovários, e podem se converter em um óvulo maduro) diminui, levando a uma redução da secreção de hormônios ovarianos, estrogênio e progesterona. Além disso, devido ao mecanismo de *feedback* negativo que ocorrem no eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano, ocorrem também, aumento nas concentrações do hormônio folículo-estimulante (FSH), sendo esta elevação a primeira indicação laboratorial do início do climatério. (OLIVEIRA et al, 2016).

Além do FSH, outra forma de diagnóstico de menopausa pode ser feito através da dosagem de inibinas B (glicoproteínas da família do fator de crescimento TGF $\beta$ ), que na mulher tem como principal fonte as células da granulosa de folículos em crescimento, o que faz dela um importante marcador biológico da atividade folicular e reserva ovariana, tendo altos níveis durante a pré-menopausa e



diminuindo na perimenopausa, até chegar a valores extremamente baixos na pós-menopausa (REIS, REZENDE, 2009). Alguns autores postulam inclusive que o aumento do FSH no período da menopausa ocorre mais em função da queda das concentrações de inibina, uma vez que ela estimula a redução dos níveis de FSH no período reprodutivo feminino (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008) A figura 1 sumariza a interação entre a Inibina B e o FSH.



**Figura 1.** Alterações hormonais associadas a menopausa. Fonte: Adaptado de Reed e Sutton (2011). Legenda: GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante. Alterações hormonais associadas a menopausa. A Secreção de inibina B pelas células da granulosa diminuem na menopausa. Além disso ocorre diminuição da secreção de estradiol, conforme os números finitos de ovócitos diminuem. A queda de inibina B e estradiol, estimulam o hipotálamo a intensificar a secreção de GnRH. Níveis elevados de GnRH estimulam a adeno-hipófise a aumentar a secreção de LH e FSH.

Tal processo de depleção folicular, é um processo comum do envelhecimento reprodutivo feminino, iniciando-se ainda na vida fetal, uma vez que o número de folículos diminui progressivamente até a menopausa, passando de

algo em torno de 7 milhões de folículo na vigésima semana de vida intrauterina para aproximadamente dez mil próximo dos 40 anos (PRIMO et al., 2017).

Apesar de algumas mulheres se apresentaram assintomáticas durante todo período pós-menopausa, a deficiência estrogênica é responsável por diversas alterações fisiológicas e comportamentais, onde 65% das mulheres apresentam sintomas vasomotores, como fogachos, rubores e suores noturnos (HURT et al., 2016). Além disso, podem ocorrer alterações de humor, sono, cognição, libido, além de dores e rigidez articular (DENNERSTEIN et al., 2000; FREEMAN et al., 2007).

Outra preocupação com a menopausa é o aumento da gordura corporal, principalmente gordura central ou abdominal, uma vez que essa fase da vida parece estar associada a uma redistribuição do tecido adiposo na mulher. No período pré-menopausa, a deposição de gordura se dá na forma ginecoide (associado à figura de uma pera), enquanto após a menopausa essa distribuição se dá de forma mais central ou abdominal, conhecido como androide (associado à figura de uma maçã), gordura que apresenta forte correlação com doenças cardiovasculares (DOMENICO et al., 2008). A menopausa tem sido observada como um fator de risco de que aumenta em até cinco vezes as chances de desenvolver obesidade abdominal em mulheres pós-menopausadas quando comparado a mulheres na pré-menopausa (DONATO et al., 2006).

A diminuição da função ovariana, a qual culmina com a redução do estradiol, está associada à obesidade abdominal (STEGANSKA et al., 2015), doença cardiovascular e diabetes tipo 2 (AKAHOSHI et al., 2001; SCHAAN, HARZEHEIM, GUS, 2004; GRAFF-IVERSEN, THELLE, HAMMAR, 2008; PASCHOU et al, 2019).

Sendo então, idade e obesidade central componentes principais da menopausa, uma maior atenção deve ser dada a resistência insulínica, uma vez que essa também aumenta com tais alterações fisiológicas (STEGANSKA et al., 2015). A fim de verificar a relação entre menopausa e o metabolismo da glicose, Otsuki et al. (2007) avaliaram 505 mulheres, sendo 208 pré-menopausadas e 297 pós-menopausadas, e observaram que mulheres pós-menopausa apresentaram um risco maior de aumento das concentrações de glicose plasmática em jejum, em comparação com as mulheres na pré-menopausa. Fator que pode predispor ao desenvolvimento do diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (SCHAAN, HARZEHEIM, GUS, 2004; PASCHOU et al, 2019).

Outro fato que pode desencadear o aumento do risco cardiovascular nesta fase da vida é a diminuição da função ovariana, devido ao efeito cardioprotetor do estrogênio, que influencia o metabolismo das lipoproteínas e o perfil lipídico (AKAHOSHI et al, 2001; GRAFF-IVERSEN, THELLE, HAMMAR, 2008).

A fim de avaliar a associação entre perfil lipídico e a condição da menopausa Torng et al. (2000) observaram em 1.543 mulheres (671 pré-menopausadas e 872 pós-menopausadas) que colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos podem aumentar aproximadamente, em média, de 10 a 20% na pós-menopausa. Similarmente, Graff-Iversen, Thelle, Hammar (2008) observaram em 24.085 mulheres que a transição da pré menopausa para a menopausa está associada a um aumento acelerado nos níveis de colesterol total, triglicerídeos e razão colesterol total/HDL.

Apesar dos mecanismos ainda não serem completamente conhecidos, alguns autores acreditam que a queda do estrogênio pode aumentar a síntese

hepática de Apolipoproteína B (Apo-B100), a qual é sintetizada no fígado, e faz parte das principais frações lipoprotéicas consideradas aterogênicas, logo um excesso de apo B representa um risco cardiovascular aumentado. Além disso a queda do estrogênio pode diminuir a produção de Apolipoproteína A (ApoA-I) pelo fígado, sendo essa a principal constituinte do colesterol HDL (LAMON-JAVA, ORDOVAS, SCHAEFER, 1999; GREGORIOU et al., 2002).

Outro importante fator de risco observado na menopausa, é o aumento da pressão arterial sistêmica, podendo ter sua etiologia, além dos fatores citados anteriormente, a queda de estradiol, que pode causar um desequilíbrio entre fatores que afetam vasodilatação e vasoconstrição, resultando em um aumento da resistência vascular. Que apesar da sua prevalência aumentar com a idade nos homens e mulheres, um maior aumento é observado durante a menopausa (STEFANSKA, BERGMANN, SYPNIEWSKA, 2015)

Zanchetti et al. (2005) em um estudo transversal com 18.326 mulheres, com idade entre 46-59 anos, observaram que a menopausa foi associada a um aumento significativo de aproximadamente 2 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica, mesmo após ajustes para idade, IMC, ou terapias de reposição hormonal. Segundo Mass e Franke (2009) devido as complicações atribuídas ao aumento da pressão arterial que acompanha a transição para a menopausa, como dor no peito inespecífica, dores de cabeça, palpitações, fogachos entre outros, o tratamento da hipertensão deve ser dado como prioridade, a fim de melhorar a qualidade de vida dessas mulheres.

Tais alterações orgânicas podem levar a consequências negativas, como observado em diversos estudos que evidenciaram um aumento da prevalência de

SM em mulheres na pós-menopausa quando comparado àquelas na pré-menopausa, independentemente da idade (KIM et al, 2007; ESHTIAGHI, ESTEGHAMATI, NAKHJAVANI, 2010; FONSECA et al., 2018).

A menopausa é um processo fisiológico natural, porém, associado a este, observa-se um aumento no risco para o desenvolvimento de uma série de doenças, decorrentes das alterações hormonais desencadeadas pela redução da função ovariana, além de uma piora na qualidade de vida dessas mulheres.

Desta forma, atenção especial deve ser dada a fatores como alimentação, controle da ingestão alcoólica e a prática de atividade física, que possuem forte impacto em variáveis que promovem o acúmulo de gordura abdominal, alterações no metabolismo lipídico e glicêmico, entre outros, sendo ainda o tratamento medicamentoso sempre indicado quando não se conseguir resultados com tais mudanças de estilo de vida.

### **4.3 Atividade física**

A atividade física pode ser definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resultam em gasto energético acima do estado de repouso (CASPERSEN et al. 1985). Sob esse conceito amplo, a atividade física pode ser caracterizada em diferentes domínios como: tarefas domésticas, trabalho, transporte, lazer, exercício e esporte (STRATH *et al.*, 2013).

A atividade física é considerada como o mais variável componente do gasto energético total (composto também pela taxa metabólica de repouso e efeito térmico dos alimentos), sendo influenciada pelo modo, duração, quantidade e intensidade do esforço. Em indivíduos sedentários o gasto energético das

atividades físicas representa aproximadamente 25% do gasto energético diário, enquanto em indivíduos extremamente ativos pode representar mais que 50% do gasto energético total (BOUCHARD, BLAIR, HASKELL, 2012).

O exercício é uma forma de atividade física, cuja característica é definida como uma atividade planejada, estruturada e repetitiva (treinamento físico) com objetivos específicos como a manutenção ou melhora da aptidão física, performance e saúde (MATSUDO; MATSUDO; BARROS NETO, 2001). Nesse sentido, o Colégio Americano de Medicina do Esporte (GARBER et al., 2011) recomenda que a maioria dos adultos realizem treinamento cardiorrespiratório com intensidade moderada (5 dias  $\geq$  30 min/dia) ou vigorosa (3 dias  $\geq$  30 min) para atingir um gasto energético de  $\geq$  500-1000 METs/min/semana. Em adição, é recomendado a realização de exercícios resistidos (2-3 dias/semana) para os maiores grupamentos musculares e exercícios de alongamento para as principais articulações (2-3 dias/semana - 60 segundos por exercício).

Importante destacar que o exercício físico não influencia apenas o gasto energético e conseqüentemente o balanço energético. Atualmente, reconhece-se o músculo esquelético como órgão endócrino, no qual é capaz de produzir e secretar diversas substâncias, conhecidas como miocinas (PEDERSEN, FEBBRAIO, 2008). Desta forma, a modulação da contração muscular está envolvida na liberação de moléculas que promovem efeitos em outros tecidos.

Como exemplo, foi identificado uma proteína conhecida como Irisina que atua no tecido adiposo e controle de doenças metabólicas (POLYZOS et al., 2018), Proteína Ácida Secretada e Rica em Cisteína (SPARC, do inglês *Secreted protein acidic and rich in cystein*) que atua na inibição de células cancerígenas (TAI, TANG,

2008), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, do inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) atua na estimulação e crescimento de neurônios (SZUHANY, BUGATTI, OTTO, 2015; LIU, NUSSLOCK, 2018), Interleucina-6 (IL-6) atua no controle do processo inflamatório sistêmico de baixo grau (PEDERSEN, BRUUNSGAARD, 2002).

