

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Efeitos da *Punica granatum* L. (romã) na saúde cardiovascular e cardiorrespiratória de indivíduos saudáveis praticantes de exercício físico aeróbico: revisão sistemática de estudos controlados aleatorizados e não aleatorizados**

**THIAGO TEIXEIRA PEREIRA**

**Dourados – MS**

**2021**

THIAGO TEIXEIRA PEREIRA

Efeitos da *Punica granatum* L. (romã) na saúde cardiovascular e cardiorrespiratória de indivíduos saudáveis praticantes de exercício físico aeróbico: revisão sistemática de estudos controlados aleatorizados e não aleatorizados

Área do CNPQ: Toxicologia de  
Produtos Naturais

Dissertação/Exame de Qualificação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silvia Aparecida Oesterreich  
Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Fernandes

Dourados - MS

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

P436e Pereira, Thiago Teixeira

Efeitos da *Punica granatum* L. (romã) na saúde cardiovascular e cardiorrespiratória de indivíduos saudáveis praticantes de exercício físico: revisão sistemática de estudos controlados aleatorizados e não aleatorizados [recurso eletrônico] / Thiago Teixeira Pereira. -- 2021.

Arquivo em formato pdf.

Orientadora: Silvia

Aparecida Oesterreich.

Coorientador: Ricardo

Fernandes.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-  
Universidade Federal da Grande Dourados, 2021.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Aptidão aeróbica. 2. Condicionamento cardiorrespiratório. 3. Endurance. 4. Fitoquímicos. 5. *Punica granatum*. I. Oesterreich, Silvia Aparecida. II. Fernandes, Ricardo. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.

## DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação a Deus, a minha esposa, aos meus pais e irmãos, aos professores e colegas que auxiliaram na construção desta obra. Aos pesquisadores, docentes, discentes e profissionais de todas as áreas do conhecimento e à sociedade.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por permitir o dom da vida, por cada luz ao pensamento nos momentos mais difíceis, sem isso não seria possível fundamentar e escrever a referida obra. Por conceber sabedoria, força e paciência durante este período.

A minha esposa Cristiane, que nessa trajetória compartilhou ao meu lado seu precioso tempo, me apoiando, incentivando e acreditando que cumpriria esta missão.

Aos meus pais e irmãos, com o qual convivi durante anos e pude me tornar pare de cada um. Em especial aos familiares que me acolheram em suas residências quando migrei para o Mato Grosso do Sul.

A minha cunhada, que junto com minha esposa, me incentivou a cursar o mestrado quando eu pretendia outra graduação. Aos meus sogros que sempre me apoiaram.

Aos colegas da UFGD que participaram de etapas da elaboração deste trabalho, Daiana, Jacenir, João, Mi Ye e Raquel, sobretudo àqueles que estiveram mais próximos, compartilhando outras tarefas e auxiliando em momentos que mais precisava, Flávio, Fernanda e Luis.

A professora Silvia e ao professor Ricardo, que me conduziram por meio de suas orientações, compartilhando seus conhecimentos e experiências profissionais.

A todos que aqui não foram mencionados, mas diretamente ou indiretamente contribuíram para que este trabalho se concretizasse!

No princípio, Deus criou os céus e a terra. A terra estava informe e vazia; as trevas cobriam o abismo e o Espírito de Deus pairava sobre as águas. Deus disse: "Faça-se a luz!" E a luz foi feita. Gênesis 1:1-3.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES (FIGURAS)

FIGURA 1 – Tipos de estudos e o nível de evidência .....	16
FIGURA 2 – Fluxograma de triagem prisma ( <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i> ) .....	25
FIGURA 3 – Algoritmo para o julgamento sugerido de risco de viés resultante do processo de aleatorização .....	30
FIGURA 4 – Descrição botânica da fruta de punica granatum l.: (a) fruta inteira; (b) descrição anatômica da fruta rm; (c) casca; (d) ars; (e) sementes; (f) suco; (g) óleo .....	39
FIGURA 5 – Estrutura do coração e fluxo do sangue pelas câmaras e valvas cardíacas .....	55
FIGURA 6 – Esquema anatômico das vias respiratórias .....	57
FIGURA 7 – Diagrama mostrando as excursões respiratórias durante respiração normal e durante inspiração e expiração máximas .....	58

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Etapas e suas descrições a serem seguidas na elaboração de rs integrativa. ....	18
TABELA 2 – Domínios a serem seguidas na elaboração de revisão sistemática. ....	19
TABELA 3 – Grade lógica inicial alinhada com os elementos pico da questão de revisão e termos/sinônimos identificados. ....	22
TABELA 4 – Disposição entre os termos/sinônimos e operadores booleanos para inserção nas bases de dados. ....	23
TABELA 5 – Domínios de viés incluídos na versão 2 da ferramenta cochrane de risco de viés para eals, com resumo das questões abordadas. ....	31
TABELA 6 – Itens de avaliação para rs: instrumento amstar 2. ....	34
TABELA 7 – Características clínicas para identificação de risco cardiovascular. ....	63
TABELA 8 – Fatores de risco associados a prevalência de síndrome metabólica. ....	65
TABELA 9 – Atributos de aptidão física de acordo com o componente e seus parâmetros/desfechos associados. ....	69
TABELA 10 – Distribuição da intensidade de treinamento conforme zonas específicas. ....	72
TABELA 11 – Escala de intensidade para prescrição e monitoramento do treinamento de atividades de endurance. ....	72
TABELA 12 – Divisão dos ciclos em macrociclo, mesociclo e microciclo e seus respectivos períodos de tempo. ....	73
TABELA 13 – Equação para o teste de corrida de 1,5 milhas. ....	74
TABELA 14 – Equação para o teste de 12 minutos de corrida. ....	74
TABELA 15 – Classificação dos níveis de exercício aeróbico de acordo com a porcentagem do $VO_{2máx}$ . ....	75



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

PG	<i>Punica granatum</i> L.
PPB	<i>Punica protoPunica</i> Balf. f.
RM	Romã(s)
RMZ	Romãzeira
FL	Flores
FLR	Floração
AR	Aril(s)
FIT	Fitoquímicos
METs	Metabólitos
RS	Revisão(ões) sistemática(s)
ECA	Estudo controlado aleatorizado
EALs	Estudos aleatorizados
NALs	Estudos não aleatorizados
SCV	Sistema cardiovascular
SCR	Sistema cardiorrespiratório
O <sub>2</sub>	Oxigênio
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
CCR	Condicionamento cardiorrespiratório
DCV	Doença cardiovascular
DC	Débito cardíaco
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
ATR	Átrio(s)
VTR	Ventrículo(s)
ATD	Átrio(s) direito
ATE	Átrio(s) esquerdo
VTD	Ventrículo(s) direito
VTE	Ventrículo(s) esquerdo

FLS	Fluxo sanguíneo
RVP	Resistência vascular periférica
VS	Volume sistólico
ESF	Esforço físico
EF	Exercício físico
AF	Atividade física
EFA	Exercício físico aeróbico
SRAA	Sistema renina – angiotensina – aldosterona
VO <sub>2</sub> max	Consumo máximo de oxigênio
IMC	Índice de massa corporal
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
SM	Síndrome metabólica
DM	Diabetes mellitus
ATP	Adenosina trifosfato

Efeitos da *Punica granatum* L. (romã) na saúde cardiovascular e cardiorrespiratória de indivíduos saudáveis praticantes de exercício físico aeróbico: revisão sistemática de estudos controlados aleatorizados e não aleatorizados.

## RESUMO

**Introdução:** *Punica granatum* L. (PG) foi investigada em praticantes de diversos tipos de exercícios devido ao conteúdo polifenólico com alta capacidade antioxidante, promovendo a melhora da aptidão aeróbica e sugerindo efeitos ergogênicos no desempenho. **Objetivo:** Investigar os efeitos do consumo de PG na saúde cardiovascular e cardiorrespiratória de adultos saudáveis praticantes do exercício físico aeróbico. **Métodos:** Uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados, aleatorizados ou não, foi realizada em cinco bases de dados (Cochrane (Central), PubMed, Scopus, SPORTDiscus, Web of Science) e em busca manual de estudos até 10 de maio de 2020. Foram incluídos os estudos que os indivíduos tinham a partir de 18 anos, receberam intervenção suco ou cápsula de romã (polpa) e realizaram teste de exercício aeróbico. Foram excluídos os estudos em que a população apresentava patologia de qualquer natureza, sedentários, receberam intervenção de outras partes do fruto que não a poupa e, atendiam os critérios de inclusão, mas tiveram outros desfechos investigados. Os desfechos primários englobaram o consumo de oxigênio ( $O_2$ ); consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ ), pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC). Não houve restrições de idioma ou data. As evidências foram sintetizadas por meio de diferença de média. O risco de viés foi avaliado pelas ferramentas ROB 2 e ROBINS-I. Esta revisão sistemática foi registrada na plataforma PROSPERO – CRD42020173612. **Resultados:** De 10.094 registros, 5 cumpriram os critérios de elegibilidade. A amostra total resultou em 73 participantes (59 homens e 14 mulheres) com idade média entre 17,5 e 37 ( $27,25 \pm 11$ ) anos, a maioria sendo ciclistas amadores ou de elite. A PG foi administrada via oral em cápsula ou suco, em doses que, respectivamente, variaram entre 750 a 1350mg e 20 a 1000 mL, e o protocolo de exercício variou entre teste progressivo (até 100% do  $VO_{2max}$ ) e blocos de *sprints* repetidos de 5 a 6 segundos. Somente o  $VO_2$  (três intervenções, 46 participantes) teve resultado significativo, e em apenas um estudo ( $-2.1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , IC = 95% [-2.8 -0.23];  $p < 0.04$ ). **Discussão:** Os estudos tinham alto risco de viés e pequeno tamanho amostral, além do tempo de tratamento apresentar caráter agudo, fatores que provavelmente contribuíram para a não ocorrência de resultados significativos. **Conclusão:** Não houve efeitos significativos para melhora de desfechos cardiovasculares e cardiorrespiratório em adultos saudáveis praticantes do exercício aeróbico suplementados com extrato de PG. As evidências clínicas até o momento são insuficientes e futuros estudos com desenhos mais robustos, baixo risco de viés e maior tamanho amostral são necessários para esclarecer o papel da PG como recurso ergogênico em praticantes de exercício físico aeróbico.

**Palavras – chave:** Aptidão aeróbica; Condicionamento cardiorrespiratório; *Endurance*; Fitoquímicos; *Punica granatum*; Treinamento aeróbico.

Effects of *Punica granatum* L. (pomegranate) on cardiovascular and cardiorespiratory health of healthy individuals practitioners of aerobic exercise: systematic review of randomized and non-randomized controlled studies

## ABSTRACT

**Introduction:** *Punica granatum* L. (PG) has been investigated in practitioners of various types of exercise due to its polyphenolic content with antioxidant capacity, promoting improved aerobic fitness and suggesting an ergogenic effect on performance. **Objective:** To investigate the effects of PG consumption on cardiovascular and cardiorespiratory health in healthy adults practicing aerobic exercise. **Methods:** A systematic review of randomized and non-randomized controlled trials was conducted in five databases (Cochrane (Central), PubMed, Scopus, SPORTDiscus, Web of Science) and a manual search for studies by May 10, 2020. Studies were included where subjects were 18 years or older, received pomegranate juice or capsule (pulp) intervention, and performed aerobic exercise testing. Studies were excluded when the population had pathologies of any kind, were sedentary, received intervention from parts of the fruit other than the pulp, and met the inclusion criteria, but had other outcomes investigated. The primary outcomes encompassed oxygen consumption (O<sub>2</sub>); maximum oxygen consumption (VO<sub>2</sub>max), blood pressure (BP) and heart rate (HR). There were no language or date restrictions. Evidence was synthesized by means of mean difference. The risk of bias was assessed by ROB 2 and ROBINS-I tools. This systematic review was registered on the PROSPERO platform - CRD42020173612. **Results:** Of 10,094 records, 5 met the eligibility criteria. The total sample resulted in 73 participants (59 men and 14 women) with a mean age between 17.5 and 37 (27,25 ± 11) years, most being amateur or elite cyclists. PG was administered orally in capsule or juice, in doses ranging from 750 to 1350mg and 20 to 1000 mL, respectively, and the exercise protocol ranged from progressive testing (up to 100% of VO<sub>2</sub>max) to blocks of 5- to 6-second repeated sprints. Only VO<sub>2</sub> (three interventions, 46 participants) had a significant result, and in only one study (-2.1 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>, CI = 95% [-2.8 -0.23]; p < 0.04). **Discussion:** The studies had a high risk of bias and small sample size, and the treatment time was acute, factors that probably contributed to the lack of significant results. **Conclusion:** There were no significant effects for improvement of cardiovascular and cardiorespiratory outcomes in healthy adults practicing aerobic exercise supplemented with PG extract. The clinical evidence to date is insufficient and future studies with more robust designs, low risk of bias, and larger sample sizes are needed to clarify the role of PG as an ergogenic resource in aerobic exercisers.

**Keywords:** Aerobic fitness; Cardiorespiratory fitness; Endurance; Phytochemicals; *Punica granatum*; Aerobic training.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	16
<b>2.1 Revisão Sistemática</b> .....	16
<b>2.1.1 Tipos de revisão</b> .....	18
<b>2.1.2 Protocolo de registro para revisões sistemáticas</b> .....	20
<b>2.1.3 Busca sistematizada e seleção dos estudos</b> .....	21
2.1.3.1 Definição da estratégia de busca .....	21
2.1.3.2 Combinações de termos e execução da busca.....	22
2.1.3.3 Critérios de elegibilidade e triagem dos estudos .....	24
<b>2.1.4 Extração dos dados</b> .....	26
2.1.4.1 Do desenho.....	27
2.1.4.2 Dos participantes.....	27
2.1.4.3 Da intervenção .....	27
2.1.4.4 Dos desfechos.....	28
2.1.4.5 Dos resultados .....	28
2.1.4.6 Itens diversos .....	29
<b>2.1.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos elegíveis– risco de viés</b> .....	29
<b>2.1.6 Avaliação da qualidade metodológica da RS – ferramenta AMSTAR</b> ....	32
<b>2.1.7 Avaliação e planejamento da escrita da RS – <i>checklist</i> PRISMA</b> .....	35
<b>2.2 Origem, história e taxonomia de <i>Punica granatum</i> L.</b> .....	36
<b>2.3 Características botânicas, manejo da cultura e distribuição geográfica</b> ..	38
<b>2.4 Composição proximal, fitoquímicos e compostos bioativos</b> .....	42
<b>2.5 Potencial e uso farmacológico</b> .....	45
<b>2.5.1 Polpa (aril/sarcotesta)</b> .....	45
2.5.1.1 <i>In Vitro</i> .....	45
2.5.1.2 Animais .....	47
2.5.1.3 Humanos .....	48
<b>2.5.2 Semente</b> .....	49
2.5.2.1 <i>In Vitro</i> .....	49
2.5.2.2 Animais .....	50
2.5.2.3 Humanos.....	51
<b>2.5.3 Casca</b> .....	52
2.5.3.1 <i>In Vitro</i> .....	52

2.5.3.2 Animais .....	53
2.5.3.3 Humanos .....	53
<b>2.6 Anatomia, fisiologia e saúde cardiovascular/cardiorrespiratória.....</b>	<b>54</b>
<b>2.6.1 Mecanismos de controle dos sistemas cardiovascular e cardiorrespiratório.....</b>	<b>59</b>
<b>2.6.2 Patologias associadas à saúde cardiovascular e cardiorrespiratória ...</b>	<b>62</b>
2.6.2.1 Profilaxia das doenças cardiovasculares e cardiorrespiratórias .....	66
<b>2.7 Atividade Física, Exercício Físico e Esporte .....</b>	<b>68</b>
<b>2.8 Conceitos de atividade física e exercício físico aeróbico .....</b>	<b>70</b>
<b>2.8.1 Parâmetros avaliativos do desempenho aeróbio e sua relação com a saúde cardiovascular e respiratória.....</b>	<b>73</b>
2.8.1.1 Consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ ) .....	73
2.8.1.2 Frequência cardíaca.....	75
2.8.1.3 Pressão Arterial Sistêmica .....	76
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>78</b>
<b>4 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>79</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O consumo de alimentos naturais e a prática de exercício físico aeróbico (EFA) são fatores extrínsecos modificáveis que impactam positivamente em diversos parâmetros de saúde, os quais possibilitam a manutenção dos organismos biológicos por meio do equilíbrio homeostático, proporcionando benefícios à saúde (DIETZ *et al.*, 2020). A adesão concomitante entre esses dois fatores pode ser mais potente para os efetivos positivos nesses mesmos parâmetros e, por isso, são sugeridos sua adesão em associação (BLOOMER *et al.*, 2018; LEE; LEE; YEUN, 2017).

Com registros que remetem a antiguidade, o consumo de plantas e ervas naturais como fontes alimentares, foi prática em diversas civilizações. Ao longo do tempo transpassou por conceitos engajados principalmente em contextos sociais empíricos, chegando ao uso como formas preventivas e terapêuticas, frente as mais diversas patologias, visando a integridade da saúde dos sujeitos (KHAN, 2014; PETROVSKA, 2012).

*Punica granatum* L. (PG) é uma espécie arbórea cujo seu fruto possui diversos compostos fitoquímicos (WU; TIAN, 2017) com propriedades medicinais e terapêuticas, além de potencial antioxidante (FOURATI *et al.*, 2020; ISMAIL; SESTILI; AKHTAR, 2012). Por este motivo foi investigada amplamente, com diversos desenhos de estudos, chegando ao máximo nível de evidência científica: revisões sistemáticas e meta-análises (AMMAR *et al.*, 2018; SAHEBKAR *et al.*, 2017; WARBURTON; BREDIN, 2017; ROSNER, 2012).

Esse complexo de estudos abarcou aqueles que avaliaram os efeitos do consumo da PG em concomitância ao EFA em humanos, baseado em hipóteses da melhora de parâmetros cardiovasculares e cardiorrespiratórios relacionados ao desempenho, sustentado pela existência dos compostos fitoquímicos presente no fruto e seu potencial antioxidativo (ROELOFS *et al.*, 2017; TREXLER *et al.*, 2014). O objetivo desta pesquisa foi investigar os efeitos da suplementação de PG em desfechos cardiovasculares e cardiorrespiratórios ( $VO_2$ ,  $VO_{2max}$ , PA, FC) de indivíduos adultos saudáveis praticantes de EFA.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Revisão Sistemática

As RS abarcam métodos e critérios os quais permitem reunir determinado número de estudos, agrupá-los e analisá-los de tal modo em que seus resultados forneçam evidências com maior sustentação, robustez, validade e confiabilidade, buscando disponibilizar a melhor tomada de decisão na prática clínica. Neste tópico descreveremos as principais etapas para elaborar uma revisão sistemática de literatura.

Para recomendar e orientar tratamentos, práticas de prevenção, dentre outras medidas que visam à promoção da saúde, é adequado que profissionais e gestores dessa área, procurem tomar suas decisões a partir da prática ou medicina baseada em evidências, trata-se de contexto que leva em conta o nível das evidências (Figura 1), o qual classifica os diversos tipos de estudos conforme seu padrão para critérios metodológicos, tendo a (RS) em seu ápice (ROSNER, 2012).

FIGURA 1 – TIPOS DE ESTUDOS E O NÍVEL DE EVIDÊNCIA.



Fonte: Rosner (2012).



Considerada o padrão ouro para encontrar, agrupar, criticar e resumir rigorosamente evidências de maior qualidade acerca de questões clínicas, a RS fornece evidências válidas, eloquentes, robustas e confiáveis para elaboração de diretrizes, recomendações e tomada de decisão para a prática clínica. A origem da RS data da década de 1970 (MUNN *et al.*, 2018). Esse tipo de estudo, visa responder criteriosamente uma pergunta clínica específica, minimizando vieses que possam implicar negativamente a interpretação e síntese dos dados (CUNHA; CUNHA; ALVES, 2014).

Segundo Henderson *et al.* (2010), um dos conceitos mais triviais de RS é a possibilidade de avaliar e sintetizar - utilizando critérios metodológicos específicos, determinado número de estudos, visando analisar a eficácia de intervenções para prevenção, tratamento e reabilitação, além da qualidade de evidências. Esse método demonstra maior robustez diante de possíveis erros aleatórios e sistemáticos – respectivamente, dados insuficientes e vieses (HENDERSON *et al.*, 2010).

Além disso, a inserção de métodos e estratégias científicas que oportunizam a redução do viés pela montagem sistemática, a avaliação e qualidade de evidências de modo crítico, bem como estruturação de síntese dos dados de todos os possíveis estudos relevantes sobre determinado tema englobam as principais características de RS, bem como diretrizes para sua elaboração (COOK; SACKETTZ; SPITZER, 1995).

A RS subsidia a criação de diretrizes que visam orientar a tomada de decisão em cenários políticos e de saúde; permite analisar se ações adotadas na prática estão baseadas em evidências; possibilita a identificação de lacunas realizando apontamentos para futuras pesquisas e; investiga conflitos gerados pela soma de resultados de determinado corpo de literatura sobre temas específicos (MUNN *et al.*, 2018).

Para que a RS atenda aos requisitos propostos e mantenha o rigor metodológico, além das diretrizes a serem seguidas, é importante que sua elaboração seja conduzida por equipe treinada para condução das etapas e *expertise* no assunto abordado e metodologia de RS – incluindo estatística e perícia, isso potencializa a probabilidade de minimização de vieses (LASSERSON; THOMAS; HIGGINS, 2019).

São mais adequadas para conduzir RS questões do tipo (1) fenomenológicas, associadas a doenças ou intervenções; (2) patologia ou frequência de condições; (3) precisão diagnóstica; (4) etiologia e/ou fatores de risco; (5) prognóstico e; (6) efeitos de intervenções. Além disso, as RS incluem os seguintes objetivos: (a) analisar de pontos fortes e fracos relativos da literatura sobre a questão; (b) resumir de extenso corpo de literatura; (c) responder e definir resultados conflitantes; (d) avaliar a necessidade de ensaios clínicos; (e)

evitar ensaios clínicos desnecessários e redundantes; (f) aumentar o poder estatístico de estudos; (g) melhorar a precisão ou identificar efeitos de tratamento menor e; (h) melhorar a generalidade dos desfechos do tratamento (WRIGHT *et al.*, 2007).

### 2.1.1 Tipos de revisão

A síntese de evidências é uma das mais recentes abordagens utilizadas na ciência, perpassando nas últimas 30 décadas por diversos processos os quais se originaram em diferentes tipos de RS, tendo características e objetivos peculiares acerca do tipo de questão, fonte, seleção e avaliação dos dados, síntese do conhecimento produzido e, efeitos que geram na prática clínica (MUNN *et al.*, 2018; CUNHA; CUNHA; ALVES, 2014).

A RS narrativa descreve problemas, conceitos, teorias, formula o estado da arte de determinado tema, sendo geralmente baseada na subjetividade e opinião de especialistas e não levam em consideração as evidências disponíveis sobre o assunto, não sistematiza a busca, não esgota as fontes de informações disponíveis, não analisa os achados do estudo, conquanto, subsidia a discussão de ideias e/ou resultados e, devido a este contexto apresentam maiores limitações e dificuldades em sua reprodutibilidade (AROMATARIS; PEARSON, 2014; CUNHA; CUNHA; ALVES, 2014; WRIGHT *et al.*, 2007).

A RS integrativa possui abordagem metodológica mais complexa que a RS narrativa, sendo seu desenho orientado por cinco etapas (Tabela 1). Uma característica marcante é apresentação do quadro amostral dos dados extraídos. Além disso, abarca a inclusão de publicações empíricas e teóricas, permitindo analisar a combinação entre diferentes métodos utilizados nos estudos selecionados – desenhos experimentais e não experimentais, e integrar os resultados, portanto apresentam explicitamente conceitos, definições, teorias e análise metodológica de determinado tema, possibilitando a identificação de perspectivas variadas e fenômenos emergentes (HOPIA; LATVALA; LIIMATAINEN, 2016).

TABELA 1 – ETAPAS E SUAS DESCRIÇÕES A SEREM SEGUIDAS NA ELABORAÇÃO DE RS INTEGRATIVA.

<b>Etapa 1</b>	Identificação de problemas, que garante que a questão e o propósito da pesquisa sejam claramente definidos
<b>Etapa 2</b>	Pesquisa bibliográfica, que incorpora uma estratégia de pesquisa abrangente
<b>Etapa 3</b>	Avaliação dos dados, que se concentre na autenticidade, qualidade metodológica, valor informativo e representatividade dos estudos primários disponíveis
<b>Etapa 4</b>	Análise de dados, que inclui redução de dados, exibição, comparação e conclusões

---

**Etapa 5** Apresentação, que sintetiza os achados em modelo que retrata de forma abrangente o processo de integração e que descreve as implicações para a prática, política e pesquisa, bem como as limitações da revisão.

---

Fonte: Hopia, Latvala e Liimatainen (2016).

Quando estudos – de modo individual apresentam pequeno ou limitado número amostral, a RS é capaz de viabilizar métodos para agrupa-los e ampliar o poder para diferenças de efeitos, promovendo maior robustez para transferência aos cenários clínicos (HENDERSON *et al.*, 2010). Quando os estudos agrupados apresentam semelhanças em características metodológicas na iminência de realizar comparações, sugere-se aplicação de tratamento estatístico (meta-análise), no entanto, caso este cenário seja inapropriado – principalmente pelo fator de heterogeneidade, a realização da RS qualitativa é mais adequada (WRIGHT *et al.*, 2007).

Seguindo métodos específicos e criteriosos para sua condução e elaboração (Tabela 2), a RS qualitativa tem como propósito sintetizar de modo abrangente e imparcial as evidências mais relevantes em único documento, enfatizando os métodos utilizados para síntese dos achados e apropriando-se de relatos de dados ao invés de conceitos e/ou teorias (AROMATARIS; PEARSON, 2014). Além disso, pode combinar os desfechos analisados em determinada população, sob determinada intervenção quando os desenhos são semelhantes, demonstrando força e qualidade em recomendações, diretrizes e declaração de conclusão baseada em evidências (HARRIS *et al.*, 2014).

TABELA 2 – DOMÍNIOS A SEREM SEGUIDAS NA ELABORAÇÃO DE RS.

<b>DOMÍNIOS</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
<b>Análise Preliminar</b>	Formula objetivos e perguntas claramente articuladas a serem abordados; registra previamente o estudo proposto em plataforma específica (evitar duplicidade)
<b>Protocolos e Ferramentas</b>	Relatório transparente dos métodos – como protocolos e <i>check list</i> , utilizados para realização da RS
<b>Elegibilidade</b>	Critérios de inclusão e exclusão estipulados a priori no protocolo de registro, os quais determinam a elegibilidade dos estudos
<b>Seleção</b>	Busca abrangente para identificar todos os estudos relevantes, tanto publicados quanto inéditos (estratégia de busca nos bancos de dados e triagem)
<b>Extração</b>	Análise de dados (categóricos e paramétricos) extraídos dos estudos incluídos
<b>Qualidade</b>	Avaliação da qualidade dos estudos incluídos, avaliação da validade de seus resultados e relato de quaisquer exclusões com base na qualidade
<b>Síntese</b>	Apresentação e síntese dos achados extraídos (conduzi interpretação de modo a estabelecer a certeza dos resultados e implicações para a prática

---

Fonte: Munn *et al.* (2018); Aromataris e Pearson (2014).

Conjunturas em que determinado tema abrange diversificado e extenso corpo literário – e o volume de literatura de pesquisa cresce em taxa cada vez maior, podem gerar resultados conflitantes e/ou confusões, dessa forma a RS esclarece pontos fortes, fracos e limitações, fornecendo resumo atualizado do estado de conhecimento de pesquisa sobre determinada intervenção, teste diagnóstico, fator prognóstico e outros tópicos em saúde (LASSERSON; THOMAS; HIGGINS, 2019).

A RS com meta-análise tem como característica o tratamento estatístico e abrange principalmente os dados de estudos primários, tendo maior ênfase quando analisado a eficácia de intervenções em saúde e, quando os resultados de determinado corpo de literatura são conflitantes; fornecem as evidências mais robustas e confiáveis frente a métodos sistemáticos, ordenados e auditáveis para sua reprodutibilidade e recomendações clínicas. Além disso, a meta-análise pode vir acompanhada de metarregressão, o qual analisa os impactos de níveis de heterogeneidade no resultado da meta-análise (SCHICK-MAKAROFF *et al.*, 2016).

Os métodos estatísticos utilizados em RS com meta-análise viabilizam a combinação, interpretação e análise dos resultados quantitativos (dados paramétricos), os quais coletam os dados dos desfechos para tamanhos de efeitos dos estudos individuais e os agrupam, produzindo único resultado para medidas de efeito (COOKE, SMITH e BOOTH, 2012).

Consideração importante sobre RS é sua atualização, este procedimento visa à incorporação de novas evidências relevantes conforme ocorre sua disponibilidade na literatura, ou seja, o monitoramento constante do surgimento dessas evidências por meio de buscas em tempo hábil para a atualização do relato, creditando maior precisão sobre as evidências fornecidas anteriormente (ELLIOTT *et al.*, 2017).

### **2.1.2 Protocolo de registro para revisões sistemáticas**

Antes de iniciar a RS, o planejamento quanto às etapas que conduzem sua elaboração devem ser registradas em plataforma específica, com vistas a evitar a duplicidade de esforços sobre o tema em pauta, disponibilizar de modo transparente os procedimentos de revisão e minimizar possíveis vieses, sobretudo o viés de relato de resultado, o qual pode ser influenciado por resultados/desfechos com estatística significativa positiva que não estavam previstos anteriormente. O procedimento de registro do protocolo está associado a maior qualidade da RS (SCHIAVO, 2019; SIDERI; PAPAGEORGIOU; ELIADES, 2018).

Nessa perspectiva, os registros têm obtido aumento exponencial e no ano de 2011 o *National Institute for Health Research* (NIHR) por meio da *University of York* no Reino Unido, fundou a plataforma PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) para registros de protocolos de revisões sistemáticas, sendo frequentemente utilizada. Dados coletados até o ano de 2018 apontam que, dos países que mais realizam registros nesta plataforma, em primeiro lugar está o Brasil com 14,8% dos registros, seguido da China (13,2%), Itália (9,9%) e, Reino Unido (6,6%) (SCHIAVO, 2019; SIDERI; PAPAGEORGIOU; ELIADES, 2018)

Dentre os tipos de RS aceitas para registro, encontram-se as sistemáticas, rápidas, e guarda-chuva, os quais os desfechos investigados podem ser intervenções, prestação de serviços, fatores prognósticos, associações genéticas e análises epidemiológicas em diversas áreas do conhecimento, desde que envolvam algum resultado em saúde humana, sendo estudos realizados em humanos e animais (PROSPERO, 2021; SCHIAVO, 2019).

