

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

PROJETO DE PESQUISA

GUSTAVO SANTOS PAIVA LAENDER MOURA
MARIANA DE MELLO RUY

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO:
EFEITO DA DROGA VEGETAL DE *Eclipta prostrata* (L.) L. (*Asteraceae*) NO ÂNGULO
DE FASE EM ADULTOS COM OBESIDADE GRAU I

RIBEIRÃO PRETO
2023

GUSTAVO SANTOS PAIVA LAENDER MOURA
MARIANA DE MELLO RUY

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO:
EFEITO DA DROGA VEGETAL DE *Eclipta prostrata* (L.) L. (*Asteraceae*) NO ÂNGULO
DE FASE EM ADULTOS COM OBESIDADE GRAU I**

Projeto de pesquisa de ensaio clínico randomizado,
triplo cego, controlado com placebo.

Programa de pós-graduação em Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo

Orientadora: Prof.^a Dra. Vivian Marques Miguel
Suen

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Carmona

Pesquisador principal: Gustavo Santos Paiva
Laender Moura

Pesquisadora colaboradora: Mariana de Mello Ruy

**RIBEIRÃO PRETO
2023**

RESUMO

A obesidade, condição de alta prevalência e morbidade, está associada à um estado de inflamação crônica de baixo grau. Tem sido sugerido que a resposta inflamatória crônica é o mecanismo central que liga a obesidade às suas complicações metabólicas. Neste contexto, o ângulo de fase derivado da bioimpedância tem se destacado como uma ferramenta de baixo custo para avaliação de inflamação crônica, correlacionando-se inversamente aos níveis séricos de proteína C reativa. Estudos clínicos e pré-clínicos têm demonstrado que a *Eclipta prostrata* (L.)L. (*Asteraceae*) - sinonímia botânica *Eclipta alba*, uma planta medicinal de uso tradicional, apresenta atividades metabólicas com potencial benefício na obesidade, dentre elas, sua atividade anti-inflamatória. No entanto, ainda não há estudos avaliando o efeito desta planta em indivíduos com obesidade. Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar o efeito da droga vegetal de *Eclipta prostrata* no ângulo de fase em indivíduos com obesidade grau I. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, de fase II, triplo cego, em que os participantes da pesquisa com obesidade grau I serão randomizados para receberem intervenção nutricional associado a droga vegetal de *Eclipta prostrata* na dose de 2250 mg ao dia por 3 meses ou intervenção nutricional associado a placebo. Ao final da intervenção, espera-se observar um aumento do ângulo de fase no grupo que recebeu a *Eclipta prostrata*, indicando a necessidade de aprofundar a investigação do seu potencial na modificação da história natural da obesidade.

Palavras-chave: obesidade; inflamação; ângulo de fase; bioimpedância; *Eclipta prostrata*; *Eclipta alba*; wedelolactona; ensaio clínico randomizado.

ABSTRACT

Obesity, a condition of high prevalence and morbidity, is associated with chronic low-grade inflammation. It has been suggested that the chronic inflammatory response is the central mechanism linking obesity to its metabolic complications. In this context, the phase angle derived from bioelectrical impedance analysis has stood out as a low-cost tool for the evaluation of chronic inflammation, correlating inversely with serum levels of C-reactive protein. Clinical and preclinical studies have shown that *Eclipta prostrata* (L.) L. (Asteraceae) - a botanical synonym for *Eclipta alba*, a medicinal plant of traditional use, has metabolic activities with potential benefit in obesity, among them, its anti-inflammatory activity. However, there are still no studies evaluating the effect of this plant on individuals with obesity. Thus, the aim of this study is to evaluate the effect of *Eclipta prostrata* on the phase angle in individuals with grade I obesity. This is a randomized, phase II, triple-blinded clinical trial in which participants with grade I obesity will be randomized to receive nutritional intervention combined with capsules containing the powdered plant material of *Eclipta prostrata* at a dose of 2250 mg daily for 3 months or nutritional intervention combined with placebo. At the end of the treatment, it is expected to observe an increase in the phase angle in the treated group, indicating the need to further investigate its potential in modifying the natural history of obesity.

Keywords: obesity; inflammation; phase angle; bioelectrical impedance analysis; *Eclipta prostrata*; *Eclipta alba*; wedelolactone; randomized clinical trial.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Média percentual da redução da glicemia. Obs: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$	33
Tabela 2: Média percentual da redução da glicemia. Obs: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$	34
Tabela 3: Ângulo de fase ($^{\circ}$) e desvio padrão classificado por idade e sexo	46
Tabela 4: Procedimentos do protocolo experimental.	49
Tabela 5: Parâmetros de segurança	52
Tabela 6: Dimensões do manguito de acordo com a circunferência do membro	57
Tabela 7: Escore DASS-21.....	59
Tabela 8: Cronograma.....	72

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AEC - Água extracelular
AF - Ângulo de fase
AIC - Água intracelular
AINE - Anti-inflamatório não esteroide
ALT - Alanina aminotransferase
AMPK - Proteína quinase ativada por AMP
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
aSMM - Massa muscular apendicular
aSMMI - Índice de massa muscular esquelética
AST - Aspartato aminotransferase
BAT - *Brown adipose tissue*
CAP - Compulsão alimentar periódica
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
CMC - *Chemistry-Manufacturing-Control*
CNS - Conferências Nacionais de Saúde
COX-2 - Ciclo-oxigenase 2
CPK - Creatinofosfoquinase
CT - Colesterol total
DASS-21 - *Depression Anxiety Stress Scales - 21 item version*
DEXA - *Dual-energy X-ray absorptiometry*
DGAT - Diacilglicerol aciltransferase
DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM2 - *Diabetes mellitus* tipo II
DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-5
DVEP - Droga vegetal de *Eclipta prostrata*
ECAP - Escala de Compulsão Alimentar Periódica
ECG - Eletrocardiograma de 12 derivações
ELISA - Ensaio imunoabsorvente ligado a enzima
eNOS - Sintase endotelial
EP - *Eclipta prostrata*
ESF - Estratégia de Saúde de Família
ESPEN - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*
FAE - Fração acetato de etila
FALC - Fosfatase alcalina
FFM - Massa livre de gordura
FM - Massa gorda
FMRP-USP - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
GGT - Gama-glutamilttransferase
GPR35 - Receptor 35 acoplado a proteína G
HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HCFMRP-USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HDL-c - HDL-colesterol
HIV - Vírus da imunodeficiência humana
IARC - International Agency for Research on Cancer
IL-10 - Interleucina-10
IL-6 - Interleucina-6
IMC - Índice de massa corporal
iNOS - Óxido nítrico sintetase induzível
LDL-c - LDL-colesterol
MCC - Massa celular corporal
MCP-1 - *Monocyte chemotactic protein-1*
MEV - Mudanças de estilo de vida
MS - Ministério da Saúde
NCI - *National Cancer Institute*
NF- κ B - Fator nuclear κ B
NO - Óxido nítrico
OMS - Organização Mundial de Saúde
OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde
PA - Pressão arterial
PAD - Pressão arterial diastólica
PAM - Pressão arterial média
PAS - Pressão arterial sistólica
PCR - Proteína C-reativa
PDPIS - Política Distrital de Práticas Integrativas em Saúde
PGE2 - Prostaglandina E2
PICS - Práticas Integrativas e Complementares em Saúde
PM - Plantas medicinais
PNS - Pesquisa Nacional de Saúde
PTP1B - Proteína tirosina fosfatase 1B
R - Resistência
REDCap - Research Electronic Data Capture
ROC - *Receiver operating characteristic*
rtPCR - Reação quantitativa em cadeia da polimerase em tempo real
SGA - Subjective Global Assessment Scale
SGQ - Sistema de Garantia da Qualidade
SMM - Massa muscular esquelética
TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TAG - Triglicerídeos
TCAP - Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α - *Tumor necrosis factor- α*

UNAERP - Universidade de Ribeirão Preto

USDA - *United States Department of Agriculture*

WAT - *White adipose tissue*

WHOQOL-BREF - *World Health Organization Quality of Life - Brief Version*

Xc - Reatância

Z - Impedância

SUMÁRIO

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
OBESIDADE.....	10
ÂNGULO DE FASE	15
PLANTAS MEDICINAIS	22
<i>Eclipta prostrata</i> (L.) L. (Asteraceae).....	26
2. JUSTIFICATIVA.....	37
3. HIPÓTESE	38
4. OBJETIVOS	39
OBJETIVO GERAL	39
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	39
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
ASPECTOS ÉTICOS.....	40
PROTOCOLO EXPERIMENTAL	45
SEGURANÇA	50
DETERMINAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE	52
AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR	55
INTERVENÇÃO NUTRICIONAL.....	56
PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (PA)	57
INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA (WHOQOL-BREF)	58
EXAMES LABORATORIAIS	60
MEDIDA DO CONTRASTE HEPATORRENAL POR ULTRASSONOGRAFIA	60
DROGA VEGETAL DE <i>Eclipta prostrata</i> (DVEP).....	61
ANÁLISE ESTATÍSTICA	63
6. ANÁLISE CRÍTICA DE RISCOS E BENEFÍCIOS	64
RISCOS E DESCONFORTOS POSSÍVEIS E SUAS RESPECTIVAS MEDIDAS DE CAUTELA	64
BENEFÍCIOS POSSÍVEIS:	69
7. RESULTADOS ESPERADOS	71
8. CRONOGRAMA.....	72
9. CONTRIBUIÇÃO DOS MEMBROS DA EQUIPE DA PESQUISA	73
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	74
11. APÊNDICE.....	84
12. ANEXOS	88

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

OBESIDADE

A alta prevalência da obesidade constitui um problema global de saúde pública. Atualmente, 39% (1,9 bilhão) dos adultos no mundo têm sobrepeso, e 13% têm obesidade, com perspectivas de que em 2030 aproximadamente 60% da população mundial estará acima do peso (OGDEN et al., 2017). No Brasil, aproximadamente 60% dos indivíduos adultos têm excesso de peso, o que representa cerca de 96 milhões de pessoas, e um em cada quatro tem obesidade, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde PNS/2020 (BORTOLINI; SILVA, 2022).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é uma doença crônica não-infecciosa que contribui para aumento de morbidade e mortalidade (BRASIL, 2021), estando associada a complicações que acometem diversos órgãos e sistemas através de múltiplas vias metabólicas (RUEDA-CLAUSEN; OGUNLEYE; SHARMA, 2015).

A classificação atual de obesidade é baseada no cálculo do índice de massa corporal (IMC), obtido pela divisão do peso pela altura ao quadrado. Resultado maior ou igual a 25 define sobrepeso e maior ou igual a 30, obesidade (AUGUSTO et al., 2022). A depender do IMC, a obesidade pode ser classificada em graus I (30,0-34,9 kg/m²), II (35,0-39,9 kg/m²) e III ($\geq 40,0$ kg/m²). Baseado nos últimos dados disponíveis do Ministério da Saúde (MS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020), a prevalência de obesidade graus I, II e III em homens foi de 14,7%, 3,4% e 1,3%, respectivamente; e nas mulheres de 14,5%, 4,3% e 2,2%. Entre 2006 e 2019, verificou-se um aumento da prevalência de obesidade graus I, II e III, segundo sexo e idade, em especial da obesidade grau I (CANAZAS; FAUSTINO; MEDEIROS, 2020).

A lista das comorbidades que se associam à obesidade é extensa, causando redução da qualidade de vida destes indivíduos. Condições de grande relevância devido aos seus impactos na morbimortalidade são as doenças cardiovasculares – doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica (HAS); alguns tipos de câncer; doenças metabólicas, como *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemia e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA); complicações osteomusculares como osteoartrite; apneia obstrutiva do sono, além de implicações psicossociais e doenças psiquiátricas como ansiedade, depressão e transtornos alimentares (KINLEN; CODY; O'SHEA, 2018).

Oitenta por cento dos casos de DM2 são associados a obesidade, assim como 35% dos casos de cardiopatia isquêmica e 55% de HAS. Indivíduos com obesidade que apresentam sucesso na perda de peso apresentam melhora destas comorbidades e melhores desfechos clínicos (BRASIL, 2021).

Em 2014, aproximadamente 631.000 indivíduos nos Estados Unidos receberam um diagnóstico de câncer associado ao sobrepeso e obesidade, representando 40% de todos os cânceres diagnosticados. A *International Agency for Research on Cancer (IARC)* afirma que há evidências suficientes para associar a obesidade a pelo menos 13 tipos de neoplasias. Estão incluídos o adenocarcinoma do esôfago, câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, cólon e reto, endométrio, vesícula biliar, gástrico, renal, hepático, ovário, pâncreas e tireoide, além de meningioma e mieloma múltiplo (STEELE et al., 2017).

Existem inúmeros mecanismos que permeiam o desenvolvimento das complicações associadas a obesidade. Dentre eles, dois fatores de grande proeminência são a inflamação crônica de baixo grau e as alterações no microbioma intestinal (KINLEN; CODY; O'SHEA, 2018).

É amplamente reconhecido que o tratamento da obesidade é fundamentado na prática regular de atividade física e na adoção de uma alimentação saudável, visando alcançar um balanço energético negativo resultando em perda de peso e melhora dos desfechos clínicos (BENCHIMOL, 2016; DIAS et al., 2017; HATHERALL, 2018). Em casos selecionados é indicado tratamento medicamentoso, não isento de efeitos colaterais. Por este motivo, existe grande interesse na descoberta de novos compostos que auxiliem no tratamento e que não estejam associados ao perfil indesejado de efeitos colaterais (DROZD et al., 2022).

Obesidade e inflamação

A obesidade está associada a inflamação crônica de baixo grau (LUO; LIN, 2021), que pode levar a repercussões negativas em diversos órgãos, como fígado, cérebro, pâncreas, tecido adiposo e endotélio vascular. As células imunes são abundantes no tecido adiposo, e a adiposidade em excesso leva a ativação da resposta inflamatória neste tecido, afetando a proliferação e atividade destas células. Isso resulta em um estado inflamatório crônico e resposta imunológica desregulada. Tem sido proposto que a inflamação é o mecanismo central que liga a obesidade às suas complicações metabólicas e vasculares. Também ajuda a explicar o aumento do risco de câncer e doenças infecciosas (KINLEN; CODY; O'SHEA, 2018; LUO; LIN, 2021).

As doenças metabólicas são impulsionadas por processos inflamatórios crônicos, nos quais os macrófagos desempenham papéis essenciais (JIN et al., 2018; LEFERE; TACKE, 2019). É reconhecido que o desenvolvimento da resistência à insulina é inicialmente mediado pela inflamação do tecido adiposo (CORDEIRO et al., 2020).

A associação entre obesidade e doença metabólica se dá em parte pelo aumento de ácidos graxos livres, sobrecarga do retículo endoplasmático, alteração dos níveis de adipocinas (redução de adiponectinas) e aumento de citocinas produzidas por monócitos,

como *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6). Outro componente fundamental na indução da resistência insulínica é o estresse oxidativo, que pode ser consequência de disfunção no retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e/ou ativação de vias metabólicas pró-inflamatórias (DE CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

O aumento da adiposidade associado a inflamação crônica de baixo grau é caracterizada pela infiltração progressiva de células T, com um papel importante na orquestração da resposta imune adaptativa. Estas representam a segunda maior população de células imunes no adipócito. Os achados indicam que linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ podem se infiltrar tanto no tecido adiposo visceral quanto no subcutâneo. Desta forma, os linfócitos T *helper* Th1, Th17 e CD8⁺, de perfil pró-inflamatório, podem contribuir para o desenvolvimento da resistência insulínica (KIM; LEE, 2021).

A hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo produzem uma série de substâncias bioativas, conhecidas como adipocitocinas ou adipocinas, que desencadeiam inflamação crônica de baixo grau e interagem com uma série de processos em diversos órgãos. Embora os mecanismos precisos ainda não estejam claros, a produção ou secreção desregulada dessas adipocinas causada pelo excesso e disfunção do tecido adiposo pode contribuir para o desenvolvimento de doenças metabólicas relacionadas à obesidade (JUNG; CHOI, 2014).