Diversos mecanismos biológicos estão relacionados com o desenvolvimento de alterações cardio-metabólicas. Na literatura é relatado que o excesso de adiposidade corporal (principalmente a visceral) está intimamente relacionada com um estado de inflamação sistêmica de baixo grau. Essa inflamação de forma crônica (como no caso da obesidade) resulta em alterações metabólicas como resistência à insulina, hipertensão arterial dislipidemia e formação de placas de ateromas. Assim, fazendo a relação entre a inflamação sistêmica de baixo grau com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes do tipo 2 e alguns tipos de câncer (ELLULU et al., 2017).

Por outro lado, o papel da IL-6 liberada a partir da contração muscular durante o exercício tem importantes efeitos anti-inflamatórios. Ademais, foi demonstrado que a prática de treinamento aeróbio e resistido (conhecido como combinado) foi eficaz para redução da adiposidade abdominal (SCHWINGSHACKL et al., 2013) e melhora do perfil lipídico (TAMBALIS et al., 2009), pressão arterial (CORSO et al., 2016) e sensibilidade à insulina (MANN et al., 2014). Fatores que explicam de forma direta ou indireta, a menor incidência de doenças crônicas e morte prematura entre os indivíduos fisicamente ativos.

É sabido que a prática regular de exercício físico, tanto treinamento aeróbio (TA), treinamento de força (TF) e treinamento combinado (TC), desempenham

papel fundamental no tratamento da SM (OKURA et al., 2007; GUTTIERRES, MARINS, 2008; DA SILVA et al., 2020).

A fim de comparar diferentes protocolos de treinamento sobre os componentes da SM, Souza et al. (2012) submeteram 42 indivíduos com idade entre 40 e 60 anos, a 16 semanas de TC, TF ou TA, com frequência semanal e duração de sessão similares, e observaram que, somente o grupo que realizou o TC apresentou redução significativa nos componentes da SM.

Em outro trabalho, de doze semanas, que comparou a efetividade de um programa de treinamento resistido, aeróbico ou combinado, em indivíduos com sobrepeso ou obesidade (definida como IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$  ou circunferência de cintura  $>80\text{cm}$  mulheres e  $>90\text{cm}$  para os homens), foi observado que o treino combinado proporcionou maiores benefícios na perda de peso, gordura corporal e melhora da aptidão cardiorrespiratória, quando comparado ao treino resistido ou aeróbico realizados de maneira isolada (HO et al., 2012).

Mais recentemente, Agner et al. (2018) avaliaram o efeito do treino concorrente em idosos com síndrome metabólica (segundo critérios NCEP – ATP III) e observaram que o treinamento foi capaz de aumentar a força tanto de membro inferior como de membro superior, além de uma melhora significativa na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos.

De acordo com Warburton, Nicol e Bredin (2006) as evidências são irrefutáveis sobre a eficácia da prática regular de atividade física na prevenção primária (impedir a ocorrência da doença) e secundária (proporcionar melhora clínica sobre a doença) de várias doenças crônicas (por exemplo, doença



cardiovascular, diabetes, câncer, hipertensão, obesidade, depressão e osteoporose) e morte prematura.

O tratamento dessas doenças pode vir a ter curso prolongado, acarretando um elevado ônus aos sistemas públicos de saúde, principalmente em relação a recursos financeiros e humanos, além de diminuir a disponibilidade econômica das famílias afetadas (MALTA, MORAIS NETO, SILVA JUNIOR, 2011). Em adição, a saúde da população pode ser considerada um forte preditor de crescimento econômico, sendo o impacto socioeconômico das DCNT inestimáveis, pois além dos gastos destinados ao tratamento, também deve ser levado em consideração a redução da produtividade e até a incapacidade laboral total (BLOOM et al., 2012).

No Brasil as DCNT são consideradas as principais causas de mortalidade, onde no ano de 2007, 72% de todas as mortes foram atribuídas a elas (SCHMIDT et al., 2011). Diante disso, fica claro que estratégias que buscam promoção de saúde, como a prática regular de atividade/exercício físico, devem ser incentivadas através de uma mudança do estilo de vida, contribuindo para redução dos fatores de risco relacionados a SM e conseqüentemente redução da mortalidade.

#### **4.4 Ácido Ursólico**

O ácido ursólico (AU) é um triterpenóide pentacíclico natural que possui ampla gama de atividades biológicas (CHU et al., 2015). Encontrado em plantas, flores, frutos e frutas, como alecrim, manjerona, jamelão, lavanda, tomilho, orégano, casca da maçã, entre outros (JÄGER et al., 2009). O AU possui capacidade de modular algumas vias de sinalização, além de potenciais efeitos terapêuticos como anti-inflamatório, antioxidante, anticancerígeno, antiobesidade, antidiabético, cardioprotetor, neuroprotetor, hepatoprotetor (SEO et al., 2018).

Segundo Seo et al. (2018), os mecanismos pelos quais o AU parece exercer efeitos benéficos são através da regulação do Fator Nuclear Kappa  $\beta$  (NF-kb), sinalização de apoptose em células cancerígenas, maior expressão da proteína transportadora de glicose sensível à insulina (GLUT4) e receptores de insulina no tecido adiposo. Além de favorecer a diminuição da inflamação, atrofia muscular, aumento dos níveis de antioxidantes e capacidade de metabolização de lipídeos no fígado.

Outro mecanismo pelo qual a suplementação de AU parece exercer efeitos positivos é através do aumento da expressão da proteína desacopladora-3 (UCP3) que estimula a ativação da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) através do aumento da razão AMP/ATP, aumentando assim a captação e oxidação de ácido graxo livre no músculo esquelético (CHU et al., 2015). Desta forma, podendo ser um candidato para o emagrecimento, e para prevenção e tratamento de resistência insulínica, SM, diabetes e doenças cardiovasculares.

Estudos *in vitro* mostram também efeitos positivos do uso de AU no tratamento e prevenção de alguns tipos de câncer como: o câncer de bexiga, de mama, cervical, colorretal, fibrossarcoma, gástrico, glioma, hepático, melanoma, leucemia, pulmão, linfoma, mieloma múltiplo, neuroblastoma, ovário, pâncreas, próstata e tireoide (SEO et al., 2018). Ademais, o uso de AU mostrou efeitos positivos *in vivo* (roedores) no câncer de mama, fígado, próstata, glioma e melanoma (WOZNIAK, SKAPSKA, MARSZALEK, 2015).

O uso de AU parece também induzir a biogênese mitocondrial através da ativação de vias da AMPK e do co-ativador-1 'alfa' do receptor ativado por

proliferador do peroxissoma (PGC-1 $\alpha$ ) no músculo esquelético (*in vitro* e *in vivo*) (BAKHTIARI et al., 2015; CHEN et al., 2017).

Apesar de todos esses benefícios associados a suplementação de AU, a grande maioria dos trabalhos realizados até o presente momento foram feitos em células isoladas (*in vitro*) ou em animais (*in vivo*), com pouquíssimos trabalhos avaliando a utilização do AU em humanos.

Dos trabalhos identificados em humanos, somente um foi conduzido em uma população com síndrome metabólica, Ramírez-Rodríguez et al. (2017) investigaram o efeito da suplementação de AU em doses de 150 mg/dia durante 12 semanas, em homens e mulheres, com idade entre 30 e 60 anos, com diagnóstico de síndrome metabólica conforme o estabelecido pela Internacional Diabetes Federation (IDF). Após o tratamento, o grupo suplementado com AU apresentou diminuição significativa da massa corporal total, IMC, circunferência da cintura, glicemia de jejum e aumento da sensibilidade a insulina, enquanto não foi observado alteração significativa para o grupo placebo. No entanto, é importante destacar que não foi monitorado o consumo alimentar e a prática de exercícios físicos dos participantes, o que inviabiliza uma interpretação dos dados em termos práticos, uma vez que a dieta e treinamento físico são importantes fatores comportamentais modificáveis que influenciam diretamente os desfechos avaliados.

Todos os outros estudos crônicos foram conduzidos com indivíduos saudáveis. Em homens treinados, Bang et. al. (2014) investigaram, durante 8 semanas, o uso de 450 mg de AU, dividido em 3 doses, em conjunto com programa de treinamento resistido realizado 6 vezes na semana (que consistia em 26

exercícios, cada um realizado em 5 séries de 10 a 15 repetições a 60-80% de 1RM, com 60-90 segundos de intervalo entre as séries). O grupo suplementado diminuiu o percentual de gordura, e aumentou os níveis de Fator de crescimento similar à insulina-1 (IGF-1), irisina e de força de membros inferiores, enquanto nenhuma alteração significativa foi observada no grupo placebo.

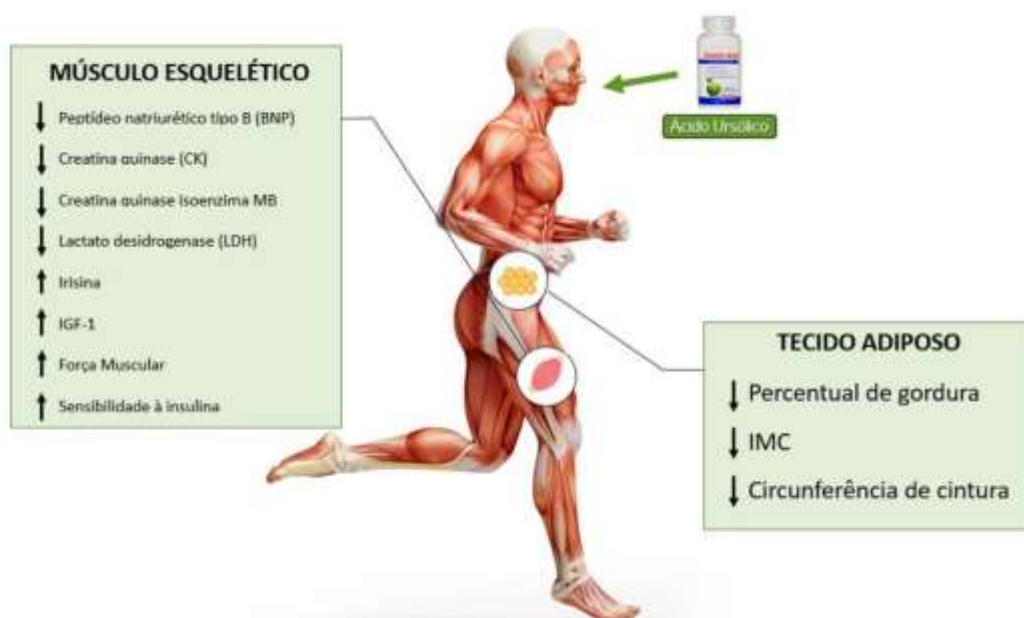
Mais tarde o mesmo grupo de pesquisadores, utilizando um protocolo de treinamento semelhante (6 vezes/semana, 26 exercícios, 5 séries de 10-15 repetições, 60-80% de 1RM, intervalo de 60-90 segundos entre séries), investigaram os efeitos da suplementação de AU (450 mg/dia), dividido em 3 doses, em homens treinados durante 8 semanas. Foi observado no grupo suplementado uma diminuição de marcadores relacionados ao dano muscular, como peptídeo natriurético tipo B (BNP), creatina quinase (CK), creatina quinase- MB (CK-MB) e lactato desidrogenase (LDH), enquanto no grupo placebo não foi observada nenhuma alteração (BANG et al., 2017).