Os responsáveis pela PROSPERO não aceita revisões de escopo e de literaturas, nem recomenda o cadastro de registros de alunos que realizam pequenas revisões ou exercícios de treinamento. Para proceder com o registro, a PROSPORO declara ser aceitável até conclusão da busca, triagem e seleção dos estudos, desde que não se inicie a etapa de extração dos dados (PROSPERO, 2021).

### **2.1.3 Busca sistematizada e seleção dos estudos**

#### **2.1.3.1 Definição da estratégia de busca**

Segundo Mckenzie, Brennan e Ryan (2019), Harris *et al.* (2014), para melhor guiar os revisores na formulação da pergunta de pesquisa, a primeira etapa é determinar os elementos da questão de revisão, fundamentada pelo acrônimo PICO (P=população, I=intervenção, C=comparador ou controle e, O=desfecho – significa *out comes* na língua inglesa).

Trata-se de ferramenta que também auxilia os pesquisadores na recuperação dos estudos publicados, pois os elementos constituintes na questão da pesquisa definidos pela PICO subsidiarão a escolha/definição dos termos de busca a serem inseridos nos bancos de dados, otimizando o refinamento da busca (COOKE; SMITH; BOOTH, 2012). Após a elaboração da questão de pesquisa, recomenda-se a estruturação de mapa conceitual ou grade lógica (Tabela 3) para preencher os elementos (AROMATARIS; RIITANO, 2014).

Os termos constituintes da estratégia de busca podem ser acompanhados por sinônimos em combinações para ampliar a recuperação do corpo de literatura disponível nos bancos de dados, visto que os termos principais originários dos elementos PICO podem não estar indexados e/ou descritos no manuscrito de modo singular (LEFEBVRE *et al.*, 2019).

TABELA 3 – GRADE LÓGICA INICIAL ALINHADA COM OS ELEMENTOS PICO DA QUESTÃO DE REVISÃO E TERMOS/SINÔNIMOS IDENTIFICADOS.

	<b>(P) População</b>	<b>(I) Intervenção</b>	<b>(C) Comparador</b>	<b>(D) Desfecho</b>
<b>Elementos associados</b>	Dementes	Terapia assistida por animais	Musicoterapia	Comportamento agressivo
<b>Termos e sinônimos associados aos elementos PICO</b>	Demência	Terapia de animais	Música	Comportamento
	Alzheimer	Terapia facilitada animal	“Estimulação auditiva”	Neuropsiquiatria
	Memória	Intervenção assistida por animais”	Cantando	Agressão

Fonte: adaptado de Aromataris e Riitano (2014).

A partir desses elementos, elaboramos a seguinte pergunta de pesquisa: "A terapia assistida por animais é mais eficaz do que a musicoterapia no gerenciamento de comportamento agressivo em idosos com demência?" Estes sinônimos proporcionam a sistematização da busca, sendo encontrados em títulos, resumos e palavras-chave de estudos publicados relacionados ao eixo temático, mas também são observados em plataformas de bancos de dados – a exemplo o PubMed, por meio do *Medical Subject Headings (Mesh Terms)*, mecanismo que remete a dicionário de vocabulários utilizado para indexação dos estudos na base (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021; AROMATARIS; RIITANO, 2014).

A utilização dos termos/sinônimos possui duas propriedades – sensibilidade e especificidade são modelos que ao serem aplicados nas bases de dados, promovem a recuperação dos artigos com características distintas: estratégias de buscas com maior sensibilidade rastrearão maior número de estudos garantindo que os potencialmente elegíveis sejam incluídos na RS, porém essa abrangência rastreará artigos sem relevância e baixa precisão. A colaboração *Cochrane* recomenda a preferência pela sensibilidade (LEFEBVRE *et al.*, 2019; HENDERSON *et al.*, 2010).

### 2.1.3.2 Combinações de termos e execução da busca

Segundo Aromataris e Riitano (2014) o rastreamento prévio de alguns estudos ocorre por meio das palavras-chave arquitetadas conforme a formulação da estrutura PICO. Para ampliar a varredura pelos estudos nas bases de dados, é possível utilizar os próprios descritores e seus variados sinônimos por meio da combinação das palavras “AND”, “OR” e, “NOT”, conhecido como operadores booleanos.

Há também a possibilidade do uso de curingas – caracteres como o asterisco e ponto de interrogação que servem para substituir prefixos e sufixos para termos e seus derivados, a exemplo, a utilização do termo “Bio\*” recuperará artigos com as palavras-chave biologia, bioenergética, biotecnologia, bioestatística, biomecânica, dentre outros, além de termos compostos em que são utilizadas a aspas, a exemplo, “atividade física” e “diabetes mellitus” (AROMATARIS; RIITANO, 2014).

O modo adequado da utilização entre os operadores booleanos e os termos/sinônimos é apresentado em (Tabela 4). Tal procedimento leva em conta a união dos elementos previstos na estrutura PICO pelo booleano “AND”, e entre os termos/sinônimos o operador “OR”. Caso o pesquisador deseje que estratégia de busca não rastreie artigos cujo algum elemento da PICO não esteja relacionado, é recomendado a utilização do “NOT” para qualquer elemento, a exemplo, não recuperar estudos em adolescentes, crianças e animais para a população (AROMATARIS; RIITANO, 2014).

TABELA 4 – DISPOSIÇÃO ENTRE OS TERMOS/SINÔNIMOS E OPERADORES BOOLEANOS PARA INSERÇÃO NAS BASES DE DADOS.

<b>Alvo</b>	<b>Termos/Sinônimos e Operadores Booleanos</b>
<b>População</b>	Dementes OR Demência OR Alzheimer OR Memória AND
<b>Intervenção</b>	“Terapia assistida por animais” OR “Terapia de animais” OR “Terapia facilitada Animal” OR “Intervenção assistida por animais” AND
<b>Comparador</b>	“Terapia assistida por animais” OR “Terapia de animais” OR “Terapia facilitada animal” OR “Intervenção assistida por animais” AND
<b>Desfecho</b>	Comportamento agressivo” OR Comportamento OR Neuropsiquiatria OR Agressão AND
<b>População</b>	Criança OR adolescente OR jovem OR animal NOT

Fonte: adaptado de Aromataris e Rittano, 2014.

Após a definição da estratégia de busca, inicia-se a consulta pelas bases de dados – essas devem ser escolhidas pela equipe de revisores. Para varreduras mais abrangentes, sobretudo ECAs, a colaboração *Cochrane* recomenda que a busca seja realizada nas bases

*Cochrane Central, Medline e Embase*, enquanto registros em outras bases específicas acerca do tema pesquisado também devem ser verificados, incluindo bases de dados de registros e de protocolos, isso reduz o viés de publicação e esgota as fontes de informações disponíveis (LEFEBVRE *et al.*, 2019).

A aplicação da estratégia de busca em cada uma das bases de dados resultará em número substancial de estudos científicos, os quais devem ser salvos em pastas para posteriormente serem manejados em software computacional de gerenciamento bibliográfico (*EndNote, Mendeley, ProCite, Reference Manger, Zotero*), eles abarcam diversas informações, funções, mecanismos e ferramentas que possibilitam ajudar os pesquisadores a arquivar e organizar as referências que serão utilizadas em seus manuscritos, bem como a facilitação para realizar os procedimentos de elegibilidade (YAMAKAWA *et al.*, 2014; WRIGHT *et al.*, 2007).

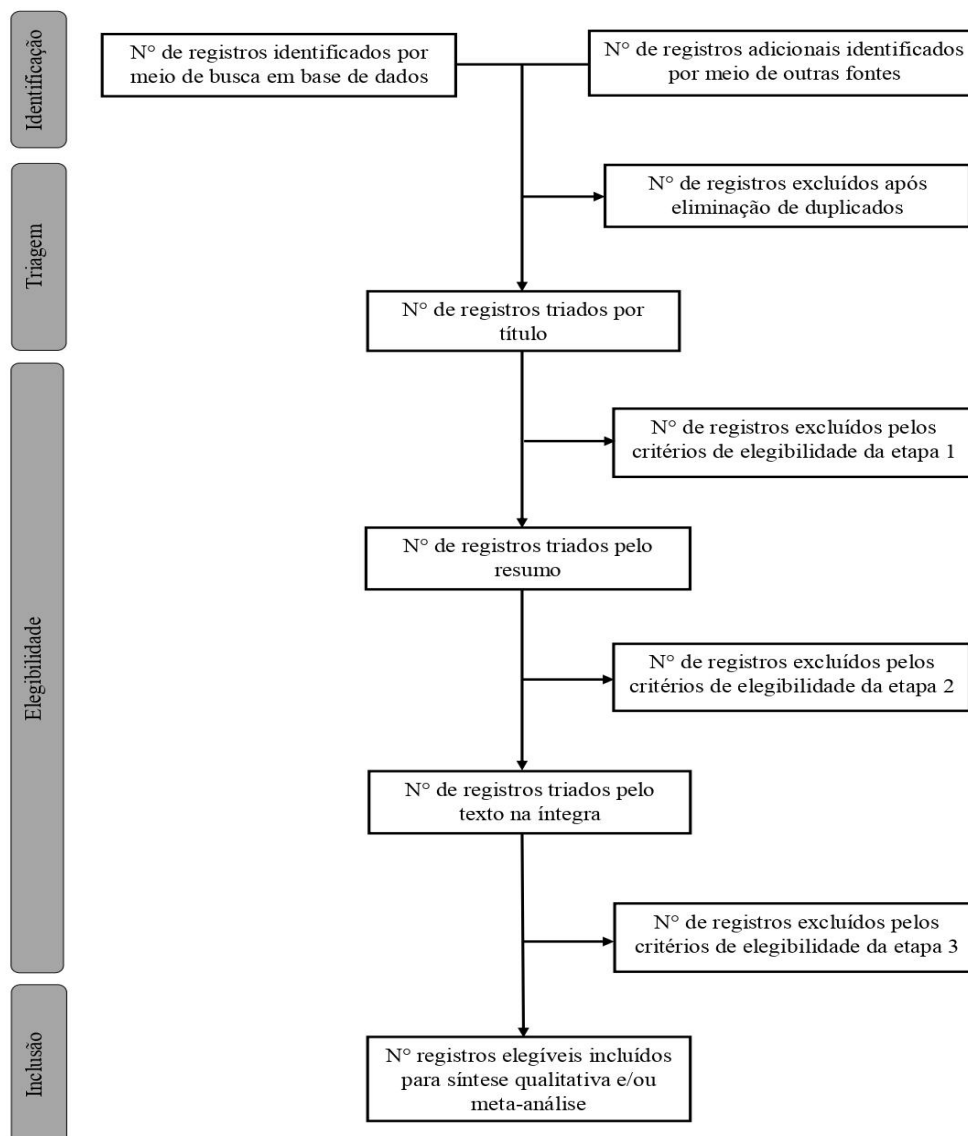
#### 2.1.3.3 Critérios de elegibilidade e triagem dos estudos

A busca sistemática recupera artigos os quais possuem características diferentes, a exemplo, o desenho, a população e, a intervenção, sendo necessário selecionar aqueles que atendam aos aspectos da pergunta de pesquisa, tal seleção ocorre por método que leva em consideração as informações contidas na estrutura PICO. Para isto, de modo a filtrar os estudos, é proposto a definição de critérios de elegibilidade – comumente conhecidos como critérios de inclusão e exclusão, que determinarão quais estudos serão escolhidos para síntese e, quais estudos serão descartados (MCCRAE; BLACKSTOCK; PURSSELL, 2015).

A inserção dos critérios de elegibilidade condiciona o procedimento de triagem, no qual os estudos são analisados em três etapas – título, resumo e texto na íntegra, sempre por no mínimo dois revisores em modo sigiloso. Ao final da triagem, diferenças entre os revisores devem ser consideradas por outro integrante, e este define a inclusão ou exclusão do estudo. Como ilustra o fluxograma PRISMA (Figura 2), esses critérios são guiados por quatro fases – identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, além de demonstrar o número de estudos excluídos e os que restaram após cada etapa da triagem (MCCRAE; BLACKSTOCK; PURSSELL, 2015; HENDERSON *et al.*, 2010; MOHER *et al.*, 2009).



FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DE TRIAGEM PRISMA (*PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES*).



Fonte: adaptado de Moher *et al.* (2009).

Com vistas à redução de vieses, recomenda-se que os critérios de elegibilidade de RS sejam definidos antes da execução da estratégia de busca, tal procedimento endossa a elegibilidade real dos estudos e minimiza o potencial de exclusão por levar em consideração seus resultados. Além disso, ao definir critérios de elegibilidade é necessário se atentar a possíveis redundâncias para inclusão/exclusão, arbitrariedade ao mencionar limites de datas e escolha de idiomas (MCCRAE; BLACKSTOCK; PURSSELL, 2015).

Além da recomendação para o fluxograma, a declaração PRISMA abarca um *chek list* com 27 itens a serem relatados em RS, que serão abordados nos próximos tópicos (MCCRAE; BLACKSTOCK; PURSSELL, 2015).

#### 2.1.4 Extração dos dados

Considerada uma das fases mais complexas da RS, a extração de dados demanda esforços e tempo para alcançar seu objetivo mantendo a excelência e rigor metodológico, sendo relevante para a validade dos resultados e da despesa de recursos para a RS, em contraste, existem algumas técnicas que podem viabilizar o trabalho do extrator de dados, como treinamento e formulários previamente elaborados para condução e interpretação dos dados a serem extraídos, bem como a familiaridade com o tema de revisão e seus desfechos (HORTON *et al.*, 2010).

Um dos objetivos do processo de extração de dados é a minimização de vieses, dessa forma quando estes protocolos são atendidos podem melhorar seu poder acerca da ocorrência de erro para cada elemento a ser extraído, tais elementos abarcam duas naturezas: dados textuais e numéricos, os quais são utilizados, respectivamente, para o desenvolvimento da metassíntese e/ou meta-análise (MUNN; TUFANARU; AROMATARIS, 2014).

A Colaboração *Cochrane* orienta que os revisores analisem previamente quais fontes de dados são mais relevantes para o escopo da RS, utilizando-se também de informações a partir dos elementos PICO, tais dados geralmente abarcam desenho do estudo, características dos participantes, detalhes de métodos utilizados na intervenção e análise dos desfechos, devendo permitir o desenvolvimento de tabelas e figuras, viabilizar a análise do risco de viés, além da metassíntese e meta-análise (LI; HIGGINS; DEEKS, 2019; HENDERSON *et al.*, 2010).

Na RS qualitativa, os dados extraídos visam o agrupamento dos achados em categorias, baseando-se em sua similaridade e significado para produzir declarações e recomendações sobre a prática clínica em diversas áreas da saúde, tendo maior foco em questões fenomenológicas, demonstração justificável para a síntese proposta e, a análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos (MUNN; TUFANARU; AROMATARIS, 2014).

Segundo a Colaboração *Cochrane* (LI; HIGGINS; DEEKS, 2019), os principais itens para elaboração de formulários de coleta de dados devem estar contidos em lista de verificação, e devem considerar as seguintes características:

#### 2.1.4.1 Do desenho

- Aspectos paralelos, fatoriais, cruzados e de agrupamento do desenho para estudos aleatorizados (EALs), e/ou características de desenho para estudos não aleatorizados (NAL);
- Estudo único ou multicêntrico; se for multicêntrico, número de centros de recrutamento;
- Procedimentos de recrutamento e amostragem utilizados (inclusive em nível de participantes individuais e grupos/sites, se relevante);
- Datas de início e término das matrículas; duração do acompanhamento dos participantes;
- Detalhes da geração de sequências aleatórias, ocultação de sequências de alocação e mascaramento para EALs, métodos usados para prevenir e controlar a confusão, os vieses de seleção e os vieses de informação para NALs;
- Métodos usados para prevenir e tratar dados ausentes.

#### 2.1.4.2 Dos participantes

- Configuração;
- Região e país de onde foram recrutados os participantes do estudo;
- Critérios de elegibilidade do estudo, incluindo critérios diagnósticos;
- Características dos participantes na linha de base do estudo – idade, sexo, comorbidade, status socioeconômico.

#### 2.1.4.3 Da intervenção

Considerar a descrição da(s) intervenção (ões) e intervenção (ões) comparativa(s), idealmente com detalhes suficientes para replicação.

- Componentes, rotas de entrega, doses, tempo, frequência, protocolos de intervenção, duração da intervenção;
- Fatores relevantes para a implementação (a exemplo, qualificações do pessoal, requisitos de equipamento);

- Integridade das intervenções (ou seja, o grau em que os procedimentos ou componentes especificados da intervenção foram inseridos como planejado);
- Descrição das coo intervenções;
- Definição de grupos controle (a exemplo, sem intervenção, placebo, comparador minimamente ativo, ou componente dos cuidados habituais);
- Componentes, dose, período de exposição, frequência;
- Para estudos observacionais: descrição de como o status de intervenção foi avaliada; duração da exposição, exposição cumulativa.

#### 2.1.4.4 Dos desfechos

Para cada domínio de resultado pré-especificado (por exemplo, ansiedade) na RS:

- Se há evidência de que o domínio do resultado foi avaliado – especialmente importante se o resultado foi avaliado, mas os resultados não foram apresentados;
- Ferramenta ou instrumento de medição – incluindo a definição de resultados clínicos ou pontos finais; para escala, nome da escala (a exemplo, a escala *Hamilton Anxiety Rating Scale*), limites superior e inferior, e se uma pontuação alta ou baixa é favorável, definições de quaisquer limiares, se apropriado;
- Métrica específica – a exemplo, ansiedade pós-intervenção, ou mudança na ansiedade da linha de base para pós-intervenção ponto de tempo, ou presença de ansiedade pós-intervenção (sim/não);
- Método de agregação – a exemplo, média e desvio padrão das notas de ansiedade em cada grupo, ou proporção de pessoas com ansiedade;
- Cronograma das medições de resultados – a exemplo, avaliações ao final do período de intervenção de oito semanas, eventos que ocorrem durante o período de intervenção de oito semanas;
- Os resultados adversos precisam de atenção especial, dependendo se são coletados sistematicamente ou não sistematicamente – a exemplo, por relatório voluntário.

#### 2.1.4.5 Dos resultados

- Para cada grupo, e para cada resultado em cada momento: número de participantes designados aleatoriamente e incluídos na análise; número de participantes que se retiraram, foram perdidos para acompanhamento ou foram excluídos (com as razões de cada um);
- Dados resumidos para cada grupo - a exemplo, tabela 2×2 para dados dicotômicos; meios e desvios padrão para dados contínuos;
- Entre grupos estima que quantificam o efeito da intervenção e sua precisão – a exemplo, relação de risco, razão de chances, diferença média;
- Se a análise de subgrupos estiver planejada, as mesmas informações precisariam ser extraídas para cada participante subgrupo.

#### 2.1.4.6 Itens diversos

- Principais conclusões dos autores do estudo;
- Referência a outros estudos relevantes;
- Correspondência necessária;
- Comentários diversos dos autores do estudo ou dos autores da revisão.

#### 2.1.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos elegíveis– risco de viés

No contexto de RS, para apoiar a validade das evidências é necessário inserir mecanismos de avaliação dos métodos utilizados nos estudos, com vistas à identificação de possíveis vieses, no qual por vezes recebe tratamento intercambiável que consiste em erro sistemático que pode levar ao desvio dos verdadeiros resultados e, impactar em medidas de efeito que podem levar a interpretação supra estimada ou subestimada da intervenção investigada (BOUTRON *et al.*, 2019; VISWANATHAN *et al.*, 2018).

Conquanto, a utilização das diversas ferramentas que avaliam a qualidade metodológica dos estudos ainda pode auxiliar na compreensão da heterogeneidade e classificar a força do corpo de evidências, além de possibilitar a melhor interpretação para resultados tendenciosos e/ou com baixa precisão (VISWANATHAN *et al.*, 2018). O risco de viés, além de conceito estabelecido, é uma ferramenta proposta pela Colaboração *Cochrane*, que apresenta duas ferramentas distintas para ECAs e NALs: a ROB 2.0 e a ROBINS – I, respectivamente (BOUTRON *et al.*, 2019).

Ambas as ferramentas abordam domínios específicos os quais por meio de método estruturado em perguntas e respostas sinalizadas e direcionadas, possibilitam a identificação das limitações de estudos individuais. Tais domínios foram baseados em combinações entre considerações teóricas e evidência empírica, tendo como intuito caracterizar e identificar mecanismos geradores de viés (BOUTRON *et al.*, 2019; VISWANATHAN *et al.*, 2018).

Para ECAs (ROB 2.0), os vieses estão compreendidos em cinco domínios (HIGGINS *et al.*; 2019):

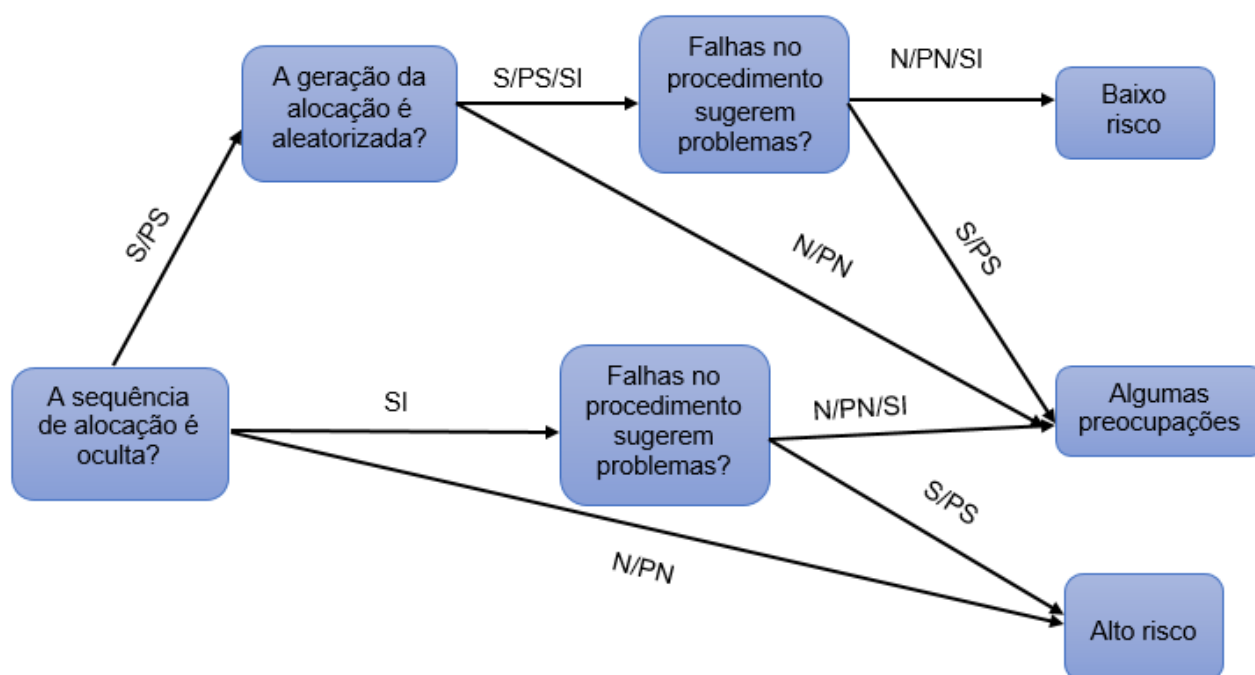
1. Viés resultante do processo de aleatorização;
2. Viés devido a desvios das intervenções pretendidas;
3. Viés devido à falta de dados de resultados;
4. Viés na medição do resultado;
5. Viés na seleção do resultado relatado.

Durante a análise dos domínios, o pesquisador é direcionado por estrutura algorítmica (Figura 3- que mapeia as perguntas que levam as seguintes respostas: I. sim, II. provavelmente sim, III. Provavelmente não, IV. não e V. sem informações. Após cada pergunta, existem respostas que direcionam para outra pergunta distinta, levando ao resultado final do julgamento em cada domínio, que pode demandar ainda, subjetividade e experiência do pesquisador (HIGGINS *et al.*; 2019).

Após a análise de cada domínio, o pesquisador chegará ao julgamento final (para um dos cinco domínios), atribuindo um de três níveis de vieses propostos pela Colaboração Cochrane (HIGGINS *et al.*; 2019):

- Baixo risco de viés;
- Algumas preocupações;
- Alto Risco de Viés.

FIGURA 3 - ALGORITMO PARA O JULGAMENTO SUGERIDO DE RISCO DE VIÉS RESULTANTE DO PROCESSO DE ALEATORIZAÇÃO.



Fonte: Higgins *et al.* (2019). Legenda: (S) sim, (PS) provavelmente sim, (N) não, (PN) provavelmente não, (SI) sem informação.

As questões existentes no esquema algorítmico para cada domínio vão direcionar ao julgamento, no entanto os caminhos percorridos dependerão da resposta fornecida após análise do estudo investigado. Para cada domínio há possíveis resoluções para as perguntas, dos quais são demonstrados em (Tabela 5).

TABELA 5 – DOMÍNIOS DE VIÉS INCLUÍDOS NA VERSÃO 2 DA FERRAMENTA COCHRANE DE RISCO DE VIÉS PARA EALS, COM RESUMO DAS QUESTÕES ABORDADAS.

Domínios	Problema resolvido, questão abordada
<b>Viés resultante do processo de aleatorização</b>	a sequência de alocação foi aleatória; a sequência de alocação foi adequadamente ocultada; as diferenças de base entre os grupos de intervenção sugerem problemas com o processo de aleatorização.
<b>Viés devido a desvios das intervenções pretendidas</b>	os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o julgamento; os cuidadores e as pessoas que entregaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o experimento. Quando o interesse dos autores da revisão é o efeito da cessão a intervenção: (se aplicável) desvios da intervenção pretendida surgiram devido ao contexto experimental (ou seja, não refletem a prática usual); e, se sim, se foram desequilibrados entre os grupos e provavelmente afetaram

	o resultado; análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição à intervenção; e, se não, se havia potencial para impactos substanciais no resultado. Quando o interesse dos autores da revisão é o efeito de aderir à intervenção: (se aplicável) intervenções importantes não protocolares foram equilibrados entre os grupos de intervenção; (se aplicável) as falhas na implementação da intervenção poderiam afetar o resultado; (se aplicável), os participantes do estudo aderiram ao regime de intervenção; (se aplicável) foi utilizada análise apropriada para estimar o efeito de aderir à intervenção.
<b>Viés devido à falta de dados de resultados</b>	os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos participantes aleatorizados; (se aplicável), havia evidência de que o resultado não era tendencioso por dados de resultados faltantes; (se aplicável) a falta de disponibilidade no resultado era susceptível de dependem de seu verdadeiro valor (por exemplo, as proporções de falta dados de resultados, ou razões para a falta de dados de resultados, diferem entre grupos de intervenção).
<b>Viés na medição do resultado</b>	o método de medir o resultado foi inapropriado; a medição ou verificação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção; os avaliadores dos resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo; (se aplicável) a avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida.
<b>Viés na seleção do resultado relatado</b>	o julgamento foi analisado de acordo com plano pré-especificado que foi finalizado antes que os dados do resultado não cego estivessem disponíveis para análise; o resultado numérico que está sendo avaliado é provável que tenha sido selecionados, com base nos resultados, a partir de múltiplas medições de resultados dentro do domínio dos resultados; o resultado numérico que está sendo avaliado é provável que tenha sido selecionados, com base nos resultados, a partir de múltiplas análises dos dados.

Fonte: Higgins *et al.* (2019).

Após a avaliação de cada domínio, realiza-se julgamento único representando todos os domínios demonstrará o nível que será atribuído ao estudo, denominado julgamento geral. Caso em algum dos domínios obtenha-se ao menos a classificação de alto risco ou preocupante, independente dos demais domínios a avaliação geral recebe este mesmo julgamento, conquanto, isso pode ser passível de análises e os revisores tem a possibilidade de anulação e/ou avaliação dos julgamentos (HIGGINS *et al.*; 2019).

Em caso de único julgamento para alto risco de viés, dependendo de nova análise e consenso entre os pesquisadores o julgamento pode ser excluído e, consideram-se os demais domínios para julgamento geral. Já o julgamento de preocupante para vários domínios pode levar ao julgamento geral de alto risco de viés (HIGGINS *et al.*; 2019).

### 2.1.6 Avaliação da qualidade metodológica da RS – ferramenta AMSTAR



Além da avaliação metodológica de estudos individuais elegíveis, a própria RS em si demanda análises de qualidade de condução de sua elaboração, impacta na tomada de decisão dos usuários de RS em razão da confiabilidade e validade do relato de recomendações para apoiar a prática baseada em evidências (LU *et al.*, 2020).

Existem diversas ferramentas que auxiliam na avaliação da qualidade do relato de RS, desde escalas de pontuação até listas de verificação, os quais permeiam aspectos como qualidade dos estudos primários, registro de protocolo, controle de potenciais vieses, dentre outros. Conquanto, a existência de variados mecanismos para avaliação gerou confusões, o que levou ao desenvolvimento da ferramenta AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) (LU *et al.*, 2020; SHEA *et al.*, 2009).

No *web site* da AMSTAR, é revelado que o aumento da produção de RS gera cenários polarizados, no qual se observa o contexto ideal para tomada de decisões, abrangendo informações precisas, sucintas, críveis, abrangentes e compreensíveis a partir das melhores evidências disponíveis, mas também assume riscos acerca da qualidade e validação empírica (AMSTAR, 2020).

Inicialmente a AMSTAR foi projetada a partir de duas ferramentas existentes: o *Overview Quality Assessment Questionnaire* (OQAQ) e lista de verificação criada por Sacks, estas incluíam 10 e 24 itens, respectivamente, além da inclusão de itens referente à restrição de idioma, viés de publicação e *status* de publicação. Após análise dos 37 itens, o instrumento de avaliação AMSTAR é lançado, contendo 11 itens para avaliação de RS (SHEA *et al.*, 2007).

Tratam-se de 11 perguntas envolvendo procedimentos prévios (registro), busca abrangente, uso de literatura cinzenta, triagem em duplicata, lista de estudos incluídos, características e avaliação metodológica, métodos para combinar resultados, avaliação do viés de publicação e declaração de conflitos de interesse, os quais têm como respostas os itens “sim”, “não”, “não posso responder” e, “não aplicável” (LU *et al.*, 2020; POLLOCK; FERNANDES; HARTLING, 2017; SHEA *et al.*, 2007).