As adipocinas são peptídeos e proteínas bioativas sintetizados pelo tecido adiposo que apresentam diversas funções modulatórias. As concentrações de várias adipocinas elevam-se na obesidade e têm sido relacionadas à HAS – angiotensinogênio; ao prejuízo da fibrinólise - inibidor do ativador de plasminogênio-1; e à resistência à insulina - proteína estimuladora de acilação, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e resistina. Por outro lado, leptina e adiponectina têm efeitos sobre a sensibilidade à insulina. Na obesidade, a resistência insulínica também está relacionada à resistência à leptina e aos níveis plasmáticos reduzidos de adiponectina. Em adição, a leptina participa do controle do apetite e da ingestão alimentar e a adiponectina apresenta potente ação anti-aterogênica (GUIMARÃES et al., 2007; LEAL; MAFRA, 2013).

A adiponectina desempenha um papel importante no funcionamento do tecido adiposo e na regulação da inflamação, particularmente a inflamação hepática, conferindo um papel crucial nas doenças metabólicas e na DHGNA (ISHTIAQ et al., 2019).

O estresse oxidativo tem papel fundamental na interrelação da obesidade com as complicações metabólicas e cardiovasculares. A associação fisiopatológica se dá pelo impacto do estresse oxidativo na modulação da inflamação, indução de lipogênese, diferenciação de adipócitos maduros e alteração da atividade mitocondrial. Desta forma, substâncias com

efeito antioxidante podem ter papel importante na prevenção e tratamento da obesidade (SUS, 2020).

A HAS é uma comorbidade frequente na população com obesidade. A fisiopatologia da HAS se associa à inflamação crônica e disfunção endotelial. A inflamação crônica mediada por aumento de citocinas pró-inflamatórias leva a redução da expressão da sintase endotelial (eNOS), enquanto o aumento do estresse oxidativo acelera a degradação do óxido nítrico (NO). Como resultado da redução do NO, ocorre um aumento na tonicidade do músculo liso vascular, proliferação de células musculares e aumento da permeabilidade endotelial (MARKMAN et al., 2021).

Esse processo resulta em um aumento da passagem de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) para o espaço subendotelial, que parece ser um evento chave na progressão da aterosclerose. Entre os marcadores bioquímicos utilizados para avaliar a disfunção endotelial, a proteína C-reativa (PCR) ultrassensível tem sido considerada a mais adequada no contexto clínico (MARKMAN et al., 2021).

Obesidade e saúde mental

A estigmatização de indivíduos com obesidade, amplamente documentada ao redor do mundo, é associada a maior risco de depressão, ansiedade, abuso de substâncias e comportamentos alimentares patológicos. Há evidências que a estigmatização do peso é um preditor de ganho de peso, além de ser um obstáculo no tratamento da obesidade (PUHL, 2021).

Em pacientes com obesidade que procuram tratamento para perda de peso, foram observadas frequências em torno de 30% de Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) e 46% de episódios de compulsão alimentar periódica (CAP). Episódios de CAP são caracterizados pelo consumo de uma quantidade inequivocamente grande de alimentos em curto período (por exemplo 2 horas), associado a sensação subjetiva de perda de controle. Quando os episódios ocorrem ao menos uma vez por semana nos últimos três meses e não se associam a comportamentos compensatórios, fica sugerido o diagnóstico de TCAP, como caracterizado no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-5 (DSM-5) (BRUZAS et al., 2022; FREITAS et al., 2001).

Estudos clínicos e comunitários têm fornecido evidências que sugerem uma associação entre a compulsão alimentar e outras comorbidades psiquiátricas, incluindo sintomas de ansiedade e depressão. Além disso, a compulsão alimentar tem sido relacionada ao excesso de peso e a resultados menos favoráveis no tratamento para perda de peso. (DUARTE; PINTO-GOUVEIA; FERREIRA, 2015).

A Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) (FREITAS et al., 2001), versão validada em português da *Binge Eating Scale* (GORMALLY et al., 1982), tem sido amplamente utilizada em estudos clínicos como ferramenta para rastreamento, caracterização da gravidade, e avaliação de resposta ao tratamento desta comorbidade. Foi desenvolvida e validada especificamente para pacientes com obesidade. Apresenta boa sensibilidade e especificidade, com resultados semelhantes aos obtidos por entrevistas clínicas semiestruturadas (DUARTE; PINTO-GOUVEIA; FERREIRA, 2015; FREITAS et al., 2006).

Estudos já demonstraram que indivíduos com ansiedade e depressão estão em maior risco de ganho de peso e desenvolvimento de obesidade, o que representa um desafio global significativo para a saúde pública (SOPIAN et al., 2021).

Estudo por Hickey et al. (2022) com 178 adultos demonstrou uma alta prevalência de sintomas de depressão, ansiedade e estresse crônico em adultos com obesidade grau 3. Foi utilizado o instrumento *Depression Anxiety Stress Scales - 21 item version* (DASS-21) (LOVIBOND, 1995), capaz de avaliar simultaneamente a presença e intensidade de sintomas de depressão, ansiedade e estresse crônico. Sintomas moderados a graves de depressão foram presentes em 53,9% (n=96), enquanto 39,3% (n=70) dos participantes apresentavam manifestações graves de estresse crônico. Sintomas de ansiedade moderados a graves tiveram prevalência de 51,1% (n=91) e de ansiedade extremamente graves de 30,3% (n=54). Maior gravidade destes sintomas foi associado a menor perda de peso após programa multidisciplinar (HICKEY1 et al., 2022).

As implicações na saúde mental, as comorbidades relacionadas e os próprios aspectos fisiopatológicos da obesidade estão ligados a deterioração da qualidade de vida nesta população (HECKER et al., 2022; MEJADDAM et al., 2022). Estudo com 30 pacientes do sexo feminino com obesidade demonstrou forte correlação negativa entre diversos parâmetros antropométricos e escore de qualidade de vida avaliado através do *World Health Organization Quality of Life - Brief Version* (WHOQOL-BREF). A obesidade resultou em prejuízo da saúde física e mental, maior dependência e dificuldade no desenvolvimento de atividades sociais e esportivas, causando repercussão negativa na funcionalidade destes indivíduos (POLETO et al., 2018).

Desenvolvida pela OMS, WHOQOL-BREF é uma ferramenta validada para avaliação da qualidade de vida. Amplamente empregada em pesquisa clínica, pode ser utilizada para medir o impacto das intervenções na percepção de qualidade de vida em diferentes populações. Consiste em 24 questões que abrangem 4 domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente, além de duas perguntas amplas sobre a qualidade de vida e saúde globais,

totalizando 26 questões. Notas mais altas indicam melhores escores de qualidade de vida (WHO, 2012).

Foi demonstrado a validade interna do WHOQOL-BREF, além de boa correlação com a versão estendida do formulário, o WHOQOL-100. O tempo necessário para completar o WHOQOL-100 é de 30 e 90 minutos, enquanto a versão abreviada pode ser preenchida em tempo mais hábil, sendo uma opção mais viável para estudos nos quais a qualidade de vida é uma dentre várias variáveis de interesse (WHO, 2012).

ÂNGULO DE FASE

A bioimpedância tetrapolar é uma técnica não invasiva e segura para medir a condutividade elétrica do corpo humano. A oposição gerada pelo tecido à corrente elétrica alternada tem dois componentes: reatância (X_c) e resistência (R). A reatância capacitiva corresponde ao efeito resistivo produzido pelas interfaces dos tecidos e membranas celulares. Por sua vez, a resistência corresponde a restrição ao fluxo da corrente elétrica, relacionada principalmente à quantidade de água presente nos tecidos. Parte da corrente elétrica é armazenada pela membrana celular, que atua como capacitor (DE LUIS et al., 2010).

A análise de bioimpedância (BIA) oferece uma abordagem rápida, prática e de baixo custo para identificar desnutrição e indicar prognóstico clínico, avaliando a qualidade da membrana celular e indicando a distribuição de fluidos corporal (BOSY-WESTPHAL et al., 2006; LUKASKI; KYLE; KONDRUP, 2017).

O ângulo de fase (AF) derivado da bioimpedância é um indicador não invasivo, barato e confiável, realizado à beira do leito para avaliação nutricional baseada nas propriedades de condutividade dos tecidos corporais, capaz de identificar estados de desnutrição (BELARMINO et al., 2016; CANCELLO et al., 2022).

Pesquisas atuais tem se concentrado no ângulo de fase como um indicador da saúde celular, particularmente refletindo a integridade da membrana e função celulares (AKAMATSU et al., 2022; FU et al., 2022). Valores mais altos refletem maior celularidade, integridade da membrana celular e melhor função celular (YAMADA et al., 2022), além de se relacionar com a massa celular corporal (KUMAR et al., 2012; PRIMO et al., 2022).

O AF descreve mudanças na relação entre massa celular corporal e massa livre de gordura (DI VINCENZO et al., 2021a), expressando alterações na quantidade, bem como na qualidade dos tecidos. Desta forma, reflete a permeabilidade da membrana celular e o estado de hidratação dos tecidos (BOSY-WESTPHAL et al., 2006).

Seu resultado reflete não apenas a massa celular corporal (MCC), mas também é um dos melhores indicadores da função da membrana celular, que se relaciona à proporção entre

água extracelular (AEC) e água intracelular (AIC), podendo ser afetado pelo estado nutricional e de hidratação (DE LUIS et al., 2010). Mudanças no seu valor resultam de variações na condutividade elétrica do corpo. Estas alterações podem decorrer de modificações na composição corporal, variações na integridade, função ou composição da membrana celular ou alterações no interstício (DE LUIS et al., 2010).

O AF é influenciado por vários fatores, como idade, sexo (mulheres tem AF menores que homens), raça e composição corporal (gordura corporal, massa muscular, gordura visceral, massa celular corporal, água corporal total, etc.) (SIDDQUI et al., 2016). É uma medida resultante da razão entre dois parâmetros obtidos através da bioimpedância bioelétrica: reatância e resistência (DA SILVA1 et al., 2022, BARREA et al., 2022), como demonstrado na fórmula:

$$AF^{\circ} = \left[\arctan \left(\frac{Xc}{R} \right) \times \left(\frac{180^{\circ}}{\pi} \right) \right]$$

Já foi evidenciado seu importante papel como marcador prognóstico na prática clínica, permitindo a identificação e acompanhamento de pacientes com risco de comprometimento do estado nutricional (MARRA et al., 2018; SIDDQUI et al., 2016).

Diversos estudos realizados validaram seu papel como indicador prognóstico. Avaliação realizada em pacientes com tuberculose evidenciou que o AF foi inferior ($5,09 \pm 1,11^{\circ}$ e $7,2 \pm 1,27^{\circ}$) nos pacientes com tuberculose em comparação com indivíduos controle. O AF foi um marcador acurado de subnutrição, comparável ao *Subjective Global Assessment Scale* (SGA) (SATISH KUMAR; ASWINI DUTT, 2014).

Em uma amostra de população com tumores sólidos, foi evidenciado que marcadores de doença mais grave (neoplasias com estadiamento clínico avançado - III e IV e tumores indiferenciados) se correlacionaram com valores mais baixos de AF, sugerindo alta relevância clínica dos resultados (ALMEIDA et al., 2013).

Em 642 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca eletiva, o AF foi obtido antes da abordagem cirúrgica, e foi avaliada a mortalidade por todas as causas em 3 a 5 anos. Modelo de regressão de COX que analisou todos os percentis de AF revelou que o preditor mais potente de mortalidade foi ângulo de fase menor que o percentil 25 do intervalo de referência. O resultado persistiu mesmo após ajuste. Desta forma, o AF pode ser utilizado para estimativa de sobrevida em longo prazo em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (RINGAITIENE et al., 2015).

Em uma amostra de 210 idosos com câncer gástrico submetidos a gastrectomia, valores baixos de AF se associaram a maior risco de complicações no pós-operatório,

representando um fator de risco independente. Os autores sugerem a quantificação do AF no pré-operatório para estimar o risco de complicações (YU et al., 2019).

Em uma amostra de 134 pacientes com cirrose hepática acompanhados por uma média de 2,1 anos, o diagnóstico de desnutrição estabelecido com AF foi independentemente associado à mortalidade. Nesta população, o AF pode ser uma ferramenta segura, prática e barata para estimar o risco de mortalidade associado à desnutrição (BELARMINO et al., 2016).

Diversos estudos investigaram a associação entre o AF e desfechos clínicos em portadores de doença renal crônica terminal em regime de hemodiálise. Em uma amostra dessa população de 141 indivíduos, foi realizada comparação do AF com densitometria óssea por *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA). Os resultados demonstraram que o AF foi preditor de osteoporose, de forma que valores baixos se associaram a um maior risco de osteoporose (LEE et al., 2019).

Um estudo com 78 pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise comparou o AF com um *Clinical Frailty Scale*, uma ferramenta validada para diagnóstico de síndrome de fragilidade. Um $AF < 5,3^\circ$ foi capaz de prever o risco de fragilidade com sensibilidade de 85% e especificidade 84%, demonstrando ser uma ferramenta de rastreamento de baixo custo que possibilita a identificação precoce da síndrome de fragilidade nesta população (GÓMEZ RUIZ et al., 2022).

Também houve relação significativa entre o AF e mortalidade em um estudo longitudinal com 142 pacientes dependentes de hemodiálise. Após acompanhamento por uma média de 29 meses e ajuste para idade, sexo e comorbidade, ângulos de fase $< 4,5^\circ$ se associaram a maior risco de mortalidade e ocorrência de infecções (SHIN et al., 2017).

Revisão sistemática por Di Vincenzo et al. (2021) incluiu 13 estudos com um total de 7668 pacientes. Os dados obtidos demonstraram que os valores de AF eram menores em indivíduos com sarcopenia, assim como a prevalência de sarcopenia foi maior para AF baixos. Os pontos de corte variaram entre $4,05^\circ$ a $5,05^\circ$ (DI VINCENZO et al., 2021b).

Também foi demonstrada sua validade como marcador da qualidade muscular em um estudo que comparou o AF com um índice de qualidade muscular, obtido pela razão entre a força de preensão palmar e a massa muscular nos membros superiores (AKAMATSU et al., 2022).

Kilic et al. (2017) demonstraram que o AF se associou de forma independente com sarcopenia. Análise por *receiver operating characteristic* (ROC) revelou que $AF \leq 4,55^\circ$ foi o ponto de corte ideal para detecção de sarcopenia (KILIC et al., 2017). Em adição, em pesquisa com 188 idosos, os resultados sugeriram que o AF pode ser um fator de risco independente para síndrome de fragilidade nesta população (DENIZ et al., 2017).

Gentol et al. (2018) compararam os resultados de AF obtidos a partir de diferentes aparelhos de bioimpedância. Foram analisadas 1878 bioimpedâncias realizadas em indivíduos com idade maior ou igual a 65 anos. Valores elevados de AF medidos pelos diferentes dispositivos foram associados a um menor risco de mortalidade, sugerindo uniformidade nos resultados obtidos pelos diferentes dispositivos. A associação entre AF e mortalidade persistiu mesmo após ajuste para idade, IMC e comorbidades (GENTON et al., 2018).

A relação entre o AF e hábitos de atividade física foi investigada em 115 indivíduos entre 32 e 69 anos de idade. Após avaliação com acelerômetro triaxial e entrevistas estruturadas, os participantes foram categorizados de acordo com o padrão de exercício físico em: ausência de hábito de exercício, hábito de exercício de resistência ou hábito de exercício aeróbico.

A atividade física moderada a vigorosa medida objetivamente e a contagem de passos correlacionaram-se significativamente com o AF, independentemente da idade, sexo, altura, porcentagem de gordura corporal, massa celular corporal e força muscular das pernas. As pessoas que se exercitaram regularmente tiveram valores significativamente mais altos de AF que aqueles no grupo sem exercício. Não houve diferença entre os grupos praticantes de exercício resistido ou aeróbico (YAMADA et al., 2022).

Tem sido sugerido que a força muscular também se associa ao AF, com valores mais elevados em atletas em comparação com indivíduos com sarcopenia (DI VINCENZO et al., 2021a).

Ângulo de Fase e Obesidade

Até o momento, um número relativamente baixo de estudos avaliou o AF em pacientes com obesidade, uma condição sabidamente associada a alterações na estrutura muscular. Em revisão sistemática por Di Vincenzo et al. (2021) que incluiu vinte e um estudos (11 transversais e 10 longitudinais), poucos encontraram associação entre valores baixos de AF e obesidade, em comparação com controles. Apenas um artigo avaliou minuciosamente o AF em diferentes faixas etárias, mostrando uma diminuição do AF após a quarta década de vida em ambos os sexos. Quatro em cinco estudos relataram valores médios consistentemente maiores em homens do que em mulheres.

