

Ácido ursólico no emagrecimento e aumento de massa muscular: uma revisão

Ursolic acid in weight loss and increased muscle mass: a review

Patrícia Cristina Barreto Lobo¹
João Felipe Mota¹
Gustavo Duarte Pimentel^{1,*}

Resumo

Objetivo: Revisar estudos que avaliaram o uso do ácido ursólico (AU) em seres humanos e seus efeitos na adiposidade e massa muscular. **Métodos:** A busca dos artigos foi realizada na base de dados PubMed. Somente estudos realizados com humanos foram incluídos. **Resultados:** Até o momento, foram publicados quatro estudos com humanos. 1) O AU não alterou a adiposidade e massa muscular, 2) Houve melhora do controle glicêmico e redução do índice de massa corporal. Em contraste, quando a suplementação foi combinada com o exercício resistido, foi observado, 3) Aumento da força muscular e redução da gordura corporal e 4) Sem efeitos sobre a adiposidade, força e massa muscular. Além disso, os estudos são muito heterogêneos, uma vez que utilizaram diferentes doses e fontes de AU, bem como tempo de tratamento. **Conclusão:** Os achados são inconclusivos, contraditórios e apontam questionamentos sobre a utilização do AU para o ganho de massa muscular e perda de gordura corporal. Portanto, ainda é prematuro a sua suplementação na prática clínica.

Palavras-chave: ácido ursólico, obesidade; adiposidade, massa muscular.

Abstract

Objective: To review studies that evaluated the use of urinary acid (UA) in humans and their own in adiposity and muscle mass. **Methods:** An article search was performed in the PubMed database. Only studies performed in humans were included. **Results:** So far, there are four human studies. 1) UA did not change adiposity and muscle mass, 2) There was an improvement in glycemic control and a reduction in body mass index. In contrast, when the supplementation was combined with resistance exercise, it was observed 3) Increase of muscle strength and reduction of body fat and 4) No effect on adiposity, strength and muscle mass. In addition, we found that the studies are very heterogeneous, since different doses and sources of UA are used, as well as time of treatment. **Conclusion:** The findings are inconclusive, contradictory and point out questions about the use of UA to gain muscle mass and reduce body fat. Therefore, supplementation in clinical practice is premature.

Keywords: ursolic acid, obesity, adiposity, muscle mass.

Afiliação dos autores

¹Laboratório de Investigação em Nutrição Clínica e Esportiva (LABINCE), Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás Goiânia, Goiás, Brasil.

*Autor correspondente

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Nutrição (FANUT), Rua. 227, Quadra 68, S/N, Gabinete 10, CEP: 74605-080, Goiânia, Goiás, Brasil
e-mail: ota_gabriel@hotmail.com

Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflito de interesses.

Processo de arbitragem

Recebido: 18/08/2018
Aprovado: 16/01/2019

Introdução

Cresce a crescente preocupação com a estética corporal observada principalmente por indivíduos envolvidos com atividades esportivas, tem promovido um aumento na procura e uso de nutrientes e estratégias nutricionais que previnam ou tratem a obesidade, e que também contribuam com o ganho de massa muscular¹. Sabe-se que a obesidade, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, associado à sua distribuição corporal e as suas complicações, principalmente ao Diabetes tipo 2 e a Síndrome Metabólica, representa um grande problema de Saúde Pública com elevadas taxas de morbimortalidade².

A Organização Mundial da Saúde aponta que a obesidade no Brasil apresenta trajetória ascendente³. Segundo o Ministério da Saúde por meio da pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) 53,8% da população encontra-se acima do peso e 18,9% são obesos⁴.

Já o aumento da massa muscular pode acontecer por mecanismos que induzem a hipertrofia, como a ativação da mTOR (mammalian target of rapamycin), um importante regulador de processos biológicos, que estimula a síntese proteica por meio da regulação das proteínas P70s6k (P70 ribossomal S6 kinase), 4E-BP1 (eukaryotic initiation factor 4E [eIF4E] binding protein 1) e eIF4G (eukaryotic initiation factor 4G)⁵. O aumento da atividade da mTOR pode ser controlado por diversos fatores como a contração muscular⁶ e consumo de leucina⁷.

Neste sentido, uma revisão do nosso grupo sugeriu que o ácido ursólico (AU) pode ser eficaz na redução da adiposidade e manutenção da massa muscular⁸. O AU, é um isômero de ácido oleanólico, composto triterpenoide lipofílico encontrado principalmente em maçãs e em ervas medicinais⁹, que também pode ser extraído da pera, alecrim, orégano e erva cidreira¹⁰. Contudo, notamos que existe uma lacuna na literatura com relação aos efeitos do uso do AU em humanos, devido aos escassos trabalhos e aos resultados contraditórios. Logo, este trabalho teve como objetivo revisar artigos científicos que avaliaram o uso do AU com a adiposidade e a massa muscular em humanos.