Outro grupo de pesquisadores buscou avaliar os efeitos da suplementação de 500 mg/dia de extrato de folhas da *Eriobotrya japonica*, que continha em sua composição 50,94mg de AU, por um período de 12 semanas, em adultos saudáveis, e não observaram diferenças na força muscular, massa muscular e desempenho físico entre o grupo suplementado e grupo placebo. No entanto, foi observado um aumento significativo da força de pressão palmar de mulheres no grupo suplementado com AU, quando comparado ao grupo placebo (CHO et al., 2016).

Mais recentemente, Lobo et al. (2020) avaliaram os efeitos da suplementação de AU (400 mg/dia), dividido em duas doses, em conjunto com um

programa de treinamento resistido (3 vezes/semana, 5 exercícios, 2 séries de 10-12 RM até a falha, com 2 segundos na fase excêntrica e 2 segundos na fase concêntrica, com intervalo passivo de 2 minutos entre as séries) em homens treinados que consumiam uma dieta com alto conteúdo proteico (~1.6 g/kg). Após o período de oito semanas de intervenção, não foi observado diferença significativa entre grupos para as alterações da composição corporal e na força muscular dos participantes

A figura 2 sumariza os desfechos positivos a saúde, obtidos com a suplementação de AU em trabalhos conduzidos em seres humanos.



**Figura 2.** Representação esquemática relativa aos desfechos positivos encontrados nos trabalhos realizados em humanos. Adaptado de Seo et al. (2018). Legenda: BNP-B - Peptídeo natural tipo B; CK, Creatina quinase CK-MB - creatinafosfoquinase isoforma muscular e cerebral; LDH - Lactato desidrogenase; IFG-1, Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IMC - Índice massa corporal.

Importante destacar, é que dos cinco trabalhos realizados em humanos com a suplementação de AU, somente os de Cho et al. (2016) e Lobo et al. (2020) realizaram o monitoramento dietético, o que dificulta a real interpretação dos

achados, uma vez que a dieta pode desempenhar papel fundamental nas alterações metabólicas encontradas (GOSS et al., 2013; *KERÄNEN* et al., 2009; MITHAL et al., 2013; FONTANA et al., 2008). Além disso, o único trabalho (*RAMÍREZ-RODRIGUES* et al., 2017) que avaliou marcadores relacionados a síndrome metabólica utilizou uma dosagem relativamente baixa (150 mg/dia). Desta forma, os estudos com AU indicam ser uma terapia bastante promissora no sentido de melhora da saúde metabólica, porém novos estudos devem ser desenvolvidos buscando maior controle sob o aspecto dietético.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Desenho do Estudo e Participantes

Este é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 8 semanas, em grupo paralelo com mulheres pós-menopausadas e diagnosticadas com SM. As voluntárias foram recrutadas em Unidades Básicas de Saúde (UBS) na cidade de Brazópolis (Minas Gerais, Brasil), que também oferecia programas de atividades físicas. O processo de recrutamento ocorreu durante o período de férias, no qual os participantes não estavam recebendo atividades físicas por um mês.

Os critérios de inclusão para participação do estudo foram: (a) não ter ciclo menstrual por mais de um ano; (b) não estar usando terapia hormonal (estradiol e progesterona), (c) e ser diagnosticada com SM de acordo com os critérios modificado do NCEP – ATP III. Não foram incluídas: (a) mulheres com analfabetismo funcional; (b) mulheres que apresentassem doenças osteomusculares que comprometessem o movimento corporal; (c) mulheres com doença renal, insuficiência cardíaca ou hepática.

Após a triagem inicial, foram realizadas duas reuniões com as participantes elegíveis para se familiarizarem com o registro alimentar, protocolo de exercício físico, e testes físico envolvidos no estudo. As participantes foram instruídas a manter sua ingestão alimentar habitual, seus hábitos de sono, e suspender qualquer outro tipo de programa de atividade física durante o período do estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (Parecer: 3.596.280 - Anexo A) e registrado em ensaiosclinicos.gov.br (identificador: RBR-276rrt). Após serem informados sobre os riscos e benefícios envolvidos no estudo, as participantes elegidas assinaram um Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE). Nenhuma mudança no protocolo de estudo (critérios de elegibilidade, resultados, coleta de dados, intervenção e análise) foi realizada após o início do estudo.

## **5.2 Randomização e cegamento**

As voluntárias foram alocadas aleatoriamente, seguindo procedimento simples de randomização na proporção de 1:1 para os grupos ácido ursólico (AU) ou placebo (PLA), com auxílio de um gerador de sequência aleatória ([www.random.org](http://www.random.org)), após as avaliações de linha de base. A randomização foi realizada por um investigador cego, não envolvido na seleção das participantes, nos resultados das avaliações ou no programa de exercícios físicos. As cápsulas de AU e PLA tinham formato, tamanho e aparência idênticas. As cápsulas dos suplementos foram colocadas dentro de recipientes selados opacos e codificados de acordo com o número do participante por um pesquisador independente, onde somente quem promoveu a randomização sabia a qual voluntária pertencia (APÊNDICE A). Os investigadores envolvidos na coleta de dados, intervenção do estudo e os participantes ficaram cegos para a designação durante o período do estudo.

## **5.3 Medidas de Desfecho**

As medidas de desfecho foram avaliadas antes da randomização (linha de base) e após 8 semanas de intervenção. A ingestão alimentar foi avaliada nos seguintes períodos: antes (linha de base), durante a quarta semana e na oitava semana de intervenção. As medidas foram conduzidas por um membro da equipe treinado, e foram utilizados os mesmos instrumentos para análise.



### 5.3.1 Síndrome Metabólica

Os componentes da SM foram o desfecho primário. O diagnóstico foi definido de acordo com os critérios da NCEP ATP III modificada (GRUNDY et al., 2005), que requer a presença de três ou mais dos seguintes parâmetros: a) circunferência de cintura  $\geq 88$  cm; b) triglicerídeo sérico  $\geq 150$  mg/dL; c) colesterol-HDL  $< 50$  mg/dL; d) glicemia em jejum  $\geq 100$  mg/dL; e) pressão arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 85$  mmHg. Além disso o tratamento medicamentoso associado a intolerância a glicose, dislipidemia e hipertensão também são considerados como parâmetro de inclusão.

Amostras de sangue foram obtidas por punção venosa em tubos à vácuo e sem anticoagulante (Becton Dickinson, Juiz de Fora, Brasil), após jejum de 12 horas. As concentrações séricas de glicose, triglicerídeos e colesterol-HDL foram determinadas por um equipamento automatizado (Unicel DXL 800, Beck Coulter) utilizando kits comerciais (Beck Coulter, EUA). As concentrações séricas de insulina foram determinadas por meio de imunoensaio quimioluminescente (*immunoassay system* Beckman Coulter) utilizando o equipamento automatizado (Dxl da Beckman Coulter).

O modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR) foi calculado da seguinte forma:  $\text{HOMA-IR} = (\text{glicemia em jejum [mmol/L]} * \text{insulina de jejum [\mu\text{UI/mL}]} \div 22,5$  (MATHEWS et al., 1985).

A pressão arterial sistólica e diastólica foi avaliada em triplicata por um dispositivo oscilométrico validado (BP3AC1-1 PC; Microlife AG) de acordo com as recomendações da *European Society of Hypertension* (O'Brien et al., 2003). Foram utilizadas braçadeiras apropriadas ao tamanho do braço e as medidas foram realizadas após 10 minutos de repouso sentado em ambiente calmo. Para análise

dos dados foi utilizado o valor médio das medidas da pressão arterial sistólica e diastólica.

### **5.3.2 Avaliação antropométrica**

Os participantes foram avaliados com roupas leves, sem acessórios e descalços. A estatura foi avaliada com auxílio de um estadiômetro portátil (Alturaexata, Belo Horizonte, Brasil) com precisão de 0,1 cm. A circunferência da cintura foi mensurada no ponto médio entre a borda superior da crista ilíaca direita e a última costela com auxílio de uma fita antropométrica flexível e inelástica (Sanny, São Bernardo do Campo, Brasil) com precisão de 0,1 cm, ao final da expiração normal (ISAK, 2001). As medidas antropométricas foram realizadas em triplicata pelo mesmo avaliador e os valores médios foram utilizados nas análises.

### **5.3.3 Avaliação composição corporal**

A composição corporal foi estimada por um dispositivo de bioimpedância multifrequencial (InBody 230, Coreia do Sul), seguindo as recomendações de Karelis et al. (2013). Antes das medidas, as informações sobre sexo, idade e altura foram inseridas manualmente no software Lokin'Body (versão 1.2.0.16). O mesmo software obteve as seguintes variáveis: massa corporal, IMC, massa de gordura, massa livre de gordura e percentual de gordura. Antes da avaliação por bioimpedância os participantes foram orientados a: a) jejum de comida e água por pelo menos três horas antes do teste; b) esvaziar a bexiga pelo menos 30 minutos antes do teste; c) não realizar atividade física vigorosa 24h antes do teste; d) não usar acessórios de metal durante a avaliação.

#### **5.3.4 Função Física**

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é um teste de exercício submáximo utilizado para avaliar a capacidade funcional aeróbica. O teste foi realizado em um corredor plano interno com superfície dura, de acordo com a Sociedade Torácica Americana (2002). Os participantes foram instruídos a caminhar o mais rápido possível (sem correr ou trotar) durante seis minutos em uma pista de 30 metros. Incentivo verbal foi dado a cada minuto durante o teste. A capacidade funcional aeróbica foi determinada pela distância total percorrida (em metros) ao final do teste.