Em dois estudos, indivíduos com obesidade grau III apresentaram AF mais baixos quando comparados com grau I-II. Os participantes com AF enquadrados nos percentis inferiores apresentavam IMC mais elevado. Em adição, foi demonstrada forte correlação inversa entre o AF e a quantidade de massa gorda. Estudos longitudinais mostraram que o AF diminuiu acentuadamente após diferentes cirurgias bariátricas e aumentou ligeiramente após programas de treinamento (DI VINCENZO et al., 2021a).

A partir de um banco de dados de 214.732 alemães, os valores de AF foram estratificados de acordo com idade, sexo e IMC, de forma a investigar possíveis fatores determinantes do AF. Os indivíduos foram estratificados baseados nos valores de IMC (expresso em kg/m^2) em 7 grupos: baixo peso $< 18,5$; peso adequado $\geq 18,5$ e < 25 ; sobrepeso ≥ 25 e < 30 ; obesidade grau I ≥ 30 e < 35 ; obesidade grau II ≥ 35 e < 40 ; obesidade grau III ≥ 40 e < 50 e um sétimo grupo com IMC $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ (BOSY-WESTPHAL et al., 2006).

Sexo e idade foram os principais determinantes do AF, com homens e jovens exibindo valores mais elevados em comparação com mulheres e idosos. A influência do IMC no AF variou de acordo com a faixa de IMC em questão. Em cada grupo de sexo e faixa etária, o AF apresentou uma tendência de crescimento à medida que o IMC aumentava, até um IMC de aproximadamente 30 kg/m^2 .

O aumento do AF associado ao incremento do IMC pode ser atribuído, provavelmente, ao aumento da celularidade, sejam elas adiposas ou musculares, uma vez que a reatância está relacionada à quantidade de membranas celulares. No entanto, tal correspondência não foi mantida em indivíduos com obesidade grau III. Nos grupos com IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, ocorreu uma inversão dessa relação, em que o aumento do IMC se correlacionou com valores de AF mais baixos (BOSY-WESTPHAL et al., 2006).

No entanto, a explicação para essa inversão ainda não é bem estabelecida. É possível que esteja associada a mudanças no estado de hidratação ou sobrecarga volêmica. Outro potencial contribuinte é um prejuízo na funcionalidade das membranas celulares, o que pode ter contribuído para a tendência a AF mais baixo na obesidade grau III (BOSY-WESTPHAL et al., 2006).

É possível que a secreção crescente de citocinas inflamatórias a partir do tecido adiposo hipertrófico e hiperplásico possa contribuir para um certo grau de comprometimento da funcionalidade das membranas celulares. Consistente com essa hipótese, em uma população com alta prevalência de obesidade e síndrome metabólica, indivíduos com AF menor que o percentil 10 da população de referência apresentaram níveis mais elevados de PCR (BOSY-WESTPHAL et al., 2006).

Um estudo retrospectivo recentemente publicado por Di Vincenzo et al. (2023) comparou o AF de 983 indivíduos com obesidade (34,8% do sexo masculino), sem outras comorbidades, e 894 controles com IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$ (46,2% do sexo masculino). A partir o IMC, os participantes foram categorizados em 4 grupos: IMC $20\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ ($n = 894$; incluindo indivíduos com peso normal e sobrepeso); IMC $30\text{-}40 \text{ kg/m}^2$ ($n = 586$); IMC $40\text{-}50 \text{ kg/m}^2$ ($n = 371$); IMC $> 50 \text{ kg/m}^2$ ($n = 91$). Não houve diferença estatística significativa em ambos os sexos até um IMC de aproximadamente 50 kg/m^2 . A partir desse valor, houve uma tendência a AF

menores. No entanto, devido ao pequeno número de participantes com IMC > 50 kg/m² (4,84%), não foi possível atingir representatividade estatística (DI VINCENZO et al., 2023a).

Já foi evidenciado que indivíduos com obesidade que apresentam redução da massa muscular, uma condição conhecida como obesidade sarcopênica, estão ainda sob maior risco de transtornos metabólicos e maior prevalência de doença cardiovascular, maior mortalidade e redução da atividade física. De forma que a avaliação da massa muscular nestes indivíduos pode fornecer importantes informações prognósticas (PRIMO et al., 2022).

Já foi demonstrado que o AF pode ser útil na avaliação do status muscular nesta população. Primo et al., 2022 demonstraram que o AF apresentou excelente correlação com parâmetros de ultrassonografia muscular do quadríceps reto femoral em 50 mulheres com obesidade. O AF se correlacionou positivamente com a área muscular, circunferência muscular e intensidade do sinal na ultrassonografia. Análise adicional mostrou correlação positiva com os níveis de proteína e albumina séricas, escore de qualidade de vida e performance física (PRIMO et al., 2022).

Um estudo realizado em 178 portadores de DHGNA confirmada por biópsia demonstrou que o AF dos participantes com obesidade grau III foi menor ($6,81 \pm 1,44^\circ$) do que os não obesos ($7,66 \pm 1,83^\circ$), tendo o AF contribuído para uma maior precisão do diagnóstico nutricional (MAMBRILLA et al., 2017).

Ângulo de Fase e Inflamação

A inflamação crônica está relacionada à produção de espécies reativas de oxigênio, que induzem resposta inflamatória e lesão celular. Desta forma, um ambiente inflamatório e oxidativo está associado a danos celulares constantes. Estes insultos podem causar alterações em diferentes estruturas e organelas celulares (por exemplo, membranas, mitocôndrias e núcleo) pela oxidação de vários componentes, o que pode levar à apoptose celular. Consequentemente, este processo pode afetar a estrutura e integridade celulares, bem como alterar a distribuição de água entre os compartimentos, acarretando comprometimento funcional (DA SILVA1 et al., 2022a).

Por esta razão, a inflamação é considerada um importante fator etiológico associado ao câncer, DM2, doença cardiovascular, doenças neurodegenerativas, envelhecimento e sarcopenia. Por se correlacionar com a integridade e saúde celulares, o AF pode refletir indiretamente o grau de inflamação (DA SILVA1 et al., 2022a), representando um indicador da saúde celular em estados inflamatórios crônicos (BARREA et al., 2019).

Durante o estado inflamatório, a reatância (Xc) diminui em resposta à menor capacitância das membranas celulares danificadas, e isso ocorre simultaneamente à redução

na resistência (R) devido ao aumento da razão AEC/AIC (medido em 50 kHz). Como o AF representa a razão entre X_c/R e os valores da primeira medida diminuem mais do que os da segunda, a inflamação causa uma diminuição do ângulo de fase (DA SILVA et al., 2022a).

Tem sido demonstrado através de alguns estudos que o AF se correlaciona de forma inversamente proporcional à PCR, tendo sido sugerido seu potencial como um preditor do estado inflamatório (BARREA et al., 2022).

Em um banco de dados de 214.732 adultos de nacionalidade alemã, foi evidenciado uma forte correlação inversa entre níveis de PCR e AF, independente da idade. Os indivíduos com AF inferior ao percentil 10 da população saudável tiveram níveis de PCR significativamente maiores ($5,61 \pm 10,88$ mg/L vs $2,74 \pm 5,29$ mg/L; $p < 0,05$). Foi também evidenciado forte correlação inversa entre a pressão arterial sistólica (PAS) e o AF ($p < 0,0001$). Desta forma, o AF foi um marcador sensível para detectar alterações nos marcadores inflamatórios (BELARMINO et al., 2016).

De Luis et al. (2010) avaliaram 228 adultos do sexo feminino com obesidade, buscando associações entre o AF e peso, pressão arterial (PA), glicemia basal, PCR, insulina, colesterol total (CT), LDL-colesterol (LDL-c), HDL-colesterol (HDL-c), triglicerídeos (TAG) sanguíneos e adipocitocinas (leptina, adiponectina, resistina, IL-6 e TNF- α). Os valores de AF foram agrupados em tercís. Foi realizada comparação entre os grupos com os menores e os maiores valores de AF. Os dados obtidos indicaram que a massa gorda foi maior no grupo com os menores valores de AF ($43,6 \pm 12,6$ vs $40,9 \pm 15$ kg; $p < 0,05$).

A mesma associação foi observada com relação aos níveis de HOMA ($2,4 \pm 1,6$ vs $1,46 \pm 1,6$; $p < 0,05$), insulina ($14,4 \pm 8,5$ vs $11,3 \pm 9,4$ mUI/L; $p < 0,05$), glicemia ($102,1 \pm 20$ vs $90 \pm 19,5$ mg/dl; $p < 0,05$), leptina sérica ($167,3 \pm 98$ vs $104,5 \pm 80$ ng/ml; $p < 0,05$) e IL-6 ($3,84 \pm 5,7$ vs $1,8 \pm 2,9$ pg/ml; $p < 0,05$), com os piores resultados associados aos menores valores de AF. Os autores propõem que um tercil baixo de AF possa representar um novo indicador de risco cardiovascular (DE LUIS et al., 2010).

Barrea et al. (2021) examinaram a associação entre os níveis de AF e PCR em 1.855 indivíduos (680 homens e 1.175 mulheres), com idades entre 18 e 59 anos, estratificados de acordo com o sexo, com IMC variando de 19,5 a 69,4 kg/m², sendo 27,9% dos participantes com obesidade grau III. Após ajuste para idade, atividade física, IMC, circunferência abdominal e adesão a dieta do mediterrâneo, o AF se associou de forma inversa aos níveis de PCR em ambos os sexos ($p < 0,001$).

Na análise ROC, AF $\leq 5,5^\circ$ em homens e $\leq 5,4^\circ$ em mulheres corresponderam aos pontos de corte capazes de prever níveis elevados de PCR ultrasensível. Esses resultados sugerem que o AF pode representar um preditor válido dos níveis de PCR em ambos os sexos,

independentemente do peso corporal e da adesão à dieta do mediterrâneo. O estudo sustenta que o AF pode representar um indicador confiável de inflamação, com a vantagem de ser de fácil obtenção, podendo evitar a coleta de amostras de sangue e ensaios bioquímicos caros (BARREA et al., 2021).

Barrea et al. (2020) conduziram estudo com 16 indivíduos com Síndrome de Prader-Willi. Após ajuste para gênero, IMC e circunferência abdominal, houve uma associação entre AF e PCR ultrasensível. Análise ROC determinou que o ponto de corte de AF para o qual se associavam os maiores valores de PCR foi para $AF \leq 4,8^\circ$ (BARREA et al., 2020).

Os dados disponíveis evidenciam que valores de AF mais baixos estão correlacionados com níveis elevados de PCR, TNF- α , IL-6 e interleucina 10 (IL-10). Embora menos estudos tenham avaliado a relação entre AF e marcadores de estresse oxidativo, os dados disponíveis também sugerem que o AF pode ser uma potencial ferramenta para triagem de estresse oxidativo (DA SILVA1 et al., 2022).

Em suma, a AF parece ser um marcador inflamatório promissor. Como tal, pode ser uma ferramenta útil para avaliação de desfechos clínicos e para avaliar a eficácia anti-inflamatória de intervenções. Embora poucos estudos tenham explorado o papel de diferentes intervenções na AF e no estado inflamatório, os resultados são promissores. No entanto, esses achados devem ser interpretados considerando a variabilidade técnica da medida do AF, levando em conta as especificidades dos aparelhos e técnicas utilizados (DA SILVA1 et al., 2022b).

PLANTAS MEDICINAIS

A utilização de plantas com finalidade medicinal é documentada desde a antiguidade. À despeito dos avanços na farmacocímica, as plantas medicinais (PM) ainda são base de diversos medicamentos atualmente em uso comercial ou em fase de desenvolvimento, de forma que vários compostos isolados de plantas são atualmente utilizados para o tratamento de diversas doenças (YADAV et al., 2017).

Seguindo as diretrizes das Conferências Nacionais de Saúde (CNS) e OMS, diversos documentos foram publicados pelos órgãos reguladores no Brasil de forma a estimular o desenvolvimento de pesquisa com PM e fitoterápicos.

A “Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS” (BRASIL, 2006), diretriz publicada pelo MS, define fitoterapia como "terapia caracterizada pelo uso de PM em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal". Desde a Declaração de Alma-Ata, em 1978, a OMS tem estimulado o estudo e utilização de PM devido a sua importância epidemiológica, já que

80% da população mundial as utiliza. No entanto, apenas 8% das espécies nativas foram avaliadas quanto a presença de compostos bioativos ou atividades medicinais (CARMONA; PEREIRA, 2022a). O Brasil, com a maior biodiversidade vegetal do mundo, apresenta grande potencial e responsabilidade neste cenário, pois além da riqueza vegetal, possui capacidade tecnológica para avaliar e validar cientificamente este conhecimento.

Esta diretriz ratifica o acesso aos usuários do SUS às PM e fitoterápicos, bem como reforça a importância da formação e educação permanente dos profissionais de saúde. Estimula o “incentivo à pesquisa e desenvolvimento de PM e fitoterápicos” através de linhas de financiamento dos Ministérios, OMS, Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e órgãos de fomento. Sugere o desenvolvimento de estudos em fitoterapia junto às universidades, incentivando o desenvolvimento de pesquisa clínica. Propõe priorizar as necessidades epidemiológicas da população e garantir recursos para apoio e desenvolvimento de centros de pesquisa (BRASIL, 2006).

A Resolução RDC nº 48 (2004) da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) traz algumas definições relevantes. O termo “droga vegetal” refere-se a uma PM ou suas partes, após processo de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada. Fitoterápico é um medicamento obtido exclusivamente a partir de matérias-primas ativas vegetais. Sua eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos. No entanto, não é considerado fitoterápico aquele que inclua na sua composição substâncias ativas isoladas, mesmo que de origem vegetal, nem as associações destas com extratos (RDC 48 de 16 de março de 2004/ Anvisa) (BRASIL, 2006).

A Política Distrital de Práticas Integrativas em Saúde (PDPIS) incentiva a pesquisa voltada às Práticas Integrativas em Saúde (PIS) - da qual o estudo das PM e fitoterapia faz parte, como estratégia de aprimoramento da atenção e da produção do conhecimento no SUS, estimulando a realização, financiamento e publicação de pesquisas neste campo (SES-DF, 2014).

A Estratégia de Cooperação do País 2022–2027, produzida através de colaboração entre OPAS, OMS e o governo brasileiro culminou na definição de prioridades estratégicas na saúde. Uma delas é “Impulsionar a pesquisa, a inovação e a geração de conhecimentos científicos e tecnológicos em saúde, incluindo aqueles voltados à pesquisa, ao desenvolvimento e à produção de medicamentos, fitoterápicos e produtos tradicionais em saúde...” (OPAS; OMS, 2022), com um plano de desenvolvimento voltado a ampliar o uso das PM e fitoterápicos no SUS, fortalecendo a pesquisa e tecnologia na saúde nacional e reduzindo a dependência externa.

“INSTRUÇÕES OPERACIONAIS PARA A CONDUÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS COM FITOTERÁPICOS”

Publicado pela OMS (WHO, 2005) e posteriormente traduzido para língua portuguesa e publicado pelo MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008), esta diretriz teve a intenção de fomentar a realização de ensaios clínicos com fitoterápicos e PM. Justificado não só pelo uso ubíquo, mas também pela relação risco-benefício que em geral é favorável, as plantas medicinais apresentam um potencial e atraente recurso terapêutico. Devido às diversas particularidades das PM e fitoterápicos, as exigências necessárias para a realização de ensaios clínicos com drogas químicas devem ser adaptadas no caso de estudos com fitoterápicos. Seu objetivo é discorrer sobre os critérios que devem ser adotados para a condução de ensaios clínicos com PM, de forma a submeter o conhecimento etnomedicinal ao crivo científico, demonstrando seus reais benefícios e riscos. Os elementos mais relevantes abordados nesta diretriz estão resumidos a seguir:

O *Chemistry-Manufacturing-Control* (CMC) engloba as diretrizes relacionadas a qualidade no desenvolvimento, produção e controle de medicamentos. Corresponde a uma exigência para fármacos quimicamente definidos, ou seja, os medicamentos que passam por processos de síntese e/ou purificação de um ingrediente ativo. No entanto, estas recomendações não se aplicam às PM e devem ser adaptadas para os fitoterápicos, já que, ao contrário de fármacos químicos, as PM são produzidas a partir de matéria vegetal e, em geral, têm sido utilizados pela humanidade muito antes do desenvolvimento tecnológico para síntese química de medicamentos. Para o embasamento do *uso tradicional* de uma PM em protocolos clínicos, é importante que a composição química, forma de fabricação e controle de qualidade do produto sejam equivalentes à formulação tradicional.