Diante do crescimento de escalas e listas de verificação que visam à avaliação da qualidade de RS, para assegurar o uso da ferramenta AMSTAR seus desenvolvedores realizaram comparações com os instrumentos de avaliação aqui utilizados – o OQAQ e os desenvolvidos por Sacks, considerados os mais robustos entre aproximadamente vinte e cinco instrumentos. Após a realização dos testes, foi constatado que a ferramenta AMSTAR proporciona boa concordância, confiabilidade e validade na avaliação da qualidade de RS (SHEA *et al.*, 2009).

A ferramenta AMSTAR acabou sendo utilizada para além de sua proposta original, no qual pesquisadores passaram a avaliar RS de NALs. Com este cenário, surgiu a demanda para revisão de novos conceitos e atualização da ferramenta, até que uma nova versão é publicada - a AMSTAR 2, que mantém seus principais aspectos para EALs mas também inclui novas abordagens para os NALs (SHEA *et al.*, 2017).

A nova versão inclui 10 domínios originais, contém 16 itens (Tabela 6) e exclui as opções de resposta “não posso responder” e “não aplicável”, fornecendo como opção sim, não e sim parcial (para alguns itens). Tendo em vista que a nova versão incluiu NALs, um dos principais domínios enquadrados está ligado ao risco de viés, que foi baseado em conteúdos propostos pela Colaboração *Cochrane*: a ROBINS – I (SHEA *et al.*, 2017).

TABELA 6 – ITENS DE AVALIAÇÃO PARA RS: INSTRUMENTO AMSTAR 2.

1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?
2. O relatório da revisão continha declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou algum desvio significativo do protocolo?
3. Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?
4. Os autores da revisão usaram estratégia abrangente de pesquisa de literatura?
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?
6. Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata?
7. Os autores da revisão forneceram lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?
9. Os autores da revisão utilizaram técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do ROB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?
13. Os autores da revisão responderam por ROB em estudos primários ao interpretar/discutir os resultados da revisão?
14. Os autores da revisão forneceram explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?
15. Se realizaram a síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para a realização da revisão?

Fonte: Shea *et al.* (2017).

### 2.1.7 Avaliação e planejamento da escrita da RS – *checklist* PRISMA

A qualidade do relato em RS é aspecto fundamental para a compreensão de seus usuários, a condução e elaboração da escrita de manuscritos – quando bem sucedida, promove maior clareza em sua interpretação, possibilitando análises de pontos fortes e fracos da investigação (LIBERATI *et al.*, 2009). Em contraste, verificou-se extenso número de RS apresentando viés em diversos domínios, com ênfase em relatos e/ou resultado reportado, diminuindo seu potencial uso (PRISMA, 2021; MOHER *et al.*, 2015).

Outra preocupação derivou da comparação de manuscritos de RS completas já publicadas – quando comparado ao protocolo de registro que antecede ao estudo, como exemplo, constatou-se desfecho(s) diferente(s) do(s) contido(s) no registro, alterado(s) ou omitido(s), o que sugere a inclusão arbitrária de desfechos que provavelmente apresentaram resultados significativos, tal qual a exclusão daqueles sem significância estatística (MOHER; STEWART; SHEKELLE 2016; SHAMSEER *et al.*, 2015).

Para minimizar tais vieses, é recomendado que seja realizado o planejamento da RS, este se materializa no registro do protocolo com vistas a garantir que todos os critérios adotados anteriormente sejam relatados no documento original (MOHER *et al.*, 2015). Inicialmente foi desenvolvida a ferramenta denominada declaração QUOROM (*Quality Of Reporting Of Meta-analysis*), no qual esforços foram concentrados em meta-análises de ECAs (PRISMA, 2021).

Não obstante, com o crescimento das publicações de RS (qualitativa sem meta-análise), a declaração QUOROM foi utilizada para relatar seus componentes, gerando dúvidas e confusões para os usuários na interpretação de seus dados e achados. Neste sentido emerge a demanda de também priorizar a qualidade de relatos e protocolos de RS qualitativa – além da atualização para meta-análises, dessa forma ao longo do tempo a declaração QUORUM evoluiu para PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols*) abordando novos conceitos em nova lista de verificação, contendo mais itens e maiores detalhes (SHAMSEER *et al.*, 2015; MOHER *et al.*, 2009).

Segundo Moher *et al.* (2009), PRISMA compreende lista de verificação de vinte e sete itens e um diagrama de fluxo para triagem dos estudos com quatro fases, tais recomendações têm como objetivo auxiliar os escritores de RS a melhorar a confecção de seus manuscritos, promovendo maior consistência no relato. A ferramenta possibilita o relato padronizado para além de meta-análises: RS de outros tipos de pesquisas podem ser contempladas, especialmente avaliações de intervenções.

É importante salientar que a declaração PRISMA reconhece a possibilidade de adequações e/ou alterações do que foi registrado no protocolo original durante a execução da RS, tal fato é considerado processo iterativo devido a diversidade no escopo dos estudos, no entanto, em cenários em que essa condição é materializada é recomendado que explicações sejam relatadas (MOHER *et al.*, 2009). Além disso, os desenvolvedores do PRISMA esclarecem que não se trata de ferramenta de avaliação de qualidade, portanto não deve ser utilizada para tal (LIBERATI *et al.*, 2009).

Os itens do *checklist* PRISMA consistem em diretrizes lógicas para elaboração padronizada e transparente do protocolo de registro e textos científicos de RS, distribuídas entre as etapas que estruturam o manuscrito em sua totalidade, desde o que deve conter no título, resumo, introdução, objetivos métodos, resultados, discussão, conclusão, até fontes de financiamento (LIBERATI *et al.*, 2009).

## **2.2 Origem, história e taxonomia de *Punica granatum* L.**

Neste tópico serão abordados dados históricos e o conhecimento empírico sobre a espécie *Punica granatum* (PG), sua taxonomia e desenvolvimento no campo científico.

A partir do ano 2000 houve contínuo crescimento dos estudos com a cultura da romã (RM), tanto no que concerne ao interesse comercial e cadeias produtivas do fruto, quanto ao seu potencial uso farmacológico (HOLLAND; BAR-YA'AKOV, 2018).

Cultivada desde a revolução neolítica por civilizações antigas, como os sumérios, junto com as primeiras plantas comestíveis que foram domesticadas (figo, palmeira tâmara, uva e azeitona), a PG é uma espécie arbórea frutífera. Sua origem em habitat selvagem ocorreu em regiões montanhosas no Oriente Médio, posteriormente foi encontrada ao norte da África, Centro-oeste e Sudeste asiático, regiões costeiras do Mediterrâneo, com maior abundância de variedades recorrentes na antiga Pérsia, atual Irã (GUERRERO-SOLANO *et al.*, 2020; ALI *et al.*, 2017; PREECE; MOERSFELDER, 2016; CHANDRA *et al.*, 2010; HOLLAND, 2009; LEVIN, 2006).

A romãzeira (RMZ), terminologia que deriva do fruto, anteriormente recebeu vocabulário abrangente dado à expansão e disseminação da espécie. Novos nomes foram atribuídos de acordo com a cultura e crenças de cada região em que a planta foi cultivada; o exemplo foi denominado de “rubi Kavir” devido à sua condição ecofisiológica; pelo nome latim *Malatum* (que significa maçã), e pelas sementes contidas no interior do fruto foi chamada de “maçã granulada”. O nome “maçã de Cartago”, na Itália, teve origem do

feminino de *Punica* que significa Carthago, antiga cidade na Tunísia que fornecia os melhores frutos ao país naquela época; no Egito, por sua vez, era conhecida como *Arhumani*. Ademais, a cidade de Granada na Espanha é homenageada pelo nome da espécie (GUERRERO-SOLANO *et al.*, 2020; SHAYGANNIA *et al.*, 2016; CHANDRA *et al.*, 2010; HOLLAND, 2009; JURENKA, 2008).

Segundo Da Silva *et al* (2013) e Chandra *et al* (2010), o fruto foi utilizado no período antes de Cristo. É citado em passagens da Bíblia e do Alcorão sendo símbolo de invencibilidade, força, fartura, saúde, sorte, fertilidade e renascimento, as quais por meio de crenças populares essa representatividade ocorre até os dias atuais.

Estampado em moedas no Oriente Médio, há relatos históricos de que em naufrágios próximos à Turquia, suas sementes foram recuperadas junto a pedras, metais preciosos e outros itens de valor, sugerindo que o fruto era desejado pela sociedade com maior poder aquisitivo (PREECE; MOERSFELDER, 2016; DA SILVA *et al.*, 2013; CHANDRA *et al.*, 2010).

O cultivo se difundiu e migrou das regiões endêmicas para as adjacentes, ao chegar a Europa, marinheiros, comerciantes e viajantes a levaram até terras Norte Americanas. Entre os anos de 1500 e 1600 a RMZ é levada às Américas Central e do Sul por meio de colonos espanhóis. Essa expansão territorial é considerada como domesticação da planta que, se anteriormente era encontrada apenas em sua forma nativa e selvagem, hoje já é cultivada em lavouras comerciais em larga escala (KANDYLIS; KOKKINOMAGOULOS, 2020; ERKAN; DOGAN, 2018; PREECE; MOERSFELDER, 2016; DA SILVA *et al.*, 2013; JADON *et al.*, 2012; CHANDRA *et al.*, 2010).

Paralelamente, a RMZ em termos de classificação, compreende a ordem das *Myrtales* (GUERRERO-SOLANO *et al.*, 2020). Observa-se que a princípio foi designada à família *Punicaceae* e atualmente foi estabelecida na *Lythraceae*. Entretanto, este tema necessita de consenso entre autores da área botânica e/ou taxonômica (GUERRERO-SOLANO *et al.*, 2020; KANDYLIS; KOKKINOMAGOULOS, 2020; HOLLAND; BAR-YA'AKOV, 2018). De acordo com Holland e Bar-Ya'akov (2018); Charmantier e Muller-Wille (2014), o nome científico da espécie foi instituído pelo sueco Carl Linnaeus (1707-1778). Considerado pai da botânica, foi o criador da nomenclatura binomial e, no ano de 1753, descreveu o gênero *Punica* para RM, que compõe duas espécies: PG e *Punica protopunica* Balf. f (PPB).

O avanço tecnológico impulsionou as investigações sobre o sequenciamento genético da RMZ, possibilitou o seu melhoramento genético e conferiu-lhe uma gama de cultivares (MENA *et al.*, 2011; HAJIMAHMOODI *et al.*, 2008) além de ampla variabilidade genética.

Caracterizam-se pelas propriedades físico-químicas do fruto e variações na composição em seus teores de nutrientes, sendo influenciado pela região de abrangência, o que inclui o país de cultivo (YAN *et al.*, 2019; GU *et al.*, 2019; KHAN *et al.*, 2018; MOTTAGHIPISHEH *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2015).

Existem bancos genéticos e coleções de germoplasma de diversas variedades, apresentando conteúdo fenotípico abrangente e diversidade genética, principalmente a morfologia das partes aéreas, como flores (FL), folhas e frutos (os frutos apresentam diferentes cores); altura e circunferência do fuste; estrutura do sistema radicular; e, características do sistema reprodutivo, incluindo germinação de plântulas e maturação de frutos (HOLLAND; BAR-YA'AKOV, 2018).

A domesticação de espécie parece ser um dos principais pontos chave para o crescimento e desenvolvimento no cenário atual, tanto no que tange ao setor agrícola quanto científico.

### **2.3 Características botânicas, manejo da cultura e distribuição geográfica**

Ao longo dos anos a domesticação da espécie possibilitou a expansão do território em plantio, conseqüentemente tornando-a umas das culturas frutíferas mais produtoras mundialmente. Neste tópico, buscou-se alinhar as características botânicas ao perfil edáfico da planta, mostrando sua variabilidade climática e possibilidades de plantios em diversos territórios.

Segundo Erkan e Dogan (2018) a árvore RMZ possui capacidade de adaptação para diferentes climas e regiões, podendo atingir até 200 anos de idade. Sua produtividade alcança bons rendimentos por volta de 3 a 5 anos e somente a partir dos 15 anos torna-se improdutivo.

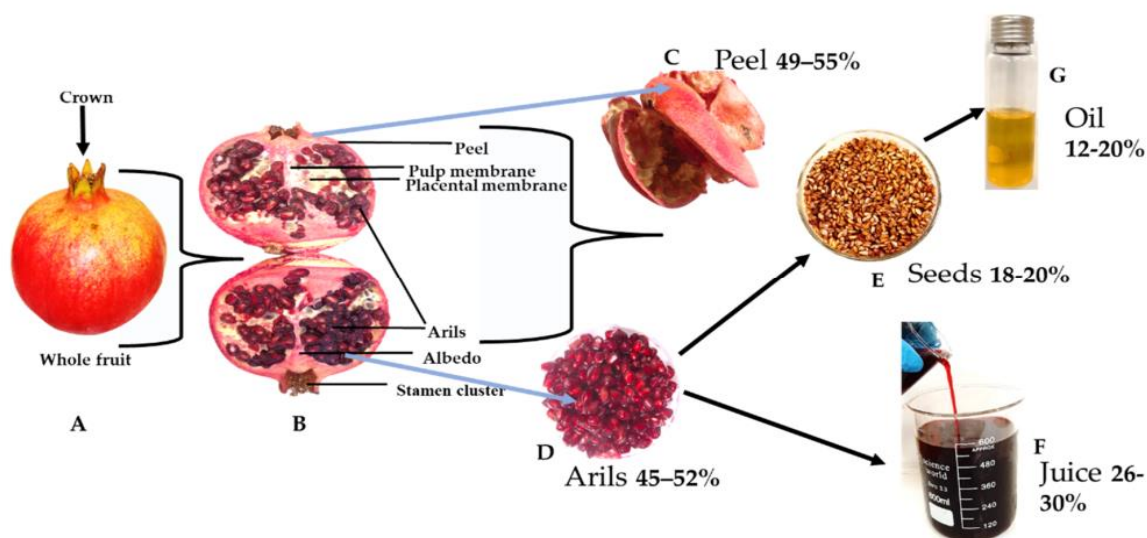
Relatos científicos fundamentam, a partir de análises do xilema de PPB, que pelo fato de haver apenas duas espécies para o gênero *Punica* trata-se de variante ancestral e primitiva da evolução da planta encontrada em ambiente selvagem na ilha de Socotra, Iêmen. Enquanto PPB é considerada uma planta com número de cromossomos  $2n=14$ , a espécie PG possui  $2n=16$ , 18 ou 19 dependendo da variedade, o que sustenta a hipótese de que seria evolução da espécie encontrada em Socotra (KANDYLIS; KOKKINOMAGOULOS, 2020; CHANDRA *et al.*, 2010).

Em estágio adulto possui características de arbusto decíduo, variando de 1,5 a 5 m de altura, com segmentação da copa irregular e presença de espinhos, ramos e folhas opostas ou alternadas com 2 a 8 cm de comprimento; o fruto possui entre 5 a 20 cm de diâmetro,

geralmente expõe as sementes através de fissuras longitudinais e seu peso varia entre 200 a 800 g; a polpa que envolve a semente pode ser vermelha clara, rosa, branca amarelada e em alguns casos ocorre à coloração roxa; ademais, o fruto é ligado à árvore por estrutura conhecida como talo, que se origina no cálice corado proeminente (BUSSMANN *et al.*, 2020; ERKAN; DOGAN, 2018; SHAYAGANNIA *et al.*, 2016; HOLLAND *et al.*, 2009; LEVIN, 2006).

A parte comestível do fruto, do qual é extraído o suco é descrito como aril (AR) ou sarcotesta. É disposta em compartimentos no interior do fruto, separados por membrana contida ao entorno dos arils (ARs) aglomerados; além disso, o próprio AR envolve as sementes (CANUTI *et al.*, 2020). Do total do peso do fruto 50% e compreende a casca (que por sua vez, varia entre 1,5 a 4,2 mm espessura), 40% de ARs e 10% de sementes, contudo esses dados podem alterar de acordo com variedades, cultivares e fatores extrínsecos (MAGANGANA *et al.*, 2020; BAR-YA'AKOV *et al.*, 2019; ERKAN; DOGAN, 2018; VIUDA-MARTOS; FERNÁNDEZ-LÓPEZ; PÉREZ-ÁLVAREZ, 2010). A Figura 4 apresenta o esquema de descrição e características botânicas do fruto.

FIGURA 4 – DESCRIÇÃO BOTÂNICA DA FRUTA DE PUNICA GRANATUM L.: (A) FRUTA INTEIRA; (B) DESCRIÇÃO ANATÔMICA DA FRUTA RM; (C) CASCA; (D) ARS; (E) SEMENTES; (F) SUCO; (G) ÓLEO.



Fonte: Magangana *et al.* (2020).

O tempo para os processos fisiológicos de formação e maturação de frutos varia entre cinco a oito meses, com alteração da cor da casca de verde, rosa ou amarelo no início do estágio para vermelho ou roxo quando amadurecido (WANG *et al.*, 2018). Nos hemisférios

norte e sul, a colheita é realizada nos meses de setembro a novembro e março a maio, respectivamente, considerando a fissura do cálice, o qual indica o início da colheita. Após a frutificação, os ARs se desenvolvem em cerca de 80 dias (ERKAN; DOGAN, 2018).

Um dos fatores preponderantes no ciclo da planta é a floração (FLR). As FL da RMZ geralmente são de coloração laranjada-avermelhada, com 2 a 4,5 cm de diâmetro, lóbulos de 1 a 2 cm, pétalas obovadas – forma de ovo, com o ápice mais largo que a base, com 3,5 a 5 cm de comprimento cálice coriáceo, contendo entre cinco e nove pétalas (BUSSMANN *et al.*, 2020; MELGAREJO *et al.*, 2020).

Shivran, Jat e Jat (2020) relataram que normalmente as RMZs selvagens produzem FL o ano todo e as plantas de lavouras comerciais entre os meses de fevereiro e outubro, podendo variar de acordo com disponibilidade de irrigação, adubação, clima, infestação e/ou controle de pragas e doenças, além de manejo de poda. A retenção da irrigação é comumente utilizada neste processo, dado que sob condições de estresse hídrico a planta tem como mecanismo fisiológico de proteção o acúmulo de aminoácidos e proteínas, o que auxilia posteriormente na estimulação da FLR e da polinização (AMARNATH; MISHRA; SINGH, 2020; SHIVRAN; JAT; JAT, 2020).

Em regiões áridas é recomendada a retenção de irrigação nos meses de abril e maio, com ocorrência de FLR entre junho e julho e colheita entre novembro e dezembro. O uso de algumas destas técnicas também possibilita controlar o período de FLR em lotes comerciais, dessa forma o produtor pode manipular em qual estação do ano deseja induzir a FLR do talhão (AMARNATH; MISHRA; SINGH, 2020; SHIVRAN; JAT; JAT, 2020).

As RMZs apresentam FL do tipo macho, fêmea e hermafrodita com maior número para FL macho, sua fecundação se completa por meio da flor fêmea ou hermafrodita, mas também pode ocorrer a autopolinização ou polinização cruzada (AMARNATH; MISHRA; SINGH, 2020; LAZARE *et al.*, 2020; SHIVRAN; JAT; JAT, 2020). Quando realizada a adubação por meio de fertirrigação com N-P-K (i.e: fertilizantes de liberação gradual cuja composição está os macronutrientes nitrogênio (N), fósforo (P) e potássio (K)), os cultivares *Wonderful* e *Emek* demonstraram potencial no aumento para a produção de FL hermafroditas na proporção para FL machos, possibilitando o aumento na polinização, o que pode ampliar a produção de frutos. Além disso, a deficiência de macronutrientes pode afetar o número de FL por árvore, peso seco de FL e número de ARs por fruto (LAZARE *et al.*, 2020; LIANG; LIU; WU, 2007).

O clima é um dos elementos que influenciam no cultivo de RM; podendo suportar altas temperaturas (45-48 °C) a planta demonstra melhores respostas a verões longos, quentes



e secos, não tolerando temperaturas abaixo de 18 °C e/ou geadas (DA SILVA *et al.*, 2013). De acordo com Boussaa *et al* (2020) os frutos de RM apresentaram diferenças estatisticamente significativas em teores de compostos bioativos e potencial antioxidante em detrimento de fatores climáticos; desta forma, regiões com maior umidade relativa do ar, maior incidência de chuva e temperaturas mais amenas podem ser mais favoráveis ao desenvolvimento da planta do que regiões semi-áridas.

Embora essas condições influenciem em aspectos produtivos da cultura, a planta possui potencial adaptativo à diferentes climas e temperaturas, sendo cultivada em regiões tropicais e subtropicais e com respostas em condições secas e áridas semelhantes quando irrigada e temperaturas mais baixas (ALI *et al.*, 2020; KANDYLIS; KOKKINOMAGOULOS, 2020; AMARNATH; MISHRA; SINGH, 2020; HOLLAND; BAR-YA'AKOV, 2018; LALITHYA *et al.*, 2017).

As regiões tropicais e subtropicais (temperadas) do globo terrestre aparentam ser os locais com maior facilidade de adaptação da planta – em função do clima seco e altas temperaturas, dessa forma, as características do solo nessas regiões também podem favorecer o seu desenvolvimento. Nessas regiões áridas e semi-áridas (i.e: aridez é definida como a falta de umidade em condições climáticas normais) os solos apresentam profundidade a partir de 0,2 até 1,2 m, valores correspondentes aos de solos em que a RM é cultivada em regiões da Índia, onde também foram identificadas espécies de arbustos (característica da RMZ), com alcance de camadas edáficas mais profundas devido ao seu sistema radicular, possibilitando a absorção de água pela planta (THALE *et al.*, 2020; VISWANATHAN *et al.*, 2020; SCHLAEPFER *et al.*, 2017; SPINONI *et al.*, 2015).

Em consonância, Da Silva *et al* (2013) descreveram que solos com densidades profundas são bem aceitos pela planta. Além disso, os autores declaram que a RMZ também é cultivada com boa resposta em diversos tipos de solos, como os argilosos, arenoso com altos teores de matéria orgânica, alcalinos (pH>7,0), ricos em calcário (encontrado em colinas áridas) e areias litorâneas. Solos cujo pH varia entre 5,5 a 7,0 estão nos padrões de aceitação, podendo ser tolerável a solos pouco alcalinos com pH até 7,5 (JAIN *et al.*, 2018).

Outra questão que vem sendo discutida acerca de solos de regiões áridas e reflete diretamente no cultivo de RM, é a salinidade. Causada pelo intemperismo e/ou ação antrópica – por meio de seu manejo para a agricultura, principalmente a prática da irrigação, concentração excessiva de sais solúveis nas camadas e horizontes superficiais do solo acaba emergindo, causando impactos nas propriedades químicas do solo (SHEHZAD *et al.*, 2020)

sendo considerada ameaça à agricultura mundial pelo risco de interferência no desenvolvimento de diversas culturas.

Embora solos com essas características não ofereçam boas condições de desenvolvimento para plantas (SINGH; DHANAPAL; YADAV, 2020), a RMZ parece tolerar e se adaptar até determinado grau de salinização (LIU *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; ROCHA *et al.*, 2020; PEDROTTI *et al.*, 2015).

Como a cultura tem boa resposta a diferentes climas e regiões, foi então disseminada para diversos continentes, tendo aumento exponencial de sua produção e consumo pela população nas últimas décadas, sobretudo após a expansão do conhecimento de suas propriedades e benefícios nutricionais proporcionados à saúde, chegando a movimentar em todo mundo cerca de 8,2 bilhões de dólares no ano de 2018 com previsões para atingir 23,14 bilhões até 2026 (CONIDI; DRIOLI; CASSANO, 2020; MAGANGANA *et al.*, 2020; HOLLAND; BAR-YA'AKOV, 2018).

Na Europa, os maiores produtores são Espanha e Itália (DI STEFANO *et al.*, 2020), na Ásia os países do Mediterrâneo, além de Índia, China, Turquia, Tunísia, Egito e Marrocos, expandindo-se nos últimos anos para África subtropical, sul dos Estados Unidos, México, Brasil, Argentina, Chile, Peru e Austrália (CONIDI; DRIOLI; CASSANO, 2020; MAGANGANA *et al.*, 2020; ERKAN; DOGAN, 2018; KAHRAMANOGLU; USANMAZ, 2016; HOLLAND *et al.*, 2009).

Também possuem áreas de cultivo de RM países como Líbia, Líbano, Sudão, Birmânia, Bangladesh, Chipre, Grécia, França, Japão, Palestina. A Índia é o país com maior extensão territorial em cultivo e RM, toda via, o Irã é o maior produtor do mundo, chegando a produzir 1 milhão de toneladas por ano em 2017 (MOGHADDAM; SHAABAN; SEPAHVAND, 2020).

A espécie PG parece possuir características de adaptação aos mais diversos ambientes extremos, especialmente com maiores temperaturas, seco e com baixa incidência pluviométrica. Nota-se ainda que os principais países de cultivo comercial da espécie, parecem estar situados em regiões cujo o clima possui estas características, com destaque aos números crescente de produtividade ao longo de cada safra.

#### **2.4 Composição proximal, fitoquímicos e compostos bioativos**

A composição proximal de alimentos revela as quantidades de nutrientes existentes para cada porção de 100g de material analisado. Para caracterização, são considerados

principalmente o teor de proteínas, lipídeos, carboidratos, fibra total e solúvel, humidade e cinzas (MORAES *et al.*, 2020), além de outros. Nesta revisão, os componentes investigados serão proteínas, lipídeos e carboidratos.

Da perspectiva da grande área da saúde, a RM é considerada uma fruta versátil devido à presença de diversos compostos químicos, o qual pode subsidiar o tratamento das mais diversas patologias que assolam a população em todo mundo (BOLDAJI *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; ESMAEILINEZHAD *et al.*, 2019; KHAJEBISHAK *et al.*, 2019; GONZÁLES-SARRÍAS *et al.*, 2018; SAHEBKAR *et al.*, 2017). Tais compostos apresentam alto valor biológico e nutricional, trata-se de moléculas com atividade biológicas sintetizadas a partir do metabolismo da planta; desempenhando funções fisiológicas e ecológicas ao longo de seu ciclo e assim promovendo o auxílio para reprodução, nutrição, defesa contra patógenos e herbívoros; além de adaptação à temperatura, escassez de água, incidência de raios ultravioleta, metais tóxicos e salinidade (CORSO *et al.*, 2020; SINGH; DHANAPAL; YADAV, 2020; MAEDA, 2019).

Compostos químicos sintetizados por plantas são conhecidas como fitoquímicos (FITs) e, para a saúde humana, são considerados relativamente seguros a partir de fontes dietéticas, impactando alvos moleculares como genes e/ou vias metabólicas (JAGADEESHAN; PRASAD; NAIR, 2018). Segundo Kiziltan e Kocyigit (2019) os FITs são os a) alcaloides; b) fitoesteróis; c) polifenóis; d) terpenoides e, e) compostos organosulfurados.

Os FITs provêm dos produtos finais da expressão gênica nas plantas: os metabólitos (METs), ou seja, moléculas que tem sua origem decorrente da interação do genoma da planta com o ambiente, qual seja é ocasionada por meio de interações bióticas ou estresse abiótico (SINGH; DHANAPAL; YADAV, 2020; WETZEL; WHITEHEAD, 2020; MARTINEZ; MACKERT; MCINTOSH, 2017; MIURA; FUJIMURA; WARIISH, 2012).

São classificados em METs primários (MT), tratam-se de açúcares, aminoácidos, proteínas, lipídios, vitaminas, ácidos orgânicos; e METs especializados (ME), que são sintetizados a partir dos MT e/ou de micro-organismo que atuam em simbiose, pois algumas espécies ou linhagens só sintetizam um ME a partir destas interações. Os ME também são denominados de METs secundários (SINGH; DHANAPAL; YADAV, 2020; BAR-YA'AKOV *et al.*, 2019; MAEDA, 2019; PICHERSKY; LEWINSOHN, 2011).

Os METs parecem ser uma espécie de hormônios regulatórios, visto que desempenham função crucial em diferentes estágios no desenvolvimento geral das plantas.

Por este motivo, nos próximos tópicos serão apresentadas características do perfil de RM. A seguir, os quadros 1 e 2 demonstram o conteúdo FIT em RM.

QUADRO 1 - METABÓLITOS PRIMÁRIOS ENCONTRADOS EM DIFERNTES PARTES DA FRUTA RM.

Parte do Fruto	Composto	Quantidade
Polpa, casca e sementes	Aminoácidos (glutamina, serina, aspartato, alanina e arginina)	SI
Casca e semente	Proteínas	14,48 a 42,93 mg/g <sup>-1</sup> e nas sementes 67,24 e 61,53 mg/g <sup>-1</sup> , além de 4 a 13 peptídeos
Sementes	Lipídeos	10 e 20% do peso das sementes, os principais fitoesteróis são: $\beta$ -sitosterol representa aproximadamente 80% do total, seguidos por $\Delta^5$ -avenasterol e campesterol, apresentando 7,45% e 6,35%, respectivamente. Ácidos graxos como o palmítico, o esteárico, o oléico, o linoleico e o púnico foram encontrados em maiores quantidades quando as sementes passaram pelo processo de torrefação.
Polpa (aril/sarcotesta)	Açúcares (glicose, frutose, sacarose e maltose)	4,2 a 8,5 g/100 g

Fonte: Escarcega *et al.* (2020); Hernández-Corroto *et al.* (2020); Fourati *et al.* (2020) Özcan *et al.* (2020); Topalović *et al.* (2020); Gavligh *et al.* (2018); Bar-Ya'Akov *et al.* (2019); Amri *et al.* (2017).

QUADRO 2 - METABÓLITOS ESPECIALIZADOS ENCONTRADOS EM DIFERNTES PARTES DA FRUTA RM.

Parte do Fruto	Composto	Quantidade
Polpa, casca e sementes	Polifenóis (taninos hidrolisáveis, flavonoides, ácidos fenólicos e antocianinas)	SI
Polpa e casca	Flavonoides	591,67 $\pm$ 0,03 mg QuE /100 g para casca 48,20 $\pm$ 0,20 mg QuE /100 g para polpa
Polpa, casca e sementes	Elagitaninos (punicalagina)	63 e 69% (120,90 e 210,60 g/peso seco 85% do conteúdo em cascas)
Polpa	Antocianinas (taninos condensados)	entre 123,26 e 190, 73 mg/g <sup>-1</sup>

Legenda: (SI) sem informações; (QuE) não há informações para esta legenda. Fonte: Arlotta *et al.* (2020); Escarcega *et al.* (2020); Fahmy *et al.* (2020); Feng *et al.* (2020); Sabraoui *et al.* (2020); Thakur *et al.* (2020); Russo *et al.* (2020), Topalović *et al.*, (2020); Díaz-Mula; Tomás-Barberán; García-Villalba, (2019); Cano-

Lamadrid *et al.*, (2019); Hou *et al.* (2019); Russo *et al* (2018); Abdel-Salam *et al.* (2018); Ferrazzano *et al.*, (2017).