A força de preensão palmar foi avaliada por meio de um dinamômetro mecânico manual (TKK, Grip Strength Dynamometer 0-100 kg, Taqei, Japão). Antes do teste, o pegador do dinamômetro era ajustado de acordo com o tamanho das mãos das participantes. As participantes foram instruídas a permanecer em pé com os ombros e punho em posição neutra e cotovelos estendidos. Após comando verbal, os sujeitos realizavam o movimento de preensão com a mão, com o máximo de esforço possível, por seis segundos. Foram realizadas 3 tentativas para cada mão, com intervalo de 30 segundos entre cada tentativa. Com base no maior valor obtido foi calculado a força relativa (dados normalizados pela massa corporal). Para análise foi considerado o valor absoluto e relativo.

#### **5.3.5 Ingestão Alimentar**

Para análise da ingestão alimentar, cada participante do estudo recebeu uma balança digital (Electronic Kitchen Scale – modelo Sf-400) e um treinamento foi conduzido, por um nutricionista, para explicar sobre como registrar adequadamente os alimentos e bebidas ingeridos ao longo do dia. Os sujeitos foram orientados a

anotar em um formulário específico a quantidade (em gramas) de todos os alimentos e bebidas consumidas ao longo de três dias não consecutivos, sendo dois dias da semana e um dia do final de semana, antes, durante e após a intervenção. Em adição, os sujeitos foram orientados a incluir rótulos de alimentos industrializados consumidos no formulário. A estimativa da ingestão energética e macronutrientes reportada foi obtida por meio da tabela de consumo Alimentar da População Brasileira (TACO, 4ª edição, 2011), os alimentos remanescentes foram obtidos pela *U.S. Departamento of Agriculture (USDA) (Nutrient Database for Standard Reference)* e como última alternativa os rótulos de alimentos. Os dados obtidos foram analisados por meio do software DietBox.

#### **5.3.6 Covariáveis, adesão e eventos adversos**

As informações sobre o uso de medicamentos (anti-hipertensivos, redutores de colesterol e controle glicêmico) das participantes foram obtidas através dos prontuários médicos. As informações sociodemográficas (renda familiar total, cor da pele, escolaridade, tabagismo e consumo de álcool) foram autorreferidas e coletadas por meio de questionários aplicados aos participantes durante a entrevista. Os registros sobre aderência, lesões e efeitos colaterais autorreferidos da suplementação durante o período de intervenção foram realizados por um profissional de Educação Física.

#### **5.4 Programa de Intervenção do Exercício**

O programa de exercício físico foi elaborado especificamente para a pesquisa, supervisionado por um profissional de educação física, e realizado duas vezes por semana (totalizando 16 encontros), com duração de 60 minutos por

sessão. Ambos os grupos realizaram o mesmo protocolo de treinamento. O programa teve característica combinada com atividades aeróbicas ( $\cong 20$  minutos) envolvendo atividades de danças, movimentos de artes marciais, caminhada e/ou corrida, seguidas de exercícios de resistência em circuito ( $\cong 20$  minutos) visando os principais grupos musculares com a utilização de caneleiras, halteres e bastão com carga de 2kg, além de exercícios com o peso corporal. Durante as atividades, as participantes foram orientadas a manter o domínio do esforço físico entre 13 e 16 (intensidade moderada) com auxílio da escala de Borg (1982) que estava disponível em cartaz durante as aulas. Cada aula foi precedida de aquecimento com esforço leve ( $\cong 5$  minutos) e finalizado com alongamento ( $\cong 5$  minutos) com domínio do esforço físico entre 10 e 12 da escala de Borg. As aulas foram ministradas em um grande galpão próximo à Unidade Básica de Saúde, e as atividades foram realizadas em grupos.

### **5.5 Protocolo de Suplementação**

A dosagem da suplementação de ácido ursólico (Lebrada, Houston, Texas) adotada foi de 450 mg/dia, dividido em nove cápsulas de 50 mg (BANG et al., 2014). Foram orientadas a ingerirem 3 cápsulas após o café, almoço e jantar. As cápsulas placebo apresentavam mesma forma, tamanho, cor e continham Goma Guar em dosagem semelhante (50 mg por cápsula). Foi escolhida essa dosagem pois estudo anterior mostrou promover alterações positivas na composição corporal (BANG et al., 2014). Os participantes recebiam um novo recipiente (com 126 cápsulas) a cada duas semanas e retornavam o recipiente utilizado à equipe de pesquisa. Além disso, as participantes recebiam mensagens via celular diariamente, e foram

orientadas a fazer registros diários sobre o momento da ingestão e efeitos colaterais.

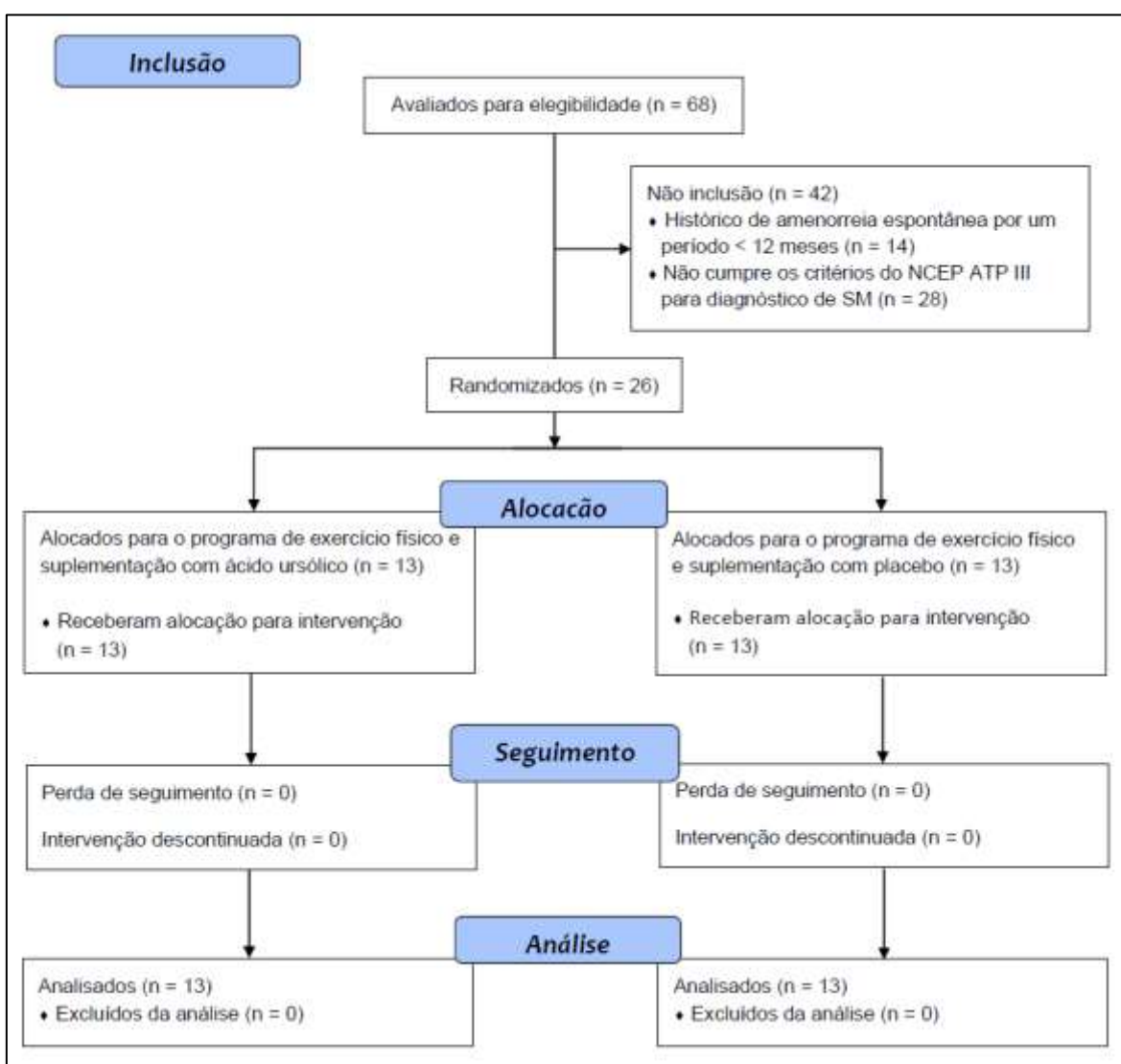
## 5.6 Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado nos dados de redução de circunferência da cintura (Cohen's  $d = 1,53$ ) a partir do estudo de Ramírez-Rodríguez et al. (2017). Foi indicado que eram necessários 11 sujeitos por grupo para um poder de 90% e valor alfa de 0,05 (G\*Power, versão 3.1.9.2, Universität Kiel, Alemanha). Considerando uma perda de seguimento de 20%, 13 sujeitos por grupo foram recrutados. Todos os dados foram analisados no SPSS versão 20 (Chicago, IL, EUA). A normalidade e homogeneidade dos dados foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. Os dados de linha de base foram analisados pelo teste  $t$  independente e teste exato de Fisher. Análises de variância (ANOVA) com medidas repetidas foi utilizada para avaliar as variáveis de ingestão alimentar entre grupos (dois grupos) e durante a intervenção (3 tempos). As diferenças entre grupos para as alterações (valores linha de base - valores pós) dos desfechos foram analisados usando análise de covariância (ANCOVA) com ajuste para idade e valor de linha de base. Quando um efeito significativo de interação foi indicado, o teste *post hoc* de Bonferroni foi realizado para múltiplas comparações. O eta-quadrado parcial ( $\eta_p^2$ ) foi utilizado para estimar a magnitude do efeito das diferenças. Os tamanhos do efeito foram interpretados como pequenos ( $\eta_p^2 < 0,035$ ), médios ( $\eta_p^2 \geq 0,035$  ou  $< 0,140$ ) ou grandes ( $\eta_p^2 \geq 0,140$ ) (SINK, MVUDUDU, 2010). O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$  e todos os testes foram bicaudais. Os dados estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP) e frequência absoluta (percentual).



## 6 RESULTADOS

O fluxograma de acompanhamento estudo é apresentado na Figura 3. Inicialmente, foram triadas 68 mulheres (idade  $56,8 \pm 10,6$  anos) para verificar quais apresentavam histórico de amenorreia espontânea por um período  $\geq 12$  meses. Em uma segunda fase, 54 mulheres foram avaliadas para verificar a SM (NCEP ATP III). Assim, 26 mulheres foram eleitas e randomizadas entre os grupos AU ( $n = 13$ ) e PLA ( $n = 13$ ). Todas as participantes completaram o estudo.



**Figura 3** - Fluxograma de acompanhamento do estudo.



As características das participantes estão apresentadas na tabela 2. Não houve diferenças significativas para as variáveis de linha de base entre grupos. Não foi reportado lesão pelo treinamento físico. A adesão ao protocolo de treinamento (16 sessões) foi em média de  $93,8 \pm 5,7\%$  e  $93,8 \pm 8,5\%$  para os grupos AU e PLA, respectivamente ( $p = 0,644$ ).