A necessidade de purificação para isolamento ou identificação dos componentes de medicamentos quimicamente definidos não se aplica aos fitoterápicos, que são compostos por diversos constituintes – o que é compreendido como uma vantagem terapêutica, pois os diversos compostos podem atuar entre si de forma sinérgica. Para os fitoterápicos, a definição dos ingredientes farmacologicamente ativos pode ser alcançada pela análise de um ou mais compostos responsáveis pelas atividades biológicas, ou que se apresentem em maior concentração ou ainda, pelo perfil cromatográfico total.

Ensaios clínicos com um fármaco químico convencional devem ser precedidos por estudos pré-clínicos sobre eficácia, toxicidade e farmacocinética. No entanto, segundo a OMS e o MS, estes preceitos devem ser adaptados para os estudos com fitoterápicos. A eficácia e segurança do fitoterápico são avaliadas através de extensa revisão literária reunindo as informações de todas as evidências de eficácia e toxicidades do fitoterápico. As fontes podem

ser: periódicos médicos e científicos, farmacopeias ou artigos sobre medicamentos tradicionais. Deve ser levado em consideração: a semelhança entre as preparações novas e antigas no que se refere às características do produto e sua utilização clínica; a dose e tempo de exposição propostos; e a frequência e gravidade de qualquer toxicidade conhecida. Desta forma, novos estudos pré-clínicos sobre eficácia e/ou segurança são necessários apenas se houverem lacunas de informação ou insuficiência nos dados já documentados.

O regime de dose utilizado para os estudos clínicos pode ser deduzido a partir da documentação do seu uso tradicional, dispensando estudos pré-clínicos de farmacocinética. Desta forma, ensaios clínicos que se proponham a utilizar um fitoterápico em condições semelhantes às já documentadas, e sem que haja evidências de toxicidade ou problemas de segurança conhecidos, podem dispensar a realização de novos estudos pré-clínicos.

“Os estudos de Fase I que utilizam voluntários saudáveis são geralmente desnecessários para plantas medicinais e fitoterápicos de uso tradicional. O uso humano prévio envolvendo regime tradicional de doses geralmente proporciona uma razoável confiança em que tais regimes possam ser administrados com segurança a um pequeno número de participantes cuidadosamente monitorados nos experimentos de Fase II.” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008, p. 12).

Por serem derivados de plantas, devem ser submetidos a avaliação cuidadosa de contaminantes e adulterantes, e produzidos segundo as Boas Práticas de Fabricação (MS, 2013).

De forma a operacionalizar estes estudos, normas detalhadas publicadas pela ANVISA, como a Instrução Normativa nº 5, de 31 de março de 2010 (ANVISA, 2010) e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014 (ANVISA, 2014), foram publicadas e estão em vigor.

FARMÁCIA DA NATUREZA

Apesar do grande avanço na busca de evidências científicas sobre a atividade das PM na saúde, ainda é necessário avanço metodológico e expansão das pesquisas clínicas. Com este intuito, a OPAS em parceria com a OMS e o MS publicaram em 2022 o Laboratório De Inovação em Saúde: Práticas Integrativas e Complementares em Saúde – PICS (OPAS; MS, 2022), que traz o trabalho da Farmácia da Natureza (atividade autorizada pela ANVISA - AFE #1309807201) como uma prática já consolidada no SUS.

Fundada em 1995 e sediada na Casa Espírita Terra de Ismael, é responsável pelo cultivo de mais de 400 espécies medicinais, das quais 150 são utilizadas para produção de fitoterápicos, documentados no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira

(ANVISA, 2021), nos Formulários da Farmácia da Natureza (PEREIRA et al., 2020a), e Formulário de Preparação Extemporânea da Farmácia da Natureza (PEREIRA et al., 2020b).

A Farmácia da Natureza é constituída de 4 unidades responsáveis pela produção de fitoterápicos e drogas vegetais, além do controle de qualidade físico-químico, microbiológico e fotoquímico, seguindo as recomendações dos manuais da Farmacopeia Brasileira e da ANVISA. Possui um Sistema de Garantia da Qualidade (SGQ), documentado e monitorado, que incorpora as boas práticas descritas na Resolução - RDC nº 18 (ANVISA, 2013).

Atua em conjunto com a Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) e a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) no ensino e pesquisa, com inúmeras publicações de estudos pré-clínicos e clínicos com plantas medicinais (CARMONA; PEREIRA, 2022a). Tem convênio com o SUS, fornecendo fitoterápicos ao município de Jardinópolis. Conta com um ambulatório de fitoterápicos, com mais de 23.000 consultas gratuitas à população documentadas desde 2004 (OPAS; MS, 2022).

Estudo publicado por Carmona et. al. (2022) realizou análise retrospectiva dos prontuários de atendimento médico entre setembro de 2013 e dezembro de 2019, que resultou em levantamento de 9361 atendimentos médicos e 47.418 prescrições de fitoterápicos. Neste período, 297 diferentes medicamentos foram produzidos. Dentre os 10 mais produzidos encontra-se a *Eclipta prostrata* (L.) L. (*Asteraceae*), que neste período foi prescrita 1450 vezes, para as indicações de doenças hepáticas, como DHGNA, alergias, alopecia e picadas de inseto (CARMONA; PEREIRA, 2022a).

Os convênios estabelecidos com o Ministério da Saúde, o Ministério Público de Ribeirão Preto e instituições internacionais como o *Instituto Max Planck for Chemical Ecology* e a *Fundação Bernard van Leer* reconhecem a credibilidade do trabalho e contribuem com a sustentabilidade e a continuidade do programa (OPAS; MS, 2022)(CARMONA; PEREIRA, 2022b).

***Eclipta prostrata* (L.) L. (*Asteraceae*)**

A planta

Eclipta prostrata (L.) L. (APÊNDICE A - *Eclipta prostrata*) é uma erva ereta ou prostrada, perene ou de curta duração, pertencente à família *Asteraceae*. Na taxonomia moderna, foi descrita pela primeira vez por Carl von Linné em 1771 em *Mantissa plantarum: altera Generum editionis VI. et Specierum editionis II* (LINNÉ, 1771).

Apresenta sinonímia botânica com *Eclipta alba* (L.) Hassk. e *Eclipta erecta* L. (PEREIRA et al., 2020a). É caracterizada por folhas opostas, simples, de até 7 cm de comprimento,

elípticas a lanceoladas (GERMOSÉN ROBINEAU et al., 2014). Cresce principalmente em locais úmidos, como margens de pântanos, margens de rios ou lagos e bordas de campos de arroz e é facilmente propagada e espalhada por toda a China, Índia, Nepal, Brasil e outras partes do mundo. É amplamente distribuído nas regiões tropicais e subtropicais da Ásia, África e América do Sul (TIMALSINA; DEVKOTA, 2021).

Os produtos obtidos das folhas e flores desta erva medicinal podem ser utilizados de diversas maneiras, tanto topicamente quanto internamente, para aliviar muitas doenças (YADAV et al., 2017).

Uso Etnomedicinal

O efeito terapêutico de uma PM pode ser mediado por uma substância química específica, ou mais de uma. Neste caso, vários constituintes da planta atuam em sinergismo, o que torna uma única erva versátil, apresentando atividade metabólica ampla (RANGINENI; SHARADA; SAXENA, 2007).

Ensaios clínicos com PM ou fitoterápicos devem ser embasados pelo levantamento de dados de todos os seus usos tradicionais documentados na literatura (WHO, 2005). Diversos estudos etnofarmacológicos têm descrito seu uso tradicional em diversos países ao redor do mundo (FENG et al., 2019; KAUR; KAUR; NAGPAL, 2020; KYAW et al., 2021; MUNIR et al., 2022; SHAH et al., 2021; WAGH; JAIN, 2020).

No *Ayurveda*, a medicina tradicional indiana, é conhecida como *Bhringraj* ou *Bhringraja*, e tem sido utilizada há longos períodos (YADAV et al., 2017). O texto mais antigo que descreve as propriedades medicinais da planta é o *Charaka Samhita*, considerado um importante tratado no *Ayurveda*, que data aproximadamente do segundo século antes de Cristo (BHAVANA; SHREEVATHSA, 2014; KAMBLI; KHAIRE; KUSHWAHA, 2022; MUKHARJEE et al., 2021; SRIVASTAVA, 2016).

Diferentes regiões da Índia utilizam a planta para uma variedade de condições. Os efeitos mais comumente conhecidos incluem: anti-hiperglicemiante, anti-inflamatório, antioxidante, hipolipemiante e analgésico (MUKHARJEE et al., 2021).

Além destas, um estudo de revisão etnofarmacológico publicado por Timalsina et al. (2021) relata que a *Eclipta prostrata* é amplamente utilizada em várias regiões da Índia para transtornos cutâneos, hepáticos, gastrointestinais, respiratórios, hipertermia, queda de cabelo, cortes e feridas, diarreia e difteria.

No Nepal, as folhas e brotos são usados na prevenção de complicações infecciosas em feridas. Alguns grupos étnicos em países da América do Sul a usam para tratar picadas de cobra. Grupos étnicos em Bangladesh a utilizam para icterícia (TIMALSINA; DEVKOTA, 2021).

Além disso, também é usada para dispepsia, alopecia, quadros álgicos, alérgicos e inflamatórios, pústulas, queimaduras, constipação, rugas, edema, e outras doenças de pele (RANGINENI; SHARADA; SAXENA, 2007; SINGH et al., 1993; TIMALSINA; DEVKOTA, 2021; YADAV et al., 2017).

Também existe registro etnofarmacológico de sua utilização para diabetes e obesidade (KANG et al., 2022). No Brasil, o *uso tradicional* está associado a condições como alergias, alopecia, picadas de insetos, dentre outras. (CARMONA; PEREIRA, 2022a).

Compostos Bioativos

A *Eclipta prostrata* contém uma ampla gama de fitoconstituintes ativos, que inclui derivados de cumestanos, saponinas triterpenicas, saponinas esteroidais, triterpenos, esteroides, alcaloides esteroides, flavonoides, ácidos fenólicos, derivados de tiofeno e muitos outros compostos. A maioria das análises químicas são relatadas para a planta inteira ou as partes aéreas. A lista detalhada dos compostos (ANEXO A - COMPOSTOS QUÍMICOS BIOATIVOS) e estruturas químicas (ANEXO B - ESTRUTURAS QUÍMICAS), adaptada de TIMALSINA; DEVKOTA, 2021, se encontram em *Anexos*.

Os compostos atuam exercendo diversas atividades farmacológicas, como analgésica, anti-inflamatória, anti-hiperglicêmica, antioxidante e imunomoduladora (MUKHARJEE et al., 2021).

EVIDÊNCIAS PRÉ-CLÍNICAS DAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Devido ao uso tradicional documentado para uma ampla gama de condições clínicas, diversos estudos foram conduzidos *in vitro* e *in vivo* para avaliar suas atividades biológicas.

Atividade Anti-inflamatória

A wedelolactona, o principal cumestano da *Eclipta prostrata*, é reconhecido como um inibidor do complexo de quinases IKB (família IKK), um regulador mestre da via inflamatória do fator nuclear κB (NF- κB) (BHATTACHARYYA; LAW, 2022).

O extrato clorofórmico de *E. prostrata* reduziu a formação de edema em modelo animal em 55,85% na dose de 500 mg/kg, enquanto a droga padrão indometacina teve resultado de 61,30% (KUMAR et al., 2005). O orobol isolado da espécie inibiu a produção de óxido nítrico (NO) e prostaglandina E2 (PGE2). Inibiu a expressão dos genes de óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) e ciclo-oxigenase 2 (COX-2) de maneira dose-dependente em modelo de inflamação utilizando cultura de macrófagos RAW 264.7 (TEWTRAKUL et al., 2011).

Em estudo por Wagner e Fessler (1986), a wedelolactona isolada apresentou atividade inibitória na enzima 5-lipoxigenase, que produz leucotrienos a partir do ácido araquidônico

(ARUNACHALAM et al., 2009). A wedelolactona apresentou ação antagonista sobre o receptor 35 acoplado a proteína G (GPR35) em mastócitos. Este é o mecanismo de ação sugerido para os cromoglicatos utilizados no tratamento da asma (DENG; FANG, 2012). Além disso, o extrato seco padronizado de *E. prostrata* nas doses de 250 mg/kg e 500 mg/kg diminuíram a responsividade brônquica, inflamação pulmonar e a produção da citocina IL-13 em modelo experimental de asma (MOREL et al., 2017).

O efeito do extrato de *E. prostrata* na dermatite atópica e os mecanismos moleculares associados foram elucidados em modelo de camundongos através de análise histológica, ensaio imunoabsorvente ligado a enzima (ELISA), reação quantitativa em cadeia da polimerase em tempo real (rtPCR) e Western blot. Os resultados revelaram que a *E. prostrata* reduziu a progressão dos sintomas da dermatite atópica, diminuindo a espessura da epiderme/derme, reduzindo o infiltrado de células imunes, restaurando a disfunção da barreira cutânea e o desbalanço da resposta imune. Suprimiu a expressão de linfócitos T *helper* Th1, Th2 e Th17. Suprimiu a fosforilação de quinase e ativador da transcrição 1 na pele de camundongos, bem como inibiu a translocação do NF- κ B em queratinócitos HaCaT. Coletivamente, reduziu a atividade alérgica inflamatória na pele por meio da restauração da barreira cutânea e regulação da resposta imunológica (KANG et al., 2022).

Atividades anti-hiperlipemiantes

A *diacilglicerol aciltransferase* (DGAT) é uma enzima chave na etapa final da biossíntese da via do glicerol fosfato. Os triglicerídeos sintetizados em excesso são associados a doenças como DM2, hipertrigliceridemia e obesidade. Os constituintes ativos de poliacetileno do caule de EP foram testados quanto à inibição da enzima DGAT. A curaridina foi usada como controle positivo, que é conhecido como inibidor de DGAT. Um total de 8 isolados apresentaram atividade potente e os valores de IC₅₀ foram de 74,4 ± 1,3 a 101,1 ± 1,1 µM, enquanto o controle positivo foi de 10,4 ± 1,4 µM (TIMALSINA; DEVKOTA, 2021).

Atividade em vias metabólicas associadas a obesidade

Em um estudo conduzido por Le et al. (2021), foram isolados e identificados sete compostos da *Eclipta prostrata*. Foram avaliadas suas atividades inibitórias sobre a proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B), que está envolvida na regulação da sinalização de insulina e pode ser um alvo terapêutico para o tratamento da síndrome metabólica. Dentre estes compostos, o *ecliptal* foi o que apresentou a maior atividade inibitória.

A *Eclipta prostrata* apresentou efeitos inibitórios sobre a PTP1B *in vitro* e em camundongos obesos, melhorando a sensibilidade à insulina e reduzindo a atividade inflamatória. Além disso, os compostos isolados da planta apresentaram propriedades anti-

inflamatórias em células *in vitro*. Esses resultados sugerem que a *E. prostrata* pode ser uma potencial fonte de compostos bioativos com propriedades anti-inflamatórias e efeitos benéficos na obesidade e síndrome metabólica (LE et al., 2021).

Em um estudo utilizando modelo de camundongos com obesidade, observou-se que a wedelolactone reduziu significativamente o ganho de peso corporal, melhorou a sensibilidade à insulina e promoveu o bequeamento do tecido adiposo branco em camundongos obesos. Esse efeito foi mediado pela ativação da via SIRT1/AMPK/PPAR α , que está envolvida no metabolismo energético e na regulação da adipogênese e lipogênese. Além disso, a wedelolactone foi capaz de inibir a enzima nicotinamida N-metiltransferase, que está envolvida na regulação do balanço energético e no desenvolvimento da obesidade. Portanto, a wedelolactone pode ser uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento da obesidade, por meio da promoção do bequeamento do tecido adiposo e da regulação da via SIRT1/AMPK/PPAR α e da nicotinamida N-metiltransferase (YAO et al., 2022).