Métodos

As buscas foram realizadas na base de dados da PubMed, utilizando-se os seguintes descritores em inglês: *ursolic acid & obesity*; *ursolic acid & metabolic syndrome*; *ursolic acid & exercise*; *ursolic acid & muscle mass*.

Foram incluídos artigos sobre o consumo do AU e sua relação com a redução da massa gorda e peso corporal, e ganho de força e massa muscular publicados até julho de 2018. Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos que se mostraram fora do tema e experimentos realizados com animais. Não foram impostos limites para busca dos artigos. Os revisores não estavam cegos para o nome dos autores, instituições e jornais de publicação. A partir dos descritores foram encontrados apenas quatro artigos com humanos.

Resultados

O processo de pesquisa, seleção e inclusão é representado na Figura 1. Durante a busca foram encontrados 81 estudos, e segundo os critérios de inclusão e exclusão fizeram parte desta revisão quatro estudos.

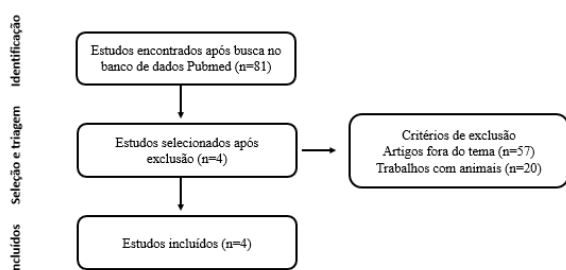


Figura 1. Desenho da seleção e inclusão de artigos na presente revisão.

Dos trabalhos encontrados, dois avaliaram o efeito do AU em indivíduos fisicamente ativos^{11,12}. No primeiro, um estudo duplo-cego controlado, realizado com 16 homens saudáveis submetidos à um treinamento de exercício resistido, os pesquisadores buscaram avaliar se o aumento sérico da irisina, associado ao consumo do AU, reduziria a gordura corporal e desenvolveria o músculo esquelético. Destes indivíduos, nove consumiram três cápsulas por dia (uma cápsula após o desjejum, uma após o almoço e uma após o jantar), totalizando 450mg de AU proveniente do extrato da folha de alecrim, e o grupo controle consumiu 450mg de goma guar. Após oito semanas, houve diferença estatística na redução do percentual de gordura, aumento do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), irisina e força do músculo esquelético para o grupo que recebeu AU associado ao treino resistido. No entanto, não foi verificada alteração na massa muscular¹¹.

No segundo trabalho, os autores avaliaram nove homens fisicamente ativos e compararam os efeitos da ingestão de AU e da L-leucina sobre os níveis séricos de insulina e IGF-1, concentração de IGF-1 no músculo esquelético e na sinalização da via da proteína quinase serina/treonina *Mammalian target of rapamycin* (Akt/mTOR1) após exercício resistido. A pesquisa foi composta de três encontros com treino e uso de suplementos. Após o primeiro treino, os participantes ingeriram três gramas de substância placebo ou AU ou L-leucina. No segundo e terceiro treino, com intervalo de sete a 10 dias, houve troca dos suplementos consumidos por cada voluntário, de modo que ao final do estudo, todos fizeram uso dos dois tipos de suplementos e de placebo. Como resultados, os autores encontraram que, após o consumo de AU houve aumento em sua concentração plasmática, do mesmo modo que após a ingestão de leucina ocorreu o incremento de seu nível sérico. Nenhuma das intervenções aumentou o IGF-1 sérico. Os dados indicam que o AU seja biodisponível por um período de seis horas e que a dose de 3g não consegue aumentar as concentrações de IGF-1 no soro e músculo, nem a atividade de sinalização na via Akt/mTORC1¹².

Em outro trabalho, não foram encontrados efeitos positivos associados ao consumo de 500mg/dia de extrato de folhas e rosas da *Eriobotrya japonica* (LLE) contendo 50,94mg de AU com o aumento da força, massa e função muscular em adultos saudáveis. Participaram desse estudo 54 indivíduos, sendo que 27 consumiram diariamente por 12 semanas uma cápsula contendo 250mg de LLE 30 minutos após o desjejum e após o jantar, e 27 considerado grupo controle, consumiram a mesma quantidade nos mesmos horários e período de tempo de cápsulas placebo. Os autores justificaram os resultados negativos à baixa dosagem do AU presente nas cápsulas de LLE e à exclusão de treinamento de exercício¹³.