A adesão ao suplemento nutricional foi de 100% para ambos os grupos. Embora algumas queixas gastrointestinais leves ( $n=2$  para grupo AU e  $n=3$  para grupo PLA) tenham sido mencionadas, nenhum efeito colateral significativo da suplementação durante o período de intervenção foi relatado.

**Tabela 2** - Características descritivas dos participantes ( $n=26$ ).

	Total (n=26)	AU (n=13)	PLA (n=13)	valor-p
Idade (anos)	61,1 $\pm$ 6,7	61,5 $\pm$ 5,5	60,6 $\pm$ 7,9	0,732
Tempo da última menstruação (anos)	12,0 $\pm$ 6,4	12,5 $\pm$ 6,2	11,5 $\pm$ 6,8	0,699
Experiência na atividade física (meses)	20,3 $\pm$ 11,3	19,8 $\pm$ 11,6	20,8 $\pm$ 11,4	0,751
<u>Composição Corporal<sup>a</sup></u>				
Massa Corporal (Kg)	76,0 $\pm$ 12,3	76,7 $\pm$ 12,9	75,3 $\pm$ 12,2	0,778
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	32,2 $\pm$ 4,6	32,5 $\pm$ 5,1	32,0 $\pm$ 4,3	0,790
MLG (Kg)	42,2 $\pm$ 5,7	42,9 $\pm$ 5,7	41,6 $\pm$ 5,7	0,566
Massa Gordura (Kg)	32,8 $\pm$ 8,2	32,3 $\pm$ 8,5	33,3 $\pm$ 8,3	0,763
Gordura Corporal (%)	43,7 $\pm$ 5,4	42,9 $\pm$ 5,4	44,4 $\pm$ 5,4	0,478
<u>Capacidade Física<sup>a</sup></u>				
FPP absoluta (Kgf)	27,2 $\pm$ 3,9	27,6 $\pm$ 4,6	26,8 $\pm$ 3,1	0,641
FPP relativa (Kgf/Kg)	0,37 $\pm$ 0,06	0,38 $\pm$ 0,06	0,35 $\pm$ 0,06	0,182
Caminhada-6 min (m)	471,0 $\pm$ 37,0	465,5 $\pm$ 38,9	476,5 $\pm$ 35,8	0,397
<u>Síndrome Metabólica<sup>a</sup></u>				
Circunferência Cintura (cm)	108,2 $\pm$ 10,3	107,2 $\pm$ 10,1	109,2 $\pm$ 10,8	0,628
PAS (mmHg)	144,8 $\pm$ 15,8	141,4 $\pm$ 14,2	148,2 $\pm$ 17,1	0,281
PAD (mmHg)	80,3 $\pm$ 9,5	79,5 $\pm$ 12,1	81,2 $\pm$ 6,1	0,473
Colesterol-HDL (mg/dL)	52,2 $\pm$ 13,3	51,6 $\pm$ 11,6	52,8 $\pm$ 15,3	0,820
Triglicerídeos (mg/dL)	178,4 $\pm$ 66,8	192,8 $\pm$ 66,6	163,8 $\pm$ 66,4	0,277
Glicose (mg/dL)	106,0 $\pm$ 30,6	98,5 $\pm$ 15,7	113,5 $\pm$ 39,8	0,383
Insulina ( $\mu$ U/mL)	12,3 $\pm$ 5,1	13,5 $\pm$ 5,0	11,1 $\pm$ 5,2	0,246
HOMA-IR	3,3 $\pm$ 1,9	3,3 $\pm$ 1,2	3,3 $\pm$ 2,5	0,442

**Tabela 2 (continuação)** - Características descritivas dos participantes (n=26).

	Total (n=26)	AU (n=13)	PLA (n=13)	valor-p
<u>Sociodemográfica</u> <sup>b</sup>				
Renda (< 3 salários mínimos) – n (%)	19 (73,1)	8 (61,5)	11 (84,6)	0,160
Cor da Pele (Branca) – n (%)	17 (65,4)	8 (61,5)	9 (69,2)	1,00
Escolaridade > 8 anos – n (%)	22 (84,6)	12 (92,3)	10 (76,9)	0,593
Tabagismo – n (%)	2 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	1,00
Etilismo – n (%)	6 (23,1)	2 (15,4)	4 (30,8)	0,645
<u>Uso de Medicação</u> <sup>b</sup>				
Anti-hipertensivo – n (%)	25 (96,2)	12 (92,3)	13 (100,0)	1,00
Redução Colesterol – n (%)	14 (53,8)	8 (61,5)	6 (46,2)	0,695
Controle Glicemia – n (%)	11 (42,3)	6 (46,2)	5 (38,5)	1,00

Os dados estão expressos como média  $\pm$  DP ou número absoluto (percentual). <sup>a</sup>, teste *t* independente. <sup>b</sup>, teste exato de Fisher. Legenda: AU = ácido ursólico, PLA = placebo, IMC = índice de massa corporal, MLG = massa livre de gordura, FPP = força de prensão palmar, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, HDL = lipoproteína de alta densidade, HOMA-IR = modelo de avaliação homeostática da resistência à insulina.

Na tabela 3 têm-se os dados estimados da ingestão de energia e macronutrientes autorrelatados para os grupos AU e PLA. Foi observado efeito significativo de tempo ( $F = 4,772$ ;  $p = 0,011$ ;  $\eta_p^2 = 0,117$ ) para o consumo de gordura. No entanto, o teste de *post hoc* indicou diferença não significativa entre os três momentos de análise (pré, 4 e 8 semanas) em ambos os grupos ( $p > 0,05$ ). Não foi observado efeito de interação (grupo\*tempo) significativa para as variáveis de consumo alimentar.

**Tabela 3.** Estimativa da ingestão energética e de macronutrientes nos grupos ácido ursólico (AU) e placebo (PLA).Os dados estão expressos com média  $\pm$  DP.

	PLA (n=13)			AU (n=13)			Tempo	Grupo*Tempo
	Pré	4 semanas	8 semanas	Pré	4 semanas	8 semanas	Valor-p	Valor-p
Energia (kcal)	2165,5 $\pm$ 423,9	1990,0 $\pm$ 395,6	1857,5 $\pm$ 335,4	1992,1 $\pm$ 531,8	1797,6 $\pm$ 379,5	1870,9 $\pm$ 422,2	0,143	0,622
Carboidrato (g)	314,2 $\pm$ 53,4	294,3 $\pm$ 64,7	275,2 $\pm$ 48,9	264,2 $\pm$ 69,2	254,4 $\pm$ 63,6	261,3 $\pm$ 58,0	0,439	0,538
Carboidrato (%)	56,7 $\pm$ 4,1	58,5 $\pm$ 4,1	57,9 $\pm$ 4,6	53,7 $\pm$ 4,6	55,9 $\pm$ 5,9	54,7 $\pm$ 4,4	0,317	0,971
Proteína (g)	56,0 $\pm$ 18,0	57,9 $\pm$ 26,4	46,3 $\pm$ 15,1	54,0 $\pm$ 20,1	52,3 $\pm$ 22,2	51,7 $\pm$ 20,7	0,480	0,623
Proteína (%)	10,4 $\pm$ 1,9	10,4 $\pm$ 2,8	10,2 $\pm$ 2,8	10,2 $\pm$ 2,2	10,6 $\pm$ 3,1	10,8 $\pm$ 2,7	0,934	0,866
Gordura (g)	81,9 $\pm$ 20,5	67,9 $\pm$ 9,1	66,4 $\pm$ 11,9	79,5 $\pm$ 23,2	68,2 $\pm$ 12,6	70,2 $\pm$ 19,5	0,011	0,802
Gordura (%)	33,2 $\pm$ 3,4	31,5 $\pm$ 4,2	32,2 $\pm$ 4,1	36,2 $\pm$ 4,4	33,7 $\pm$ 4,9	33,9 $\pm$ 4,7	0,174	0,874

Na tabela 4, encontra-se as alterações das variáveis de composição corporal, capacidade física e componentes da SM para cada grupo. Houve redução significativa da massa corporal (-1.5kg), IMC (-0,6 kg/m<sup>2</sup>) e massa de gordura (-1.1kg) pós-intervenção apenas para o grupo AU. No entanto, a ANCOVA indicou interação não significativa entre grupos para as variáveis de composição corporal.

A capacidade de caminhada aumentou significativamente pós-intervenção para ambos os grupos (UA = 28,8 vs. PLA = 22,7 m), enquanto que a força de preensão palmar relativa aumentou apenas para o grupo AU (0,02 kgf/kg). ANCOVA indicou interação significativa sobre as alterações da força de pressão palmar absoluta ( $F = 5,940$ ;  $p = 0,023$ ;  $\eta_p^2 = 0,213$ ) e relativa ( $F = 10,330$ ;  $p = 0,004$ ;  $\eta_p^2 = 0,330$ ). A diferença sobre a média marginal estimada dos valores absolutos (1,8 kgf [IC 95%: 0,3; 3,2] e relativos (0,03 kgf / kg [IC 95%: 0,01; 0,05]) da força de preensão manual foi significativamente maior para o grupo UA.

Para os componentes da SM, pressão arterial sistólica (AU = -13,4 vs. PLA = -16,2 mmHg), insulina (AU = -5,4 vs. PLA = -5,5  $\mu\text{U} / \text{mL}$ ) e HOMA-IR (AU = -1,2 vs. PLA = -1,9 AU) diminuiu significativamente pós-intervenção em ambos os grupos. Nenhuma alteração intragrupo foi observada para a circunferência da cintura, pressão arterial diastólica, HDL-colesterol, triglicérides e glicose. A ANCOVA indicou interação não significativa entre os grupos para mudanças nos componentes da SM. Além disso, a remissão (sem considerar a medicação) da SM ocorreu em 38,5% ( $n = 5$ ) dos participantes em ambos os grupos.

**Tabela 4.** Alterações das variáveis de composição corporal, capacidade física e componentes da síndrome metabólica nos grupos ácido ursólico (AU) e placebo (PLA).