Bequeamento é um termo usado para descrever um processo fisiológico em que as células do tecido adiposo branco (WAT, do inglês *white adipose tissue*) passam por transformações para se tornarem semelhantes às células do tecido adiposo marrom (BAT, do inglês *brown adipose tissue*). Essas células do tecido adiposo marrom são mais metabolicamente ativas, induzindo lipólise para a produção de calor corporal. O bequeamento do tecido adiposo branco tem sido um foco de pesquisa recente como uma estratégia potencial para o tratamento da obesidade e outras doenças metabólicas (HARMS; SEALE, 2013).

Gupta et al. (2017) investigaram o efeito da fração acetato de etila (FAE) da *E. prostrata* na diferenciação de adipócitos 3T3-L1, células usadas como modelo de estudo da obesidade. Os resultados mostraram que a FAE inibiu a diferenciação de adipócitos em concentrações não citotóxicas. Além disso, a FAE reduziu a expressão de genes relacionados à adipogênese, lipogênese e inflamação. O estudo também demonstrou que a FAE ativou a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), uma proteína envolvida na regulação do metabolismo lipídico e energético. Os resultados sugerem que a FAE pode ter potencial terapêutico para a prevenção e tratamento da obesidade, e que sua atividade está associada à ativação da AMPK e a inibição da adipogênese e da inflamação (GUPTA et al., 2017).

Outro composto isolado da planta, o ecliptal, foi avaliado quanto ao seu potencial terapêutico no tratamento da síndrome metabólica em modelo animal. Os resultados mostraram que o ecliptal melhorou a tolerância à glicose, reduziu a resistência à insulina e diminuiu a hipertensão arterial em ratos com síndrome metabólica. Além disso, o ecliptal diminuiu o tamanho dos adipócitos, reduziu a expressão de genes pró-inflamatórios e

aumentou a expressão de genes que promovem o bequeamento do tecido adiposo branco. Em culturas de células adiposas, o ecliptal reduziu a expressão de genes envolvidos na adipogênese e aumentou a expressão de genes relacionados à oxidação de ácidos graxos e à termogênese. Os resultados sugerem que o ecliptal pode ser uma potencial fonte de compostos bioativos com propriedades anti-obesidade e anti-inflamatórias, capazes de modular a função adipocitária, com benefício na síndrome metabólica (GUPTA et al., 2018).

Atividade Ansiolítica

Ratas *Wistar* parturientes foram tratadas com extrato aquoso de *Eclipta prostrata* (EP) em doses de 100 a 500 mg/kg. Após o período de tratamento, foram submetidas a testes de agressividade, que se correlacionam clinicamente com a ansiedade. No estudo com dose única, as ratas foram alocadas em 5 grupos de 6 animais: (1) grupo placebo; (2) Diazepam® 1 mg/kg; (3) EP 100 mg/kg; (4) EP 200 mg/kg; (5) EP 500 mg/kg. No 4º dia após o parto foi administrado o tratamento estipulado em dose única e, após 30 minutos, realizado o experimento. O estudo de doses múltiplas contou com 8 grupos: (1) grupo placebo; (2) Diazepam 1 mg/kg; (3) EP 100 mg/kg por 15 dias; (4) EP 200 mg/kg por 15 dias; (5) EP 500 mg/kg por 15 dias; (6) EP 100 mg/kg por 30 dias; (7) EP 200 mg/kg por 30 dias; (8) EP 500 mg/kg por 30 dias. O experimento consistia em retirar os filhotes da jaula e introduzir um macho adulto desconhecido por 15 minutos, quando foram quantificados os sinais de agressão das ratas: tempo de latência até o primeiro ataque, número de ataques, duração de cada ataque e duração total dos ataques.

No estudo de dose única os números de ataques e o tempo médio de cada ataque foi de: grupo controle (1) $18,0 \pm 1,02$ e $22,0 \pm 0,48$; (2) Diazepam: $2,0 \pm 0,12^*$ e $10,0 \pm 0,5^{**}$; (3) EP 100 mg/kg $9,8 \pm 0,56^*$ e $16,0 \pm 1,04$; (4) EP 200 mg/kg $8,8 \pm 0,74^*$ e $14,0 \pm 0,92^*$; (5) EP 500 mg/kg $5,2 \pm 0,64^{**}$ e $8,8 \pm 0,56^{**}$; onde (*) representa redução significativa com $p < 0,05$ e (**) representa $p < 0,01$ quando comparado ao controle. No estudo com doses múltiplas, os resultados foram semelhantes (BANJI et al., 2010).

Outro estudo investigou o efeito da *Eclipta prostrata* nas doses de 100 e 200mg/kg na redução de respostas de agressividade. Quarenta ratos albinos *Wistar*, com peso entre 250 - 400g, de ambos os sexos, foram divididos aleatoriamente em 4 grupos de 10 ratos: (1) grupo controle; (2) Diazepam 2,5 mg/kg; (3) EP 100 mg/kg; (4) EP 200mg/kg. Os animais foram pareados em gaiolas e o estresse foi induzido através de 2 testes: choque elétrico nas patas e teste de competição por água. No teste do choque elétrico o número de saltos para os grupos 1, 2, 3 e 4 foram, respectivamente: $8,55 \pm 0,82$; $1,37 \pm 0,29^*$; $4,8 \pm 0,48^*$; $2,3 \pm 0,36^*$. Tanto o grupo tratado com Diazepam como os tratados com EP 100 mg/kg e 200 mg/kg

obtiveram redução significativa ($p < 0,05$) nas respostas de agressividade (LOBO; MANAVALAN, 2008).

ESTUDOS CLÍNICOS COM *ECLIPTA PROSTRATA*

Ação anti-hipertensiva, diurética e hipocolesterolemiantes

Um ensaio clínico randomizado, controlado, de fase II, avaliou o efeito anti-hipertensivo da droga vegetal de *Eclipta prostrata* (DVEP) em 73 participantes da pesquisa do sexo masculino, sedentários, entre 40 e 55 anos de idade, com HAS leve. O critério de definição de HAS leve foi pressão arterial sistólica (PAS) entre 140-159 mmHg e diastólica (PAD) entre 90-99 mmHg. Foram excluídos do estudo os participantes que realizaram mudanças no padrão dietético habitual ou mudanças de estilo de vida (MEV) que sabidamente influenciam no controle pressórico. Dos 73 incluídos, 60 (82%) completaram o tempo total de intervenção de 60 dias. Antes da intervenção, não havia diferenças significativas entre os dois grupos em relação à idade, IMC (IMC médio 26,3 kg/m²), atividade física, hábitos de tabagismo, consumo de álcool, níveis pressóricos e frequência cardíaca.

O grupo intervenção, com 30 participantes, recebeu 2 cápsulas contendo 500 mg de DVEP antes do café da manhã, almoço e jantar, totalizando 3000 mg/dia de DVEP, por 60 dias. O grupo controle recebeu cápsulas contendo placebo. Foram realizadas 5 aferições da pressão arterial, aos 0, 15, 30, 45 e 60 dias. Em adição, foram avaliados: volume urinário, excreção urinária de eletrólitos e lipidograma.

Os efeitos colaterais relatados foram: no grupo intervenção 2 participantes da pesquisa relataram aumento da frequência urinária, e 4 relataram percepção de melhora na visão; no grupo controle 4 participantes relataram náusea ocasional associada à ingestão das cápsulas.

Análise por protocolo mostrou que o grupo tratado com a DVEP apresentou diminuição acentuada e significativa de 19% na PAS, 12% na PAD e 15% na pressão arterial média (PAM), enquanto no grupo controle não houve alteração estatisticamente significativa. Com relação aos níveis dos lipídios séricos, houve redução no colesterol total (CT) de 17%, LDL-c de 24%, triglicerídeos de 14% e fração VLDL 24%. Em adição, houve aumento do volume urinário em 34% ($p < 0,01$), e aumento da excreção urinária de sódio em 24%. Os resultados demonstraram a ação anti-hipertensiva, diurética e hipocolesterolemiantes da DVEP (RANGINENI; SHARADA; SAXENA, 2007).

Ação anti-hiperglicemiante

Sazia et al. (2015) conduziram um ensaio clínico randomizado, controlado, para avaliar o efeito anti-hiperglicêmico da *Eclipta prostrata* (EP) em indivíduos recém diagnosticados

com DM2, sem outras doenças crônicas. Quarenta e oito indivíduos adultos, de ambos os sexos, entre 20 e 60 anos de idade, foram randomizados em 2 grupos na proporção 1:1. O grupo intervenção recebeu 800 mg de extrato de EP em forma de cápsulas, 3 vezes ao dia (2.400 mg/d), via oral, por 3 meses. O grupo controle foi orientado a seguir dieta para diabético e realizar MEV. As glicemias em jejum e pós prandial foram coletadas antes da intervenção e após 30, 60 e 90 dias.

Em ambos os grupos houve redução na glicemia de jejum e pós-prandial em todas as aferições ($p<0,05$) em comparação ao basal. No entanto, em comparação com o controle, o grupo tratado com a EP apresentou resultados estatisticamente superiores, tanto para as glicemias de jejum ($p<0,05$) quanto para as glicemias pós-prandiais ($p<0,01$), em todas as aferições após o início da intervenção (SAZIA et al., 2015b). A tabela a seguir, adaptada do artigo, apresenta a média da redução das glicemias em relação ao basal, representadas em porcentagem.

Glicemia	Grupos	Basal vs. 1 mês Média + DP	Basal vs. 2 meses Média + DP	Basal vs. 3 meses Média + DP
Jejum	<i>Eclipta prostrata</i>	3.2±2.4*	5.6±1.4*	13.9±5.14**
	Dieta e MEV	2.0±1.67*	4.2±2.8*	8.4±7.6*
Pós-prandial	<i>Eclipta prostrata</i>	5.5±1.2*	12.5±6.2**	25.6±7.2**
	Dieta e MEV	3.0±2.0*	6.7±4.3*	8.7±1.5*

Tabela 1: Média percentual da redução da glicemia. Obs: * $p<0,05$; ** $p<0,01$

Este efeito farmacológico é mediado por diversos fitoquímicos. No entanto, os mais relevantes são os cumestanos (wedelolactona e demetilwedelolactona), terpenóides e seus glicosídeos, alcaloides, óleos voláteis, saponinas, taninos e lignina. Possíveis mecanismos para ação anti-hiperglicêmica da EP investigados em estudos prévios são: diminuição da absorção intestinal de glicose pela atividade inibitória da alfa-glicosidase mediada por wedelolactona, demetilwedelolactona e eclalbasaponina VI; atividade secretagoga de insulina mediada por óleo volátil; indução da liberação de insulina mediada por tanino; sensibilização à insulina mediada por saponina, tanino e lignina; e supressão dos níveis séricos de glicose mediado por flavonoides (SAZIA et al., 2015b).

Em outro estudo a *Eclipta prostrata* foi comparada com metformina. No grupo intervenção (EP), 24 participantes da pesquisa receberam 800 mg de extrato de EP em forma de cápsulas por via oral três vezes ao dia (2.400 mg/d), por 3 meses. O grupo controle (Met), com mesmo número de participante, recebeu metformina de liberação prolongada, 500 mg ao dia. Em relação ao basal, a redução percentual na glicemia de jejum foi de: Met 3,3±0,3 vs EP 3,2±2,4% no primeiro mês; Met 5,7±0,6 vs EP 5,6±1,4% no segundo mês; e Met 14,5±1,6

vs EP 13,9±5,14% no terceiro mês, sem diferença estatística entre os grupos. Na glicemia pós-prandial, a metformina teve resultado superior apenas no primeiro mês (Met 12,1±4,4 vs EP 5,5±1,2%). No segundo (Met 17,7±7,3 vs EP 12,5±6,2%) e terceiro meses (Met 27,4±6,2 vs EP 25,6±7,2%), não houve diferença estatística (SAZIA et al., 2015a). A tabela a seguir, adaptada do artigo, traz a comparação da redução percentual entre os 2 grupos, em relação ao basal:

Glicemia	Grupos	Basal vs. 1 mês Média + DP	Basal vs. 2 meses Média + DP	Basal vs. 3 meses Média + DP
Jejum	<i>Eclipta prostrata</i>	3.2±2.4*	5.6±1.4*	13.9±5.14**
	Metformina	3,3±0,3*	5,7±0,6	14,5±1,6
Pós-prandial	<i>Eclipta prostrata</i>	5.5±1.2*	12.5±6.2**	25.6±7.2**
	Metformina	12,1±4,4	17,7±7,3	27,4±6,2

Tabela 2: Média percentual da redução da glicemia. Obs: *p<0,05; **p<0,01

Hasan et al. (2013) avaliaram o efeito da *Eclipta prostrata* nos níveis séricos de glicose em jejum e pós-prandial, bem como no perfil lipídico, em participantes da pesquisa recém-diagnosticados com DM2. Setenta e dois participantes foram divididos em 3 grupos, e a intervenção durou 3 meses. Um grupo recebeu extrato etanólico de *E. prostrata* na dose de 800 mg por via oral após as refeições, três vezes ao dia; outro grupo recebeu metformina 500 mg por via oral, uma vez ao dia; e um terceiro grupo recebeu apenas orientação sobre dieta e mudanças no estilo de vida para diabéticos, durante três meses.

No grupo tratado com EP, houve redução significativa na glicemia em jejum no primeiro mês (3,2±2,4%, p < 0,05), no segundo mês (5,6±1,4%, p < 0,05) e no terceiro mês (13,9±5,14%, p < 0,01). Na glicemia pós-prandial, houve redução significativa no primeiro mês (5,5±1,2%, p < 0,05), no segundo mês (12,5±6,2%, p < 0,01) e no terceiro mês (25,6±7,2%, p < 0,01). Houve redução significativa, em relação aos valores iniciais, no colesterol total (10,6±5,8%, p < 0,05), triglicerídeos (12,6±0,9%, p < 0,05), LDL-c (11,0±1,0%, p < 0,05), VLDL-c (15,7±3,7%, p < 0,01) e aumento significativo no HDL-c (6,4±3,63%, p < 0,05). Houve diferença significativa na redução da glicemia de jejum e pós-prandial, bem como no perfil lipídico, entre o grupo tratado com *E. prostrata* e o grupo que recebeu apenas orientação sobre dieta e mudanças no estilo de vida para diabéticos, com resultado comparável ao grupo que recebeu metformina (HASAN et al., 2013).

Contraindicações, Interações Medicamentosas e Toxicidade

A *Eclipta prostrata* não é recomendada para gestantes ou lactentes (PEREIRA et al., 2020a), já que não há dados que documentem sua segurança nesta população (GERMOSÉN-

ROBINEAU, 2005). É também contraindicada nas diarreias crônicas (PEREIRA et al., 2020a). Não há relatos na literatura de interações medicamentosas (PEREIRA et al., 2020a).

Yadav et al. (2017) avaliaram a toxicidade da *E. prostrata* em ratos CF saudáveis de ambos os sexos, segundo o *Common Toxicity Criteria - National Cancer Institute* (NCI). Cinco grupos contendo 5 animais cada foram tratados com extrato alcoólico de EP na dose de 500, 1000, 1500 e 2000 mg/kg, administrada por gavagem, além de um grupo controle que recebeu apenas o veículo. Os animais foram observados para ocorrência de sintomas de toxicidade e foi acompanhado peso, ingestão de água e ração, além de análise bioquímica e avaliação dos órgãos após a eutanásia.

A administração de EP até 2000 mg/kg de peso corporal não produziu qualquer sinal de toxicidade em ambos os sexos. O peso corporal não apresentou diferença significativa entre os grupos controle e tratado em ambos os sexos. Não houve alteração nos marcadores de hepatotoxicidade alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FALC) e bilirrubina, bem como na ureia e creatinina, marcadores de nefrotoxicidade. A análise desses parâmetros demonstrou que a EP não resultou em efeitos adversos na função hepática e renal. Os resultados não indicaram diferenças significativas entre os grupos controle e tratado. A análise macroscópica dos principais órgãos vitais foi realizada e não foi observada diferença significativa na cor, textura e tamanho entre os grupos tratados e controle (YADAV et al., 2017).