## **2.5 Potencial e uso farmacológico**

O consumo de RM, seja *in natura*, suco, suplementos e extratos, demonstra o quão diverso é a sua ação no organismo e os benefícios proporcionados à saúde. Estudos demonstram principalmente a atividade antioxidante, com capacidade de tratamentos para câncer, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, doenças cardiovasculares, respiratórias, neurodegenerativas, síndrome metabólica (SM) E obesidade (AMJAD *et al.*, 2020; HOU *et al.*, 2019; KHWAIRAKPAM *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2018; SAHEBKAR *et al.*, 2017; PANTH; MANANDHAR; PAUDEL, 2017).

Para cada parte do fruto da RMZ, diferentes classes de FITs e componentes bioativos são encontrados. Além disso, cada parte do fruto dá origem a diferentes extratos, os quais possuem múltiplos tratamentos. Nos próximos tópicos serão abordadas as propriedades terapêuticas em diferentes extratos e modelos experimentais.

### **2.5.1 Polpa (aril/sarcotesta)**

Conhecido como aril ou sarcotesta, a polpa da RM da origem ao suco, um alimento funcional que possui propriedades terapêuticas abrangentes, no qual as substâncias presentes demonstram ação antioxidante, anti-inflamatórias e efeitos no metabolismo (FAHMY *et al.*, 2020). Após a extração e preparo do suco, se armazenado em condições apropriadas, tal material revela durabilidade entre 21 e 28 dias, a depender da cultivar (SOLOKLUI *et al.*, 2019).

#### **2.5.1.1 In Vitro**

Os estudos *in vitro* abrangem o maior segmento de investigação em estudos realizados com o suco da polpa de RM. Na sequência, serão demonstrados alguns resultados destes estudos.

Este trabalho de dissertação abarca como hipótese a ação antioxidante modulada por RM em praticantes do EFA. Neste sentido, ao analisar para estudos *in vitro*, verifica-se que o suco de RM foi relatado pelo teste de branqueamento  $\beta$  – caroteno e demonstrou a possibilidade de uso para conservação de produtos alimentícios, melhorando a qualidade e

aumentando a vida útil (DERAKHSHAN *et al.*, 2018). Além disso, derivado do suco puro obtido da polpa, o extrato hidro alcoólico também apresentou atividade antioxidante após diferentes métodos de análise (ZEGHAD *et al.*, 2019).

No entanto, é necessário observar outros aspectos que parecem ser controversos quanto aos efeitos antioxidantes. O exemplo, Desseva e Mihaylova (2020) relataram uma perda de 93% de FITs e atividade antioxidante após o processo de digestão. Em contraste, o suco de RM demonstrou melhorar a biodisponibilidade, assimilação e absorção de ferro, aumentando de 4 para 13%, ou seja, 3,25 vezes mais (BALASUBRAMANI *et al.*, 2020). Já em parâmetros reprodutivos, soluções de preservação com 10% de suco de RM adicionado demonstrou que o sêmen de bovino obteve melhora na taxa de fertilidade, dinâmica de movimento e qualidade do sêmen após o descongelamento, resultado atribuído à atividade antioxidante dos polifenóis (JAVED *et al.*, 2019).

A atividade antioxidante é um processo metabólico, regulado por enzimas e vias de sinalização que ativam ou inibem determinado evento metabólico. No que se refere ao metabolismo, à enzima fosfodiesterase é responsável por mediar às vias metabólicas lipídicas interagindo por meio da transdução de sinal com monofosfato de adenosina cíclico, toda via, quando inibida pode promover a lipólise e disponibilizar ácidos graxos livre na corrente sanguínea. O extrato do suco de RM na dosagem de 380 µg/mL foi responsável por inibir essa atividade enzimática em 80% (GÖTTEL *et al.*, 2020).

Os efeitos antibacterianos foram investigados, principalmente sustentados pela conjuntura de automedicação, prática recorrente entre a população, presente em diversos contextos, (GAMA; SECOLI, 2020; MATHIAS; D'SOUZA; PRABHU, 2020; PAUDEL; ARYAL, 2020; SUBASHINI; UDAYANGA, 2020; SAMBAKUSI, 2019), inclusive o uso de antibacterianos que pode potencializar a resistência de bactérias ao tratamento (AL-BAKRI; BUSTANJI; YOUSEF, 2005). Neste sentido, observou-se que em cepas de diversos patógenos bacterianos super-resistentes a medicamentos, o suco demonstrou combater a proliferação dos agentes patológicos (ABDALLAH *et al.*, 2020).

Vários tipos cânceres são alvos de investigações no contexto do tratamento com RM. O suco de uma espécie não comestível (*Punica granatum*. L. var. Nana) foi analisado e demonstrou efeitos anticancerígenos e diminuiu a proliferação de células tumorais humanas em câncer de próstata da linhagem DU145 (AMRI *et al.*, 2020). Outra cultivar não identificada também apresentou o efeito protetor para a linhagem DU145 (CHAVES *et al.*, 2020).

### 2.5.1.2 Animais

Diversos estudos foram conduzidos em animais. Nos próximos parágrafos serão abordados aspectos investigados na utilização do extrato/suco da polpa, a maioria relatando efeitos devido à atividade antioxidante. Foram avaliados parâmetros metabólicos, inflamatórios e reprodutivos.

Os efeitos antihiperlipidêmicos vêm demonstrando sustentação. Quando administrado em ratos diabéticos, um extrato aquoso rico em polifenóis apresentou resultados significativos na produção/secreção de insulina, além de aumentar o armazenamento de glicogênio muscular, hepático e cardíaco, levando ao melhoramento do metabolismo (redução) da glicose plasmática (GHARIB; KOUHSARI, 2019).

Um fator de risco relacionado ao DM tipo 2 é o quadro clínico de obesidade. Nessas condições, animais tratados com suco apresentaram efeitos neuroprotetores, com ocorrência de melhora no estado oxidativo cerebral, além de redução do peso corporal e melhora no perfil lipídico (AMRI *et al.*, 2017).

Em ratos expostos cronicamente à fumaça de cigarro e tabaco durante um período de 4 horas por dia, cinco dias por semana, por 5 meses, e administração de suco de RM no mesmo período, foi revelado efeito protetor contra a formação de nódulos pulmonares e desenvolvimento de câncer no pulmão induzidas pela modulação de múltiplas vias de sinalização (HUSARI *et al.*, 2017).

A leishmaniose é causada por parasitas protozoários que se instalam nos fagócitos e promovem diversas lesões. Foram relatados eventos de características positivas em camundongos infectados com leishmaniose cutânea, principalmente efeitos antioxidantes. As lesões cutâneas, função hepática (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase) e enzimas antioxidantes demonstraram efeitos positivos significativos no grupo tratado com RM. A análise histológica da derme lesionada confirmou a eficiência do tratamento (ALKATHIRI *et al.*, 2017).

Os aspectos reprodutivos foram avaliados em um modelo de exposição ao alumínio em camundongos machos. Parâmetros fisiológicos, morfológicos hormonais e comportamentais demonstraram redução dos efeitos do alumínio quando os animais foram tratados com o suco de RM (AL-MUTARY; ABU-TAWEEL, 2020). Nessa perspectiva, é importante conhecer os efeitos desse tratamento na gestação. Fêmeas de camundongos receberam tratamento com medicação que induziu a fetotoxicidade e foram tratados com suco

de RM, os resultados revelaram que não houve qualquer alteração e anormalidades nos fetos (ZAFAR *et al.*, 2020).

A análise em gonadotrofinas de fêmeas de coelhos foi realizada, no qual os animais receberam suco de RM isolado, suco de limão isolado e ambos misturados com placebo em grupo distintos, havendo aumento significativo dos hormônios luteinizante, folículo estimulante e testosterona em todos os grupos quando comparados ao controle (RIAZ; KHAN; MALLICK, 2018).

### 2.5.1.3 Humanos

Em humanos o extrato da polpa de RM foi investigado em diversas situações, desde aspectos patológicos até indivíduos saudáveis. Para melhor elucidar (a exemplo, em quais populações e quais desfechos foram analisados), o quadro 1 apresenta resumidamente dados dos estudos. Optou-se pela exposição do quadro neste tópico devido ao interesse do presente estudo em investigar os efeitos do extrato puro da polpa ou suco em humanos.

QUADRO 3 - CARACTERÍSTICAS DE ESTUDOS REAALIZADOS EM HUMANOS COM INTERVENÇÃO COM EXTRATO DE POLPA DE ROMÃ.

<b>Autor/Ano</b>	<b>População/Desenho</b>	<b>Veículo/Dose/Período</b>	<b>Resultados</b>
URBANIAK; STEJNBORN, 2019	Saudáveis praticantes de exercício/revisão sistemática	Suco e Cápsula/50 a 500mL/7 a 60 dias	↓ PA, FC, CK, MDA ↑ SOD, GPX
AMMAR <i>et al.</i> , 2018	Saudáveis praticantes de exercício/revisão sistemática	Suco e Cápsula/200 a 500mL e 500 a 1000mg/2 a 21 dias	↑ desempenho aeróbico, força e recuperação pós exercício
ROELOFS <i>et al.</i> , 2017	Saudáveis praticantes de exercício/ensaio clínico randomizado	Cápsula/1000mg/2 dias	↓ PA, FC ↑ diâmetro do vaso e fluxo sanguíneo
TREXLER <i>et al.</i> , 2014	Saudáveis praticantes de exercício/ensaio clínico randomizado	Cápsula/2500mg	↑ diâmetro do vaso e fluxo sanguíneo ↓ fadiga
WANG <i>et al.</i> , 2020	Diversa (saudáveis e não saudáveis)/meta-análise	Suco e Cápsula/50 a 750mL e 500 a 1000mg	↓ PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6 (endotelial)
MORVARIDZADEH <i>et al</i> 2020.	Diversa (saudáveis e não saudáveis)/meta-análise	Suco e extrato (SI para dose)/2 a 72 semanas	Sem valores significativos em desfechos do estresse oxidativo (MDA, TAC, GPX, PRX)
SAHEBKAR <i>et al.</i> ,	Diversa (saudáveis e	Suco/50 a 500ml/2	↓ PA 5/2 mmHg



2017	não saudáveis)/meta-análise	semanas a 18 meses	
BOLDAJI <i>et al.</i> , 2020	Indivíduos com patologia renal (em hemodiálise)	Suco/100mL/ 3 vezes por semana (8 semanas)	↓ PA, FC, IL-6, MDA
GONZÁLEZ-SARRÍAS <i>et al.</i> , 2018	Sobrepeso e obeso (IMC > 27kg/m <sup>2</sup> )	Cápsula/1,8g/3 semanas	↓ endotoxemia metabólica

Legenda: (↓) redução; (↑) aumento; (SI) sem informações; (mL) mililitros (mg) miligrama; (g) grama; (kg) quilograma; (m) metro; (PA) pressão arterial; (FC) frequência cardíaca; (MDA) malondialdeído; (SOD) superóxido dismutase; (GPX) glutathione peroxidase; (PCR) proteína C reativa; (TNF- $\alpha$ ) fator de necrose tumoral alfa; (IL-6) interleucina seis; (TAC) capacidade antioxidante total; (PRX) paraoxonase. Fonte: o próprio autor.

## 2.5.2 Semente

A estrutura das sementes apresenta controversas. Alguns autores também definem que a polpa (que envolve a semente e são as partes comestíveis) são consideradas sementes (MELGAREJO *et al.*, 2020).

No entanto, o conteúdo bioativos apresentado em ambas as partes são diferentes, como mencionado anteriormente a polpa possui polifenóis, flavonoides e antocianinas. Já as sementes possuem conteúdo lipídico e apresentam diversos tipos de substâncias, sobretudo ácidos e fitoesteróis (DI STEFANO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2018; FERREIRA *et al.*, 2016).

Os lipídios são encontrados em toda fruta, porém a porção que mais contribui com o valor lipídico está na semente pura (sem a polpa), quando extraído, pode chegar a ter entre 6 e 20% do peso das sementes (BAR-YA'AKOV *et al.*, 2019).

Com esse extrato (lipídico), serão apresentados alguns estudos em diferentes desenhos (*in vitro*, *in vivo* e humanos).

### 2.5.2.1 *In Vitro*

Ensaio *in vitro* demonstraram que o extrato lipídico (FERREIRA *et al.*, 2016) e metanólico (SEIDI *et al.*, 2016) da semente possui efeito antitumoral ou diminuição do crescimento das células de diversos cânceres humanos, bem como a baixa toxicidade em células sanguíneas, aumento da atividade enzimática da catalase e inibição do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). Dado os efeitos enzimáticos, em parâmetros metabólicos verificou-se o

modelo de células H9c2 tratadas com glicose para indução de DM. Foi revelado que o óleo diminui significativamente os níveis de espécies reativas de oxigênio, reduzindo danos oriundos do estresse oxidativo (MOLLAZADEH *et al.*, 2017).

Ainda sobre atividade enzimática, bem como processos metabólicos, em um modelo de digestão *in vitro* o extrato do óleo testou a taxa de lipólise de moléculas de triacilglicerol em diferentes emulsões de óleos. Foi relatado que aquele derivado da semente de RM teve a menor taxa de lipólise com efeitos significativos, quando comparado aos demais óleos que não são provenientes das sementes de RM (JI *et al.*, 2019). Seguindo no contexto de reações que levam ao estresse oxidativo, o estudo de Baccarin *et al* (2015) mostrou que uma nano emulsão do óleo da semente protegeu contra danos oxidativos na bicamada lipídica e possuem fotossegurança contra exposição UV. Um segundo estudo sugere que a nano emulsão do óleo da semente de RM tem potencial para ser utilizado como protetor solar (BACCARIN *et al.*, 2015).

#### 2.5.2.2 Animais

Em animais, nota-se maior atuação das pesquisas em parâmetros antropométricos, metabólicos e reprodutivos, testados em sua maioria com óleo ou extrato lipídico. Uma versão de óleo da semente nanoemulsificada (rica em ácido púnico) apresentou diminuição de peso corporal e massa gorda em camundongos tratados com dieta rica em gordura, além de respostas do perfil metabólico dos animais, melhorando com poder estatístico a intolerância à glicose; sensibilidade à insulina; esteatose hepática com apontamento de mecanismos de ação no melhoramento fisiológico do parênquima hepático e; no gasto energético com apenas melhora sem dados significativos (ZAMORA-LÓPEZ *et al.*, 2020).

Já em outro estudo, foi identificado a presença de fitoesteróis estigmasteróis,  $\Delta 5$ -avenasteróis, campsteróis e beta-sitosteróis e  $\beta$ -sitosterol foi administrado em coelhos (5 g/kg e 10 g/kg em grupos distintos) com perfil lipídico alterado. Notou-se redução do colesterol total e triglicerídeos LDL, tal como o aumento do HDL, em comparação com amostras analisadas na linha de base com ambos apresentando valores significativos. Os autores sugerem que o óleo da semente pode ser eficaz na prevenção de doenças cardiovasculares, além de melhorar o perfil lipídico plasmático e reduzir acúmulos de gorduras indesejáveis (BAYATI; ASADI-GHARNEH, 2020). Esses mesmos esteróis foram relatados por Wang *et al.* (2018).

Ao expor animais a um agente químico cancerígeno, o óleo de semente de RM apresentou efeitos significativos na preservação da massa hepática e teor de gordura no tecido hepático. No entanto, o controle positivo aumentou os níveis de colesterol no tecido hepático, e quando tratados com óleo da semente houve aumento do estado oxidativo, o que foi confirmado pelo aumento dos níveis de malondialdeído (LEPIONKA *et al.*, 2020).

Um experimento investigou os efeitos do óleo em peixes. Os resultados mostraram melhora no padrão de crescimento em truta arco-íris, assim como aumento da resposta imune contra a bactéria *Yersinia ruckeri*, porém os resultados não apresentaram números significativos (ACAR *et al.*, 2018).

Utilizando extrato etanólico de pó de sementes, foi observada proteção contra danos estruturais e processos fisiológicos desajustados em células testiculares de ratos machos adultos e adolescentes, a observação foi contatada quando comprado com grupo que recebeu substância tóxica que induz diversas lesões no tecido (MINISY *et al.*, 2020).

Os estudos em animais parecem demonstrar efeitos protetivos que o extrato da semente exerce em diferentes órgãos e tecidos, em diferentes condições, seja em exposição aos agentes tóxicos ou que induzem aos quadros patológicos.

### 2.5.2.3 Humanos

Já em humanos, as investigações com extrato/óleo da semente parecem ser escassas. No entanto, a literatura fornece alguma evidência sobre os efeitos recorrentes após testes em humanos, novamente com ênfase em aspectos do sistema reprodutivo e metabolismo.

Em um estudo controlado aleatorizado (ECA), o óleo promoveu efeitos significativos em mulheres com sintomas de menopausa, reduzindo a percepção de ondas de calor por dia em escala de classificação subjetiva de menopausa em comparação com a linha de base, mas não em comparação com o placebo (AUERBACH *et al.*, 2012). Mais recentemente, em um estudo coorte de controle individual, mulheres em menopausa foram tratadas com óleo da semente de *Punica granatum* L. e demonstraram que houve atenuação de sintomas da menopausa por meio de escalas subjetivas, entretanto os resultados não foram significativos (HUBER *et al.*, 2017).

Indivíduos obesos com DM tipo 2 tiveram um aumento significativo na expressão genética GLUT-4. Além disso, os níveis de açúcar plasmáticos em jejum mostraram diminuições significativas (KHAJEBISHAK *et al.*, 2019). No perfil lipídico, indivíduos com hiperlipidemia ao serem tratados com óleo da semente apresentaram efeitos significativos na

redução de triacilglicerol sérico em comparação ao controle. Houve um aumento sem significância na concentração de colesterol HDL (MIRMIRAN *et al.*, 2010).

### 2.5.3 Casca

Na casca são encontrados diversos FITs e substâncias bioativas, a partir de extração por diferentes solventes (TAMBORLIN *et al.*, 2020).

Considerada um resíduo agrícola e subproduto da extração de suco, recentemente ganhou mais destaque por demonstrar seu potencial em diversas indústrias: farmacêutica, nutracêutica, produtos derivados da casca, processamento e beneficiamento de alimentos; com crescente interesse em técnicas de preservação do material como a secagem, na qual diversos métodos foram analisados (MAGANGANA *et al.*, 2020).

#### 2.5.3.1 *In Vitro*

O extrato a partir de uma solução de etanol apresentou atividade antifúngica contra cepas de espécies do gênero *Candida*, substancialmente a *Candida albicans*, quando comparado a tratamentos com clorofórmio e extratos de éter de petróleo. Destaca-se que as cepas selecionadas foram avaliadas como super-resistentes ao tratamento com fluconazol (PAUL; MOHANRAM; KANNAN, 2018).

Wafa *et al* (2017) relataram efeitos antibacterianos contra *Salmonella kentucky* na carne de aves, com maiores efeitos para o extrato hidroalcoólico. Sabe-se que os efeitos antioxidativos são relatados. Quando utilizado solventes diferentes, o extrato pode apresentar diferenças no potencial antioxidante, assim como nas quantidades de FITs presente no material (KHALIL *et al.*, 2018).

O extrato de acetona revelou maiores quantidades de FITs em comparação com outros extratos. Além disso, notou-se melhor absorção de glicose, melhora do estresse oxidativo em hepatócitos, supressão da glicação e demais processos oxidativos (CHUKWUMA; MASHELE; AKURU, 2020).

Chaves *et al* (2020) compraram o extrato da casca com o suco. Foi revelado que em células cancerígenas da linhagem DU-145 o extrato de casca obteve melhor ação, bloqueando o desenvolvimento de tecidos e ajustando a sinalização de mTOR.

A investigação de outras linhagens de cânceres também foi conduzida, a exemplo, no tratamento com extrato de cascas. Notaram-se diferentes resultados com alta seletividade (48 horas) para células malignas, com o extrato tendo maior sensibilidade em algumas linhagens e outras não (KETA *et al.*, 2020).

Além da inibição e potencial anticâncer, os efeitos anti-inflamatórios foram investigados. Células de adenocarcinoma do trato gastrointestinal (Caco-2) foram utilizadas, e após o tratamento houve a supressão de citocinas pró-inflamatórias (MASTROGIOVANNI *et al.*, 2019).

#### 2.5.3.2 Animais

O sistema imunitário foi investigado em camundongos submetidos a um procedimento de imunossupressão, os quais receberam tratamento com extrato de casca de RM e demonstraram melhora no sistema imunomodulatório com o aumento de proliferação de linfócitos esplênicos. Além disso, o peso corporal e dos órgãos dos roedores tratados se mantiveram normais, enquanto os imunossuprimidos tiveram redução significativa (WU *et al.*, 2019).

Camundongos pré-tratados com extrato de casca e induzidos a hepatite autoimune tiveram uma taxa de mortalidade inferior ao grupo controle. Ademais, o tratamento apresentou redução de lesões em hepatócitos, o que evidencia seu potencial anti-inflamatório e antioxidante (WANG *et al.*, 2018).

Parâmetros de fertilidade e viabilidade espermática foram avaliados em ratos machos. O grupo tratado teve melhora no processo de apoptose de células germinativas e elevação dos níveis de testosterona em comparação com o controle, porém os valores não apresentaram significância estatística (BOROUJENI *et al.*, 2017).

No que concerne às condições patológicas neurodegenerativas, o extrato da casca mostrou melhora em camundongos induzidos a neurodegeneração, conferindo aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro; bem como reduziu atividade enzimática de acetilcolinesterase, peroxidação lipídica e TNF- $\alpha$  (MORZELLE *et al.*, 2016).

#### 2.5.3.3 Humanos

Neste contexto, também nota-se alguma escassez de estudos. No entanto, percebe-se o interesse dos cientistas em investigar doenças crônicas não transmissíveis - o qual vem

aumentando a prevalência em países de baixa e média renda, é embasado e demonstrado pela literatura, observando especialmente características ligadas à multimorbidade, considerada três ou mais condições crônicas em indivíduos (ABEBE *et al.*, 2020).

Nessa perspectiva, Haghghian *et al* (2016) relataram que o extrato da casca confere resultados com significância estatística em fatores de risco cardiovascular quando em mulheres obesas com dislipidemia foram tratadas com 500mg de extratos do pó de cascas de RM, tais como colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e pressão arterial sistólica (PAS).

Um ECA avaliou os sintomas relacionados à colite ulcerativa em pacientes do sexo feminino. Foi verificado que o grupo tratado teve aumento sem significância na resposta ao tratamento, além de associação na melhora clínica da incontinência fecal, assim como medicação antidiarreica, sangramento retal e bem-estar geral (KAMALI *et al.*, 2015).

Em distúrbios relacionados à pele, a hiperpigmentação foi bem tratada, sem provocar irritações ou lesões em exposição ao extrato. Os resultados demonstraram melhoras no tratamento de clareamento da face. Além disso, testes *in vitro* compuseram o mesmo estudo, proporcionando maior sustentação e robustez das descobertas diante do tratamento (KANLAYAVATTANAKUL *et al.*, 2020).

Os sintomas para dores em geral parecem acometer uma parcela da população (CREED, 2020) Uma RS sugeriu que o conteúdo fitoquímico presente em cascas de RM tem ação em sintomas de dores de diversas naturezas, tais como dor inflamatória, nociceptiva e neuropática, podendo ser de característica aguda e/ou crônica (GUERRERO-SOLANO *et al.*, 2020).

Ao relatar diversos tipos de estudos que investigaram os efeitos de diferentes partes da RM em diferentes populações e desfechos, nota-se a importância e potencial farmacológico que se pode promover por meio de sua aplicabilidade. Os estudos parecem estar aumentando, além da tecnologia e biotecnologia envolvida. Verifica-se que alguns estudos realizados com RM investigaram sua aplicabilidade em contextos de nano partículas na farmacologia e saúde humana, o que demonstra um avanço neste tema (AYGÜN *et al.*, 2021; KUMAR *et al.*, 2021).

## **2.6 Anatomia, fisiologia e saúde cardiovascular/cardiorrespiratória**

Neste tópico serão abordados aspectos relacionados à anatomia e fisiologia do sistema cardiovascular e cardiorrespiratório. A importância de fundamentar esta etapa introdutória

sustenta-se na compreensão dos possíveis efeitos do extrato da polpa de RM em desfechos associados.

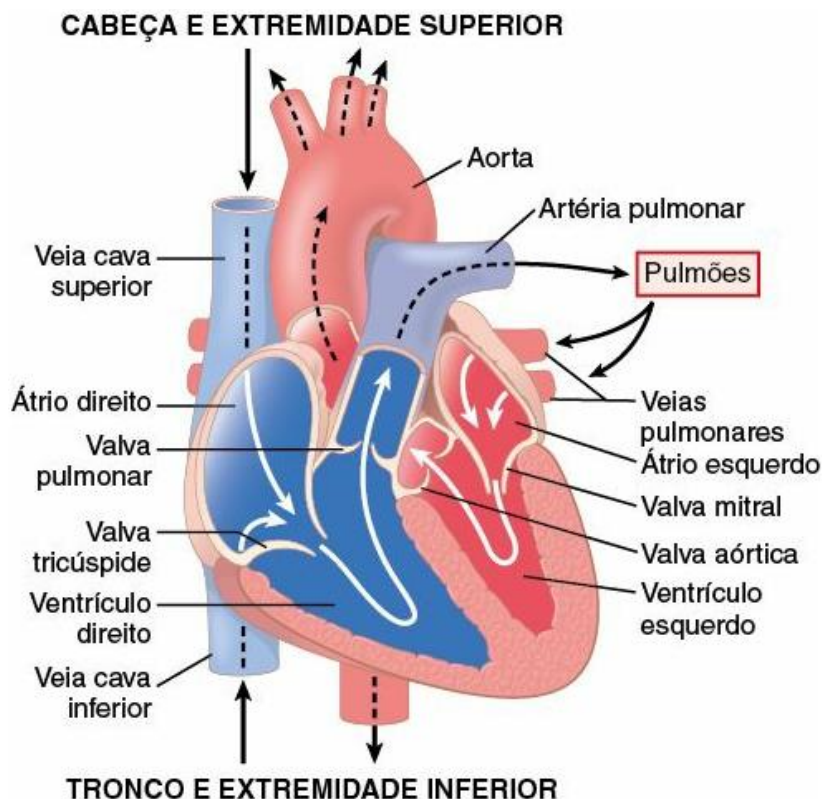
Anatomicamente o sistema cardiovascular (SCV) e o sistema cardiorrespiratório (SCR) compreendem a união do coração e do pulmão por meio de veias e artérias, com derivação dessas estruturas (arteríolas, capilares, vênulas, dentre outras) com a função de transporte de diversas moléculas aos diversos tecidos orgânicos, como o oxigênio ( $O_2$ ) além de hormônios, proteínas e nutrientes, bem como METs e eliminação do dióxido de carbono ( $CO_2$ ) (GUYTON; HALL, 2017).

A aptidão cardiorrespiratória ou condicionamento cardiorrespiratório (CCR) é associada ao risco de doenças cardiovasculares (DCVs), está ligada à capacidade do coração e pulmão em fornecer  $O_2$  para o trabalho musculoesquelético, ocorrendo por meio das trocas gasosas no pulmão e bombeamento de sangue pelo coração para a corrente sanguínea, irrigação do sangue rico em  $O_2$  aos músculos e transporte e eliminação de  $CO_2$ , íons de hidrogênio, dentre outros METs produzidos pelo metabolismo em repouso e/ou em movimento (SAFDAR; MANGI, 2020; CHENG; CHIU; SU, 2019; MOERER *et al.*, 2018). Maiores níveis de CCR estão correlacionados a capacidade de sobrevida após eventos cardiovasculares em indivíduos saudáveis, quando comparados a indivíduos com menor CCR ou fisicamente inativos (SAFDAR; MANGI, 2020; WU *et al.*, 2019).

Os sistemas orgânicos são encarregados de promover diversas funções corpóreas, os quais dependem de órgãos isolados ou conjugados para desempenho de tal; a exemplo, os responsáveis pelo SCV e SCR são coração e pulmão, respectivamente (VERHOEFF; MITCHELL, 2017), e sendo objeto deste capítulo serão descritos a seguir.

Compondo o SCV, o coração (Figura 5), artérias, arteríolas, capilares, veias, vênulas e vasos sanguíneos conferem o controle da circulação do sangue pelo débito cardíaco (DC) e pressão arterial (PA), organizados em modelo de circuito fechado conhecido como circulação pulmonar e circulação sistêmica, os quais atuam no suprimento de moléculas vitais (nutrientes, água ( $H_2O$ ),  $O_2$ , hormônios) e remoção de METs como o  $CO_2$  – além da ressíntese de outros, permitindo a continuidade e ciclo de suas funções (BOYETTE; BURNS, 2020; GUYTON; HALL, 2017; NAEIJE, 2013; MELO, 1981).

FIGURA 5 – ESTRUTURA DO CORAÇÃO E FLUXO DO SANGUE PELAS CÂMARAS E VALVAS CARDÍACAS.



Fonte: Guyton e Hall (2017).

A contração do miocárdio ocorre em frações de milésimos de segundos, íons de cálcio se unem a troponina e liberaram sítios de ligação na actina, permitindo a ligação da miosina que arrasta a actina formando pontes cruzadas e gerando força (CHUNG, 2019).

É desencadeada por potencial de ação no complexo de feixes de fibras alojados no interior do órgão; tais impulsos originam – se no nodo sinusal ou sinoatrial, passam pelo nodo atrioventricular e finalizam nas fibras de Purkinje, promovendo três estágios hemodinâmicos: deslocamento de sangue no interior do coração, fora do coração (para o pulmão e estruturas periféricas) e vice-versa. (ESCOBAR, 2020; GUYTON; HALL, 2017).