	AU (n=13)	PLA (n=13)	Diferença Média (IC 95%)	Interação Grupo <sup>b</sup>		
	$\Delta$ Alteração <sup>a</sup>	$\Delta$ Alteração <sup>a</sup>		Valor-F	Valor-p	$\eta_p^2$
Peso Corporal (kg)	-1,5 ± 0,8***	-0,4 ± 2,0	-1,1 (-2,4; 0,3)	2,854	0,106	0,120
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,6 ± 0,3***	-0,2 ± 0,9	-0,4 (-1,0; 0,1)	2,512	0,128	0,107
MLG (kg)	-0,4 ± 1,0	0,0 ± 1,6	-0,4 (-1,6; 0,7)	0,599	0,448	0,028
Gordura (kg)	-1,1 ± 1,3*	-0,5 ± 1,4	-0,6 (-1,7; 0,5)	1,352	0,258	0,060
Gordura (%)	-0,6 ± 1,5	-0,3 ± 1,4	-0,2 (-1,5; 1,0)	0,159	0,094	0,007
<u>Capacidade Física</u>						
FPP absoluta (kg)	0,9 ± 2,0	-0,9 ± 1,6	1,8 (0,3; 3,2) <sup>c</sup>	5,940	0,023	0,213
FPP relativa (kgf/kg)	0,02 ± 0,03*	-0,01 ± 0,02	0,03 (0,01; 0,05) <sup>d</sup>	10,330	0,004	0,330
Caminhada - 6 min (m)	28,8 ± 22,0***	22,7 ± 19,7**	3,7 (-12,5; 20,0)	0,228	0,638	0,011
<u>Síndrome Metabólica</u>						
Circunferência Cintura (cm)	-1,2 ± 3,1	-1,0 ± 2,4	-0,3 (-2,6; 2,1)	0,011	0,918	0,001
PAS (mmHg)	-13,4 ± 14,0**	-16,2 ± 14,5**	-1,9 (-10,7; 6,9)	0,208	0,653	0,010
PAD (mmHg)	-5,2 ± 12,8	-2,7 ± 5,1	-3,9 (-9,4; 1,7)	2,118	0,160	0,092
Colesterol HDL (mg/dL)	-3,7 ± 4,3	-2,0 ± 10,3	-1,9 (-7,1; 3,3)	0,597	0,448	0,028
Triglicerídeos (mg/dL)	-17,7 ± 40,9	-1,8 ± 70,4	-15,5 (-63,9; 32,9)	0,445	0,512	0,021
Glicose (mg/dL)	-1,1 ± 11,6	-11,9 ± 25,2	-10,8 (-5,1; 26,7)	0,463	0,504	0,022
Insulina (μU/mL)	-5,4 ± 6,2**	-5,5 ± 5,5**	2,3 (-0,9; 5,4)	2,253	0,148	0,097
HOMA-IR	-1,2 ± 1,4**	-1,9 ± 2,3***	-0,7 (-0,2; 1,6)	2,774	0,111	0,117

Os dados estão expressos como média ± DP. <sup>a</sup>, comparação com o respectivo valor pré usando teste t dependente (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ). <sup>b</sup>, a interação foi testada usando ANCOVA de duas vias com ajuste para os respectivos valores basais, tempo da última menstruação e idade. *Post Hoc* Bonferroni: <sup>c</sup>,  $p = 0,023$ ; <sup>d</sup>,  $p = 0,004$ .

## 7 DISCUSSÃO

Esse estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado mostrou que a suplementação de 450mg/dia de AU por um período de oito semanas não foi capaz de induzir efeitos adicionais sobre o controle do perfil metabólico em mulheres pós-menopausadas com SM. O presente achado não corrobora com os resultados de Ramírez-Rodríguez et al. (2017) que após doze semanas de tratamento com 150mg/dia de AU, em homens e mulheres com síndrome metabólica, observaram diminuição da massa corporal total, IMC, circunferência da cintura e glicemia de jejum, e aumento da sensibilidade à insulina no grupo suplementado, enquanto no grupo placebo não foi observado alteração significativa.

Além disso, nosso trabalho observou uma remissão da SM em 38,5% (n=5) dos participantes em ambos os grupos, enfatizando a importância da prática de exercícios físicos na prevenção e tratamento da SM. Em especial, exercícios combinados, que parece ser mais eficaz para a melhora dos componentes da SM, quando comparado ao treinamento aeróbio e de força de forma isolada (SOUZA et al., 2012).

A remissão da SM, em ambos os grupos, ocorreu pela queda da pressão arterial sistólica (AU = -13,4 vs. PLA = -16,2 mmHg), insulina (AU = -5,4 vs. PLA = -5,5  $\mu$ U / mL) e HOMA-IR (AU = -1,2 vs. PLA = -1,9 AU), achados esses, que corroboram com outros trabalhos que mostram diminuição nesses componentes com a prática regular de exercícios combinados (RUANGTHAI, PHOEMSAPTHAWEE, 2019; KIM et al., 2019).

É importante destacar, que no estudo de Ramírez-Rodríguez et al. (2017) os participantes apenas receberam orientações em relação à dieta e foram instruídos a não modificarem suas rotinas habituais de exercício. No entanto, não foi descrito quais foram tais orientações, além de não ter sido feito um monitoramento do consumo alimentar e do exercício físico realizado. A não padronização dessas variáveis pode levar a interpretações equivocadas dos dados, uma vez que a dieta e o exercício físico são importantes fatores que influenciam diretamente os desfechos avaliados (MITHAL et al., 2013; FONTANA et al., 2008; CORSO et al., 2016).

Diferentemente, nossos participantes foram orientados a manter o padrão dietético, além disso foi monitorado a ingestão alimentar e o programa de exercícios físico foi o mesmo para ambos os grupos. Assim, sugere-se que quando padronizado esses fatores, sejam observados efeitos não adicionais da suplementação de AU em relação ao perfil metabólico das mulheres pós-menopausadas com SM.

No entanto, embora não significativa, o grupo AU apresentou um tamanho de efeito médio para redução de peso corporal (diferença média de -1.1kg, tamanho de efeito médio), o que pode indicar que se realizado um ensaio clínico mais prolongado talvez mostre um efeito significativo. Os únicos trabalhos que avaliaram os efeitos da suplementação de AU por um período maior que oito semanas (CHO et al. 2016; RAMÍREZ-RODRÍGUEZ et al. 2017) utilizaram uma dose inferior de AU (50.94 mg/dia e 150 mg/dia, respectivamente). Apesar da dosagem inferior adotada no estudo de CHO et al. (2016), não foi observada diferença significativa entre grupos na alteração da composição corporal e sobre o consumo alimentar autorreportado.

No trabalho de Bang et al. (2014) a suplementação de 450mg/dia de AU, durante oito semanas, em conjunto com um programa de treinamento resistido, mostrou ser capaz de diminuir o percentual de gordura dos participantes sem alteração no peso corporal total, quando comparado ao grupo placebo. No estudo é descrito que foi fornecida educação dietética aos participantes para evitar os efeitos da dieta nos desfechos. Porém, não foi descrito quais foram tais orientações, o que, novamente, acaba dificultando uma interpretação precisa dos achados.

Mais recentemente, Lobo et al. (2020) avaliaram os efeitos da suplementação de AU (400 mg/dia), durante oito semanas, em conjunto com um programa de treinamento resistido e uma dieta com alto conteúdo proteico (~1.6 g/kg), e não observaram efeitos superiores da suplementação de AU na composição corporal dos participantes, quando comparado ao grupo placebo. Ademais, foi realizado monitoramento dietético e não foi observado diferença entre o grupo AU e o grupo placebo no período do estudo, o que reforça ainda mais os achados dos autores.

Nesse sentido, para avaliar os efeitos da suplementação de AU na composição corporal, são necessários mais trabalhos com maiores períodos de intervenção e com monitoramento dietético dos participantes. Outro ponto bastante relevante, é que, apesar de diversos estudos em modelo animal e em células isoladas (*in vitro*), mostrarem alguns benefícios associados a suplementação de AU (WOZNIAK, SKAPSKA, MARSZALEK, 2015; CHU et al., 2015; SEO et al., 2018), até o momento, somente seis trabalhos foram realizados em humanos, e desses, somente três realizaram em conjunto com um programa de treinamento (BANG et al., 2014, 2017; LOBO et al., 2019). Portanto ao nosso



conhecimento, o presente estudo foi o primeiro a avaliar os efeitos da suplementação de AU em conjunto com o treinamento combinado, em mulheres pós-menopausadas com SM.

Por fim, apesar de não ter sido observado uma melhora no desfecho primário do nosso trabalho, nossos dados indicaram que a suplementação de AU exerceu benefícios sobre a força muscular de mulheres pós-menopausadas com SM. Esse achado corrobora com os resultados de Cho et al. (2016), que também observaram um aumento da força de preensão palmar absoluta em mulheres, que suplementaram 50.94mg/dia de AU durante doze semanas. Isso é importante, uma vez que a força muscular é reconhecida por estudos epidemiológicos como uma forte preditora da mortalidade por todas as causas e DCNT (VOLAKLIS, HALLE, MEISINGER, 2015) com alguns trabalhos mostrando inclusive, uma diminuição da força relativa associada a uma maior prevalência de síndrome metabólica (ATLANTIS et al., 2009; BYEON et al., 2019).

O presente estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar para avaliação da composição foi utilizado um dispositivo de bioimpedância multifrequencial (InBody 230, Coreia do Sul), não sendo considerado o padrão ouro para essa análise (KARELIS et al., 2013). No entanto, a bioimpedância se mostra uma alternativa válida para medição da composição corporal, uma vez que é um método rápido, indolor, com boa precisão, confiabilidade e de menor custo financeiro quando comparado a densitometria por dupla emissão de raios-X [(DEXA) considerado padrão ouro para avaliação composição corporal] (BRODIE, 1988; EICKEMBERG et al., 2011).

Outra limitação do nosso trabalho foi não ter realizado a mensuração do conteúdo plasmático de AU, assim como foi feito no trabalho de Lobo et al. (2019). No entanto, Lobo et al. (2019) utilizaram AU manipulado, já no nosso trabalho, foi utilizado a suplementação da marca Labrada (Houston, Texas), a mesma marca utilizada nos trabalhos de Bang et al. (2014, 2017). Também não mensuramos os níveis de Irisina e IGF-1, para suportar os desfechos secundários encontrados em nosso trabalho, e, segundo Bang et al. (2014) hipotetizaram, o aumento dos níveis de IGF-1 e Irisina podem ser responsáveis pelo aumento da força muscular.

Além disso, apesar da menor dosagem (150mg/dia) de AU utilizada no trabalho de Ramírez-Rodríguez et al. (2017), foi um estudo que durou 12 semanas. E uma vez que nosso artigo apresentou um tamanho de efeito médio para redução de peso corporal, no grupo AU, talvez, um maior tempo de intervenção pode ser necessário.

Nós também não medimos os níveis basais de hormônio folículo-estimulante (FSH) e estrogênio para confirmar o estado hormonal da menopausa, no entanto, clinicamente, a menopausa é diagnosticada após 12 meses de amenorreia (ausência de menstruação), sem a necessidade das dosagens hormonais (STEFANSKA, BERGMANN, SYPNIEWSKA, 2015).