Singh et al. (1993) realizaram estudo controlado que avaliou a toxicidade da EP em camundongos *Swiss* albinos (20-30g) com extrato alcoólico de EP administrados por gavagem em doses crescentes de 125 a 2000 mg/kg para grupos diferentes de 10 camundongos testados para cada dose. Após 72 horas, nenhuma das doses utilizadas resultou em qualquer alteração aparente de força muscular, ataxia ou alterações comportamentais. Ademais, a dose máxima testada de 2000 mg/kg não resultou em letalidade, seja por via oral ou intraperitoneal (SINGH et al., 1993).

Banji et al. (2010) realizaram avaliação de toxicidade associada a EP, com administração de 2.000 mg/kg de extrato aquoso de EP por 14 dias à 10 ratas albinas *Wistar* fêmeas, tendo sido acompanhado mudanças de comportamento, locomoção, padrão respiratório, tremores, marcha, reflexo, cuidado materno, lacrimejamento e mortalidade. Não foi observado sinais de toxicidade ou mortalidade ao longo dos 14 dias (BANJI et al., 2010).

A partir dos estudos de toxicidade realizados é possível determinar a dose inicial máxima recomendada para utilização em ensaios clínicos em humanos. Toma-se como ponto de partida a dose máxima utilizada nos modelos animais (expressa em mg/kg) que não demonstrou sinais de toxicidade. A seguir, deve-se dividi-la por um fator correspondente a

espécie animal utilizada. Para os modelos realizados em camundongos, a dose equivalente em humanos seria de 270 mg/kg, que para um adulto de 60 kg equivale a 16.200 mg. Para os estudos realizados em ratos, a dose equivalente em humanos seria de 322 mg/kg, ou 19.320 mg para um adulto de 60 kg (FDA, 2005).

2. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que:

- (1) tem sido demonstrado que o ângulo de fase é um marcador sensível para detecção de inflamação crônica de baixo grau;
- (2) a obesidade está associada a inflamação crônica de baixo grau;
- (3) tem sido proposto que a inflamação é o mecanismo central que liga a obesidade às suas complicações metabólicas e cardiovasculares;
- (4) a *Eclipta prostrata* apresenta atividade anti-inflamatória documentada, com potencial benefício na história natural da obesidade e suas complicações;
- (5) não há nenhum estudo que tenha avaliado o impacto da *Eclipta prostrata* no ângulo de fase em indivíduos com obesidade grau I;
- (6) a equipe de pesquisa apresenta experiência no uso da *Eclipta prostrata* desde 1995;
- (7) existe incentivo da OMS e do MS para pesquisa clínica utilizando fitoterápicos;
- (8) existe documentação na literatura da segurança do uso em humanos da *Eclipta prostrata*, sem registro de toxicidade nas doses de uso tradicional;
- (9) todos os participantes da pesquisa serão submetidos ao tratamento convencional para obesidade com intervenção nutricional e dieta para perda de peso, de forma que a droga vegetal de *Eclipta prostrata* ou o placebo serão administrados em adição ao tratamento convencional.

Baseado nos princípios éticos de beneficência e não maleficência, conclui-se que a relação risco-benefício é favorável ao desenvolvimento do estudo.

3. HIPÓTESE

Em indivíduos com obesidade grau I submetidos ao tratamento convencional para perda de peso com intervenção nutricional, a administração da droga vegetal de *Eclipta prostrata* (DVEP), na dose de 750 mg por via oral, três vezes ao dia, durante um período de 3 meses, resulta em um aumento estatisticamente significativo do ângulo de fase em comparação com o grupo placebo.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Testar a hipótese de que a droga vegetal de *Eclipta prostrata* (DVEP) leva a um aumento do ângulo de fase derivado da bioimpedância estatisticamente superior ao placebo em indivíduos com obesidade grau I submetidos a tratamento convencional para perda de peso através de intervenção nutricional.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Descrever o perfil epidemiológico dos participantes da pesquisa: idade; sexo; etnia; hábitos de vida (tabagismo, etilismo, atividade física e hábitos alimentares); comorbidades e medicações em uso.
2. Avaliar o impacto da DVEP no ângulo de fase e nos demais parâmetros da bioimpedância.
3. Correlacionar os valores do ângulo de fase e da proteína C reativa antes e após a intervenção.
4. Avaliar o impacto da DVEP em: peso corporal, IMC, circunferência abdominal, pressão arterial sistêmica e resultados dos escores WHOQOL-BREF, DASS21 e ECAP e EVS.
5. Avaliar a segurança da intervenção através de parâmetros clínicos e laboratoriais; monitorizar sinais de toxicidade assintomática, através de acompanhamento de: AST, ALT, gama-glutamyltransferase (GGT), FALC, bilirrubinas totais e frações, amilase, albumina, ureia, creatinina, creatinofosfoquinase (CPK), ácido úrico, amilase, sódio, potássio, cálcio, hemograma e eletrocardiograma.
6. Avaliar o impacto da DVEP nos lipídios séricos (colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos), glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, insulina e HOMA-IR.
7. Avaliar o impacto no gradiente de eointensidade hepatorrenal por ultrassonografia.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e iniciado somente após a aprovação.

O estudo será conduzido de acordo com as Boas Práticas para Pesquisa Clínica (<http://www.ich.org/home.html>) e registrado na plataforma REBEC (ensaiosclinicos.gov.br).

Os dados obtidos através da pesquisa serão inseridos na plataforma digital *Research Electronic Data Capture* (REDCap), hospedado pela Universidade de São Paulo, que armazena os dados em servidor criptografado protegido por *Firewall*, na nuvem USP.

Critérios de inclusão e não-inclusão

Serão incluídos participantes da pesquisa adultos, de ambos os gêneros, entre 18 e 59 anos, portadores de obesidade grau I, acompanhados pela Estratégia de Saúde de Família (ESF) da cidade de Jardinópolis.

Não serão incluídos participantes da pesquisa com obesidade grau II ou grau III. Os motivos para restrição à inclusão apenas de grau I são:

- (a) Esta representa a classificação de maior prevalência, de forma que para um primeiro estudo, no contexto de saúde pública, é mais relevante o estudo desta população;
- (b) Manter a uniformidade da amostra, já que comparações entre participantes da pesquisa com diferentes subclassificações de obesidade poderia levar a resultados enviesados, por representarem diferentes espectros de gravidade da doença.

Não serão incluídos participantes da pesquisa portadores de comorbidades caracterizadas por inflamação crônica de baixo grau, à exceção das comorbidades associadas ou secundárias à obesidade e a síndrome metabólica. O motivo é que tais condições influenciariam em parâmetros inflamatórios que serão utilizados para medir o efeito da intervenção, enviesando os resultados.

Desta forma, não serão incluídos participantes com:

- (a) Doenças autoimunes: Condições como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, psoríase, *diabetes mellitus* tipo 1 (exceção se faz a tireoidite de Hashimoto crônica compensada);
- (b) doença inflamatória intestinal: por exemplo, doença de Crohn, retocolite ulcerativa;
- (c) Doenças neurodegenerativas: como Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson;
- (d) Doença renal crônica com taxa de filtração glomerular < 60 mg/dl;

- (e) Pneumopatias crônicas como doença pulmonar obstrutiva crônica;
- (f) Neoplasias;
- (g) Doenças associadas a imunodepressão, como: infecção pelo HIV, transplante de órgãos, quimioterapia, imunodeficiência primária;
- (h) Outras, como doença periodontal crônica;
- (i) Histórico de uso crônico de corticoide, imunossupressor ou anti-inflamatório não esteroide (AINEs).

Devido a interferências nos parâmetros aferidos pela bioimpedância corporal, o que poderia levar a resultados enviesados, não serão incluídos os que convivam com as seguintes condições: insuficiência cardíaca estágio clínico C ou D; trombose venosa profunda; amputação prévia de membros; edema periférico identificado a partir do exame físico; participantes com paquidermia, linfedema crônico ou lesões de pele que acometam o local de posicionamento dos eletrodos (KYLE et al., 2004). Pelo mesmo motivo, não serão incluídos participantes de pesquisa que nos três meses anteriores ao recrutamento tenham iniciado ou passado por modificação de doses de diuréticos.

Apesar de estudos terem sugerido que bioimpedância não causa interferências no funcionamento de dispositivos cardíacos implantáveis (CHABIN et al., 2019), por motivo de segurança não serão incluídos participantes de pesquisa que façam uso destes dispositivos, como marca-passo ou cardioversor desfibrilador implantável.

Como descrito previamente em *Contraindicações, Interações Medicamentosas e Toxicidade*, não serão incluídos participantes com quadros diarreicos crônicos.

Por motivos éticos, não serão incluídos participantes que apresentem restrição da liberdade ou do esclarecimento necessário para o adequado consentimento à participação do estudo.

Critérios de exclusão

Participantes da pesquisa que desejem retirar o consentimento; ocorrência de eventos adversos diretamente envolvidos com a pesquisa ou não associado a ela, à critério do comitê de monitoramento externo; mulheres que se tornem gestantes ou desejem engravidar no período do estudo; eventos não previstos, sob deliberação do comitê de monitoramento externo.

Seleção e Recrutamento

O estudo será desenvolvido em colaboração com a Secretaria de Saúde da cidade de Jardinópolis – SP. Uma lista dos potenciais participantes da pesquisa será confeccionada a

partir do banco de dados da Secretaria de Saúde. Através da utilização de um sistema de filtros, serão aplicados os critérios de inclusão e não-inclusão, gerando uma lista dos potenciais participantes da pesquisa elegíveis. A partir desta lista, será realizado o convite à participação da pesquisa. O recrutamento contará com auxílio das agentes de saúde das Estratégias de Saúde da Família (ESF), que farão o primeiro contato com os potenciais participantes da pesquisa, e explicarão sobre o estudo, conforme treinamento que receberão da equipe de pesquisa.

Para os que demonstrarem interesse em participar, será realizado contato telefônico pela equipe de pesquisa, de forma a dar maior detalhamento sobre o estudo, seus objetivos, métodos, riscos, desconfortos e potenciais benefícios, em linguagem simples e acessível. Para os que demonstrarem interesse em participar, será conferido se o participante potencial preenche os critérios de inclusão e não-inclusão. Após as explicações e esclarecimentos de dúvidas e questionamentos, e persistindo o interesse na participação, será enviado ao participante potencial o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Será orientado a lê-lo com calma e atenção, e a entrar em contato com a equipe de pesquisa se houverem outras dúvidas. O TCLE poderá ser encaminhado ao participante da pesquisa para seu esclarecimento através de *WhatsApp*, e-mail, ou da sua Unidade de Saúde.

O consentimento será obtido apenas após o participante da pesquisa estar suficientemente esclarecido de todos os possíveis benefícios, riscos e procedimentos que serão realizados e fornecidas todas as informações pertinentes à pesquisa.

Caso o potencial participante opte por fazer parte do estudo, o TCLE será devidamente preenchido, no momento mais oportuno para o participante. Todas as páginas serão rubricadas e o documento será assinado em duas vias, tanto pelo participante da pesquisa quanto pelo pesquisador. Essa prática está em conformidade com as diretrizes estabelecidas na Resolução CNS 466/2012.

Uma das vias será entregue ao participante da pesquisa. A via impressa será armazenada em um arquivo protegido por chave no centro de pesquisa, ao qual só a equipe de pesquisa tem acesso. Para maior segurança no armazenamento dos dados, uma via digitalizada será salva no REDCap.

Inclusão de participantes da pesquisa do sexo feminino

Não há evidências suficientes para afirmar que a *Eclipta prostrata* é segura para gestantes e lactentes (GERMOSÉN-ROBINEAU, 2005; PEREIRA et al., 2020a). Portanto, a exclusão de participantes do sexo feminino que possam estar gestantes é uma questão ética importante que será tratada com o máximo cuidado.

Desta forma, durante o processo de esclarecimento, os potenciais participantes da pesquisa do sexo feminino receberão informações claras e compreensíveis sobre os objetivos, procedimentos e riscos envolvidos, no que tange a possibilidade de gestação, garantindo sua autonomia.

Serão esclarecidas de forma sensível que não é possível a inclusão de mulheres gestantes. Por este motivo, para avaliar a possibilidade de inclusão, será necessário perguntar algumas informações que podem causar desconforto, com o objetivo de avaliar o risco de gestação. Elas terão autonomia para decidir por responder ou não as perguntas.

Se optarem por responder, serão realizadas perguntas direcionadas à estratificação do risco de gravidez. Com base nessas informações, as mulheres serão categorizadas em dois grupos: aquelas com alto risco de gravidez e aquelas com baixo risco de gravidez.

As mulheres estratificadas como sendo de alto risco de gravidez serão informadas sobre a necessidade de realização de teste de gravidez. O exame adotado será a gonadotrofina coriônica humana beta (β -HCG) sérica. No entanto, a confidencialidade e autonomia das participantes da pesquisa serão sempre respeitadas.

Mulheres consideradas como de baixo risco de gravidez poderão ser incluídas no estudo sem a necessidade de teste de β -HCG. A realização deste teste dependerá de decisão compartilhada entre o pesquisador e a participante.

Os critérios utilizados para estratificar as mulheres em idade fértil como sendo de alto risco de gravidez serão:

- Mulheres que não usam contraceptivos eficazes, que incluem: uso exclusivo de método de barreira ou métodos comportamentais, como temperatura corporal, percepção da ovulação pelo corrimento e calendário menstrual.
- Mulheres que usam contraceptivos de forma inconsistente ou incorreta;
- Mulheres que tiveram relações sexuais sem proteção;
- Mulheres que estão em tratamento para infertilidade;
- Mulheres no período pós-parto;

Serão consideradas como baixo risco de gravidez:

- Mulheres que usam contraceptivos eficazes de forma consistente e correta. São considerados métodos eficazes: contraceptivos hormonais como pílulas, adesivos, injetáveis, anéis, implantes subdérmicos e dispositivos intrauterinos (DIU) hormonais; DIU não hormonal (cobre ou prata);
- Mulheres que não tiveram relações sexuais nos últimos 6 meses ou mais;
- Mulheres submetidas a esterilização cirúrgica, como ligadura tubária ou vasectomia do parceiro;

- Mulheres que estão em menopausa;
- Mulheres que apresentam diagnóstico de infertilidade ou que tenham sido submetidas a ooforectomia bilateral ou histerectomia.

Nas situações em que a gravidez não for naturalmente possível, como no caso de mulheres histerectomizadas, submetidas previamente a ooforectomia bilateral, mulheres no período pós-menopausa, mulheres submetidas a esterilização cirúrgica, aquelas que mantêm relacionamento homoafetivo ou que não têm qualquer tipo de relacionamento sexual, o uso de método contraceptivo poderá ser dispensado (CONEP, 2015; “RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012”, 2012).

Nas situações em que a participante estiver em idade fértil e sob risco de engravidar, durante a pesquisa serão adotados os seguintes cuidados:

- Monitoramento regular: as participantes serão monitoradas regularmente quanto à possibilidade de gravidez. Serão orientadas sobre a importância de informar imediatamente à equipe de pesquisa caso ocorra alguma mudança em sua condição reprodutiva durante o período de estudo.
- As que já fazem uso de método contraceptivo serão orientadas a manter o uso durante a pesquisa.
- As que não estão em uso de método contraceptivo serão informadas sobre a necessidade de uso de método contraceptivo durante a pesquisa.

Nestes casos, a decisão do melhor método contraceptivo a ser empregado será uma decisão compartilhada entre o médico e a participante da pesquisa. Quando o método contraceptivo escolhido pelo participante da pesquisa implicar gastos (exemplo: contraceptivo oral, preservativo, dispositivo intrauterino etc.), será garantido o fornecimento do método de forma gratuita, pelo tempo que for necessário, com os custos previstos no orçamento da pesquisa (CONEP, 2015; “RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012”, 2012).

Determinação da dose da Droga Vegetal de *Eclipta prostrata* (DVEP)

De acordo com as regulações da ANVISA e MS (ANVISA, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; WHO, 2005), ensaios clínicos devem utilizar a mesma dose e posologia descritas para o uso tradicional.