Diferente dos estudos mencionados anteriormente, que trabalharam com indivíduos saudáveis, o trabalho¹⁴ teve o objetivo de avaliar os efeitos do AU sobre a síndrome metabólica, sensibilidade à insulina e inflamação. O estudo trabalhou com 24 pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de síndrome metabólica, que não apresentavam histórico de doença hepática, renal e cardiovascular e não utilizaram medicação para controle da síndrome metabólica pelos últimos seis meses. Desses pacientes, 12 receberam 150mg de AU por dia antes do desjejum por 12 semanas, e os demais participantes receberam magnésio calcinado como substância placebo em mesma quantidade e horários. O AU promoveu significativa redução do peso corporal, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, glicemia plasmática em jejum e aumentou a sensibilidade à insulina¹⁴.

Discussão

Embora o AU pareça reduzir a gordura corporal em indivíduos com síndrome metabólica e/ou quando associado ao treinamento resistido (Figura 2), não é possível estabelecer uma relação de causa e efeito, devido ao baixo número de participantes e à ausência do controle dietético. Além disso, é importante considerar que o protocolo de treino por si só é capaz de promover alterações na composição corporal. O metabolismo muscular resulta da síntese e degradação de proteínas, dependentes principalmente da nutrição e da atividade das células musculares. O exercício físico pode atuar tanto na síntese ou degradação de proteínas, quanto em células satélites, sendo o metabolismo das proteínas relevante para a

contração muscular¹⁵. Deste modo, questiona-se até que ponto o AU teria um efeito adicional em indivíduos fisicamente ativos que já possuem um protocolo de treino estabelecido.

Foi sugerido em um dos trabalhos¹², que a ausência de resultados pode ter sido devido ao tipo de exercício proposto, que não foi suficiente para ativar a sinalização da via mTOR, que funciona no complexo multi-proteína mTORC1 e é responsável pela síntese de proteína do músculo esquelético e regulação da massa muscular. O mTORC1 ativado pode induzir a síntese de proteínas musculares por meio da fosforilação da quinase S6 ribossomal p70 (p70S6K) e proteína de ligação ao fator de tradução eucariótica 4E1(4E-BP1)¹⁶. Muitos estímulos hipertroficantes musculares, como o IGF-1 e sobrecarga mecânica, decorrente do exercício físico, podem estimular o músculo mTORC1 e a síntese de proteínas por meio da sinalização da proteína quinase B fosfoinositídeo 3-quinase da proteína quinase serina/treonina (PI3K-Akt)^{16,17}. Com base nos resultados encontrados nesta revisão, sugere-se que o AU isoladamente não tenha nenhum efeito sobre a composição corporal em homens fisicamente ativos e não seja capaz de ativar a via mTORC1, apontando mais uma vez que a sua suplementação não seja eficaz.

Os achados com indivíduos com síndrome metabólica¹⁴ sugerem o uso do AU como opção de tratamento para esta patologia, porém há necessidade de estudos de longa duração para confirmar os resultados encontrados. Em um dos trabalhos¹³, foi observado que grande parte dos participantes do estudo era do sexo feminino, levando a outro questionamento, que o efeito do AU pode variar conforme o gênero, uma vez que a testosterona e os andrógenos afetam o crescimento da massa muscular. Portanto, esses resultados ainda não justificam a suplementação na prática clínica.

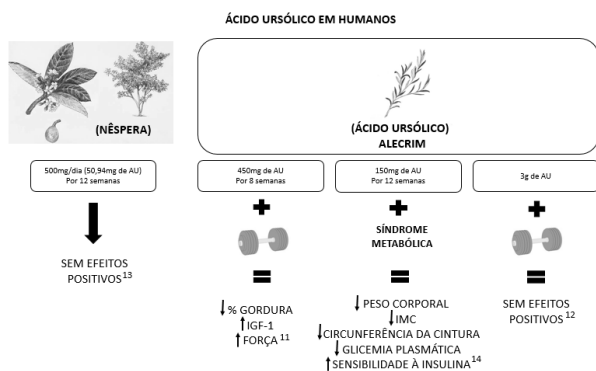


Figura 2. Efeitos controversos da suplementação isolada com ácido ursólico ou combinada com exercício resistido sobre a adiposidade e massa muscular.

Percebe-se desta forma que em apenas um estudo¹¹ o AU está associado com redução na gordura corporal, e em outro estudo com o melhor controle glicêmico¹⁴. Porém, nos outros dois trabalhos com a suplementação isolada ou combinada com o exercício resistido^{12,13}, os achados são controversos. Ainda, reforçamos que os estudos apresentam um número reduzido de participantes e não controlaram a ingestão alimentar, o que inviabiliza considerar os resultados para a população geral.