Por fim, reconhecemos que a ingestão alimentar foi avaliada por ferramentas autorreferidas, que apresentam imprecisões. Além disso, existe a dificuldade em monitorar o gasto energético total das participantes ao longo do período estudado.

## **8 CONCLUSÃO**

Em conclusão, a suplementação de AU associado a um programa de treinamento combinado, em comparação ao placebo, não se mostrou uma estratégia eficaz para melhorar o perfil metabólico de mulheres pós-menopausadas com SM. Por outro lado, nossos dados indicaram que a suplementação exerceu benefícios sobre a força de prensão palmar, que é um importante indicador do envelhecimento saudável.

## REFERÊNCIAS \*

AGNER, V. F. C. et al. Effects of concurrent training on muscle strength in older adults with metabolic syndrome: A randomized controlled clinical trial. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 75, p. 158-164, 2018.

AKAHOSHI, M. et al. Effects of age at menopause on serum cholesterol, body mass index, and blood pressure. **Atherosclerosis**, v. 156, n. 1, p. 157-163, 2001.

ATLANTIS, E. et al. Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. **Metabolism**, v. 58, n. 7, p. 1013-1022, 2009.

ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, p. 111-117, 2002.

BAHIA, L. et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC public health**, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2012.

BAKHTIARI, N. et al. Ursolic acid ameliorates aging-metabolic phenotype through promoting of skeletal muscle rejuvenation. **Medical hypotheses**, v. 85, n. 1, p. 1-6, 2015.

BANG, H. S. et al. Ursolic Acid-induced elevation of serum irisin augments muscle strength during resistance training in men. **The Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 18, n. 5, p. 441-446, 2014.

BANG, H. S. et al. Ursolic acid supplementation decreases markers of skeletal muscle damage during resistance training in resistance-trained men: a pilot study. **The Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 21, n. 6, p. 651-656, 2017.

BLOOM, D. E. et al. **The global economic burden of noncommunicable diseases**. Program on the Global Demography of Aging, 2012.

BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.

BOUCHARD, C.; BLAIR, S. N.; HASKELL, W. L. **Physical activity and health**. Human Kinetics, 2012.

BRODIE, D. A. Techniques of measurement of body composition Part I. **Sports Medicine**, v. 5, n. 1, p. 11-40, 1988.

BYEON, J. Y. et al. Lower relative handgrip strength is significantly associated with a higher prevalence of the metabolic syndrome in adults. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 17, n. 5, p. 280-288, 2019.

CARR, M. C.; BRUNZELL, J. D. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. **The journal of clinical endocrinology & metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2601-2607, 2004.

CASPERSEN, C. J. et al. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public health rep**, v. 100, n. 2, p. 126-31, 1985.

CHEN, J. et al. Ursolic acid induces mitochondrial biogenesis through the activation of AMPK and PGC-1 in C2C12 myotubes: a possible mechanism underlying its beneficial effect on exercise endurance. **Food & function**, v. 8, n. 7, p. 2425-2436, 2017.

CHO, Y. H. et al. Effect of loquat leaf extract on muscle strength, muscle mass, and muscle function in healthy adults: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, 2016.

CHU, X. et al. Ursolic acid increases energy expenditure through enhancing free fatty acid uptake and  $\beta$ -oxidation via an UCP3/AMPK-dependent pathway in skeletal muscle. **Molecular nutrition & food research**, v. 59, n. 8, p. 1491-1503, 2015.

CORNIER, M. et al. The metabolic syndrome. **Endocrine reviews**, v. 29, n. 7, p. 777-822, 2008.

CORSO, L. M. L. et al. Is concurrent training efficacious antihypertensive therapy? A meta-analysis. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 48, n. 12, p. 2398-2406, 2016.

CHU, X. et al. Ursolic acid increases energy expenditure through enhancing free fatty acid uptake and  $\beta$ -oxidation via an UCP3/AMPK-dependent pathway in skeletal muscle. **Molecular nutrition & food research**, v. 59, n. 8, p. 1491-1503, 2015.

DA SILVA, M. A. R. et al. The Effects of Concurrent Training Combining Both Resistance Exercise and High-Intensity Interval Training or Moderate-Intensity Continuous Training on Metabolic Syndrome. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 1-10, 2020.

DOMENICO, D. et al. Correlação entre obesidade e menopausa. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 2, n. 9, p.1-9, 2008.

DENNERSTEIN, L. et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. **Obstetrics & Gynecology**, v. 96, n. 3, p. 351-358, 2000.

DONATO, G. B. et al. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. **Menopause**, v. 13, n. 2, p. 280-285, 2006.

EICKEMBERG, M. et al. Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. **Revista de Nutrição**, v. 24, n. 6, p. 873-882, 2011.

ELLULU, M. S. et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. **Archives of Medical Science: AMS**, v. 13, n. 4, p. 851-863, 2017.

ESHTIAGHI, R.; ESTEGHAMATI, A.; NAKHJAVANI, M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. **Maturitas**, v. 65, n. 3, p. 262-266, 2010.

EXPERT PANEL ON DETECTION, Evaluation et al. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **Jama**, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, 2001.

FONSECA, É. J. N. C. et al. Síndrome Metabólica e Resistência Insulínica pelo Homa-IR no Climatério. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, n. 3, p. 201-208, 2018.

FONTANA, L. et al. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. **Aging cell**, v. 7, n. 5, p. 681-687, 2008.

FREEMAN, E. W. et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. **Obstetrics & Gynecology**, v. 110, n. 2, p. 230-240, 2007.

GARBER, C. E. et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334-1359, 2011.

GOSS, A. M. et al. Effects of diet macronutrient composition on body composition and fat distribution during weight maintenance and weight loss. **Obesity**, v. 21, n. 6, p. 1139-1142, 2013.

GRAFF-IVERSEN, S.; THELLE, D. S.; HAMMAR, N.. Serum lipids, blood pressure and body weight around the age of the menopause. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 15, n. 1, p. 83-88, 2008.

GREGORIOU, O. et al. Continuous combined replacement therapy in postmenopausal women: effect on plasma lipoproteins, bone mass and the endometrium. **HORMONES-ATHENS-**, v. 1, p. 239-244, 2002.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005.

GUTTIERRES, A. P. M.; MARINS, J. C. B. Os efeitos do treinamento de força sobre os fatores de risco da síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, p. 147-158, 2008.

HO, S. S. et al. The effect of 12 weeks of aerobic, resistance or combination exercise training on cardiovascular risk factors in the overweight and obese in a randomized trial. **BMC public health**, v. 12, n. 1, p. 1-16, 2012.

HONG, S. C. et al. Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. **Menopause**, v. 14, n. 5, p. 835-840, 2007.

HURT, K. J. et al. **Manual de ginecologia e obstetrícia do Johns Hopkins**. Artmed Editora, 2016.

IDF EPIDEMIOLOGY TASK FORCE CONSENSUS GROUP et al. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_def.pdf), 2005.

IGNACIO, D. L. et al. Regulação da massa corpórea pelo estrogênio e pela atividade física. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 3, p. 310-317, 2009.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE ADVANCEMENT OF IN ANTHROPOMETRY (ISAK). **International Standards for Anthropometric Assessment**. Australia: National Library of Australia, 2001.

JÄGER, S. et al. Pentacyclic triterpene distribution in various plants—rich sources for a new group of multi-potent plant extracts. **Molecules**, v. 14, n. 6, p. 2016-2031, 2009.

KARELIS, A. D. et al. Validation of a portable bioelectrical impedance analyzer for the assessment of body composition. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 38, n. 999, p. 27-32, 2013.

KASHYAP, D.; TULI, H. S.; SHARMA, A. K. Ursolic acid (UA): A metabolite with promising therapeutic potential. **Life sciences**, v. 146, p. 201-213, 2016.



KERÄNEN, A. M. et al. The effect of eating behavior on weight loss and maintenance during a lifestyle intervention. **Preventive medicine**, v. 49, n. 1, p. 32-38, 2009. OK

KIM, H. M. et al. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. **Diabetes care**, v. 30, n. 3, p. 701-706, 2007.

KIM, S. W. et al. Twelve Weeks of Combined Resistance and Aerobic Exercise Improves Cardiometabolic Biomarkers and Enhances Red Blood Cell Hemorheological Function in Obese Older Men: A Randomized Controlled Trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 24, p. 5020, 2019.

LAMON-FAVA, S.; ORDOVAS, J. M.; SCHAEFER, E. J. Estrogen increases apolipoprotein (apo) AI secretion in hep G2 cells by modulating transcription of the apo AI gene promoter. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 19, n. 12, p. 2960-2965, 1999.

LEÓN-PEDROZA, J. I. et al. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. **Cirugía y Cirujanos (English Edition)**, v. 83, n. 6, p. 543-551, 2015.

LIU, P. Z.; NUSSLOCK, R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 52, 2018.

LOBO, P. C. B.; MOTA, J. F.; PIMENTEL, G. D. Ácido ursólico pode ser eficaz na redução da adiposidade e aumento da massa muscular? Uma revisão. **Arquivos de Ciências do Esporte**, v. 6, n. 4, p. 143-145, 2019.

MALTA, D. C.; MORAIS NETO, O. L.; SILVA JUNIOR, J. B. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 4, p. 425-438, 2011.

MANN, S.; BEEDIE, C.; JIMENEZ, A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid

profile: review, synthesis and recommendations. **Sports Medicine**, v. 44, n. 2, p. 211-221, 2014.

MAAS, A. H. E. M.; FRANKE, H. R. Women's health in menopause with a focus on hypertension. **Netherlands Heart Journal**, v. 17, n. 2, p. 68-72, 2009.

MATSUDO, S. M.; MATSUDO, V. K. R.; BARROS NETO, T. L. Atividade física e envelhecimento: aspectos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 7, n. 1, p. 2-13, 2001.

MITHAL, A. et al. Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. **Osteoporosis international**, v. 24, n. 5, p. 1555-1566, 2013.

MOORE, J. X.; CHAUDHARY, N.; AKINYEMIJU, T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. **Preventing Chronic Disease**. <https://www.cdc.gov/pcd>, n. 2017/16\_0287a, 2016.

OKURA, T. et al. Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. **Obesity**, v. 15, n. 10, p. 2478-2484, 2007.

OLIVEIRA, C. L. et al. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Revista de nutrição**, v. 17, n. 2, p. 237-245, 2004. OK

OLIVEIRA, J. et al. Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. **RBAC**, v. 48, n. 3, p. 198-210, 2016.