Na medicina tradicional indiana, conhecida como *Ayurveda*, onde a droga vegetal de *Eclipta prostrata* tem sido utilizada há muito tempo, a dose descrita para o uso tradicional é de 2 a 3 gramas ao dia, de forma fracionada (KAMBLI; KHAIRE; KUSHWAHA, 2022). Os ensaios clínicos já realizados, previamente descritos na *Revisão Bibliográfica*, utilizaram doses dentro

deste intervalo: Rangineni; Sharada; Saxena (2007) utilizaram 3 gramas ao dia e Hasan et al. (2013); Sazia et al. (2015a, 2015b) utilizaram 2,4 gramas ao dia.

Utilizaremos a dose de 750 mg de droga vegetal de *Eclipta prostrata*, 3 vezes ao dia, junto com café da manhã, almoço e jantar, totalizando 2250 mg ao dia. Esta dose se situa próximo ao limite inferior do intervalo descrito para o uso tradicional, e se assemelha as doses utilizadas pelos outros ensaios clínicos previamente citados, que demonstraram bom perfil de segurança e tolerância.

A dose total diária de 2250 mg ao dia corresponde a 13,8% da dose máxima recomendada para ensaios clínicos em humanos, calculada a partir dos estudos de toxicidade realizados em modelos animais (FDA, 2005).

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Trata-se de ensaio clínico de intervenção, fase II, randomizado na razão 1:1, triplo cego, controlado por placebo, com grupos paralelos. Os participantes da pesquisa serão alocados aleatoriamente em 2 grupos: grupo *Eclipta prostrata* e grupo placebo. Independentemente do grupo ao qual o participante será alocado, todos receberão o tratamento convencional para obesidade, que consistirá em intervenção nutricional. Desta forma, nenhum participante ficará sem tratamento.

O grupo *Eclipta prostrata* receberá intervenção nutricional associado a droga vegetal de *Eclipta prostrata*, na dose de 2250 mg ao dia, por 3 meses. O grupo placebo receberá intervenção nutricional associado a cápsulas contendo placebo.

Cálculo do Tamanho Amostral

A partir de um banco de dados de uma população da Alemanha de 214.732 adultos, valores de AF foram estratificados de acordo com idade, sexo e IMC. Nesta população, indivíduos com AF inferior ao percentil 10 apresentaram um nível significativamente mais elevado de proteína C reativa ($5,61 \pm 10,88$ mg/L vs $2,74 \pm 5,29$ mg/L; $p < 0,05$) (BOSY-WESTPHAL et al., 2006).

Os dados abaixo, adaptados do artigo original, fazem referência aos indivíduos com IMC entre 30 e 35 kg/m². Dados semelhantes foram observados em um estudo realizado com população brasileira em 2122 indivíduos, dos quais 478 tinham IMC > 30 kg/m² (MATTIELLO; MUNDSTOCK; ZIEGELMANN, 2022).

Mulheres					
Idade (anos)	n	AFM	DP (±)	P.10	P.5
18-19	582	6,10	0,65	5,35	5,16

20-29	6507	6,18	0,68	5,40	5,19
30-39	11506	6,25	0,67	5,49	5,28
40-49	12495	6,17	0,69	5,37	5,15
50-59	11817	5,90	0,70	5,11	4,88
Médias		6,12º	0,68	5,34º	5,13º
Total	42907				
Homens					
Idade (anos)	n	AFM	DP (±)	P.10	P.5
18-19	115	6,92	0,89	5,87	5,67
20-29	1200	7,02	0,71	6,15	5,87
30-39	2682	6,94	0,72	6,09	5,82
40-49	2809	6,75	0,68	5,90	5,67
50-59	2542	6,43	0,70	5,59	5,32
Médias		6,81º	0,74	5,92º	5,67º
Total	9348				

Tabela 3: Ângulo de fase (°) e desvio padrão classificado por idade e sexo

Independente do sexo, a razão entre o AF médio e o percentil 10 corresponde a 1,15, de forma que a média do AF populacional é 15% maior do que o observado para o percentil 10.

Em valores absolutos, a diferença entre a média populacional e o percentil 10 do AF foi de 0,78° e 0,89° para mulheres e homens, respectivamente, com valor médio de 0,84 grau. Desta forma, um indivíduo que tenha AF igual ao percentil 10 que tenha um incremento desta magnitude passaria a ter um AF considerado normal para aquela faixa etária e sexo.

No entanto, não é esperado que a intervenção proposta com duração de 3 meses seja capaz de ter efeito desta magnitude.

Pela ausência de dados na literatura, consideramos de forma empírica que um aumento correspondente a 1/3 (0,28°) desta diferença média de 0,84° já traria benefício clínico significativo na redução da inflamação.

Partindo desta premissa, o cálculo do tamanho amostral foi feito a partir da comparação entre 2 médias, considerando que: (1) o grupo que receberá DVEP tenha incremento médio de 0,28° no AF; (2) o grupo placebo tenha incremento médio correspondente a 50% (0,14°) do grupo DVEP, devido ao efeito placebo e efeito Hawthorne; (3) o desvio padrão corresponda a média (0,21°) entre os dois grupos.

Assumindo um nível de significância estatística de 0,05 bicaudal e poder do teste de 80%, obtemos tamanho amostral de 37 participantes da pesquisa em cada grupo (SINGER, 2001).

Randomização

A sequência de alocação aleatória será obtida por um convidado não associado à pesquisa com título mínimo de Doutor. Através do site www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists ("Sealed Envelope Ltd. Create a blocked randomisation list.", 2023), será gerada uma lista de randomização com os seguintes parâmetros:

- a. Semente (*Seed*): o número gerado aleatoriamente pelo site será registrado e armazenado pelo colaborador responsável pela randomização, o que garante que a lista obtida seja reprodutível com objetivo de auditoria após o término do protocolo experimental;
- b. Grupos de tratamento (*Treatment groups*): grupo Eclipta, grupo placebo
- c. Tamanhos de blocos (*Block Sizes*): 4, 6
- d. Comprimento da lista (*List length*): 148

Após a inserção destes parâmetros, será gerada uma lista de randomização, em blocos aleatórios de 4 ou 6, com os números dispostos sequencialmente e designados pelo respectivo grupo de tratamento, na razão 1:1.

Será então transferida ao *Microsoft Excel*, e formatada uma lista final contendo duas colunas: a primeira será formada por números ordinais inteiros, iniciando pelo número 1 e assim por diante, com incrementos sequenciais de 1 unidade, até 148. A segunda coluna irá conter o grupo de tratamento designado. O resultado será encaminhado exclusivamente ao colaborador responsável pela rotulação dos frascos.

Os frascos serão envasados com cápsulas contendo a droga vegetal de *Eclipta prostrata* ou placebo. O placebo corresponde a cápsulas contendo ágar, substância inócua, com as mesmas características físicas e indistinguíveis das cápsulas contendo DVEP. Os frascos serão diferenciáveis apenas pelo rótulo, que serão identificados com o número inteiro correspondente a primeira coluna da lista final.

Ao serem incluídos no estudo, os participantes da pesquisa serão designados com números ordinais inteiros, iniciando pelo número 1 e continuando sequencialmente.

Desta forma, o primeiro participante da pesquisa incluído, designado como número 1, receberá o frasco de número 1, e assim por diante. No entanto, nenhum dos envolvidos no processo saberá em qual grupo cada participante da pesquisa foi alocado.

Após o término do protocolo experimental, os dados serão reunidos, sendo então possível determinar para cada um dos números assinalados aos participantes da pesquisa à qual grupo ele pertencia, e possibilitando a auditoria dos dados.

Intervenção

Cada participante da pesquisa passará por 3 avaliações clínicas e nutricionais de forma presencial durante o período da intervenção de 3 meses. As avaliações clínicas serão realizadas pelo pesquisador principal, e as avaliações nutricionais pela pesquisadora colaboradora.

Será fornecido aos participantes da pesquisa o transporte a partir das Unidades Básicas de Saúde correspondentes até o centro de pesquisa, nas datas das avaliações presenciais. Será previsto um horário de partida da van às 13 horas. Ao término das avaliações, também será oferecido o transporte de retorno do centro de pesquisa até à Unidade de Saúde, por volta das 17h30. Após a realização dos procedimentos da pesquisa que necessitam de jejum, receberão um lanche oferecido pelo patrocinador e o transporte de retorno até as Unidades de Saúde.

Todas as avaliações presenciais serão realizadas no centro de pesquisa, sediado nas instalações ambulatoriais da Casa Espírita Terra de Ismael, na cidade de Jardinópolis-SP. O local é equipado com:

- uma sala de espera arejada, com capacidade para acomodar com conforto 6 participantes da pesquisa sentados;
- Três consultórios equipados com pia para lavar as mãos, mesa, computador, maca, cadeiras para o participante da pesquisa e acompanhante;
- Banheiro masculino e feminino de uso exclusivo dos participantes da pesquisa;
- Sala para refeições, com 2 mesas de 8 e 6 lugares e cadeiras.

A tabela abaixo discrimina quais procedimentos serão realizados em cada uma das avaliações presenciais.

Procedimentos	T1	T2	T3
Avaliação dos parâmetros de segurança: clínicos, eletrocardiográficos, laboratoriais, pressão arterial.	X	X	X
Dispensação dos frascos contendo as cápsulas designadas	X	X	
Avaliação da adesão à intervenção		X	X
Avaliação do recordatório alimentar e intervenção nutricional	X	X	X
Aferição dos dados antropométricos, força de preensão palmar e realização da bioimpedância tetrapolar com determinação do ângulo de fase	X		X
Aplicação dos escores WHOQOL-BREF, DASS-21, ECAP e EVS	X		X

Determinação do gradiente de ecointensidade hepatorrenal	X	X
--	---	---

Tabela 4: Procedimentos do protocolo experimental.

Ao chegar, serão direcionados à uma sala de espera, onde permanecerão sentados em cadeira confortável.

Durante cada avaliação presencial, será realizada uma consulta médica com o pesquisador principal, que incluirá uma análise clínica, exame físico e avaliação dos parâmetros de segurança. Nas primeiras e terceiras visitas, será aferido o gradiente de ecogenicidade hepatorrenal através de ultrassonografia à beira do leito. Nas segundas e terceiras visitas, será verificada a adesão à intervenção. O tempo estimado para a primeira avaliação clínica é de cerca de 45 minutos, e de 30 minutos para as consultas subsequentes.

Os exames laboratoriais serão solicitados durante a avaliação clínica. A coleta será realizada por profissional de enfermagem experiente na Unidade de Saúde respectiva.

O participante da pesquisa também passará por avaliação nutricional com a pesquisadora colaboradora para determinação da ingestão alimentar e antropometria, com duração aproximada de 15 a 30 minutos.

Também serão realizados: bioimpedância corporal com determinação do ângulo de fase, aferição de pressão arterial e eletrocardiograma de 12 derivações, com tempo estimado de 15 minutos.

O tempo estimado para a realização dos questionários é de 30 a 45 minutos. O preenchimento será feito preferencialmente sob forma de entrevista. Com objetivo de preservar a privacidade do participante da pesquisa, este procedimento será realizado em consultório privativo, sem a presença de terceiros. Caso o participante tenha preferência por preencher os formulários de forma autônoma, um colaborador da pesquisa poderá orientá-lo ou sanar dúvidas.

De forma a reduzir o tempo necessário para completar os procedimentos da pesquisa, mais de um participante realizará segmentos diferentes do protocolo experimental em um mesmo momento: avaliação clínica, nutricional, e preenchimento dos questionários. Os procedimentos que necessitam de jejum serão realizados com prioridade, para que, em seguida, o participante da pesquisa fique à vontade para se alimentar.

Ao final da primeira avaliação presencial, cada participante da pesquisa receberá um frasco rotulado com um número ordinal inteiro a ele designado, como descrito previamente, contendo as cápsulas em quantidade suficiente para 45 dias. Todos serão orientados a ingerir uma dose três vezes ao dia: a primeira com o café da manhã, a segunda com o almoço e a terceira com o jantar.

Durante a segunda visita ao centro de pesquisa, que ocorrerá na sexta semana da intervenção, cada participante receberá um segundo frasco, rotulado com o número previamente designado, com a quantidade suficiente de cápsulas para completar os 90 dias. À exceção do conteúdo das cápsulas, todas as observações, procedimentos e avaliações realizadas para todos os participantes da pesquisa serão as mesmas.

Os medicamentos de uso habitual do participante da pesquisa não serão interrompidos ou modificados. Exceção se faz a eventual ajuste de doses ou medicamentos necessários ao adequado controle das comorbidades clínicas, seguindo às respectivas diretrizes adotadas pelo SUS. Nestes casos, as modificações serão registradas no REDCap de forma a possibilitar os ajustes adequados durante a análise estatística.

As intervenções propostas pelo estudo não serão utilizadas em substituição ao tratamento recomendado pelas diretrizes do SUS ou das sociedades brasileiras representantes.

Consultas adicionais poderão ser agendadas à critério da equipe de pesquisa ou por solicitação do participante da pesquisa para avaliações de queixas ou efeitos adversos relacionados aos procedimentos da pesquisa.

Em adição as avaliações presenciais, será realizado contato telefônico semanal com os participantes da pesquisa durante a fase de intervenção, como detalhado abaixo em “segurança”.

SEGURANÇA

A metodologia do estudo foi desenvolvida em concordância com as diretrizes da OMS (WHO, 2005) e MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008) para realização de ensaios clínicos com fitoterápicos. Desta forma, serão adotadas todas as medidas de segurança sugeridas por estas diretrizes.

De acordo com a Instrução Normativa nº 5 (ANVISA, 2010) e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26 (ANVISA, 2014), a *Eclipta prostrata* é uma planta medicinal de uso tradicional, com sua segurança em humanos documentada na Farmacopeia Caribenha (GERMOSÉN ROBINEAU et al., 2014; GERMOSÉN-ROBINEAU, 2005), uma referência bibliográfica indicada e aceita pela ANVISA. Desta forma, este órgão considera sua utilização segura em humanos.

Além das evidências que sugerem sua segurança em humanos através da documentação do uso tradicional e dados pré-clínicos e clínicos já citados, a equipe de pesquisa apresenta ampla experiência no uso da DVEP desde 1995.

Será realizado acompanhamento clínico e laboratorial adotando todos os parâmetros de segurança recomendados de forma a averiguar a segurança e tolerância da DVEP. Nas avaliações presenciais, serão solicitados exames laboratoriais para pesquisa de toxicidade assintomática hepática, renal, hematológica e metabólica, através de dosagem de AST, ALT, FALC, bilirrubinas totais e frações, CPK, ureia, creatinina, albumina, ácido úrico, glicose, colesterol total e frações, amilase, sódio, potássio e cálcio e hemograma.

O rastreio de toxicidade cardiovascular será feito através de avaliação clínica e análise do traçado de eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) (Contec Ecg-300®), devidamente calibrado, sob técnica padronizada (SATTAR; CHHABRA, 2023). O traçado será digitalizado e salvo no REDCap. O aparecimento de achados anormais será registrado e reportado ao comitê de monitoramento externo, como detalhado a seguir (SAMESIMA et al., 2022).

Durante o período da intervenção, a equipe de pesquisa fará contato telefônico semanalmente com os participantes da pesquisa. Na ocorrência de sintomas de intolerância ou efeitos colaterais, a avaliação será feita necessariamente pelo pesquisador principal, que poderá intensificar a frequência de contato telefônico ou solicitar ao participante uma avaliação presencial.

Os objetivos dos contatos serão: (1) avaliação de parâmetros de segurança e tolerabilidade; (2) documentação da adesão à intervenção; (3) esclarecimento de dúvidas. A adesão ao tratamento será verificada em todos os contatos e será expressa como a porcentagem da dose prescrita que foi realmente ingerida.

Os participantes terão acesso a endereço, e-mail e número de telefone para contato com o pesquisador principal e com a pesquisadora colaboradora, disponível 24 horas por dia, 7 dias por semana.

Durante as visitas presenciais e os contatos por telefone, os participantes da pesquisa passarão por avaliação sistemática em relação à ocorrência de sintomas adversos relacionados aos sistemas e aparelhos, abrangendo todos os aspectos detalhados na tabela abaixo (*tabela 5*), adaptada de (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). Os contatos realizados e os itens avaliados de forma sistemática serão registrados no REDCap para documentação e acompanhamento adequados.