O coração é constituído por átrios (ATR) e ventrículos (VTR), divididos em quatro compartimentos: átrio direito (ATD), átrio esquerdo (ATE), ventrículo direito (VTD) e ventrículo esquerdo (VTE); ATR estando dispostos na porção superior e os VTR na região inferior. Fisiologicamente, no momento de contração dos ATR e relaxamento dos VTR é ejetado sangue nos VTR; e no momento de contração dos VTR e relaxamento dos ATR é ejetado sangue dos VTR para artéria tronco-pulmonar e artéria aorta; simultaneamente os ATR relaxados recebem sangue da circulação periférica (rico em CO<sub>2</sub>) e circulação pulmonar



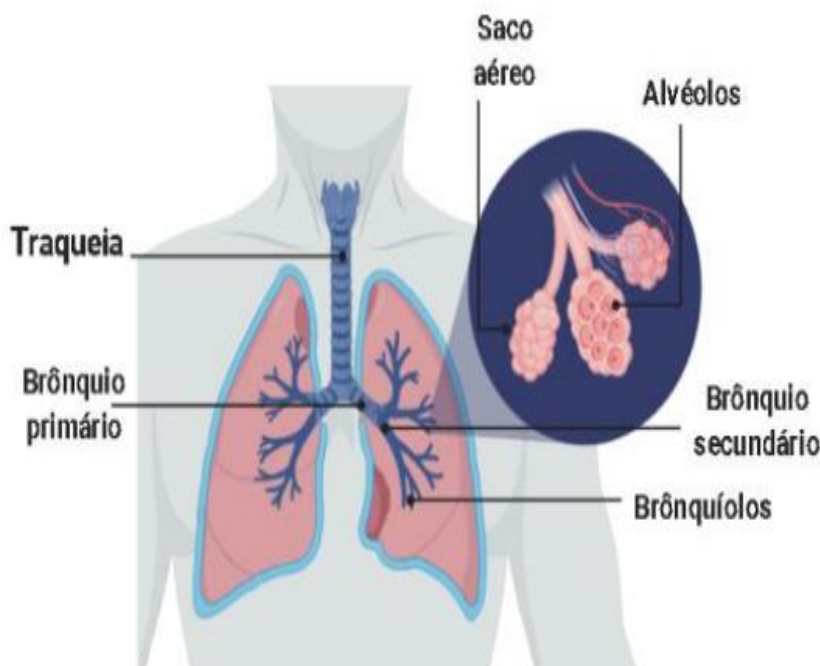
(rico em O<sub>2</sub>) através das veias cava superior e inferior e das veias pulmonares, respectivamente (ESCOBAR, 2020; SILVA, 2017; GUYTON; HALL, 2017).

Todos estes eventos constituem o ciclo cardíaco, também conhecido pelos fenômenos de sístole e diástole, isto é, contração e relaxamento dos ATR ou VTR, nesta ordem. Elucidando, o ciclo cardíaco tem início na diástole promovendo saturação de sangue, seguido da sístole levando a expulsão do sangue. Para todos os efeitos, a representação do ciclo cardíaco deve considerar a intercorrência dos eventos nas estruturas do lado esquerdo do coração (ESCOBAR, 2020; GUYTON; HALL, 2017).

Durante os ciclos cardíacos, o sangue flui pelas estruturas do complexo cardiovascular atravessando válvulas que regulam a passagem. As válvulas atrioventriculares são conhecidas como tricúspide (lado direito) e mitral (lado esquerdo), localizam-se entre os ATR e os VTR. Já as válvulas semilunares estão dispostas entre os VTR, as artérias pulmonares e aorta por esse motivo recebe o nome de válvulas pulmonar e aórtica, localizadas do lado direito e esquerdo, nesta ordem. A função de todas as válvulas é impedir o refluxo sanguíneo para ATR e VTR (AYOUB *et al.*, 2011).

O sistema respiratório tem origem na boca e nariz com seus segmentos perfazendo em estruturas alveolares. As vias aéreas ou vias respiratórias são as responsáveis por condicionar e transportar o O<sub>2</sub> até os complexos alveolares dos pulmões (NOSAL; EHLERS; HASPEL, 2020). Essas estruturas (Figura 6) se dividem em porção superior e inferior, são constituídas pelas fossas nasais, faringe, laringe e; traqueia, brônquios, bronquíolos, sacos aéreos e alvéolos pulmonares, respectivamente (SOUZA, 2020; GANAPATHY *et al.*, 2019).

FIGURA 6 – ESQUEMA ANATÔMICO DAS VIAS RESPIRATÓRIAS.



Fonte: Souza (2020).

Seu principal órgão é o pulmão, composto por tecido elástico e esponjoso está disposto na cavidade torácica em ambos os lados do coração, é dividido em lobos superior, médio e inferior no lado direito; e superior e inferior no lado esquerdo pelas fissuras oblíquas e transversais, as quais auxiliam os movimentos durante a respiração (GANAPATHY *et al.*, 2019; MUKHIA *et al.*, 2019).

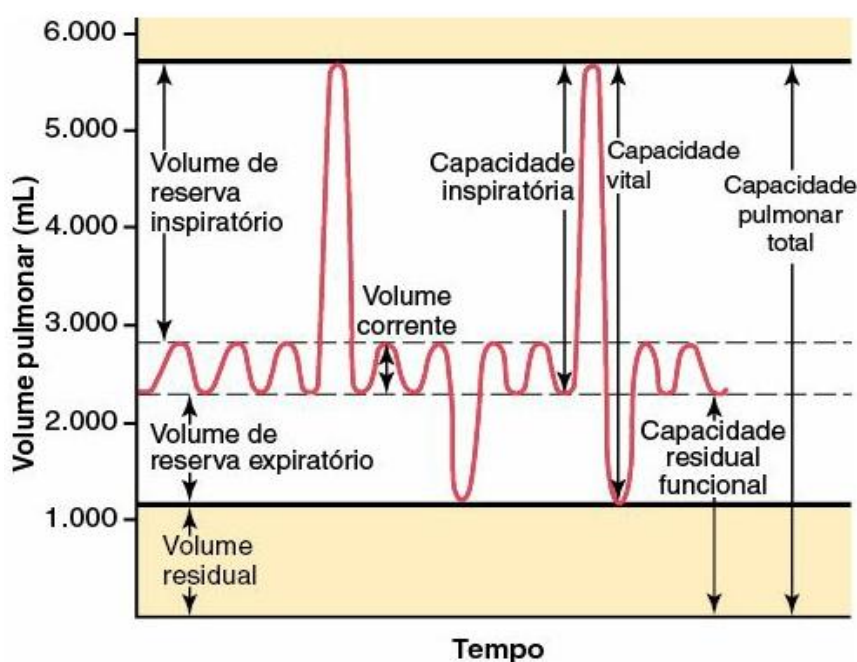
A função do sistema respiratório é captar e conduzir  $O_2$  por meio das vias aéreas e após a metabolização dos diversos sistemas e tecidos corporais, eliminar o  $CO_2$ , processo que envolve (1) ventilação pulmonar; (2) difusão de gases  $O_2$  e  $CO_2$ ; (3) transporte de gases  $O_2$  e  $CO_2$  no sangue, fluidos corpóreos e trocas entre os tecidos orgânicos e (4) regulação da ventilação. Este fenômeno de troca gasosa é denominado hematose, processo que envolve membrana seletiva (respiratória ou pulmonar) que separa os gases do sangue (MOERER *et al.*, 2018; GUYTON; HALL, 2017).

Ocorre através de difusão pela pressão causada na parede alveolar e endotelial de seus capilares (meio gasoso e líquido, respectivamente), no qual moléculas gasosas geram energia ao exercerem naturalmente movimentação aleatória cinética ao se colidirem entre si. No meio gasoso os mecanismos de difusão são influenciados pela (A) espessura e área superficial da membrana; (B) coeficiente de difusão (diferença da pressão da região com maior gradiente concentração para a menor concentração); (C) diferença da pressão parcial e; no meio líquido pela (A) difusão provocada pela pressão ainda depende da solubilidade do gás; (B) área de

secção transversa do líquido; (C) espaço em que o gás necessita se difundir e: (D) peso molecular do gás e temperatura do líquido (GUYTON; HALL, 2017).

A entrada e saída de ar, revela os volumes de expansão nos pulmões e suas capacidades pulmonares com valores dados em mililitros. Respeitando os limites em quatro estágios distintos (Figura 7), somados resultam no volume máximo pulmonar. O produto de dois ou mais volumes são as capacidades pulmonares (GUYTON; HALL, 2017).

FIGURA 7 – DIAGRAMA MOSTRANDO AS EXCURSÕES RESPIRATÓRIAS DURANTE RESPIRAÇÃO NORMAL E DURANTE INSPIRAÇÃO E EXPIRAÇÃO MÁXIMAS.



Fonte: Guyton e Hall (2017).

### 2.6.1 Mecanismos de controle dos sistemas cardiovascular e cardiorrespiratório

Os eventos cardiovasculares ocorrem em função do fluxo sanguíneo (FLS); em condições homeostáticas ou alteradas seus padrões hemodinâmicos são ajustados pela PA, força que o sangue exerce nas artérias após a ejeção do VT, expressa em milímetros de mercúrio (mmHg) e apresenta níveis normais em indivíduos adultos saudáveis de 120 mmHg para pressão arterial sistólica (PAS) e 80 mmHg para pressão arterial diastólica (PAD) (GUYTON; HALL, 2017).

Outros mecanismos de ajuste que estão associados a PA são o (DC) e a resistência vascular periférica (RVP), sendo o DC produto das variáveis da frequência cardíaca (FC) e volume sistólico (VS); a RVP são alterações no calibre das veias, chamada de vasodilatação

quando o calibre aumenta, e vasoconstrição quando o calibre é reduzido. A FC é representada pelo número de batimentos (contração) por minuto (bpm) que o coração dispara em condições normais e/ou adversas, já o VS é quantidade de sangue ejetado do ventrículo em cada sístole, dado em mL. (SERAVALLE; DELL'ORO; GRASSI; 2019; GUYTON; HALL, 2017; LAVIE *et al.*, 2015).

As condições que deslocam a homeostase e promovem alterações no FLS estão ligadas ao perfil metabólico e secreção hormonal, isso se deve às variações que ocorrem no organismo, uma vez que o aporte sanguíneo é desviado para suprir diversas funções, dessa forma, reduzindo FLS de determinada região e aumentando em outra. O exemplo, em situações de esforço físico (ESF) o FLS é deslocado em maiores quantidades para os músculos esqueléticos recrutados (FU; OGOH, 2019; HAWLEY *et al.*, 2014).

Os ajustes homeostáticos desses parâmetros são mediados por vários receptores ao longo do sistema vascular, estando localizados no endotélio são agentes atuantes nos mecanismos regulatórios do SCV, SCR e ritmos cardíacos. No controle da PA, no momento da sístole o sangue é ejetado do VTE colidindo no arco aórtico e seio carotídeo gerando a PAS; os barorreceptores são estimulados e após alguns eventos a PA se normaliza (OGOH; TARUMI, 2019; NEGRÃO; RONDON, 2001).

Os eventos de aumento e redução da PA são mediados pelos nervos vagais e glossofaríngeos, ocorrendo por vias aferente e eferente entre os barorreceptores e o sistema nervo central. Para manter o equilíbrio homeostático o tônus simpático é inibido e o parassimpático libera acetilcolina pelas terminações vagais, provocando a redução nos estímulos elétricos dos nodos sinusal e atrioventricular (hiperpolarização), demandando maior tempo para desencadear novo potencial limiar para excitação; além disso, está envolvida a vasodilatação que ocorre através de fibras nervosas simpáticas ligadas aos vasos sanguíneos, ambos atuam reduzindo o ritmo cardíaco (FC) (OGOH; TARUMI, 2019; SERAVALLE; DELL'ORO; GRASSI; 2019; GUYTON; HALL, 2017; NEGRÃO; RONDON, 2001).

Em contraste, se determinada região necessita de maior aporte de sangue isso demandará aumento do FLS e conseqüentemente aumento do DC que ocorre de forma acentuada, tendo como resposta a comunicação aferente dos barorreceptores que desta vez atuaram no SNC simpático, liberando catecolaminas para permitir o aumento do DC (GUYTON; HALL, 2017; GUIMARÃES *et al.*, 2011). Além disso, atua como mecanismo de elevação da PA o sistema renina – angiotensina – aldosterona (SRAA) que age pela

sinalização dos rins por falta de fluxo sanguíneo no órgão, desencadeando uma cascata de eventos fisiológicos para aumentar o DC (SERAVALLE; DELL'ORO; GRASSI; 2019).

No controle do sistema respiratório atua o centro respiratório, localizado no bulbo, é dividido em, I) grupo respiratório dorsal; II) grupo respiratório ventral e; III) centro pneumotáxico. São grupos de neurônios situados em região denominada núcleo do trato solitário, os barorreceptores cardiopulmonares, estão situados em vasos pulmonares e arteriais na região do tórax e pescoço, bem como na medula espinhal; são ativados por estímulos mecânicos na pressão de perfusão das coronárias. Ademais, são agentes que regulam a inibição de renina e sódio tubular proximal no rim, ajustando a inibição simpática e nivelando a PA com seu aumento (KAUFMANN; NORCLIFFE-KAUFMANN; PALMA, 2020; GUIMARÃES *et al.*, 2011; CASONATTO; POLITO, 2009).

Já os quimiorreceptores periféricos respondem a variação das pressões parciais de gases (AKOUMIANAKI; VAPORIDI; GEORGOPOULOS, 2019) e estímulos captados na corrente sanguínea. Trata-se de células especializadas em detectar alterações bioquímicas, no qual em estado de hipóxia e/ou acidose metabólica, os níveis de CO<sub>2</sub> e hidrogênio se elevam e promovem a sensibilização dos quimiorreceptores aórticos e carotídeos, levando a hiperventilação e conseqüentemente aumento da troca gasosa. Neste processo ocorre a eliminação de CO<sub>2</sub> e íons de hidrogênio (GUYTON; HALL, 2017; PISKURIC; NURSE, 2013).

Em condições de ESF seja de baixa, moderada e alta intensidade, o sistema muscular torna-se metabolicamente ativo e solicita maiores quantidades de O<sub>2</sub> para seu funcionamento adequado, deslocando a homeostase e condições normais dos mecanismos de regulação do FLS, podendo ocorrer elevação da PA, DC, e redução da RVP (FAGONI *et al.*, 2020; HIRAI *et al.*, 2019; MOUSER *et al.*, 2019; HAWLEY *et al.*, 2014).

Após períodos em situações de ESF, como o EF, ocorrem adaptações morfofisiológicas, são respostas agudas que levam ao aumento dos níveis normais PA e DC. Essas respostas dependem da ação do sistema nervoso simpático, no qual secretam neurotransmissores que promovem os ajustes de acordo com a intensidade do esforço, ativando o barorreflexo para maiores níveis de PA (FU; OGOH, 2019). Em indivíduos sedentários ocorrem de modo lento após os estímulos ESF, assim como sua volta aos níveis normais demandam maior tempo após a finalização do exercício, ao contrário de indivíduos adaptados (com rotina de treinamento). Ambos ocorrem pela reativação vagal pela ação do sistema nervoso parassimpático (ESCOBAR, 2020; FLETCHER *et al.*, 2001).

Dessa forma, as adaptações promovidas após períodos prolongados de ESF são crônicas, e passam do estágio fisiológico, ou seja, maior dependência do sistema nervoso, para adaptações neurais. Indivíduos com este perfil respondem rapidamente aos estímulos, conseqüentemente aos ajustes fisiológicos, quando comparados a indivíduos sedentários (ESCOBAR, 2020; KATONA *et al.*, 1982).

O fluxo hemodinâmico gerado pela condição de ESF promove a hipertrofia cardíaca, trata-se de adaptação crônica que melhora a função de força da contração do miocárdio, promovendo maior volume de ejeção do VTE. Neste sentido, ocorre aumento da fração de VS e redução da FC, reduzindo a sobrecarga da função cardíaca. Além disso, observa-se que o ESF crônico, principalmente EF, é responsável por adaptações de angiogênese no músculo cardíaco; redução da PAS; PAD; colágeno; fibrose; disfunção mitocondrial e melhora da capacidade antioxidante do miocárdio (GRONEK *et al.*, 2020; FERNANDES *et al.*, 2015; LAVIE *et al.*, 2015).

As adaptações no sistema respiratório podem ocorrer pelas variações das pressões parciais de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, aumento da ventilação, bem como o aumento dos níveis de METs produzidos durante o ESF (GUYTON; HALL, 2017), além de promover incremento do número e volume mitocondrial; concentração de enzimas presentes no ciclo do ácido cítrico; capacidade da  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos livres; concentração de bombas de sódio e potássio; transporte de lactato; concentração de mioglobina com e melhoramento da capacidade oxidativa desses elementos, mediado pela máxima captação, transporte e utilização do O<sub>2</sub> para promover energia, conhecido na literatura como VO<sub>2max</sub> (McARDLE; KATCH; KATCH, 2003; SUTER *et al.*, 1995; PILEGAARD *et al.*, 1994; KIENS *et al.*, 1993; GREEN *et al.*, 1993; SCHANTZ *et al.*, 1986; HARMS; HICKSON, 1983; MCCULLAGH *et al.*, 1996).

### **2.6.2 Patologias associadas à saúde cardiovascular e cardiorrespiratória**

As patologias associadas ao sistema cardiovascular e cardiorrespiratório possuem múltiplos fatores de origem. Neste tópico serão apresentadas algumas dessas patologias, dados epidemiológicos e suas principais características fisiopatológicas. Além disso, serão apresentados dados de como o exercício pode impactar em desfechos e eventos clínicos relacionados a essas patologias.

A manutenção das funções do SCV e SCR está associada a prática de atividade física (AF) e EF, visto que indivíduos com menores níveis dessas práticas podem apresentar

maiores riscos de desenvolvimento para patologias relacionadas. Para ilustrar, foi relatado que a inatividade física (i.e: tempo < 150 min de AF semanal moderada ou <75 min de AF semanal vigorosa) ou comportamento sedentário (i.e: atividade de baixo gasto metabólico como, transporte automotivo, tempo sentado e tempo de tela) são a quarta maior causa de mortalidade global (MAKAR; SIABRENKO, 2018; ALVES *et al.*, 2016).

No Brasil, o número de óbitos por doenças coronarianas, doenças cerebrovasculares e insuficiência cardíaca (IC) (i.e: disfunção cardíaca que acomete o funcionamento ventricular esquerdo, reduzindo a fração de ejeção) representa 27% (COSTA; PASSOS, 2021). De acordo com a Secretária da Saúde do Estado de São Paulo, a prática regular de EF reduz em até 14% os riscos de DCV, enquanto indivíduos sedentários aumentam em 40% (BRASIL, p. 07, 2020).

A atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia propõe quatro níveis de risco (Tabela 7) para eventos cardiovasculares em indivíduos, sendo base para estratégias de prevenção primária ou secundária (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

TABELA 7 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PARA IDENTIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR.

<b>Muito Alto</b>	Aterosclerose significativa (obstrução $\geq 50\%$ ) com ou sem eventos clínicos em território: •Coronário; •Cerebrovascular; •Vascular periférico
<b>Alto</b>	•Homens com escore de risco global > 20%; •Mulheres com escore de risco global > 10%; •Aterosclerose subclínica documentada por: - Ultrassonografia de carótidas com presença de placa - ITB < 0,9 - Escore de CAC > 100 U Agatston - Placas ateroscleróticas na angiotomografia coronária; •Aneurisma de aorta abdominal; •DCR definido por Taxa de Filtração Glomerular < 60 mL/min, em fase não-dialítica; •Pacientes com LDL-c $\geq 190$ mg/dL; •DM tipos 1 ou 2, com LDL-c entre 70 e 189 mg/dL e presença de ER* ou DASC**
<b>Intermediário</b>	•Pacientes do sexo masculino com escore de risco global de 5 a 20%; •Pacientes do sexo feminino com escore de risco global de 5 a 10%; •Pacientes com DM, mas sem fatores ER* ou de DASC**
<b>Baixo</b>	•Homens com escore de risco global < 5%; •Mulheres com escore de risco global < 5%

Fonte: adaptado de Précoma *et al.* (2019). Legenda: CAC: cálcio arterial coronariano; DASC: doença aterosclerótica subclínica; DCR: doença renal crônica; ER: estratificadores de risco; ITB: índice tornozelo-braquial; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade colesterol. \* Idade  $\geq 48$  anos no homem e  $\geq 54$  anos na mulher; tempo de diagnóstico do DM > 10 anos; histórico familiar de parente de primeiro grau com DCV prematura (< 55 anos para homem e < 65 anos para mulher); tabagismo (pelo menos um cigarro no último mês); hipertensão arterial sistêmica; SM, de acordo com a International Diabetes Federation; presença de albuminúria > 30 mg/g de creatinina e/ ou retinopatia; taxa de filtração glomerular < 60 mL/min. \*\* Ultrassonografia de carótidas com presença de placa > 1,5 mm; ITB < 0,9; escore de cálcio coronário > 10 unidades Agatston; presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia de coronárias; LDL-c entre 70 e 189 mg/dL, com escore de risco global do sexo masculino > 20% e > 10% para o sexo feminino.

Relatos apresentados por Henriksson *et al.* (2020), Safdar e Mangi (2020) revelaram que DCVs são tidas como as principais causas de incapacidade e/ou morte entre homens e mulheres em todo mundo, com taxas de ocorrência de infarto do miocárdio ocorridas no ano de 2019. Além disso, estimular o aumento dos níveis de CCR na infância pode influenciar na fase adulta, dado preocupante quando se observa baixos níveis de CCR associados a maiores índices de obesidade na juventude mundial (HENRIKSSON *et al.*, 2020).

No mesmo estudo foi registrado associações para melhora de parâmetros cardiovasculares quando indivíduos apresentaram menor índice de massa corporal (IMC) e maior força muscular, atribuindo melhor cenário para a incapacidade funcional crônica. Essas descobertas ainda demonstraram que os indivíduos apresentam predisposição à condição de aposentadoria por invalidez devido ao maior risco de DCV (HENRIKSSON *et al.*, 2020).

Segundo Précoma *et al.* (2019) a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (i.e: patologia de ordem multifatorial envolvendo condições genéticas e ambientais) é associada ao risco diversas DCV (VASAN *et al.*, 2001); seus mecanismos genéticos ainda não foram completamente elucidados, sendo perturbações no SRAA, resistência à insulina, obesidade, aspectos psicossociais, dieta, ingestão de sódio, inatividade física e consumo de álcool, os principais fatores de risco modificáveis para o seu desenvolvimento. Maiores níveis de CCR e AF foram associados ao menor risco de desenvolvimento de HAS em indivíduos saudáveis e normotensos de meia idade, quando comparados a indivíduos sedentários (CHASE *et al.*, 2009).

A IC acomete 26 milhões de pessoas com indicadores estatísticos para uma a cada 10 pessoas acima de 65 anos, além de projeções de diagnóstico para mais de 8 milhões de adultos da população dos Estados Unidos da América até 2030. Alguns processos estão envolvidos na fisiopatologia da IC, a exemplo da lesão do miocárdio, processos inflamatórios, remodelamento cardíaco, fibrose, estiramento mecânico, neuro-humoral, estresse oxidativo, microRNA e ativação do SRAA (SHRIVASTAVA *et al.*, 2020; TOPF *et al.*, 2020; HEIDENREICH *et al.*, 2013).

A SM (i.e: conjunto de fatores de risco (Tabela 8) associados ao DM tipo 2 e DCV) é uma patologia multifatorial complexa, com hipóteses de que a obesidade e o sobre peso podem contribuir para seu desenvolvimento, no entanto o diagnóstico é positivo a partir de três dos cinco fatores associados (LEE; AN, 2020; FRIEDMAN; TONOREZOS; COHEN, 2019; YAMAOKA; TANGO, 2012). Registros apontam aumento de 8,9% na prevalência de SM entre adultos americanos e números estáveis de 33,9% em chineses, com prevalência global de 25%, o que pode representar mais de um bilhão de pessoas (ZHANG *et al.*, 2020;



SAKLAYEN, 2018). Intervenções com EA estão associados a redução dos fatores de risco para SM e indivíduos com aptidão cardiorrespiratória mais ajustadas podem apresentar 20 vezes menos risco de prevalência, isso significa 68% menos de chances de desenvolvimento (MYERS; KOKKINOS; NYELIN, 2019; OSTMAN *et al.*, 2017; PATTYN *et al.*, 2013).

TABELA 8 – FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A PREVALÊNCIA DE SM.

<b>Cintura</b>	> 94 cm (homens) ou > 80 cm (mulheres)
<b>Glicemia</b>	> 5,6 mmol/L (100 mg/dl) ou DM diagnosticada
<b>Colesterol HDL</b>	< 1,0 mmol/L (40 mg/dl) em homens, < 1,3 mmol/L (50 mg/dl) em mulheres ou tratamento medicamentoso para baixo HDL-C
<b>Triglicerídeos sanguíneos</b>	> 1,7 mmol/L (150 mg/dl) ou tratamento medicamentoso para triglicerídeos elevados
<b>Pressão arterial</b>	> 130/85 mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão

Fonte: adaptado de Saklayen (2018).

Indivíduos com DM tipo 2 podem ter risco de 16% (2 a 5 vezes) mais para IC; assim, a cardiomiopatia diabética ocorre pela fibrose miocárdica e hipertrofia acompanhada de disfunção diastólica do VE, além de disfunção mitocondrial e seu manejo relacionado ao  $Ca^{2+}$ , ativação do SRAA, estresse oxidativo, inflamação, disfunção microvascular, dentre outros, levando a arritmias e morte súbita (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

A aterosclerose (ie: distúrbio endotelial que reduz o FLS e pode causar infarto agudo do miocárdio e/ou acidente vascular encefálico), leva a óbito mais de 600 mil pessoas todo ano nos Estados Unidos da América. É estimulada por eventos inflamatórios no endotélio devido alterações hemodinâmicas ocasionadas principalmente pelo acúmulo de lipoproteínas de baixa intensidade plasmáticas, mas também por hipertensão arterial, hiperglicemia, hiperlipidemia, DM, tabagismo, costumes alimentares, estresse, sedentarismo e genética; nesse sentido, o exercício se apresenta como fator preventivo de aterosclerose (ALI; MAKINGS; LEY, 2020; CHACON; FIANI, 2020; KARABULUT, 2020; WANG; TANG, 2020).

A doença pulmonar obstrutiva crônica é uma das principais causas de óbito nos Estados Unidos da América, está associada às DCVs devido aos seus fatores de risco, embora isto seja algo independente. Neste contexto ocorre o acometimento da função ventricular direita, remodelagem vascular pulmonar com enrijecimento das artérias pulmonares, gerando como desfecho resistência vascular pulmonar; além disso, foi mostrada associação no aumento da razão do diâmetro da artéria aorta com aumento da câmara e espessura ventricular

direita, bem como com PAS elevada (CARTER *et al.*, 2019; CUTTICA *et al.*, 2017; HILDE *et al.*, 2013).

Descrevem Wu *et al* (2019) que o EFA tem sido sugerido como tratamento não farmacológico, seu potencial terapêutico tem proporcionado o melhoramento do quadro em desfechos metabólicos, desempenho cardíaco, função endotelial, respostas inflamatórias, controle da pressão arterial, entre outros, desde que se respeite variáveis como intensidade, duração e frequência. Dessa forma é possível ultrapassar o que se chama de alterações transitórias (que ocorrem durante e pouco depois do estímulo) para promover as adaptações crônicas, diversas alterações a nível celular e bioquímicos que regulam a homeostasia dos sistemas afetados pelo estímulo ao EF.

Lavie *et al* (2019) sustentaram que o CCR é se apresenta como preditor prognóstico em indivíduos com alto risco de DCVs. Tais relatos foram baseados em análises documentais e carecem de elucidação dos mecanismos envolvidos nesta associação; em contraste, apresentam síntese de resultados epidemiológicos que apresentam a correlação de melhores níveis de CCR com redução do risco de DCVs, estendendo-se para indivíduos com SM, sobre peso e obesidade.

Em indivíduos mais velhos, a fragilidade (ie: estado de ordem biológica que reduz a reserva física com aumento da vulnerabilidade de estressores) é fator prognóstico associado a DCV. Em estado de fragilidade, mesmo os pacientes com diagnóstico menos grave de DCV apresentam risco de mortalidade entre 2,5 e 3,5 vezes mais elevada (MARINUS *et al.*, 2020; ADABAG *et al.*, 2018).

#### 2.6.2.1 Profilaxia das doenças cardiovasculares e cardiorrespiratórias

A manutenção da saúde é associada à prática de EF quando é diariamente praticado, sobretudo na redução do surgimento de DCNT e DCV, considerando aspectos como tipo de exercício, intensidade, duração e frequência; neste sentido, sugerem-se exercícios aeróbicos, de intensidade leve a moderada, tendo 20 a 30 minutos de duração, até cinco dias semanais, ou 150 minutos semanais (LAVIE *et al.*, 2019; WARBURTON e BREDIN, 2017; HASKELL *et al.*, 2007; PATE, 1995).

A conscientização da população no engajamento aos programas de AF e EF deve ser considerada, em razão da redução de fatores de risco e mortalidade por DCVs, desta forma, a adesão pode ser estratégia para demonstrar métricas de participação nesses programas. Métodos educativos parecem ser eficazes para a conscientização da população, seus

resultados podem elevar o aumento na adesão, conseqüentemente o aumento da participação de AF e EF (JEFFERIS *et al.*, 2014; KING *et al.*, 2009; MOSCA *et al.*, 2005).

Populações sedentárias e fisicamente inativas apresentam maior risco de mortalidade por DCV, com a AF apresentando função de redução deste risco. Stamatakis *et al.* (2019) demonstraram que reduzir o tempo sentado de >8hs/dia para <4hs/dia pode ser insuficiente para obter benefícios à saúde em populações fisicamente inativas, porém em condições fisicamente ativas de intensidades baixas observa-se o aumento do risco de DCV em 32% em indivíduos sentados por 8hs/dia comparado ao grupo de <4hs/dia; além disso, o menor risco para populações ativas está relacionado aos níveis e duração da AF.

Na perspectiva de Ozemek *et al.* (2018) mesmo não se tratando de exercícios estruturados a AF é capaz de atuar na redução dos fatores de risco associados a DCV, tendo em vista a constatação dos benefícios promovidos na manutenção da saúde da população diante de qualquer forma de esforço físico. Em contraste, Biswas *et al.* (2015) conduziram meta-análise que demonstrou associação do tempo sedentário ao risco de mortalidade por DCVs, independente de AF; entretanto, a magnitude dos efeitos deletérios se reduzia em indivíduos engajados em programas de AF com maiores níveis quando comparados com níveis menores níveis.