Sobre os efeitos adversos, apenas um estudo observou distensão abdominal, diarreia e flatulência em indivíduos que receberam tanto placebo quanto AU¹⁴. Em outro trabalho¹³, uma participante do grupo controle queixou-se de erupção cutânea e deixou o estudo, e os demais participantes não relataram

nenhuma reação adversa. Desta forma, ainda não está clara a segurança da suplementação.

Conclusão

A revisão mostra em humanos, que a suplementação com AU pode reduzir a adiposidade, mas ainda é desconhecida a via na qual está redução acontece. Dessa forma, sugerimos que não existem evidências de que o AU estimule o ganho da massa e força muscular. Portanto, considerando os resultados extremamente contraditórios, levantamos a hipótese de que esses achados possam ser devido à falta de controle dietético, às diferentes doses e fontes de AU, ao tempo de suplementação e de treino entre os estudos e ao baixo número de participantes. Deste modo, são necessários mais estudos para afirmarmos a real funcionalidade do AU, não existindo então até o momento, justificativas para a sua suplementação na prática clínica.

Referências

- Karimian J, Esfahani PS. Supplement consumption in body builder athletes. *J Res Med Sci* 2011;16(10): 1347-53.
- Lynes MD, Tseng YH. Deciphering adipose tissue heterogeneity. *Ann New York Acad Sci* 2017;1411(2018):5-20.
- Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. São Paulo: ABESO; 2016.
- Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília: MS; 2016.
- Brunn GJ, Fadden P, Haystead TA, Lawrence JC Jr. The mammalian target of rapamycin phosphorylates sites having a (Ser/Thr)-Pro motif and is activated by antibodies to a region near its COOH terminus. *J Biol Chem* 1997;272(51):32547-50.
- Kakigi R, Naito H, Ogura Y, Kobayashi H, Saga N, Ichinoseki-Sekine N, et al. Heat stress enhances mTOR signaling after resistance exercise in human skeletal muscle. *J Physiol Sci* 2011;61(2):131-40.
- Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG, Vary TC, Jefferson LS, Kimball SR. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr* 2000;130(10):2413-19.
- Katashima CK, Silva VR, Gomes TL, Pichard C, Pimentel GD. Ursolic acid and mechanisms of actions on adipose and muscle tissue: a systematic review. *Obes Rev* 2017;18(6):700-11.
- Padua TA, Abreu BS, Costa TE, Nakamura MJ, Valente LM., Henriques M, et al. Anti-inflammatory effects of methyl ursolate obtained from a chemically derived crude extract of apple peels: potential use in rheumatoid arthritis. *Arch Pharm Res* 2014;37(11):1487-95.
- Jager S, Trojan H, Kopp T, Laszczyk MN, Scheffler A. Pentacyclic triterpene distribution in various plants – rich sources for a new group of multi-potent plant extract. *Molecules* 2009;(14):2016-31.
- Bang HSB, Seo DYS, Chung YM, Oh KM, Park JJ, Arturo F, et al. Ursolic Acid-Induced Elevation of Serum Irisin Augments Muscle Strenght During Resistance Training in Men. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014;18(5):441-46.
- Church DD, Schwarz NA, Spillane MB, Mckinley-Barnard SK, Andre TL, Ramirez AJ, et al. L-Leucine increases skeletal muscle IGF-1 but does not differentially increase Akt/mTOR1 signaling and serum IGF-1 compared to ursolic acid in response to resistance exercise in resistance-trained men. *J Am Coll Nutr* 2016;35(7):627-38.
- Cho YH, Lee SY, Kim CM, Kim ND, Choe S, Lee CH, 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. *Evid-Based Compl Alt* 2016;2016:1-9.
- Ramírez-Rodríguez AM, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ortega NA. Effect of Ursolic Acid on Metabolic Syndrome, Insulin Sensitivity, and Inflammation. *J Med Food* 2017;20(9):882-86.
- Canepari M, Pellegrino MA, D'Antona G, Bottinelli R. Skeletal muscle fibre diversity and the underlying mechanisms. *Acta Physio (Oxf)* 2010;199(4):465-76.
- Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol* 2001;3(11):1014-19.
- Miyazaki M, McCarthy JJ, Fedele MJ, Esser KA. Early activation of mTORC1 signalling in response to mechanical overload is independent of phosphoinositide 3-kinase/Akt signalling. *J Physiol* 2011;589(Pt7):1831-46.