OTSUKI, M. et al. Menopause, but not age, is an independent risk factor for fasting plasma glucose levels in nondiabetic women. **Menopause**, v. 14, n. 3, p. 404-407, 2007.

PARK, Y. W. et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Archives of internal medicine**, v. 163, n. 4, p. 427-436, 2003.

PATTI, A. M. et al. Natural approaches in metabolic syndrome management. **Archives of medical science: AMS**, v. 14, n. 2, p. 1-77 2018.

PEDERSEN, B. K.; BRUUNSGAARD, H. Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 13, n. 1, p. 56-62, 2002.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiological Reviews**, v. 88, n. 4, p. 1379-1406, 2008.

POLYZOS, S. A. et al. Irisin in metabolic diseases. **Endocrine**, v. 59, n. 2, p. 260-274, 2018.

PRIMO, W. Q. S. P.; CORRÊA, F. J. S.; BRASILEIRO, J. P. B.. Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília. **Brasília: Luan Comunicação**, 2017.

PRITCHETT, A. M. Metabolic Syndrome. In: LEVINE, G. N. **Cardiology Secrets**. Texas: Mosby, p. 316-320, 2009.

RAMÍREZ-RODRÍGUEZ, A. M. et al. Effect of ursolic acid on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and inflammation. **Journal of medicinal food**, v. 20, n. 9, p. 882-886, 2017.

REIS, F. M.; REZENDE, C. P. Aplicações das dosagens de inibinas em Ginecologia e Obstetrícia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 12, p. 621-625, 2009.

REED, S.D; SUTTON E. L.; Menopause. **ACP Medicine**. p. 1-19, 2011.

RUANGTHAI, R.; PHOEMSAPTHAWEE, J. Combined exercise training improves blood pressure and antioxidant capacity in elderly individuals with hypertension. **Journal of Exercise Science & Fitness**, v. 17, n. 2, p. 67-76, 2019.

SAKLAYEN, M. G. The global epidemic of the metabolic syndrome. **Current hypertension reports**, v. 20, n. 2, p. 1-8, 2018.

SCHAAN, B. D.; HARZHEIM, E.; GUS, I. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, p. 529-536, 2004.

SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SCHWINGSHACKL, L. et al. Impact of different training modalities on anthropometric and metabolic characteristics in overweight/obese subjects: a systematic review and network meta-analysis. **PloS one**, v. 8, n. 12, p.1-10 2013.

SEO, D. Y. et al. Ursolic acid in health and disease. **The Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 22, n. 3, p. 235-248, 2018.

SINK, C. A.; MVUDUDU, N. H. Statistical power, sampling, and effect sizes: Three keys to research relevancy. **Counseling Outcome Research and Evaluation**, v. 1, n. 2, p. 1-18, 2010.

SILVA, R. B. R. A mulher de 40 anos: sua sexualidade e seus afetos. **Belo Horizonte: Gutenberg**, 2006.

SOUZA, G. V. et al. Efeito do treinamento concorrente nos componentes da síndrome metabólica de homens de meia-idade. **Fisioterapia em Movimento**, v. 25, n. 3, p. 649-658, 2012.

STEFANSKA, A.; BERGMANN, K.; SYPNIEWSKA, G. Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. In: **Advances in clinical chemistry**. Elsevier, 2015. p. 1-75.

STRATH, S. J. *et al.* Guide to the assessment of physical activity: clinical and research applications: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v.128, n.20, p.2259-2279, 2013.

SZUHANY, K. L.; BUGATTI, M.; OTTO, M. W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Psychiatric Research**, v. 60, p. 56-64, 2015.

TACO. Tabela brasileira de Composição de Alimentos. **NEPA - UNICAMP. 4ª edição. rev. e ampl.**, 2011.

TAMBALIS, K. et al. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence.

VIDIGAL, F. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC public health**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2013.

VIGETA, S. M. G.; BRÊTAS, A. C. P. A experiência da perimenopausa e pós-menopausa com mulheres que fazem uso ou não da terapia de reposição hormonal. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 6, p. 1682-1689, 2004.

VIGITEL, Brasil. Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **Agência Nacional de Saúde Suplementar. Brasília: Ministério da Saúde**, 2018.

VOLAKLIS, K. A.; HALLE, M.; MEISINGER, C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: a narrative review. **European journal of internal medicine**, v. 26, n. 5, p. 303-310, 2015.

ZANCHETTI, Alberto et al. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. **Journal of hypertension**, v. 23, n. 12, p. 2269-2276, 2005.

WARBURTON, D. E. R.; NICOL, C. W.; BREDIN, S. S. D. Health benefits of physical activity: the evidence. **Cmaj**, v. 174, n. 6, p. 801-809, 2006.

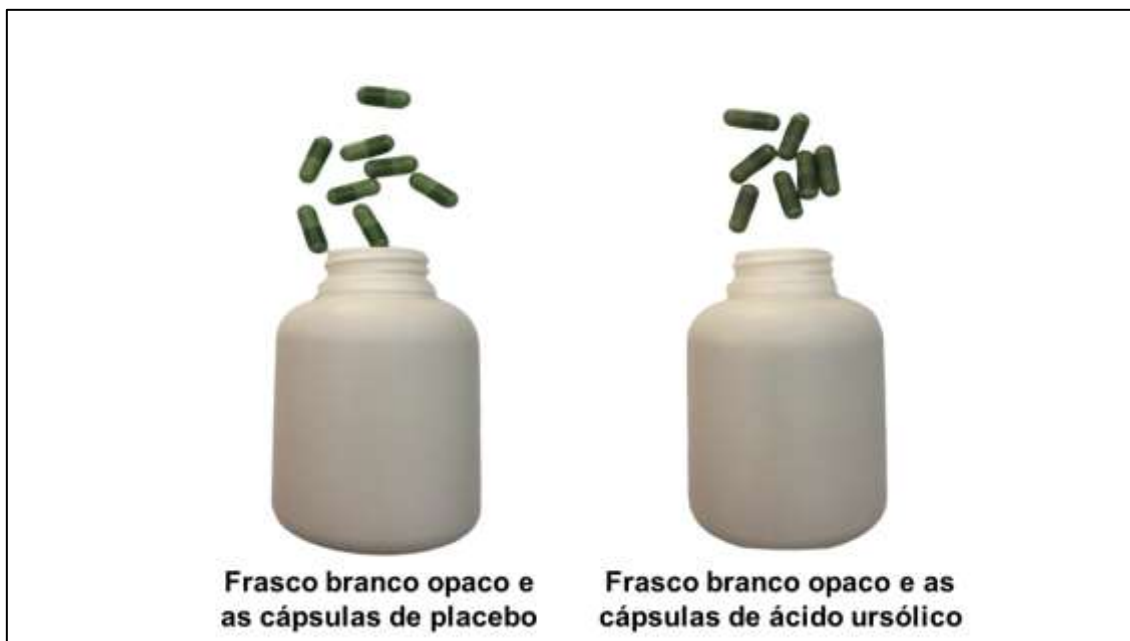
WOŹNIAK, Łukasz; SKĄPSKA, Sylwia; MARSZAŁEK, Krystian. Ursolic acid—a pentacyclic triterpenoid with a wide spectrum of pharmacological activities. **Molecules**, v. 20, n. 11, p. 20614-20641, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Investigaciones sobre la menopausia en los años noventa: informe de un Grupo Científico de la OMS**. 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** Geneva: World health organization, 1999.

## APÊNDICE A: EXEMPLIFICAÇÃO DOS FRASCOS E CÁPSULAS DE PLACEBO E ÁCIDO URSÓLICO UTILIZADOS NO ESTUDO

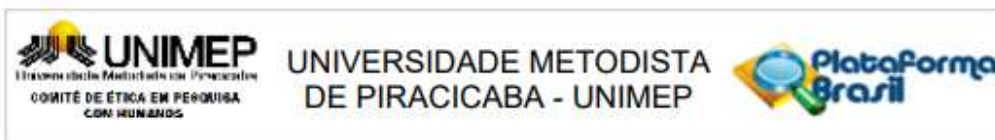
Painel 1: Exemplificação dos frascos e cápsulas utilizadas no processo de suplementação.



Painel 2: Exemplificação do frasco do suplemento ácido ursólico comercializado.



## ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO URSÓLICO ASSOCIADO A UM PROGRAMA DE ATIVIDADE FÍSICA E NUTRICIONAL EM MULHERES COM SÍNDROME METABÓLICA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO POR PLACEBO.

**Pesquisador:** Rozangela Verlengia

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 20787019.0.0000.5507

**Instituição Proponente:** Universidade Metodista de Piracicaba - UNIMEP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.668.668

**Apresentação do Projeto:**

Está de acordo com o parecer: 3.596.280

**Objetivo da Pesquisa:**

Parecer anterior

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Parecer anterior

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Parecer anterior

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE foi ajustado de acordo com as sugestões do CEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

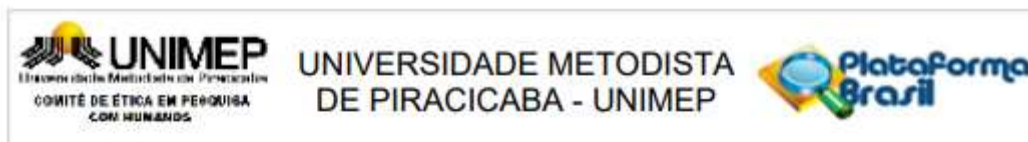
O projeto está aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este colegiado acolhe o parecer acima descrito e aprova o projeto.

**Endereço:** Rodovia do Açúcar, Km 156  
**Bairro:** Taquaral **CEP:** 13.400-911  
**UF:** SP **Município:** PIRACICABA  
**Telefone:** (19)3124-1513 **Fax:** (19)3124-1515 **E-mail:** comitedeetica@unimep.br





Continuação do Parecer: 3.668.668

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1435268.pdf	23/10/2019 21:27:25		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/10/2019 18:27:02	Rozangela Verlengia	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostooficial.pdf	13/09/2019 15:59:34	Rozangela Verlengia	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaodolocal.pdf	13/09/2019 15:24:51	Rozangela Verlengia	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodepesquisadores.pdf	13/09/2019 15:18:08	Rozangela Verlengia	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	13/09/2019 15:17:54	Rozangela Verlengia	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	13/09/2019 15:17:15	Rozangela Verlengia	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	13/09/2019 15:17:05	Rozangela Verlengia	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PIRACICABA, 29 de Outubro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Thiago Borges de Aguiar**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rodovia do Açúcar, Km 156  
**Bairro:** Taquaral **CEP:** 13.400-911  
**UF:** SP **Município:** PIRACICABA  
**Telefone:** (19)3124-1513 **Fax:** (19)3124-1515 **E-mail:** comitedeetica@unimep.br