O EA promove a biogênese de cardiomiócitos por meio dos microRNAs, mecanismos moleculares e celulares que são responsáveis pela regulação da expressão genética com poder de remodelamento cardíaco e hipertrofia ventricular não patológica, desta forma é proposto como terapia não farmacológica para prevenção de DCV, tendo em vista a promoção da preservação e/ou melhora da função cardíaca (FERNANDES *et al.*, 2015).

A associação da AF e/ou EF aos maiores níveis de CCR na população adquirir maior sustentação quando observado que mesmo em indivíduos com obesidade e sobre peso o risco de DCV foi reduzido, mas não eliminado completamente, quando em comparação com indivíduos nas mesmas características com níveis menores de AF, além de independer do IMC e de índices de adiposidade (SWIFT *et al.*, 2013).

A prática de AF e/ou EF promove a redução de peso corporal, principalmente pela oxidação de tecido adiposo abdominal presente no metabolismo energético aeróbico associada a restrição da ingestão calórica, reduzindo os riscos de fatores para DCV relacionadas à obesidade, além fatores cardiometabólicos associados, como SM, resistência à insulina, dislipidemia, HAS, doença pulmonar e inflamação (BASTIEN *et al.*, 2014; NELSON; COX, 2014).

A perda de peso relacionado ao EF é capaz de melhorar a disfunção cardíaca, reduzir a hipertrofia ventricular patológica e reduzir da HAS, o que representa maior eficiência das frações de ejeção do VE (KLEIN *et al.*, 2004). Em contraste, quando associado a combinações dietéticas pode apresentar maior eficiência na redução do peso devido a redução da ingesta calórica, em função da contribuição com o saldo energético negativo (KERKSICK *et al.*, 2009).

O efeito legado é visto como fenômeno que ocorre após determinado período de intervenção intensa, tendo como resultado a manutenção dos efeitos benéficos pós-tratamento mesmo após a sua interrupção; isto significa a ação eficiente da memória metabólica, sustentada pela capacidade do DNA na conservação de informações geradas pelo bom funcionamento metabólico anterior. O em associação a intervenções multifatoriais (como dieta) o EF leve a moderado, por no mínimo 30 min/dia, com frequência semanal de três a cinco vezes reduziu significativamente em 62% a mortalidade por DCV e em 45% a mortalidade por todas as causas, após 21 anos de acompanhamento (ESMEL; ÁLVAREZ; MESEGUER, 2020; ZHANG *et al.*, 2018).

Observa-se que a prática rotineira de AF e EF parece impactar na melhora das funções desempenhadas no organismo. Ao passo que os estímulos mecânicos advindos do exercício buscam equilibrar a homeostase após sessões de exercícios, promovem o melhoramento de quadros clínicos em indivíduos com patologias associadas ao sistema cardiovascular/cardiorrespiratório, além de manter a aptidão daqueles considerados saudáveis.

## **2.7 Atividade Física, Exercício Físico e Esporte**

Neste tópico, serão apresentados breves conceitos sobre AF, EF e esporte. Dado suas características de similaridade, esses termos são comumente utilizados de modo intercambiável, e por isso há demanda para especificação de ambos.

A aptidão física – também denominado condicionamento físico ou condicionamento cardiorrespiratório, é constituída por fatores multicomponentes (Tabela 9) relacionados à capacidade de desempenhar AF e genética, portanto indivíduos cujo o perfil abrange a prática regular de AF estão mais propensos a apresentarem maior robustez na aptidão física (MASANOVIC *et al.*, 2020; PELLICCIA A *et al.*, 2020; RAMIREZ-CAMPILLO *et al.*, 2020).

TABELA 9 – ATRIBUTOS DE APTIDÃO FÍSICA DE ACORDO COM O COMPONENTE E SEUS PARÂMETROS/DESFECHOS ASSOCIADOS.

<b>Componente</b>	<b>Parâmetro/Desfecho</b>
<b>Morfológico</b>	Massa corporal relativa à altura, composição corporal, distribuição de gordura subcutânea, gordura visceral abdominal, densidade óssea e flexibilidade
<b>Muscular</b>	Força elétrica ou explosiva, força isométrica, resistência muscular
<b>Motor</b>	Agilidade, equilíbrio, coordenação, velocidade de movimento
<b>Cardiorrespiratório</b>	Resistência ou capacidade de exercício submáximo, potência aeróbica máxima, função cardíaca, função pulmonar, PA
<b>Metabólico</b>	Tolerância à glicose, sensibilidade à insulina, metabolismo lipídico e lipoproteína, características de oxidação de substrato

Fonte: adaptado de Pelliccia *et al.* (2020).

Com base na fisiologia, relatos de Hawley *et al* (2014) mostram que a execução de atividades recreativas, esportivas ou ocupacionais, embora possam ter conceitos distintos exigem a contração voluntária efetiva da estrutura musculoesquelética; por este motivo as conjunturas são consideradas exercício. Egan e Zierath (2013), Baar (2006) relatam que exercício é um termo genérico usado para conceituar AF e esportes, sendo classificados em exercícios de I) resistência (*endurance*); II) resistido (de força; com pesos); III) movimentos padronizados.

Popularmente esses termos são tratados de maneira intercambiável por apresentarem semelhanças práticas, e além de se correlacionarem com o nível de aptidão física (condicionamento) para sua execução é necessário que ocorra movimento corporal; nesta perspectiva motora, a distinção entre AF e EF, respectivamente, são movimentos realizados em atividades da vida diária e; previamente planejados, orientados, sistematizados e repetitivos, objetivando a melhora do condicionamento (KHOURY; EVANS; RATCHFORD, 2019; MYERS, KOKKINOS e NYELIN, 2019; KHAN *et al.*, 2012).

Khan *et al* (2012) narram que a AF está associada à prática esportiva não competitiva, a recreação, o lazer, o ambiente ocupacional, o ambiente doméstico. Em contraste, o EF atua objetivando o melhoramento da saúde e capacidade física máxima (MALM; JAKOBSSON; ISAKSSON, 2019), além de programas de treinamento com vistas ao rendimento e/ou *performance*, estando ligado a fatores extrínsecos intrínsecos e pode apresentar pontos negativos como lesões (DASSO, 2019).

Já o esporte – do ponto de vista físico, é definido como subconjunto de exercícios praticados individualmente ou coletivamente, contendo regras institucionalizadas com ambiente competitivo e objetivos definidos como táticas e estratégias, visa a busca pela vitória que é aspecto considerado inerente à competição, além de ser caracterizado pela

recompensa imediata, como troféu, medalha, dentre outros bens com valor monetário (LOMBARDO, 2012).

## 2.8 Conceitos de atividade física e exercício físico aeróbico

No contexto do movimento humano é demonstrado a existências de diferentes vias metabólicas para geração de energia e trabalho musculoesquelético. Este aspecto pode ser um ponto de diferenciação entre os tipos de exercício, e por este motivo, neste tópico serão elencados conceitos e características do EFA, condição estabelecida para investigação da suplementação com romã.

No passado o homem já colocava em prática a AF, quando em posição de presa ou de predador, necessitava se deslocar no espaço por períodos de tempo, sob determinada velocidade. Essas características se tornaram inerentes devido a necessidade de sobrevivência da espécie *Homo sapiens*, tal como contribuiu para sua evolução (GRONEK *et al.*, 2020; HAWLEY *et al.*, 2014).

Os EFA perduram por maiores tempos, fisiologicamente a interação que ocorre entre contração e relaxamento musculoesquelético é rápida e permite que os vasos da região recrutada não permaneçam comprimidos continuamente (como na contração isométrica e concêntrica); dessa forma o FLS é mais efetivo na entrega de substratos energéticos para a região acionada (HAWLEY *et al.*, 2014).

Os substratos envolvidos no suprimento energético durante o EFA são as glicoses e ácidos graxos, a adenosina trifosfato (ATP) é sintetizada por vias metabólicas distintas em tal ordem de ativação durante o exercício pela fosforilação, além de cascata de reações bioquímicas com variação dos substratos precursores conforme a duração e intensidade do exercício (HAWLEY *et al.*, 2014; NELSON; COX, 2014).

Nos primeiros segundos um fosfato inorgânico é subsidiado para a síntese da ATP, que advém dos estoques musculares pela via fosfocreatina. Posteriormente, as vias glicolíticas suprem a demanda por ATP, no qual pela glicólise é utilizado glicogênio muscular e hepático com a geração de ATP em cascata de reações de quebra da glicose em piruvato, este último se reconverte em glicogênio ao passar pelo fígado no processo denominado gliconeogênese. A via oxidativa é mais eficaz dos sistemas aeróbicos e disponibiliza maior número de ATP, utilizando substratos como a própria glicose, ácidos graxos e aminoácidos em cascata de reações pelo ciclo de Krebs (BROOKS, 2020; NELSON; COX, 2014; HOLLOSZY; KOHRT; HANSEN, 1998).

A progressão do EFA estimula o fenômeno da biogênese mitocondrial, trata-se do desenvolvimento de conteúdo e função mitocondrial, é uma das adaptações fisiológicas inerentes aos ataques de EA, no qual é verificado o incremento do volume e número mitocondrial musculoesquelético. Isso possibilita que processos metabólicos trabalhem de maneira mais eficaz, a exemplo do melhoramento da entrega de O<sub>2</sub> e demais substratos energéticos na contração muscular durante o exercício, tendo como consequência a melhora do CCR confirmada pelo teste de VO<sub>2</sub>max (OZEMEK *et al.*, 2018; BISHOP; GRANATA; EYNON, 2014; EGAN; ZIERATH, 2013).

Tendo como exemplo o próprio indivíduo, Pelliccia *et al.* (2020) elucidam dois modelos para prática de AF e EFA, podendo ser a desportiva ou recreativa. Quando o praticante objetiva o desempenho, a competição oficial e está engajado em programa de treinamento intenso e regular, considera-se prática desportiva. Por outro lado, aqueles que se envolvem com a prática esportiva com vistas ao lazer, qualidade de vida e prazer, promovem a prática recreativa.

A prática de EFA e esportes mesmo em cenários recreativos demandam a prescrição correta e adequada de treinamento, bem como orientações básicas que possibilite a preservação da integridade do sujeito, observa-se a exemplo de alguns desses cuidados o risco de lesões. Neste sentido, é notável a inserção de práticas de corrida ou *endurance* como maratonas, ciclismo, dentre outros, no meio recreativo e competitivo, com ganho de popularidade no meio recreativo, e prescrição destas modalidades é frequentemente utilizada em ambas categorias (BOULLOSA *et al.*, 2020; FESTA *et al.*, 2020).

Buscando atender as demandas da prescrição em programas de treinamento, é necessário considerar algumas variáveis que em conjunto servem para viabilizar os objetivos definidos, sendo manipuladas de acordo com as características do indivíduo e, conforme a progressão do treinamento empregam-se alguns ajustes. A Sociedade Europeia de Cardiologia define que os princípios básicos da prescrição de exercícios devem levar em consideração a I) frequência; II) intensidade; III) tempo e; IV) tipo (PELLICCIA *et al.*, 2020).

Boullosa *et al.* (2020), Festa *et al.* (2020) defendem que dessas variáveis, a distribuição da intensidade do treinamento parece apresentar maior visibilidade e ser a mais considerada para a prescrição dos treinamentos, sendo subdividido de acordo com zonas alvo (Tabela 10) pré estabelecidas ou determinadas por testes, além de serem agrupadas de modo combinado, isto é, treinamento e recuperação oscilando em frações de tempo em moderadas e altas intensidades como treinamento intervalado de alta intensidade (ENGEL *et al.*, 2018), além de treinamentos de exercícios contínuos em baixa ou alta intensidades.

TABELA 10 – DISTRIBUIÇÃO DA INTENSIDADE DE TREINAMENTO CONFORME ZONAS ESPECÍFICAS.

<b>Baixa – Z(1)</b>	<b>Moderado – Z(2)</b>	<b>Alto – Z(3)</b>
Tipicamente identificado abaixo do LT ou LV	Tipicamente localizado entre LT e EELM ou LCR	Tipicamente acima de EELM ou LCR

Fonte: adaptado de Festa *et al.* (2020). Legenda: (Z) zona, (LT) limiar de lactato, (LV) limiar ventilatório, (EELM) estado estável de lactato máximo, (LCR) limiar de compensação respiratória.

Há outro fator considerado influente para a distribuição da intensidade na prescrição do treinamento. A congruência com tempo de duração promoveu a criação dos modelos polarizados e limiar tradicional, que respectivamente, empregam sistemas de treinamentos utilizando 75 a 80% do tempo em Z(1) e 20 a 25% divididos em Z(2) e Z(3) e, 45% do tempo em Z(1), 35% em Z(2) e 20% em Z(3). Além disso, outras sugestões preconizam o treinamento limiar tradicional em 70 a 80% do tempo em Z(1) e 20 a 30% entre Z(2) e Z(3) (BOULLOSA *et al.*, 2020; FESTA *et al.*, 2020; SEILER; KJERLAND, 2006).

Outros modelos de prescrição, monitoramento e distribuição da intensidade do treinamento são empregados levando em consideração outras variáveis. O Comitê Olímpico Norueguês propôs uma escala de intensidade com cinco zonas de treinamento e considerou a inclusão de outras variáveis associadas ao exercício aeróbico (Tabela 11). Entretanto, falhas devido a relação das variáveis com a individualidade aparentam implicar no dia a dia prático, de tal modo que o diálogo entre treinadores e atletas é sugerido para melhor assertividade da prescrição (SEILER, 2010).

TABELA 11 – ESCALA DE INTENSIDADE PARA PRESCRIÇÃO E MONITORAMENTO DO TREINAMENTO DE ATIVIDADES DE ENDURANCE.

<b>Zona de Intensidade</b>	<b>VO<sub>2</sub>max (%)</b>	<b>Frequência cardíaca (% max)</b>	<b>Lactato (mmol·L<sup>-1</sup>)</b>	<b>Duração típica acumulada dentro da zona</b>
1	50-65	60-72	0,8-1,5	0 1-6 h
2	66-80	72-82	1,5-2,5	1-3 h
3	81-87	82-87	2,5-4	50-90 min
4	88-93	88-92	4,0-6,0	30-60 min
5	94-100	93-100	6,0-10	15-30 min

Fonte: Seiler (2010).

Conhecidos como ciclos (Tabela 12), a frequência é contabilização dos dias, semanas, meses e anos nos programas de treinamento, recebe o nome de periodização por considerar ao longo de temporadas como o treinamento será gerenciado, selecionando e ajustando as intensidades de acordo com os períodos. Os principais métodos de periodização são, divisão



em blocos, não linear flexível, reversa e ondulatória, tal qual os modelos de treinamento não periodizados, como o linear progressivo, uniformes e aleatórios (CLEMENTE-SUÁREZ; RAMOS-CAMPO, 2019; MØLMEN; ØFSTENG; RØNNESTAD, 2019; SOLLI; TØNNESEN; SANDBAKK, 2019; STROHACKER *et al.*, 2015).

TABELA 12 – DIVISÃO DOS CICLOS EM MACROCICLO, MESOCICLO E MICROCICLO E SEUS RESPECTIVOS PERÍODOS DE TEMPO.

Macrociclo	Mesociclos	Microciclos
Período total de treinamento (1-4 anos)	Períodos de várias semanas a vários meses	Períodos com duração aproximada de 1 semana

Fonte: Strohacker *et al.* (2015).

### 2.8.1 Parâmetros avaliativos do desempenho aeróbio e sua relação com a saúde cardiovascular e respiratória

O desempenho aeróbico é passível de mensuração, e conta com alguns parâmetros específicos para determinar cargas e volume de treinamento (prescrição), identificar fatores de riscos e padrões de saúde em indivíduos, dado a correlação existente entre ambos, a exemplo da capacidade aeróbica demonstrada pelo CCR, por meio de testes cardiopulmonares (FLETCHER *et al.*, 2001).

#### 2.8.1.1 Consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ )

Considerado o padrão ouro para avaliação e classificação do CCR, o  $VO_{2max}$  é um teste cardiopulmonar que avalia os níveis de trocas gasosas, bem como a máxima captação, transporte e utilização do  $O_2$  em exercício máximo e submáximo (LAVIE *et al.*, 2019). Na prática clínica é utilizado para testes de exercício cardiopulmonares, os quais possibilitam avaliar doenças cardíacas, pulmonares, estratificar o risco de pacientes com IC, bem como viabilizar a prescrição de treinamentos de exercícios físicos (HERDY; CAIXETA, 2016).

A avaliação do consumo máximo de  $O_2$  consiste em métodos direto e indiretos, sendo respectivamente, por instrumentos de coleta de gases e ventilação pulmonar e testes de campo que utilizam modelos matemáticos e equações preditivas, a exemplo da FC e relação distância percorrida e tempo. Embora os testes indiretos possam apresentar erros sistemáticos, são considerados métodos com baixo custo benefício e podem ser opção para utilização na prática clínica (BUTTAR, 2019).

Para realização de testes laboratoriais, considere-se as quantidades de gases inspirados e expirados (O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>) durante o período de 1 minuto de ESF intenso, podendo ser expressado em quantidade máxima absoluta de O<sub>2</sub>/minuto dado em litros (L/min), ou como quantidade relativa por min em relação ao peso corporal (kg) dado em mililitros (mL/kg/min) (BUTTAR, 2019; CHENG; CHIU; SU, 2019). Em repouso a absorção de O<sub>2</sub> é estimada pelo equivalente metabólico (i.e: 3,5 mL de O<sub>2</sub> por quilograma de peso corporal por minuto) sendo este valor representado por uma unidade de equivalente metabólico (FLETCHER *et al.*, 2001).

Os métodos indiretos de predição do VO<sub>2</sub>máx são extensos (BUTTAR, 2019; BENNETT *et al.*, 2016), no entanto Mayorga-Vega *et al.*, (2016) conduziram estudo metanalítico em que os testes de corrida/caminhada de 1,5 milhas e de 12 minutos apresentaram maior validade relacionado ao critério, além de apresentarem semelhanças com o teste de corrida de 20 m. Para elucidar, a equação para ambos os testes é apresentada a seguir (Tabela 13; Tabela 14) com os resultados expressados em mL/kg/min, baseado no estudo de Buttar (2019).

TABELA 13 – EQUAÇÃO PARA O TESTE DE CORRIDA DE 1,5 MILHAS.

$$\mathbf{VO_2max = 88,02 + (3,716 * \text{g\^e}n\text{e}r\text{o}) - (0,0753) * (PCLbs) - (2,767 * TP)}$$

Fonte: Buttar (2019). Legenda: Gênero Masculino = 1; Gênero Feminino = 0; (PCLbs) Peso Corporal em Libras; (TP tempo percorrido em minutos e segundos. (\*) sinal de multiplicação.

TABELA 14 – EQUAÇÃO PARA O TESTE DE 12 MINUTOS DE CORRIDA.

$$\mathbf{VO_2max = 35,97 * \text{dist\^a}n\text{c}i\text{a} (\text{milhas}) - 11,29}$$

Fonte: Buttar (2019). Legenda: (\*) sinal de multiplicação.

Lavie *et al* (2015) relataram interações do VO<sub>2</sub>max com FC, dado que em condições de exercício aeróbico ocorre maior demanda de O<sub>2</sub>. Nesta perspectiva, o VO<sub>2</sub>max está diretamente relacionado com a frequência, intensidade e duração dos exercícios (POLLOCK *et al.*, 1998), com enfoque na intensidade, pois quanto mais intenso o exercício, maior será a demanda para FC (MACINNIS; GIBALA, 2017).

Neste sentido, o VO<sub>2</sub>máx é indicador de intensidade para exercícios aeróbicos (Tabela 15), sobretudo por determinar as respostas fisiológicas que são distintas conforme sua variação; sendo os exercícios classificados em níveis como baixo, moderado e intenso, a depender dos valores de VO<sub>2</sub>máx estabelecidos (HAWLEY *et al.*, 2014).

TABELA 15 – CLASSIFICAÇÃO DOS NÍVEIS DE EXERCÍCIO AERÓBICO DE ACORDO COM A PORCENTAGEM DO VO<sub>2</sub>MÁX.

<b>Intensidade do exercício</b>	<b>Baixo</b>	<b>Moderado</b>	<b>Alto ou Vigoroso</b>
<b>VO<sub>2</sub>máx (%)</b>	< 45	45 – 75	> 75

Fonte: Hawley *et al* (2014).

Bacon *et al.* (2013) fundamentaram que nem todos os indivíduos possuem capacidade para melhorarias do VO<sub>2</sub>max frente aos estímulos contínuos de intensidade moderada, no entanto, após conduzirem estudo metanalítico concluíram que na maioria de adultos relativamente jovens, o exercício intervalado de alta intensidade pode incrementar os níveis de VO<sub>2</sub>max.

### 2.8.1.2 Frequência cardíaca

A FC é a contabilização do ciclo cardíaco em um minuto (LUDWIG *et al.*, 2018), número de batimentos que o coração realiza neste período (bpm), normalmente em repouso seus níveis estão entre 60 a 100 bpm em indivíduos saudáveis, podendo oscilar conforme a idade, nível de CCR e patologias existentes. A FC é parâmetro utilizado na prática clínica para prescrição de exercícios, bem como prevenção e diagnóstico de patologias associadas a DCVs (CHENG; CHIU; SU, 2019).

Em indivíduos diagnosticados com SM a FC de repouso obteve associação diretamente proporcional aos fatores de risco para a patologia, além da associação com o VO<sub>2</sub>max. Nesses indivíduos ocorreu de maneira inversamente proporcional, visto que conforme a FC de repouso aumentava, o VO<sub>2</sub>max se reduzia, ao contrário, quando a FC em repouso aumenta ou reduz, PA, IMC, triglicerídeos e glicemia de jejum acompanham (KANG; HA; KO, 2017).

Ludwig *et al.* (2018) relataram que o padrão ouro para mensuração da FC é o ecocardiograma, no entanto, essa técnica se emprega melhor aos ambientes hospitalares e no contexto da AF parece ser inviável. Em contraste, diversos dispositivos que monitoram a FC estão disponíveis devido ao avanço tecnológico, sendo de fácil aplicabilidade durante sessões de exercícios, dentre eles o mais utilizado aparenta ser o cinto torácico, trata-se de dispositivo de fácil manejo que é acoplado envolto do tórax contendo sensores permanentes abaixo dos mamilos, apresentando correlação próxima ao ecocardiograma. Ademais, outros dispositivos são utilizados em contextos esportivos, como os de punho (NELSON *et al.*, 2020).

Embora a FC esteja associada de forma diretamente proporcional ao VO<sub>2</sub>max, Marini *et al.* (2020) fundamentaram que aspectos individuais, sexo, temperatura corporal, hidratação,

estado emocional, nível de AF e falhas no protocolo de treinamento podem resultar em diferenças correlativas entre as variáveis, podendo a FC estar fora dos valores de  $VO_{2max}$  identificados para zonas alvo de treinamento e a intensidade da prescrição de exercícios ocorrer de maneira equivocada e indesejada, o que pode gerar consequências negativas para recuperação e reabilitação de indivíduos acometidos por DCV, bem como o desempenho de atletas.

Cunha *et al.* (2010) descobriram que diferentes protocolos quando aplicado aos testes e treinamentos podem gerar diferenças correlativas com o  $VO_{2max}$ , podendo resultar em erros de prescrição em até 3 unidades de equivalentes metabólicos, considerando este cenário a longo prazo pode acarretar em redução da eficácia dos programas de treinamento e melhoria da saúde pública.

A FC é comumente utilizada em equações como modelo preditivo para estimar os valores de  $VO_{2max}$ . Um estágio máximo da FC ( $FC_{max}$ ) é adotado para predição do  $VO_{2max}$ , contudo, a linearidade da FC parece obter alguma distorção quando comparada ao  $VO_{2max}$  conforme a progressão das intensidades, sendo proposto a utilização de seus valores de reserva para os cálculos preditivos (MARINI *et al.*, 2020; CUNHA *et al.*, 2010; SANTOS; VIANA; SÁ FILHO, 2012).

Os testes de exercício classificado que envolvem a percepção subjetiva de exaustão, podem ser utilizados como modelo direto para determinação da  $FC_{max}$ , no entanto isso pode ser inviável considerando indivíduos com risco patológico, idosos, pacientes em reabilitação ou atletas durante períodos competitivos (PAPADOPOULOU *et al.*, 2019). Neste sentido, equações indiretas se apresentam como alternativa para predição da  $FC_{max}$  em adultos saudáveis, a exemplo da equação [ $FC_{max} = 208 - 0,7 * idade$ ] obtida por regressão ao modelo tradicional [ $FC_{max} = 220 - idade$ ] (TANAKA; MONAHAN; SEALS, 2001).

#### 2.8.1.3 Pressão Arterial Sistêmica

Os riscos relacionados às DCV estão associados aos níveis e controle da PA, em contraste observa-se que o CCR quando se encontra em condição mais avantajado, influencia neste controle, principalmente após ataques de exercícios que provocam adaptações vasculares, viabilizando sua normalização média de 120 mmHg para PAS e 80 mmHg para PAD (SOTIRIOU *et al.*, 2019; GUYTON; HALL, 2017; PAGONAS *et al.*, 2014). Tanto os níveis de PA quanto o CCR podem ser avaliados por testes de exercício em esteira (MANDSAGER *et al.*, 2018).

Sendo um dos parâmetros mais utilizados para detecção de HAS e outras doenças coronarianas, frequentemente sua aferição ocorre em consultórios médicos por diferentes

métodos e equipamentos, observando quatro tipos mais comuns, o auscultatório na prática clínica; assistido automatizado na prática clínica; definição de pesquisa e; automatizado autônomo, além dos monitoramentos em ambiente ambulatorial e doméstico (ZHANG *et al.*, 2019; STERGIU; KYRIAKOULIS; KOLLIAS, 2018).

A PA arterial é produzida por três importantes grandezas: I) energia elástica, gerada pela força de recuo do endotélio após esvaziamento cardíaco; II) energia cinética, gerada pela velocidade do FLS e; III) energia gravitacional, que pouco se enquadra na lógica de “gerar” a pressão, com maior relevância no que diz respeito ao posicionamento do indivíduo, sendo mais significativa na posição verticalizada do que na horizontalizada (MAGDER, 2018).

Testes em esteira rolante são comumente utilizados para verificar a existência de correlação entre PA e DCV (SPARTANO *et al.*, 2016; CHEEZUM *et al.*, 2015), além alterações de qualquer natureza na PA e previsibilidade de riscos de HAS (KIM *et al.*, 2019; MIYAI *et al.*, 2000). É importante ressaltar que em indivíduos cujo PA de repouso é normal, quando submetidos ao teste de exercício em esteira apresentam condição clínica de resposta da PA ao exercício exagerada, estão mais susceptíveis ao risco de desenvolver HAS (MIYAI *et al.*, 2000).

A avaliação da resposta da PA ao exercício demonstra relevância ao atuar como fator prognóstico da saúde cardiovascular, tendo em vista que demonstra os padrões normais de comportamento hemodinâmico durante e após a realização de testes de exercício em esteira rolante ou até mesmo em ciclo ergômetro. Em teste de exercício progressivo, a PAS tende a elevar conforme o aumento da carga de trabalho por cerca de 10 mmHg por unidade de equivalente metabólico, enquanto a PAD permanece inalterada ou com queda sem significância, no entanto, pode atingir 250 mmHg e 110 mmHg respectivamente, e seu monitoramento deve persistir até seis a oito minutos após a execução de testes (MANDSAGER *et al.*, 2018; WIELEMBOREK-MUSIAL *et al.*, 2016; MANCIA *et al.*, 2007; FLETCHER *et al.*, 2001).

### **3 OBJETIVOS**

#### **GERAL**

Investigar os efeitos da suplementação de PG em desfechos cardiovasculares e cardiorrespiratórios ( $VO_2$ ,  $VO_{2max}$ , PA, FC) de indivíduos adultos saudáveis praticantes de exercício físico aeróbico.

#### **ESPECÍFICOS**

Investigar as formas em que a intervenção é fornecida para administração ou ingestão;  
Determinar a dosagem/concentração de PG, bem como o tempo de exposição ao exercício físico aeróbico que podem ser efetivos para ação positiva da intervenção;

Analisar a concentração necessária para atingir resultados estatisticamente significativos;

Analisar a relação quantitativa necessária entre dose e tempo de exposição, para obtenção de resultados significativos.

#### 4 REFERÊNCIAS

ABDALLAH, E.M *et al.* Antibacterial potential of fresh fruit juices against multi-drug resistant pathogens. **Journal of Acute Disease**, v. 9, n. 2, p. 83, 2020.

ABDEL-SALAM, F. *et al.* Physical properties and some bioactive compounds of four *pomegranate* cultivars (*Punica granatum* L.) grown in Egypt. **Alexandria Journal of Food Science and Technology**, v. 15, n. 1, p. 77-88, 2018.

ABEBE, F. *et al.* Multimorbidity of chronic non-communicable diseases in low-and middle-income countries: A scoping review. **Journal of comorbidity**, v. 10, p. 1-13, 2020.

ACAR, Ü. *et al.* Effects of different levels of *pomegranate* seed oil on some blood parameters and disease resistance against *Yersinia ruckeri* in rainbow trout. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 596, 2018.

ADABAG, S. *et al.* Frailty as a risk factor for cardiovascular versus noncardiovascular mortality in older men: results from the MrOS sleep (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) study. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 10, p. e008974, 2018.

AKOUMIANAKI, E.; VAPORIDI, K.; GEORGOPOULOS, D. The injurious effects of elevated or nonelevated respiratory rate during mechanical ventilation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 199, n. 2, p. 149-157, 2019.

AL-BAKRI, A.G; BUSTANJI, Y.; YOUSEF, A.M. Community consumption of antibacterial drugs within the Jordanian population: sources, patterns and appropriateness. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 26, n. 5, p. 389-395, 2005.

ALI, A.J.; MAKINGS, J.; LEY, K. Regulatory T Cell Stability and Plasticity in Atherosclerosis. **Cells**, v. 9, n. 12, p. 2665, 2020.

ALI, K. *et al.* Ethnobotanical and ecological study of *Punica granatum* in Dir district, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. **Regulatory Mechanisms in Biosystems**, v. 4, n. 8, 2017.

ALI, T. *et al.* Contribution of Root Anatomical Characteristics in Fruit Profile of *Pomegranate* Genotypes to Expand Production Area in Pakistan. **Agronomy**, v. 10, n. 6, p. 810, 2020.

ALKATHIRI, B. *et al.* Pomegranate (*Punica granatum*) juice shows antioxidant activity against cutaneous leishmaniasis-induced oxidative stress in female BALB/c mice. **International journal of environmental research and public health**, v. 14, n. 12, p. 1592, 2017.

AL-MUTARY, MG.; ABU-TAWEEL GM. Effects of *pomegranate* juice on the sexual behavior, fertility and protective activity against aluminum exposure in male mice. **Journal of King Saud University-Science**, v. 32, n. 6, p. 2688-2695, 2020.

ALVES, A.J. *et al.* Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. **World journal of cardiology**, v. 8, n. 10, p. 575, 2016.

AMARNATH, K.S.; MISHRA, S.; SINGH, R.K. Effect of Pruning in *Pomegranate* (*Punica granatum* L.) for Shoot Growth, Flowering and Fruit Yield. **Current Journal of Applied Science and Technology**, p. 114-123, 2020.

AMJAD, M.S. *et al.* Ethnobotanical Survey of Medicinal Flora of Harighal, Azad Jammu e Kashmir, Pakistan. **Journal of ethnobiology and ethnomedicine**, v. 16, p. 1-28, 2020.

AMMAR, A. *et al.* Effects of *pomegranate* supplementation on exercise performance and post-exercise recovery in healthy adults: a systematic review. **British Journal of Nutrition**, v. 120, n. 11, p. 1201-1216, 2018.

AMRI, Z. *et al.* Effect of *pomegranate* extracts on brain antioxidant markers and cholinesterase activity in high fat-high fructose diet induced obesity in rat model. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 17, n. 1, p. 339, 2017.

AMRI, Z. *et al.* Growth Inhibitory and Pro-Apoptotic Effects of Ornamental *Pomegranate* Extracts in Du145 Human Prostate Cancer Cells. **Nutrition and Cancer**, v. 72, n. 6, p. 932-938, 2020.

AMRI, Z. *et al.* Oil characterization and lipids class composition of *pomegranate* seeds. **BioMed research international**, v. 2017, 2017.

AMSTAR. What is AMSTAR? Disponível em: [AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews](#). Acesso em: 10 Mar 2020.

ARLOTTA, C. *et al.* MYB5-like and bHLH influence flavonoid composition in *pomegranate*. **Plant Science**, v. 298, p. 110563, 2020.

AROMATARIS, E.; PEARSON, A. The systematic review: an overview. **AJN The American Journal of Nursing**, v. 114, n. 3, p. 53-58, 2014.



AROMATARIS, E.; RIITANO, D. Systematic reviews: constructing a search strategy and searching for evidence. **AJN The American Journal of Nursing**, v. 114, n. 5, p. 49-56, 2014.

AUERBACH, L. *et al.* Pomegranate seed oil in women with menopausal symptoms: a prospective randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. **Menopause**, v. 19, n. 4, p. 426-432, 2012.

AYGÜN, A. *et al.* Characterization and antioxidant-antimicrobial activity of silver nanoparticles synthesized using *Punica granatum* extract. **International Journal of Environmental Science and Technology**, p. 1-8, 2021.

AYOUB, S. *et al.* Heart valve biomechanics and underlying mechanobiology. **Comprehensive Physiology**, v. 6, n. 4, p. 1743-1780, 2011.

BAAR, K. Training for endurance and strength: lessons from cell signaling. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 38, n. 11, p. 1939, 2006.

BACCARIN, T. *et al.* Photoprotection by *Punica granatum* seed oil nanoemulsion entrapping polyphenol-rich ethyl acetate fraction against UVB-induced DNA damage in human keratinocyte (HaCaT) cell line. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 153, p. 127-136, 2015.

BACCARIN, T. *et al.* Protection against oxidative damage in human erythrocytes and preliminary photosafety assessment of *Punica granatum* seed oil nanoemulsions entrapping polyphenol-rich ethyl acetate fraction. **Toxicology in Vitro**, v. 30, n. 1, p. 421-428, 2015.

BACON, A.P. *et al.* VO<sub>2</sub>max trainability and high intensity interval training in humans: a meta-analysis. **PloS one**, v. 8, n. 9, p. e73182, 2013.

BALASUBRAMANI, S.P. *et al.* Pomegranate Juice Enhances Iron Dialysability and Assimilation in In-Vitro Cell Free and Cell-Based Models. **Plant Foods for Human Nutrition**, p. 1-7, 2020.

BAR-YA'AKOV, I. *et al.* Primary metabolites, anthocyanins, and hydrolyzable tannins in the pomegranate fruit. **Frontiers in Plant Science**, v. 10, p. 620, 2019.

BASTIEN, M. *et al.* Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 56, n. 4, p. 369-381, 2014.

BAYATI, R.; ASADI-GHARNEH, H.A. Study of steroidal compounds from peel and seed of some *pomegranate* cultivars (*Punica granatum* L.) and investigating the effect of *pomegranate* seed oil on blood lipid levels in hypercholesterolemic rabbits. **Journal of Medicinal Plants**, v. 1, n. 73, p. 152-164, 2020.

BAYIR, A.G.; KIZILTAN, H.S.; KOCYIGIT, A. Plant Family, Carvacrol, and Putative Protection in Gastric Cancer. In: **Dietary Interventions in Gastrointestinal Diseases**. Academic Press, p. 3-18, 2019.

BENNETT, H. *et al.* Validity of submaximal step tests to estimate maximal oxygen uptake in healthy adults. **Sports medicine**, v. 46, n. 5, p. 737-750, 2016.

BISHOP, D.J.; GRANATA, C.; EYNON, N. Can we optimise the exercise training prescription to maximise improvements in mitochondria function and content? **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1840, n. 4, p. 1266-1275, 2014.

BISWAS, A. *et al.* Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. **Annals of internal medicine**, v. 162, n. 2, p. 123-132, 2015.

BLOOMER, R. *et al.* Nutrient intake and physical exercise significantly impact physical performance, body composition, blood lipids, oxidative stress, and inflammation in male rats. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 1109, 2018.

BOLDAJI, R.B. *et al.* *Pomegranate* juice improves cardiometabolic risk factors, biomarkers of oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 100, n. 2, p. 846-854, 2020.

BOROUJENI, M.B. *et al.* Effects of *pomegranate* peel extract on histopathology, testosterone levels and sperm of testicular torsion–detorsion induced in adult Wistar rats. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 14, n. 4, 2017.

BOULLOSA, D. *et al.* Factors Affecting Training and Physical Performance in Recreational Endurance Runners. **Sports**, v. 8, n. 3, p. 35, 2020.

BOUSSAA, F. *et al.* Growing Location Affects Physical Properties, Bioactive Compounds, and Antioxidant Activity of *Pomegranate* Fruit (*Punica granatum* L. var. Gabsi). **International Journal of Fruit Science**, p. 1-16, 2020. DOI: 10.1016/j.jfca.2020.103548.

BOUTRON, I. *et al.* Considering bias and conflicts of interest among the included studies. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, p. 177-204, 2019.

BRASIL. Governo do Estado de São Paulo. Secretária de Estado da Saúde. **Cartilha de Prevenção Cardiovascular**, p. 07. Disponível em: [Cartilha de Prevenção Cardiovascular - Secretaria da Saúde - Governo do Estado de São Paulo \(saude.sp.gov.br\)](http://saude.sp.gov.br). Acesso em 22 Dez 2020.

BROOKS, G.A. The Precious Few Grams of Glucose During Exercise. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5733, 2020.

BUSSMANN, R.W. *et al.* *Punica granatum* L. Lythraceae. **Ethnobotany of the Mountain Regions of Far Eastern Europe: Ural, Northern Caucasus, Turkey, and Iran**, p. 1-6, 2020.

BUTTAR, K.K. A review: Maximal oxygen uptake (VO<sub>2</sub> max) and its estimation methods. **International Journal of Physical Education, Sports and Health**, v. 6, n. 6, p. 24-32, 2019.

CANO-LAMADRID, M. *et al.* A Critical Overview of Labeling Information of *Pomegranate* Juice-Based Drinks: Phytochemicals Content and Health Claims. **Journal of food science**, v. 84, n. 4, p. 886-894, 2019.

CANUTI, V. *et al.* A New Extract from *Pomegranate* (*Punica granatum* L.) By-Products as a Potential Oenological Tannin: Preliminary Characterization and Comparison with Existing Commercial Products. **Molecules**, v. 25, n. 19, p. 4460, 2020.

CARTER, P. *et al.* Association of cardiovascular disease with respiratory disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 17, p. 2166-2177, 2019.

CASONATTO, J.; POLITO, M.D. Hipotensão pós-exercício aeróbio: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 2, p. 151-157, 2009.

CHACON, D.; FIANI, B. A Review of Mechanisms on the Beneficial Effect of Exercise on Atherosclerosis. **Cureus**, v. 12, n. 11, p. e11641, 2020.

CHANDRA, R. *et al.* Origin, history and domestication of *pomegranate*. **Fruit, Vegetable and Cereal Science and Biotechnology**, v. 2, p. 1-6, 2010.

CHARMANTIER, I.; MÜLLER-WILLE, S. Carl Linnaeus's botanical paper slips (1767–1773). **Intellectual history review**, v. 24, n. 2, p. 215-238, 2014.

CHASE, N.L. *et al.* The association of cardiorespiratory fitness and physical activity with incidence of hypertension in men. **American journal of hypertension**, v. 22, n. 4, p. 417-424, 2009.

CHAVES, F.M. *et al.* Pomegranate Juice and Peel Extracts are Able to Inhibit Proliferation, Migration and Colony Formation of Prostate Cancer Cell Lines and Modulate the Akt/mTOR/S6K Signaling Pathway. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 75, n. 1, p. 54-62, 2020.

CHEEZUM, M.K. *et al.* Prognostic value of coronary CTA vs. exercise treadmill testing: results from the Partners registry. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v. 16, n. 12, p. 1338-1346, 2015.

CHENG, J.C.; CHIU, C.Y.; SU, T.J. Training and Evaluation of Human Cardiorespiratory Endurance Based on a Fuzzy Algorithm. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 13, p. 2390, 2019.

CHUKWUMA, C.I.; MASHELE, S.S.; AKURU, E.A. Evaluation of the in vitro  $\alpha$ -amylase inhibitory, antiglycation, and antioxidant properties of *Punica granatum* L. (pomegranate) fruit peel acetone extract and its effect on glucose uptake and oxidative stress in hepatocytes. **Journal of Food Biochemistry**, v. 44, n. 5, p. e13175, 2020.

CHUNG, C.S. How myofilament strain and strain rate lead the dance of the cardiac cycle. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 664, p. 62-67, 2019.

CLEMENTE-SUÁREZ, V.J.; RAMOS-CAMPO, D.J. Effectiveness of reverse vs. traditional linear training periodization in triathlon. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 15, p. 2807, 2019.

CONIDI, C.; DRIOLI, E.; CASSANO, A. Perspective of Membrane Technology in Pomegranate Juice Processing: A Review. **Foods**, v. 9, n. 7, p. 889, 2020.

COOK, D.J.; SACKETT, D.L.; SPITZER, W.O. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. **Journal of clinical epidemiology**, v. 48, n. 1, p. 167-171, 1995.

COOKE, A.; SMITH, D.; BOOTH, A. Beyond PICO: the SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. **Qualitative health research**, v. 22, n. 10, p. 1435-1443, 2012.

CORSO, M. *et al.* Specialized Phenolic compounds in seeds: structures, functions, and regulations. **Plant Science**, p. 110471, 2020.

COSTA, L.R.; PASSOS, E.V.; SILVESTRE, O.M. O Redescobrimto do Brasil Cardiovascular: Como Prevenimos e Tratamos a Doença Cardiovascular em Nosso País. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 1, p. 117-118, 2021.

CREED, F. A review of the incidence and risk factors for fibromyalgia and chronic widespread pain in population-based studies. **Pain**, v. 161, n. 6, p. 1169-1176, 2020.

CUNHA, P.L.P.; CUNHA, C.S.; ALVES, P.F. Manual Revisão Bibliográfica Sistemática Integrativa: a pesquisa baseada em evidências. **Belo Horizonte: COPYRIGHT**, 2014.

CUNHA, F.A. *et al.* Influence of cardiopulmonary exercise testing protocol and resting VO<sub>2</sub> assessment on % HR<sub>max</sub>, % HRR, % VO<sub>2max</sub> and % VO<sub>2R</sub> relationships. **International Journal of Sports Medicine**, v. 31, n. 5, p. 319-326, 2010.

CUTTICA, M.J. *et al.* Pulmonary artery to aorta ratio is associated with cardiac structure and functional changes in mild-to-moderate COPD. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 12, p. 1439, 2017.

DA SILVA, J.A.T. *et al.* *Pomegranate* biology and biotechnology: a review. **Scientia Horticulturae**, v. 160, p. 85-107, 2013.

DASSO, N.A. How is exercise different from physical activity? A concept analysis. **Nursing fórum**, p. 45-52, 2019.

DERAKHSHAN, Z. *et al.* Antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic extract of *pomegranate* peels, juice and seeds. **Food and chemical toxicology**, v. 114, p. 108-111, 2018.

DESSEVA, I.; MIHAYLOVA, D. Influence of in vitro gastrointestinal digestion on phytochemicals in *pomegranate* juice. **Food Science and Technology**, v. 40, p. 211-216, 2020.

DI STEFANO, V. *et al.* Effect of Sunlight Exposure on Anthocyanin and Non-Anthocyanin Phenolic Levels in *Pomegranate* Juices by High Resolution Mass Spectrometry Approach. **Foods**, v. 9, n. 9, p. 1161, 2020.

DÍAZ-MULA, H.M.; TOMÁS-BARBERÁN, F.A.; GARCÍA-VILLALBA, R. *Pomegranate* fruit and juice (cv. Mollar), rich in ellagitannins and anthocyanins, also provide a significant content of a wide range of proanthocyanidins. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 67, n. 33, p. 9160-9167, 2019.

DIETZ, P. *et al.* A Systematic Umbrella Review on the Epidemiology of Modifiable Health Influencing Factors and on Health Promoting Interventions Among University Students. **Frontiers in public health**, v. 8, p. 137, 2020.

EGAN, B.; ZIERATH, J.R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. **Cell metabolism**, v. 17, n. 2, p. 162-184, 2013.

ELLIOTT, J.H. *et al.* Living systematic review: 1. Introduction—the why, what, when, and how. **Journal of clinical epidemiology**, v. 91, p. 23-30, 2017.

ENGEL, F.A. *et al.* High-intensity interval training performed by young athletes: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 1012, 2018.

ERKAN, M.; DOGAN, A. *Pomegranate/Roma—Punica granatum*. In: **Exotic Fruits**. Academic Press, p. 355-361, 2018.

ESCARCEGA, G.H. *et al.* Determination of antioxidant phenolic, nutritional quality and volatiles in *pomegranates* (*Punica granatum* L.) cultivated in Mexico. **International Journal of Food Properties**, v. 23, n. 1, p. 979-991, 2020.

ESCOBAR, F.B. **Adaptações cardiovasculares a atividade física**. Campo Grande – MS, 2020. Disponível em: <https://proffelipebarros.com.br/adaptacoes-cardiovasculares-a-atividade-fisica/>. Acesso em: 09 Dez 2020.

ESCOBAR, F.B. **Ciclo Cardíaco**. Campo Grande – MS, 2020. Disponível em: <https://proffelipebarros.com.br/ciclo-cardiaco-2/>. Acesso em: 21 Nov 2020.

ESMAEILINEZHAD, Z. *et al.* Effect of synbiotic *pomegranate* juice on glycemic, sex hormone profile and anthropometric indices in PCOS: A randomized, triple blind, controlled trial. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 29, n. 2, p. 201-208, 2019.

ESMEL, E.V.; ÁLVAREZ, J.N.; MESEGUER, E.S. The Legacy Effect in the Prevention of Cardiovascular Disease. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3227, 2020.

FAGONI, N. *et al.* Effect of lower body negative pressure on phase I cardiovascular responses at exercise onset. **International journal of sports medicine**, v. 41, n. 4, p. 209, 2020.

FAHMY, H. *et al.* Pomegranate juice as a functional food: a comprehensive review of its polyphenols, therapeutic merits, and recent patents. **Food e Function**, v. 11, n. 7, p. 5768-5781, 2020.

FENG, X. *et al.* Punicalagin Exerts Protective Effects against Ankylosing Spondylitis by Regulating NF- $\kappa$ B-TH17/JAK2/STAT3 Signaling and Oxidative Stress. **BioMed Research International**, v. 2020, 2020.

FERNANDES, T. *et al.* Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 309, n. 4, p. H543-H552, 2015.

FERRAZZANO, G.F. *et al.* In vitro antibacterial activity of pomegranate juice and peel extracts on cariogenic bacteria. **BioMed research international**, v. 2017, 2017.

FERREIRA, L.M. *et al.* Pomegranate seed oil nanoemulsions with selective antiglioma activity: optimization and evaluation of cytotoxicity, genotoxicity and oxidative effects on mononuclear cells. **Pharmaceutical biology**, v. 54, n. 12, p. 2968-2977, 2016.

FESTA, L. *et al.* Effects of different training intensity distribution in Recreational Runners. **Frontiers in Sports and Active Living**, v. 1, p. 70, 2020.

FLETCHER, G.F. *et al.* Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. **Circulation**, v. 104, n. 14, p. 1694-1740, 2001.

FOURATI, M. *et al.* Variability in Phytochemical Contents and Biological Potential of Pomegranate (*Punica granatum*) Peel Extracts: Toward a New Opportunity for Minced Beef Meat Preservation. **Journal of Food Quality**, v. 2020, 2020.

FRIEDMAN, D.N, TONOREZOS, E.S.; COHEN, P. Diabetes and metabolic syndrome in survivors of childhood cancer. **Hormone research in paediatrics**, v. 91, n. 2, p. 118-127, 2019.

FU, Q.; OGOH, S. Sex differences in baroreflex function in health and disease. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 69, n. 6, p. 851-859, 2019.

GAMA, A.S.M.; SECOLI, S.R. Self-medication practices in riverside communities in the Brazilian Amazon Rainforest. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, n. 5, 2020.

GANAPATHY, A. *et al.* Cadaveric Study of Lung Anatomy: A Surgical Overview. **Journal of Medical Research and Innovation**, v. 3, n. 1, p. e000149-e000149, 2019.

GAVLIGHI, H.A. *et al.* Extraction, characterization and immunomodulatory property of pectic polysaccharide from *pomegranate* peels: Enzymatic vs conventional approach. **International journal of biological macromolecules**, v. 116, p. 698-706, 2018.

GHARIB, E.; KOUHSARI, S.M. Study of the antidiabetic activity of *Punica granatum* L. fruits aqueous extract on the Alloxan-diabetic Wistar rats. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 18, n. 1, p. 358, 2019.

GONZÁLEZ-SARRÍAS, A. *et al.* Consumption of *pomegranate* decreases plasma lipopolysaccharide-binding protein levels, a marker of metabolic endotoxemia, in patients with newly diagnosed colorectal cancer: a randomized controlled clinical trial. **Food e function**, v. 9, n. 5, p. 2617-2622, 2018.

GONZÁLEZ-SARRÍAS, A. *et al.* The endotoxemia marker lipopolysaccharide-binding protein is reduced in overweight-obese subjects consuming *pomegranate* extract by modulating the gut microbiota: A randomized clinical trial. **Molecular nutrition e food research**, v. 62, n. 11, p. 1800160, 2018.

GÖTTEL, C. *et al.* In Vitro Inhibition of Phosphodiesterase 3B (PDE 3B) by Anthocyanin-Rich Fruit Juice Extracts and Selected Anthocyanins. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 18, p. 6934, 2020.

GREEN, H.J. *et al.* Increases in human skeletal muscle Na (+)-K (+)-ATPase concentration with short-term training. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 264, n. 6, p. C1538-C1541, 1993.

GRONEK, P. *et al.* A Review of Exercise as Medicine in Cardiovascular Disease: Pathology and Mechanism. **Aging and disease**, v. 11, n. 2, p. 327, 2020.



GU, C. *et al.* Comparative analyses of chloroplast genomes from 22 Lythraceae species: inferences for phylogenetic relationships and genome evolution within Myrtales. **BMC plant biology**, v. 19, n. 1, p. 281, 2019.

GUERRERO-SOLANO, J.A. *et al.* Pomegranate as a Potential Alternative of Pain Management: A Review. **Plants**, v. 9, n. 4, p. 419, 2020.

GUERRERO-SOLANO, J.A. *et al.* *Punica* proto*Punica* Balf., the Forgotten Sister of the Common Pomegranate (*Punica granatum* L.): Features and Medicinal Properties—A Review. **Plants**, v. 9, n. 9, p. 1214, 2020.

GUIMARÃES, G.V. *et al.* Comportamento dos quimiorreflexos central e periférico na insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 2, p. 161-167, 2011.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 13<sup>o</sup> ed. – Rio de Janeiro, Elsevier, 2017.

HAGHIGHIAN, M.K. *et al.* Pomegranate (*Punica granatum* L.) peel hydro alcoholic extract ameliorates cardiovascular risk factors in obese women with dyslipidemia: A double blind, randomized, placebo controlled pilot study. **European Journal Of Integrative Medicine**, v. 8, n. 5, p. 676-682, 2016.

HAJIMAHMOODI, M. *et al.* Antioxidant properties of peel and pulp hydro extract in ten Persian pomegranate cultivars. **Pakistan journal of biological sciences: PJBS**, v. 11, n. 12, p. 1600-1604, 2008.

HARMS, S.; HICKSON, R.C. Skeletal muscle mitochondria and myoglobin, endurance, and intensity of training. **Journal of Applied Physiology**, v. 54, n. 3, p. 798-802, 1983.

HARRIS, J.D. *et al.* How to write a systematic review. **The American journal of sports medicine**, v. 42, n. 11, p. 2761-2768, 2014.

HASKELL, W.L. *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v. 116, n. 9, p. 1081, 2007.

HAWLEY, J.A. *et al.* Integrative biology of exercise. **Cell**, v. 159, n. 4, p. 738-749, 2014.

HEIDENREICH, P.A. *et al.* Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. **Circulation: Heart Failure**, v. 6, n. 3, p. 606-619, 2013.

HENDERSON, L.K. *et al.* How to write a Cochrane systematic review. **Nephrology**, v. 15, n. 6, p. 617-624, 2010.

HENRIKSSON, H. *et al.* Cardiorespiratory fitness, muscular strength, and obesity in adolescence and later chronic disability due to cardiovascular disease: a cohort study of 1 million men. **European heart journal**, v. 41, n. 15, p. 1503-1510, 2020.

HERDY, A.H.; CAIXETA, A. Brazilian cardiorespiratory fitness classification based on maximum oxygen consumption. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 106, n. 5, p. 389-395, 2016.

HERNÁNDEZ-CORROTO, E. *et al.* Sustainable extraction of proteins and bioactive substances from pomegranate peel (*Punica granatum* L.) using pressurized liquids and deep eutectic solvents. **Innovative Food Science e Emerging Technologies**, v. 60, p. 102314, 2020.

HIGGINS, J.P.T. *et al.* Assessing risk of bias in a randomized trial. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**, p. 205-228, 2019.

HILDE, J.M. *et al.* Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 12, p. 1103-1111, 2013.

HIRAI, D.M. *et al.* Skeletal muscle interstitial O<sub>2</sub> pressures: bridging the gap between the capillary and myocyte. **Microcirculation**, v. 26, n. 5, p. e12497, 2019.

HOLLAND, D. *et al.* 2 Pomegranate: Botany, Horticulture, Breeding. **Horticultural reviews**, v. 35, n. 2, p. 127-191, 2009.

HOLLAND, D.; BAR-YA'AKOV, I. Pomegranate (*Punica Granatum* L.) Breeding. In: **Advances in Plant Breeding Strategies: Fruits**. Springer, Cham, 2018. p. 601-647.

HOLLOSZY, J.O.; KOHRT, W.M.; HANSEN, P.A. The regulation of carbohydrate and fat metabolism during and after exercise. **Frontiers in Bioscience**, v. 3, p. 1011-1027, 1998.

HOPIA, H.; LATVALA, E.; LIIMATAINEN, L. Reviewing the methodology of an integrative review. **Scandinavian Journal of Caring Sciences**, v. 30, n. 4, p. 662-669, 2016.

HORTON, J. *et al.* Systematic review data extraction: cross-sectional study showed that experience did not increase accuracy. **Journal of clinical epidemiology**, v. 63, n. 3, p. 289-298, 2010.

HOU, C. *et al.* Beneficial Effects of *Pomegranate* on Lipid Metabolism in Metabolic Disorders. **Molecular nutrition e food research**, p. 1800773, 2019.

HUBER, R. *et al.* *Pomegranate (Punica granatum)* Seed Oil for Treating Menopausal Symptoms: An Individually Controlled Cohort Study. **Alternative Therapies in Health e Medicine**, v. 23, n. 2, 2017.

HUSARI, A. *et al.* *Pomegranate* juice prevents the formation of lung nodules secondary to chronic cigarette smoke exposure in an animal model. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2017, 2017.

ISMAIL, T.; SESTILI, P.; AKHTAR, S. *Pomegranate* peel and fruit extracts: a review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. **Journal of ethnopharmacology**, v. 143, n. 2, p. 397-405, 2012.

JADON, G. *et al.* Antioxidant activity of various parts of *Punica granatum*: a review. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 2, n. 6, 2012.

JAGADEESHAN, S.; PRASAD, M.M.; NAIR, S.A. Role of Deguelin in Chemoresistance. In: **Role of Nutraceuticals in Cancer Chemosensitization**. Academic Press, p. 287-296, 2018.

JAIN, K. *et al.* *Pomegranate* the cash crop of India: A comprehensive review on agricultural practices and diseases. **International Journal of Health Sciences and Research**, v. 8, n. 5, p. 315-336, 2018.

JAVED, M. *et al.* Addition of *pomegranate* juice (*Punica granatum*) in tris-based extender improves post-thaw quality, motion dynamics and in vivo fertility of Nili Ravi buffalo (*Bubalus bubalis*) bull spermatozoa. **Andrologia**, p. e13322-e13322, 2019.

JEFFERIS, B.J. *et al.* Adherence to physical activity guidelines in older adults, using objectively measured physical activity in a population-based study. **BMC public health**, v. 14, n. 1, p. 382, 2014.

Ji, C. *et al.* In Vitro Study for Lipolysis of Soybean Oil, *Pomegranate* Oil, and Their Blended and Interesterified Oils under a pH-Stat Model and a Simulated Model of Small Intestinal Digestion. **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 678, 2019.

JURENKA, J. Therapeutic applications of *pomegranate* (*Punica granatum* L.): a review. **Alternative medicine review**, v. 13, n. 2, 2008.

KAHRAMANOGLU, I.; USANMAZ, S. ***Pomegranate* production and marketing**. CRC Press, 2016.

KAMALI, M. *et al.* Efficacy of the *Punica granatum* peels aqueous extract for symptom management in ulcerative colitis patients. A randomized, placebo-controlled, clinical trial. **Complementary therapies in clinical practice**, v. 21, n. 3, p. 141-146, 2015.

KANDYLIS, P.; KOKKINOMAGOULOS, E. Food applications and potential health benefits of *pomegranate* and its derivatives. **Foods**, v. 9, n. 2, p. 122, 2020.

KANG, S.J.; HA, G.C.; KO, K.J. Association between resting heart rate, metabolic syndrome and cardiorespiratory fitness in Korean male adults. **Journal of Exercise Science e Fitness**, v. 15, n. 1, p. 27-31, 2017.

KANLAYAVATTANAKUL, M. *et al.* Phenolic-rich *Pomegranate* Peel Extract: In Vitro, Cellular, and In Vivo Activities for Skin Hyperpigmentation Treatment. **Planta Medica**, v. 86, n. 11, p. 749-759, 2020.

KARABULUT, A. The Role of Microbiologic Agents in the Progression of the Atherosclerosis: a Comprehensive Review. **Journal of the Saudi Heart Association**, v. 32, n. 3, p. 440, 2020.

KATONA, P.G. *et al.* Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. **Journal of Applied Physiology**, v. 52, n. 6, p. 1652-1657, 1982.

KAUFMANN, H.; NORCLIFFE-KAUFMANN, L.; PALMA, J.A. Baroreflex dysfunction. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 2, p. 163-178, 2020.

KERKSICK, C. *et al.* Effects of a popular exercise and weight loss program on weight loss, body composition, energy expenditure and health in obese women. **Nutrition e metabolism**, v. 6, n. 1, p. 23, 2009.

KETA, O. *et al.* Pomegranate (*Punica granatum* L.) Peel Extract: Potential Cytotoxic Agent against Different Cancer Cell Lines. **Records of Natural Products**, v. 14, n. 5, 2020.

KHAJEBISHAK, Y. *et al.* Effect of pomegranate seed oil supplementation on the GLUT-4 gene expression and glycemic control in obese people with type 2 diabetes: A randomized controlled clinical trial. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 11, p. 19621-19628, 2019.

KHALIL, A.A. *et al.* In vitro antioxidant activity and Punicalagin content quantification of pomegranate peel obtained as agro-waste after juice extraction. **Pakistan Journal of Agricultural Sciences**, v. 55, n. 1, 2018.

KHAN, A.L. *et al.* First reported chloroplast genome sequence of *Punica granatum* (cultivar Helow) from Jabal Al-Akhdar, Oman: phylogenetic comparative assortment with Lagerstroemia. **Genetica**, v. 146, n. 6, p. 461-474, 2018.

KHAN, H. Medicinal plants in light of history: recognized therapeutic modality. **Journal of evidence-based complementary e alternative medicine**, v. 19, n. 3, p. 216-219, 2014.

KHAN, K.M. *et al.* Sport and exercise as contributors to the health of nations. **The Lancet**, v. 380, n. 9836, p. 59-64, 2012.

KHAN, N. *et al.* Ethnobotanical and antimicrobial study of some selected medicinal plants used in Khyber Pakhtunkhwa (KPK) as a potential source to cure infectious diseases. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, n. 1, p. 122, 2014.

KHOURY, S.R.; EVAN, S N.S.; RATCHFORD, E.V. Exercise as medicine. **Medicine**, v. 24, n. 4, p. 371-374, 2019.

KHWAIRAKPAM, A.D. *et al.* Possible use of *Punica granatum* (Pomegranate) in cancer therapy. **Pharmacological research**, v. 133, p. 53-64, 2018.

KIENS, B. *et al.* Skeletal muscle substrate utilization during submaximal exercise in man: effect of endurance training. **The Journal of physiology**, v. 469, n. 1, p. 459-478, 1993.

KIM, B.J. *et al.* Heart rate recovery and blood pressure response during exercise testing in patients with microvascular angina. **Clinical hypertension**, v. 25, n. 1, p. 1-6, 2019.

KING, D.E. *et al.* Adherence to healthy lifestyle habits in US adults, 1988-2006. **The American journal of medicine**, v. 122, n. 6, p. 528-534, 2009.

KLEIN, S. *et al.* Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. **Circulation**, v. 110, n. 18, p. 2952-2967, 2004.

KUMAR, M. *et al.* Hepatoprotective activity of Silver Nanoparticles synthesized using aqueous leaf extract of *Punica granatum* against induced hepatotoxicity in rats. **Nova Biologica Reperta**, v. 7, n. 4, p. 381-389, 2021.

LALITHYA, K.A. *et al.* Plant growth regulators and signal molecules enhance resistance against bacterial blight disease of *pomegranate*. **Journal of Phytopathology**, v. 165, n. 11-12, p. 727-736, 2017.

LASSERSON, T.J.; THOMAS, J.; HIGGINS, J.P.T. Starting a review. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**, p. 1-12, 2019.

LAVIE, C.J. *et al.* Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. **Circulation research**, v. 117, n. 2, p. 207-219, 2015.

LAVIE, C.J. *et al.* Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. **Circulation research**, v. 124, n. 5, p. 799-815, 2019.

LAZARE, S. *et al.* The Effect of Macronutrient Availability on *Pomegranate* Reproductive Development. **Plants**, v. 9, n. 8, p. 963, 2020.

LEE, K.S.; LEE, J.K.; YEUN, Y.R. Effects of a 10-day intensive health promotion program combining diet and physical activity on body composition, physical fitness, and blood factors of young adults: a randomized pilot study. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 23, p. 1759, 2017.

LEE, Y.; AN, J. Sex Differences in Risk Factors for Metabolic Syndrome in the Korean Population. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 24, p. 9513, 2020.

LEFEBVRE, C. *et al.* Searching for and selecting studies. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**, p. 67-107, 2019.

LEPIONKA, T. *et al.* Pomegranate seed oil and bitter melon extract supplemented in diet influence the lipid profile and intensity of peroxidation in livers of SPRD rats exposed to a chemical carcinogen. **Prostaglandins e Other Lipid Mediators**, p. 106495, 2020.

LEVIN, G.M. **Pomegranate roads: a Soviet botanist's exile from Eden.** *Pomegranate Roads*, 2006.

LI, T.; HIGGINS, J.P.T.; DEEKS, J.J. Collecting data. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**, p. 109-141, 2019.

LI, X. *et al.* Physicochemical characteristics, polyphenol compositions and antioxidant potential of *pomegranate* juices from 10 Chinese cultivars and the environmental factors analysis. **Food Chemistry**, v. 175, p. 575-584, 2015.

LIANG, R.; LIU, M.; WU, L. Controlled release NPK compound fertilizer with the function of water retention. **Reactive and Functional Polymers**, v. 67, n. 9, p. 769-779, 2007.

LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Journal of clinical epidemiology**, v. 62, n. 10, p. e1-e34, 2009.

LIU, C. *et al.* Effects of Salt Stress on Growth, Photosynthesis, and Mineral Nutrients of 18 *Pomegranate (Punica granatum)* Cultivars. **Agronomy**, v. 10, n. 1, p. 27, 2020.

LIU, C. *et al.* Transcriptomic Profiling of *Pomegranate* Provides Insights into Salt Tolerance. **Agronomy**, v. 10, n. 1, p. 44, 2020.

LOMBARDO, M.P. On the evolution of sport. **Evolutionary Psychology**, v. 10, n. 1, 2012.

LU, C. *et al.* Use of AMSTAR-2 in the methodological assessment of systematic reviews: protocol for a methodological study. **Annals of translational medicine**, v. 8, n. 10, 2020.

LUDWIG, M. *et al.* Measurement, prediction, and control of individual heart rate responses to exercise—Basics and options for wearable devices. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 778, 2018.

MACINNIS, M.J.; GIBALA, M.J. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. **The Journal of physiology**, v. 595, n. 9, p. 2915-2930, 2017.

MAEDA, H.A. Evolutionary diversification of primary metabolism and its contribution to plant chemical diversity. **Frontiers in plant science**, v. 10, 2019.

MAGANGANA, T.P. *et al.* Processing Factors Affecting the Phytochemical and Nutritional Properties of *Pomegranate (Punica granatum L.)* Peel Waste: A Review. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4690-724, 2020.

MAGDER, S. The meaning of blood pressure. **Critical Care**, v. 22, n. 1, p. 1-10, 2018.

MAKAR, O.; SIABRENKO, G. Influence of physical activity on cardiovascular system and prevention of cardiovascular diseases. **Georgian medical news**, n. 285, p. 69, 2018.

MALM, C.; JAKOBSSON, J.; ISAKSSON, A. Physical activity and sports—real health benefits: a review with insight into the public health of Sweden. **Sports**, v. 7, n. 5, p. 127, 2019.

MANCIA, G. *et al.* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **European heart journal**, v. 28, n. 12, p. 1462-1536, 2007.

MANDSAGER, K. *et al.* Association of cardiorespiratory fitness with long-term mortality among adults undergoing exercise treadmill testing. **JAMA network open**, v. 1, n. 6, p. e183605-e183605, 2018.

MARINI, C.F. *et al.* HRR and VO<sub>2</sub>R fractions Are Not Equivalent: Is It time to Rethink Aerobic Exercise Prescription Methods? **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 2020.

MARINUS, N. *et al.* Frailty is highly prevalent in specific cardiovascular diseases and females, but significantly worsens prognosis in all affected patients: a systematic review. **Ageing Research Reviews**, p. 101233, 2020.

MARTINEZ, K.B.; MACKERT, J.D.; MCINTOSH, M.K. Polyphenols and intestinal health. In: **Nutrition and functional foods for healthy aging**. Academic Press, 2017. p. 191-210.

MASANOVIC, B. *et al.* Trends in Physical Fitness Among School-Aged Children and Adolescents: A Systematic Review. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, 2020.



MASTROGIOVANNI, F. *et al.* Anti-inflammatory effects of *pomegranate* peel extracts on in vitro human intestinal caco-2 cells and ex vivo porcine colonic tissue explants. **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 548, 2019.

MATHIAS, E.G.; D'SOUZA, A.; PRABHU, S. Self-Medication Practices among the Adolescent Population of South Karnataka, India. **Journal of Environmental and Public Health**, v. 2020, 2020.

MAYORGA-VEGA, D. *et al.* Criterion-related validity of the distance-and time-based walk/run field tests for estimating cardiorespiratory fitness: a systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 11, n. 3, p. e0151671, 2016.

McARDLE, W.W.; KATCH, R.I.; KATCH, V.L. **Fisiologia do Exercício: Energia, Nutrição e Desempenho Humano**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MCCRAE, N.; BLACKSTOCK, M.; PURSSELL, E. Eligibility criteria in systematic reviews: A methodological review. **International journal of nursing studies**, v. 52, n. 7, p. 1269-1276, 2015.

MCCULLAGH, K.J. *et al.* Role of the lactate transporter (MCT1) in skeletal muscles. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 271, n. 1, p. E143-E150, 1996.

MCKENZIE, J.E.; BRENNAN, S.E.; RYAN, R.E. Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, p. 33 – 65, 2019.

MELGAREJO, P. *et al.* *Pomegranate (Punica granatum L.)* a dry pericarp fruit with fleshy seeds. **Trends in Food Science e Technology**, 2020.

MELO, M.O. **Modelagem e simulação do sistema cardiovascular**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1981.

MENA, P. *et al.* Phytochemical characterisation for industrial use of *pomegranate (Punica granatum L.)* cultivars grown in Spain. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 91, n. 10, p. 1893-1906, 2011.

MINISY, F.M. *et al.* *Pomegranate* Seeds Extract Possesses a Protective Effect against Tramadol-Induced Testicular Toxicity in Experimental Rats. **BioMed research international**, v. 2020, 2020.

MIRMIRAN, P. *et al.* Effect of *pomegranate* seed oil on hyperlipidaemic subjects: a double-blind placebo-controlled clinical trial. **British journal of nutrition**, v. 104, n. 3, p. 402-406, 2010.

MIURA, D.; FUJIMURA, Y.; WARIISHI, H. In situ metabolomic mass spectrometry imaging: recent advances and difficulties. **Journal of proteomics**, v. 75, n. 16, p. 5052-5060, 2012.

MIYAI, N. *et al.* Exercise BP response in subjects with high-normal BP: exaggerated blood pressure response to exercise and risk of future hypertension in subjects with high-normal blood pressure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 36, n. 5, p. 1626-1631, 2000.

MOERER, O. *et al.* Extracorporeal gas exchange. **Critical care clinics**, v. 34, n. 3, p. 413-422, 2018.

MOGHADDAM, E.H.; SEPAHVAND, M.; SEPAHVAND, A. Medicinal Properties of *Pomegranate*. **Herbal Medicines Journal**, v. 4, n. 3, p. 127-139, 2020.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic reviews**, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2015.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicamentos**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **BMJ**, v. 339, p. b2535, 2009.

MOHER, D.; STEWART, L.; SHEKELLE, P. Implementing PRISMA-P: recommendations for prospective authors. **Systematic reviews**, v. 5, n. 1, p. 1-2, 2016.

MOLLAZADEH, H. *et al.* Effects of *pomegranate* seed oil on oxidant/antioxidant balance in heart and kidney homogenates and mitochondria of diabetic rats and high glucose-treated H9c2 cell line. **Avicenna journal of phytomedicine**, v. 7, n. 4, p. 317, 2017.

MØLMEN, K.S.; ØFSTENG, S.J.; RØNNESTAD, B.R. Block periodization of endurance training—a systematic review and meta-analysis. **Open Access Journal of Sports Medicine**, v. 10, p. 145, 2019.

MORAES, D.P. *et al.* Characterization of a new blackberry cultivar BRS Xingu: Chemical composition, phenolic compounds, and antioxidant capacity in vitro and in vivo. **Food chemistry**, v. 322, p. 126783, 2020.

MORVARIDZADEH, M. *et al.* The effect of pomegranate on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. **Complementary therapies in medicine**, v. 48, p. 102252, 2020.

MORZELLE, M.C. *et al.* Neuroprotective Effects of *Pomegranate* Peel Extract after Chronic Infusion with Amyloid- $\beta$  Peptide in Mice. **PLoS ONE**, v. 11, n. 11, 2016.

MOSCA, L. *et al.* National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. **Circulation**, v. 111, n. 4, p. 499-510, 2005.

MOTTAGHIPISHEH, J. *et al.* Total anthocyanin, flavonoid, polyphenol and tannin contents of seven *pomegranate* cultivars grown in Iran. **Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria**, v. 17, n. 3, p. 211-217, 2018.

MOUSER, J.G. *et al.* High-pressure blood flow restriction with very low load resistance training results in peripheral vascular adaptations similar to heavy resistance training. **Physiological measurement**, v. 40, n. 3, p. 035003, 2019.

MUKHIA, R. *et al.* Morphological and morphometrical studies of the human foetal lung. **Asian Journal of Medical Sciences**, v. 10, n. 5, p. 75-79, 2019.

MUNN, Z. *et al.* What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. **BMC medical research methodology**, v. 18, n. 1, p. 5, 2018.

MUNN, Z.; TUFANARU, C.; AROMATARIS, E. JBI's systematic reviews: data extraction and synthesis. **AJN The American Journal of Nursing**, v. 114, n. 7, p. 49-54, 2014.

MYERS, J.; KOKKINOS, P.; NYELIN, E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1652, 2019.

NAEIJJE, R. Physiology of the pulmonary circulation and the right heart. **Current hypertension reports**, v. 15, n. 6, p. 623-631, 2013.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Welcome to medical subjects headings.**

Disponível em: [Medical Subject Headings - Home Page \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/). Acesso em: 18 Fev 2021.

NEGRÃO, C.E.; RONDON, M.U.P.B. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 89-95, 2001.

NELSON, B.W. *et al.* Guidelines for wrist-worn consumer wearable assessment of heart rate in biobehavioral research. **NPJ Digital Medicine**, v. 3, n. 1, p. 1-9, 2020.

NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6<sup>o</sup> ed. – Porto Alegre, Artmed, 2014.

NOSAL, C.; EHLERS, A.; HASPEL, J.A. Why Lungs Keep Time: Circadian Rhythms and Lung Immunity. **Annual Review of Physiology**, v. 82, p. 391-412, 2020.

OGOHO, S.; TARUMI, T. Cerebral blood flow regulation and cognitive function: a role of arterial baroreflex function. **The Journal of Physiological Sciences**, p. 1-11, 2019.

OSTMAN, C. *et al.* The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Cardiovascular diabetology**, v. 16, n. 1, p. 110, 2017.

ÖZCAN, M.M. *et al.* Effect of different roasting methods on the bioactive properties, phenolic compounds and fatty acid compositions of *pomegranate* (*Punica granatum* L. cv. Hicaz) seed and oils. **Journal of Food Science and Technology**, p. 1-12, 2020.

OZEMEK, C. *et al.* An update on the role of cardiorespiratory fitness, structured exercise and lifestyle physical activity in preventing cardiovascular disease and health risk. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 61, n. 5-6, p. 484-490, 2018.

PAGONAS, N. *et al.* The impact of aerobic exercise on blood pressure variability. **Journal of human hypertension**, v. 28, n. 6, p. 367-371, 2014.

PANTH, N.; MANANDHAR, B.; PAUDEL, K.R. Anticancer activity of *Punica granatum* (*pomegranate*): a review. **Phytotherapy research**, v. 31, n. 4, p. 568-578, 2017.

PAPADOPOULOU, S.D. *et al.* Validity of Prediction Equations of Maximal Heart Rate in Physically Active Female Adolescents and the Role of Maturation. **Medicina**, v. 55, n. 11, p. 735, 2019.

PATE, R.R. *et al.* Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **Jama**, v. 273, n. 5, p. 402-407, 1995.

PATTYN, N. *et al.* The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome. **Sports medicine**, v. 43, n. 2, p. 121-133, 2013.

PAUDEL, S.; ARYAL, B. Exploration of self-medication practice in Pokhara valley of Nepal. **BMC Public Health**, v. 20, p. 1-5, 2020.

PAUL, S.; MOHANRAM, K.; KANNAN, I. Antifungal activity, gas chromatographic-mass spectrometric analysis and in silico study of *Punica granatum* peel extracts against fluconazole resistant strains of candida species. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 19, n. 3, p. 250-257, 2018.

PEDROTTI, A. *et al.* Causas e consequências do processo de salinização dos solos. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v. 19, n. 2, p. 1308-1324, 2015.

PELLICCIA, A. *et al.* ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). **European heart journal**, 2020.

PETROVSKA. B.B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy reviews**, v. 6, n. 11, p. 1, 2012.

PICHERSKY, E.; LEWINSOHN, E. Convergent evolution in plant specialized metabolism. **Annual review of plant biology**, v. 62, p. 549-566, 2011.

PILEGAARD, H. *et al.* Lactate transport studied in sarcolemmal giant vesicles from human muscle biopsies: relation to training status. **Journal of Applied Physiology**, v. 77, n. 4, p. 1858-1862, 1994.

POLLOCK, M.; FERNANDES, R.M.; HARTLING, L. Evaluation of AMSTAR to assess the methodological quality of systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. **BMC Medical Research Methodology**, v. 17, n. 1, p. 1-13, 2017.

POLLOCK, M.L. *et al.* The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 30, n. 6, p. 975-991, 1998.

PRÉCOMA, D.B. *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787-891, 2019.

PREECE, J.E.; MOERSFELDE, J. *Pomegranate: the grainy apple*. **J. Amer. Pomol. Soc.**, v. 70, p. 187-193, 2016.

PRISMA. **Prisma Statement: history and development of PRISMA**. Disponível em: [PRISMA \(prisma-statement.org\)](https://prisma-statement.org). Acesso em: 14 Mar 2021.

PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews. Disponível em: [PROSPERO \(york.ac.uk\)](https://www.york.ac.uk/prospero/). Acesso em: 17 Fev 2021.

RAMIREZ-CAMPILLO, R. *et al.* The effects of plyometric jump training on physical fitness attributes in basketball players: A meta-analysis. **Journal of Sport and Health Science**, 2020.

RIAZ, A.; KHAN, R.A.; MALLICK, N. Effect of *Punica granatum*, Citrus limon and their combinations on the plasma Gonadotropins in female rabbits. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 31, n. 3, 2018.

ROCHA, F. *et al.* Cyanobacteria as a Nature-Based Biotechnological Tool for Restoring Salt-Affected Soils. **Agronomy**, v. 10, n. 9, p. 1321, 2020.

ROELOFS, E.J. *et al.* Effects of *pomegranate* extract on blood flow and vessel diameter after high-intensity exercise in young, healthy adults. **European journal of sport science**, v. 17, n. 3, p. 317-325, 2017.

ROSNER, A.L. Evidence-based medicine: revisiting the pyramid of priorities. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 16, n. 1, p. 42-49, 2012.

RUSSO, M. *et al.* Analysis of phenolic compounds in different parts of *pomegranate* (*Punica granatum*) fruit by HPLC-PDA-ESI/MS and evaluation of their antioxidant activity:

application to different Italian varieties. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 410, n. 15, p. 3507-3520, 2018.

RUSSO, M. *et al.* Characterization of the polyphenolic fraction of *pomegranate* samples by comprehensive two-dimensional liquid chromatography coupled to mass spectrometry detection. **Natural Product Research**, v. 34, n. 1, p. 39-45, 2020.

SABRAOUI, T. *et al.* Determination of *Punicalagins* Content, Metal Chelating, and Antioxidant Properties of Edible *Pomegranate* (*Punica granatum* L) Peels and Seeds Grown in Morocco. **International Journal of Food Science**, v. 2020, 2020.

SAFDAR, B.; MANGI, A.A. Survival of the fittest: Impact of cardiorespiratory fitness on outcomes in men and women with cardiovascular disease. **Clinical Therapeutics**, 2020.

SAHEBKAR, A. *et al.* Effects of *pomegranate* juice on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacological research**, v. 115, p. 149-161, 2017.

SAKLAYEN, M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. **Current hypertension reports**, v. 20, n. 2, p. 12, 2018.

SAMBAKUSI, C.S. Knowledge, attitudes and practices related to self-medication with antimicrobials in Lilongwe, Malawi. **Malawi Medical Journal**, v. 31, n. 4, p. 225-232, 2019.

SANTOS, T.M.; VIANA, B.F.; SÁ FILHO, A.S. Reprodutibilidade do VO<sub>2</sub>máx estimado na corrida pela frequência cardíaca e consumo de oxigênio de reserva. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 26, n. 1, p. 29-36, 2012.

SCHANTZ, P.G.; SJÖBERG, B.; SVEDENHAG, J. Malate-aspartate and alpha-glycerophosphate shuttle enzyme levels in human skeletal muscle: methodological considerations and effect of endurance training. **Acta physiologica scandinavica**, v. 128, n. 3, p. 397-407, 1986.

SCHIAVO, J.H. PROSPERO: an international register of systematic review protocols. **Medical reference services quarterly**, v. 38, n. 2, p. 171-180, 2019.

SCHICK-MAKAROFF, K. *et al.* What synthesis methodology should I use? A review and analysis of approaches to research synthesis. **AIMS public health**, v. 3, n. 1, p. 172, 2016.

SCHLAEPFER, D.R. *et al.* Climate change reduces extent of temperate drylands and intensifies drought in deep soils. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2017.

SEIDI, K. *et al.* Anti tumoral properties of *Punica granatum* (Pomegranate) seed extract in different human cancer cells. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 17, n. 3, p. 1119-1122, 2016.

SEILER, K.S.; KJERLAND, G.Ø. Quantifying training intensity distribution in elite endurance athletes: is there evidence for an “optimal” distribution? **Scandinavian journal of medicine e science in sports**, v. 16, n. 1, p. 49-56, 2006.

SEILER, S. What is best practice for training intensity and duration distribution in endurance athletes?. **International journal of sports physiology and performance**, v. 5, n. 3, p. 276-291, 2010.

SERAVALLE, G.; DELL'ORO, R.; GRASSI, G. Baroreflex activation therapy systems: current status and future prospects. **Expert Review of Medical Devices**, v. 16, n. 12, p. 1025-1033, 2019.

SHAMSEER, L. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **Bmj**, v. 349, 2015.

SHAYGANNIA, E. *et al.* A review study on *Punica granatum* L. **Journal of evidence-based complementary e alternative medicine**, v. 21, n. 3, p. 221-227, 2016.

SHEA, B.J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, v. 358, 2017.

SHEA, B.J. *et al.* AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **Journal of clinical epidemiology**, v. 62, n. 10, p. 1013-1020, 2009.

SHEA, B.J. *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC medical research methodology**, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2007.

SHEHZAD, I. *et al.* Effect of saline water irrigation on chemical properties and fertility status of soil. **Pakistan Journal of Agricultural Research**, v. 33, n. 3, p. 527-534, 2020.



SHIVRAN, J.S.; JAT, M.L.; JAT, K. Crop regulation in *pomegranate*. **Journal of Crop and Weed**, v. 16, n. 1, p. 242-244, 2020.

SHRIVASTAVA, A. *et al.* Biomarkers for Heart Failure Prognosis: Proteins, Genetic Scores and Non-coding RNAs. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 7, 2020.

SIDERI, S.; PAPAGEORGIOU, S.N.; ELIADES, T. Registration in the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO) of systematic review protocols was associated with increased review quality. **Journal of clinical epidemiology**, v. 100, p. 103-110, 2018.

SILVA, J.G.R. **Modelos simplificados para acoplamento eletromecânico de miócito cardíaco**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Juiz de Fora: Juiz de Fora, Minas Gerais, 2017.

SINGH, A.K.; DHANAPAL, S.; YADAV, B.S. The dynamic responses of plant physiology and metabolism during environmental stress progression. **Molecular Biology Reports**, p. 1-12, 2020.

SOLLI, G.S.; TØNNESSEN, E.; SANDBAKK, Ø. Block vs. traditional periodization of HIT: two different paths to success for the world's best cross-country skier. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 375, 2019.

SOLOKLU, I A.A.G. *et al.* Shelf life and biochemical changes of ready-to-eat arils among nineteen Iranian *pomegranate* cultivars (*Punica granatum* L.) during storage. **Journal of food science and technology**, v. 56, n. 3, p. 1416-1426, 2019.

SOTIRIOU, P. *et al.* Arterial adaptations in athletes of dynamic and static sports disciplines—a pilot study. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 39, n. 3, p. 183-191, 2019.

SOUZA, D.G. **Efeitos da administração intra-gástrica de nanoemulsão de óleo de peixe em modelo experimental de fibrose pulmonar: aspectos morfofisiológicos**. Dissertação de Mestrado, Universidade de Brasília: Brasília, 2020.

SPARTANO, N.L. *et al.* Submaximal Exercise Systolic Blood Pressure and Heart Rate at 20 Years of Follow-up: Correlates in the Framingham Heart Study. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 6, p. e002821, 2016.

SPINONI, J. *et al.* Towards identifying areas at climatological risk of desertification using the Köppen–Geiger classification and FAO aridity index. **International Journal of Climatology**, v. 35, n. 9, p. 2210-2222, 2015.

STAMATAKIS, E. *et al.* Sitting time, physical activity, and risk of mortality in adults. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 16, p. 2062-2072, 2019.

STERGIOU, G.S; KYRIAKOULIS, K.G; KOLLIAS, A. Office blood pressure measurement types: Different methodology—Different clinical conclusions. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 20, n. 12, p. 1683-1685, 2018.

STROHACKER, K. *et al.* The use of periodization in exercise prescriptions for inactive adults: a systematic review. **Preventive Medicine Reports**, v. 2, p. 385-396, 2015.

SUBASHINI, N.; UDAYANGA, L. Demographic, socio-economic and other associated risk factors for self-medication behaviour among university students of Sri Lanka: a cross sectional study. **BMC Public Health**, v. 20, p. 1-13, 2020.

SUTER, E. *et al.* Ultrastructural modification of human skeletal muscle tissue with 6-month moderate-intensity exercise training. **International journal of sports medicine**, v. 16, n. 03, p. 160-166, 1995.

SWIFT, D.L. *et al.* Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. **Circulation Journal**, p. CJ-13-0007, 2013.

TAMBORLIN, L. *et al.* Characterization of *pomegranate* peel extracts obtained using different solvents and their effects on cell cycle and apoptosis in leukemia cells. **Food Science e Nutrition**, v. 8, n. 10, p. 5483-5496, 2020.

TANAKA, H.; MONAHAN, K.D.; SEALS, D.R. Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the american college of cardiology**, v. 37, n. 1, p. 153-156, 2001.

THAKUR, N.S. *et al.* Effect of different drying modes on phenolics and antioxidant potential of different parts of wild *pomegranate* fruits. **Scientia Horticulturae**, v. 274, p. 109656, 2020.

THALE, L.R. *et al.* Characterization, classification and soil site suitability of *pomegranate* (*Punica granatum* L.) growing soil of Latur district Maharashtra. **IJCS**, v. 8, n. 3, p. 2959-2964, 2020.

TOPALOVIĆ, A. *et al.* Detailed chemical composition of juice from autochthonous pomegranate genotypes (*Punica granatum* L.) grown in different locations in Montenegro. **Food Chemistry**, p. 127261, 2020.

TOPF, A. *et al.* The diagnostic and therapeutic value of multimarker analysis in heart failure. An approach to biomarker-targeted therapy. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 7, 2020.

TREXLER, E.T. *et al.* Effects of pomegranate extract on blood flow and running time to exhaustion. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 39, n. 9, p. 1038-1042, 2014.

URBANIAK, A.; STEJNBORN, A.S. Effect of pomegranate fruit supplementation on performance and various markers in athletes and active subjects: a systematic review. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 1, p. 15, 2019.

VASAN, R.S. *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. **New England journal of medicine**, v. 345, n. 18, p. 1291-1297, 2001.  
VERHOEFF, K.; MITCHELL, J.R. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. **Advances in physiology education**, v. 41, n. 3, p. 348-353, 2017.

VISWANATHAN, C. *et al.* Salt marsh vegetation in India: Species composition, distribution, zonation pattern and conservation implications. **Estuarine, Coastal and Shelf Science**, p. 106792, 2020.

VISWANATHAN, M. *et al.* Recommendations for assessing the risk of bias in systematic reviews of health-care interventions. **Journal of clinical epidemiology**, v. 97, p. 26-34, 2018.

VIUDA-MARTOS, M.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J.; PÉREZ-ÁLVAREZ, J.A. Pomegranate and its many functional components as related to human health: a review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 9, n. 6, p. 635-654, 2010.

WAFI, B.A. *et al.* Antimicrobial effect of the Tunisian Nana variety *Punica granatum* L. extracts against *Salmonella enterica* (serovars Kentucky and Enteritidis) isolated from chicken meat and phenolic composition of its peel extract. **International journal of food microbiology**, v. 241, p. 123-131, 2017.

WANG, D. *et al.* Vasculoprotective effects of pomegranate (*Punica granatum* L.). **Frontiers in pharmacology**, v. 9, 2018.

WANG, L.; TANG, C. Targeting Platelet in Atherosclerosis Plaque Formation: Current Knowledge and Future Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 24, p. 9760, 2020.

WANG, P. *et al.* The effects of *pomegranate* supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review. **Complementary Therapies in Medicine**, p. 102358, 2020.

WANG, T. *et al.* Protective effects of *Punica granatum* (*pomegranate*) peel extract on concanavalin A-induced autoimmune hepatitis in mice. **Biomedicine e Pharmacotherapy**, v. 100, p. 213-220, 2018.

WARBURTON, D.E.R.; BREDIN, S.S.D. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. **Current opinion in cardiology**, v. 32, n. 5, p. 541-556, 2017.

WETZEL, W.C.; WHITEHEAD, S.R. The many dimensions of phytochemical diversity: linking theory to practice. **Ecology Letters**, v. 23, n. 1, p. 16-32, 2020.

WIELEMBOREK-MUSIAL, K. *et al.* Blood pressure response to submaximal exercise test in adults. **BioMed research international**, v. 2016, 2016.

WRIGHT, R.W. *et al.* How to write a systematic review. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 455, p. 23-29, 2007.

WU, N.N. *et al.* Physical exercise and selective autophagy: benefit and risk on cardiovascular health. **Cells**, v. 8, n. 11, p. 1436, 2019.

WU, S.; TIAN, L. Diverse phytochemicals and bioactivities in the ancient fruit and modern functional food *pomegranate* (*Punica granatum*). **Molecules**, v. 22, n. 10, p. 1606, 2017.

WU, Y. *et al.* Immunomodulatory and antioxidant effects of *pomegranate* peel polysaccharides on immunosuppressed mice. **International journal of biological macromolecules**, v. 137, p. 504-511, 2019.

YAMAKAWA, E.K. *et al.* Comparativo dos softwares de gerenciamento de referências bibliográficas: Mendeley, EndNote e Zotero. **Transinformação**, v. 26, n. 2, p. 167-176, 2014.

YAMAOKA, K.; TANGO, T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. **BMC medicine**, v. 10, n. 1, p. 138, 2012.

YAN, M. *et al.* The complete chloroplast genomes of *Punica granatum* and a comparison with other species in Lythraceae. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 12, p. 2886, 2019.

ZAFAR, S. *et al.* Pomegranate Juice Ameliorates Fetotoxic Effects of Atenolol in Developing Mice (*Mus musculus*). **Pakistan Journal of Zoology**, v. 52, n. 5, p. 1993, 2020.

ZAMORA-LÓPEZ, K. *et al.* *Punica granatum* L.-derived omega-5 nanoemulsion improves hepatic steatosis in mice fed a high fat diet by increasing fatty acid utilization in hepatocytes. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2020.

ZEGHAD, N. *et al.* Atividade antioxidante de *Vitis vinifera*, *Punica granatum*, *Citrículo aurantium* e *Opuntia ficus indica* frutas cultivadas na Argélia. **Heliyon**, v. 5, n. 4, p. e01575, 2019.

ZHANG, H. *et al.* Reporting and Methods in Developing Prognostic Prediction Models for Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Critical Appraisal. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 4981, 2020.

ZHANG, X. *et al.* Legacy effect of intensive blood glucose control on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and very high risk or secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical therapeutics**, v. 40, n. 5, p. 776-788. e3, 2018.

ZHANG, Z.Y. *et al.* Implementing Automated Office Blood Pressure Measurement: Controversies in Hypertension-Con Side of the Argument. **Hypertension**, v. 74, n. 3, p. 441-449, 2019.