Sistema	Parâmetros de segurança
Neurológico	ausência de sintomas neurológicos
Pele	evidências clínicas da ausência de reações alérgicas
Musculoesquelético	ausência de artrites ou mialgias, valores normais de CPK
Gastrointestinal	evidência clínica de tolerância
Fígado	valores normais de AST, ALT, FALC e bilirrubina total

Rim	valores normais de ureia ou creatinina
Sistema endócrino e metabolismo	valores normais de albumina ou proteína total, ácido úrico, glicose, colesterol, amilase ou lipase, sódio / potássio e cálcio
Sistema cardiovascular	ECG e pressão sanguínea normais
Sistema hematopoiético	valores normais no hemograma total

Tabela 5: Parâmetros de segurança

Será constituído um comitê de monitoramento externo com três pesquisadores com titulação mínima de Doutor, que receberão relatórios periódicos (ANEXO C - FORMULÁRIO DE REAÇÕES ADVERSAS) sobre o recrutamento e o seguimento dos participantes, com informações detalhadas sobre os parâmetros de segurança ou ocorrência de efeitos colaterais e/ou eventos adversos. Este grupo analisará as notificações e classificará os eventos adversos de acordo com o "*WHO-UMC system for standardised case causality assessment*" (UPPSALA MONITORING CENTRE, 2018), podendo decidir pela exclusão de participantes do estudo ou interrupção do estudo por motivos de segurança.

Em adição, em concordância com a Resolução 466/2012, a equipe de pesquisa: comunicará ao CEP sobre qualquer risco ou dano significativo aos participantes da pesquisa, previstos, ou não, no TCLE; proporcionará assistência imediata, se responsabilizando pela assistência integral aos participantes no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa; garantirá o direito à indenização a qualquer participante da pesquisa que venha a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação.

DETERMINAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE

A bioimpedância corporal será realizada seguindo as condições padronizadas recomendadas pela *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN, 2004). Será necessário abstenção de álcool e atividade física intensa por 24 h antes da avaliação. A temperatura ambiente será controlada entre 23-25°C. Nas mulheres em idade fértil e com ciclos menstruais regulares, o exame será realizado na fase folicular do ciclo menstrual (DI VINCENZO et al., 2023b). Nas mulheres em amenorreia, com ciclos menstruais irregulares ou em uso de contraceptivos hormonais, em que não for possível a determinação clínica da fase do ciclo menstrual, estes dados serão registrados para possibilitar ajustes na análise estatística. Serão ainda registrados a temperatura axilar do participante no momento do exame e os valores dos eletrólitos séricos dosados na mesma semana. Como descrito previamente nos critérios de inclusão, participantes que tenham iniciado uso ou passado por modificações na dose de diuréticos não serão incluídos. Para os que fazem uso crônicos de diuréticos, este dado será anotado e levado em consideração na análise estatística.

Os dados antropométricos inseridos no aparelho antes da realização do exame serão aferidos rigorosamente de forma a reduzir os riscos de erros nos resultados da avaliação.

A bioimpedância será realizada entre as 14 e 15 horas, e será padronizado um tempo de jejum completo de alimentos e líquidos de 4 horas (DE LUIS et al., 2010; MIALICH et al., 2014; STREB et al., 2020; TOSELLI et al., 2020; WASYLUK et al., 2019). Desta forma, a depender do horário previsto para a realização do exame, cada participante da pesquisa será orientado antecipadamente sobre o horário recomendado para iniciarem o jejum. A data e horário do exame serão registrados com precisão, de forma que o exame de controle realizado após 3 meses tenha uma variação máxima aceitável de 15 minutos em relação ao primeiro exame.

Em revisão da literatura, o tempo de jejum para a realização da bioimpedância foi muito variável, entre 2 horas (CAMPA et al., 2022) e 12 horas (DI VINCENZO et al., 2023a; PRIMO et al., 2022; RIBEIRO et al., 2023), e alguns trabalhos não mencionam o tempo de jejum (LANGER et al., 2019; YAMADA et al., 2022). O objetivo do estudo é comparar a variação média do ângulo de fase entre os dois grupos. De forma a atender satisfatoriamente os objetivos, o mais importante é que os dois exames que serão comparados – na primeira e terceira visitas ao centro de pesquisa, sejam realizados de forma padronizada. Desta forma, protocolos que demandam tempos mais prolongados de jejum não se fazem necessários. Como o exame não será realizado de manhã e com os participantes em jejum de 8 a 12 horas, reconhecemos a limitação de que a média dos valores brutos do ângulo de fase pode não representar a média populacional.

Em adição, a randomização dos participantes equilibra a distribuição de fatores confundidores entre os grupos, tanto os conhecidos quanto os desconhecidos, reduzindo a possibilidade de interferência nos resultados do estudo. Isso significa que os fatores que podem interferir nos resultados, mas que não são o foco da intervenção em estudo, serão distribuídos de maneira semelhante entre os grupos.

Dessa forma, a randomização contribui para criar grupos comparáveis, permitindo que qualquer diferença observada nos resultados seja mais atribuível à intervenção estudada do que a fatores pré-existent ou variáveis não controladas.

Será solicitado aos participantes da pesquisa que assumam decúbito dorsal por ao menos 10 min antes do início do procedimento. O exame será realizado em maca com colchão de espuma revestido de tecido não condutor. Os participantes serão orientados a utilizarem roupas leves. Serão removidos todos os objetos metálicos, e o participante não estará em contato com superfícies condutoras. Após a limpeza da superfície da pele com álcool 70%, os participantes serão solicitados a manterem os membros superiores e inferiores discretamente abduzidos. Os membros superiores serão posicionados de maneira a formar

um ângulo de 30° a 45° com o tronco. Se necessário, será adicionado uma toalha para que não haja contato entre os membros e o tronco (KYLE et al., 2004). No caso da presença de pelos nas superfícies onde os eletrodos serão posicionados, será realizado remoção dos pelos utilizando lâmina de barbear descartável.

Para determinação do ângulo de fase, será utilizado o equipamento Medical Body Composition Analyzer - seca® mBCA 525. A bioimpedância será realizada através do método de 8 pontos e com o participante da pesquisa em decúbito dorsal. Serão utilizados eletrodos que atendem aos requisitos do aparelho, com superfície de gel com área de ao menos 4 cm², armazenados em embalagem lacrada e protegidos de exposição a calor, de forma a manter a integridade do gel. Os eletrodos serão alocados no participante e posteriormente conectados ao aparelho através de cabeamento próprio. Como recomendado no manual do fabricante, serão distribuídos 4 eletrodos em cada dimídio, sendo um par no dorso das mãos e um par no dorso dos pés, totalizando 8 eletrodos por participante.

O posicionamento dos eletrodos será realizado de maneira rigorosa e padronizada. Nas mãos, o primeiro eletrodo será posicionado centralmente na parte superior e dorsal do pulso, alinhado com a cabeça da ulna. O segundo eletrodo será disposto 5 cm abaixo, na superfície dorsal da mão. Nos pés, um eletrodo será fixado centralmente na superfície dorsal do tornozelo, entre os maléolos lateral e medial, e o segundo 5 cm abaixo na superfície dorsal do pé (KERR; SLATER; BYRNE, 2017). Para assegurar a máxima precisão dos resultados, uma régua devidamente higienizada será utilizada no posicionamento adequado dos eletrodos.

A impedância será quantificada através de uma corrente de 100 µA nas frequências de 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 e 500 kHz. Será também registrado os demais dados obtidos pela bioimpedância para caracterização epidemiológica e análise estatística: impedância (Z), resistência (R), reatância (Xc), massa gorda (FM), massa livre de gordura (FFM), massa muscular esquelética (SMM), massa muscular apendicular (aSMM), índice de massa muscular esquelética (aSMMI).

Todos os valores brutos obtidos pela análise da bioimpedância serão registrados diretamente no REDCap. Posteriormente, será realizada auditoria dos dados utilizando fórmulas específicas que se adequem ao participante, levando em conta sua idade, sexo e etnia.

Avaliação Antropométrica

O peso será aferido em balança digital de plataforma Balmak® Bk300i1 (Inmetro), com graduação de 0,1 kg e com capacidade máxima de 300 kg. Os participantes serão posicionados no centro da balança, com roupas leves e sem calçados, em posição ereta e com os braços

estendidos ao longo do corpo. A estatura será medida por meio de estadiômetro Balmak® (Inmetro) estando os participantes descalços, em posição ortostática, com os pés juntos, e braços estendidos ao longo do corpo, olhando para a linha do horizonte com a cabeça formando um ângulo de 90° com o restante do corpo, utilizando roupas leves. O índice de massa corporal será calculado dividindo-se o peso atual em kilogramas pela estatura em metros elevada ao quadrado. A circunferência da cintura será aferida no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca, utilizando fita métrica não elástica (FURTADO, 2010).

Será aferida a força de preensão palmar com aparelho JAMAR hidráulico (Sammons Preston Smedley-Type Hand Dynamometer Rolyan, 4, Sammons Court, Bolingbrook, IL, 60440). A aferição será realizada com o participante da pesquisa sentado em uma cadeira sem braços, com os pés apoiados no chão e com o quadril e os joelhos flexionados em 90°. O ombro do membro testado aduzido e em rotação neutra, o cotovelo em flexão de 90°, o antebraço na posição neutra, o punho entre 0 e 30 graus de extensão e entre 0 e 15 graus de adução. A mão do membro não testado em repouso sobre a coxa. Serão aferidas e registradas 3 medidas de cada membro, e a média utilizada para análise estatística.

Os critérios diagnósticos endossados pela *European Association of Enteral and Parenteral Nutrition (ESPEN)* serão utilizados para caracterizar a obesidade sarcopênica e consistem em: índice de massa muscular esquelética (aSMMI) $< 5,5 \text{ kg/m}^2$ em mulheres e $< 7,26 \text{ kg/m}^2$ em homens, associado a força de preensão palmar $< 20 \text{ kg}$ nas mulheres e $< 30 \text{ kg}$ nos homens (CEDERHOLM et al., 2017).

AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR

Será utilizado o método do Recordatório Alimentar de 24 horas, que visa definir e quantificar todos os alimentos e bebidas consumidos pelo indivíduo no período anterior à entrevista. Esse período pode ser de 24 horas ou, mais comumente, do dia anterior (WILLETT, 2012).

Para garantir a precisão dos resultados, é essencial que o registro alimentar seja o mais detalhado possível (SLATER et al., 2010). Para isso, será registrado o horário de cada refeição, o local onde ela foi consumida, os alimentos e bebidas ingeridos, a quantidade, a marca, os ingredientes e o modo de preparo. Essas informações fornecerão um quadro mais completo e preciso da ingestão alimentar do indivíduo (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009).

Para calcular a quantidade de alimentos e nutrientes ingeridos, serão utilizadas as tabelas de composição de alimentos TACO (Tabela Brasileira de Composição de Alimentos) e USDA (*United States Department of Agriculture*).

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

Independentemente do grupo de intervenção ao qual serão alocados, todos os participantes da pesquisa receberão o tratamento convencional para obesidade baseado em intervenção nutricional.

Ao término da primeira avaliação nutricional, os participantes receberão um plano alimentar para perda de peso. De forma a manter a uniformidade da intervenção, será utilizado um dentre 7 planos alimentares pré-estabelecidos de 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400 e 2600 kcal, sendo que 25% do valor energético total será proveniente de proteínas.

A escolha do plano alimentar para cada participante da pesquisa será realizada da seguinte forma: utilizando a fórmula de bolso (ESCOTT-STUMP, 2015) será realizado o cálculo da oferta energética adequada, representada pelo intervalo entre 20 e 22 kcal/kg do peso ajustado. O peso ajustado será calculado utilizando a fórmula a seguir (LZ et al., 2011), considerando o peso atual registrado durante a avaliação e a altura expressa em metros:

$$\text{Peso ajustado (kg)} = [24,99 \times (\text{altura}^2)] + \frac{\{\text{peso atual} - [24,99 \times (\text{altura}^2)]\}}{4}$$

Será escolhido o plano alimentar cujo valor energético mais se aproxima do intervalo individualizado para cada participante da pesquisa, entre 20-22 kcal/kg do peso ajustado. O plano alimentar será impresso, assim como a lista de substituições respectiva, também disponível em arquivo anexo (*Planos Nutricionais*). Em seguida, o participante será orientado sobre o plano alimentar e sobre a importância da adesão para o sucesso na perda de peso. Baseado no recordatório alimentar, serão orientados de forma individualizada sobre os aspectos mais relevantes que necessitam de ajustes, levando em consideração a quantidade e frequência das refeições, equilíbrio de macro e micronutrientes, inclusão de alimentos saudáveis e hidratação adequada.

Em adição, os participantes receberão orientações gerais sobre um padrão alimentar adequado (BENCHIMOL, 2016), que abordará de forma sistemática os itens presentes em uma cartilha que também será oferecida em forma impressa (APÊNDICE B: REEDUCAÇÃO ALIMENTAR).

Na segunda e terceira visitas ao centro de pesquisa, a adesão ao plano alimentar será estimada através do recordatório alimentar, e expressa em porcentagem. Os aspectos do plano alimentar que obtiveram baixa adesão serão reorientados.

Os planos alimentares, listas de substituições e cartilha de orientação utilizados neste estudo correspondem às diretrizes nutricionais adotadas pelo Ambulatório de Obesidade e

Dislipidemia do HCFMRP-USP, desenvolvidas pela equipe de Nutrologia deste serviço. Desta forma, os participantes da pesquisa receberão intervenção nutricional consistente, baseada em evidências e embasada nas práticas recomendadas por este serviço, garantindo a qualidade e a uniformidade das intervenções realizadas.

PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (PA)

A PA será registrada utilizando esfigmomanômetro oscilométrico calibrado e aprovado pelo Inmetro. Será utilizado manguito de tamanho apropriado para a circunferência do braço do participante para não haver superestimação da PAS. Será solicitado ao participante da pesquisa sentar-se confortavelmente em um ambiente silencioso por 5 minutos, antes de iniciar as medições da PA. O procedimento será explicado para o participante da pesquisa, que será orientado a não conversar durante a medição. Possíveis dúvidas serão esclarecidas antes ou depois do procedimento. Será certificado que o participante não está com a bexiga cheia; praticou exercícios físicos há, pelo menos, 60 minutos; ingeriu bebidas alcoólicas, café ou alimentos ou fumou nos 30 minutos anteriores (MARKMAN et al., 2021).

Circunferência	Denominação do manguito	Largura do manguito	Comprimento da bolsa
22-26 cm	Adulto pequeno	10 cm	24 cm
27-34 cm	Adulto	13 cm	30 cm
35-44 cm	Adulto grande	16 cm	38 cm
45-52 cm	Coxa	20 cm	42 cm

Tabela 6: Dimensões do manguito de acordo com a circunferência do membro

O manguito será posicionado ao nível do coração, com a palma da mão voltada para cima e as roupas sem garrotear o braço. As costas e o antebraço estarão apoiados; as pernas, descruzadas; e os pés, apoiados no chão. Na primeira visita, a PA será aferida nos dois braços, e será utilizado como referência o braço com o maior valor. Após a determinação do membro de referência, serão realizadas três aferições de PA, com intervalo de 1 a 2 minutos. Medidas adicionais serão realizadas somente se as duas primeiras leituras diferirem em > 10 mmHg. Será registrado o membro de referência e a média das duas últimas leituras, sem arredondamentos. Nas visitas subsequentes será mantido o membro de referência (MARKMAN et al., 2021)

A PA será aferida aproximadamente no mesmo horário do dia (dentro de 60 minutos), a fim de evitar a influência de variações circadianas na PA, com aproximadamente a mesma

frequência cardíaca e pelo mesmo observador, utilizando os mesmos instrumentos ao longo do estudo. A pressão arterial média (PAM) será calculada e utilizada na análise estatística, uma vez que resume a PAS e a PAD com um único valor (RANGINENI; SHARADA; SAXENA, 2007).

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA (WHOQOL-BREF)

A qualidade de vida será avaliada através do Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida da OMS – WHOQOL-BREF (ANEXO D - WHOQOL-BREF) (FLECK, [s.d.]), na sua versão validada em língua portuguesa. O formulário será aplicado e corrigido de acordo com as recomendações do manual (WHO, 2012). O tempo médio para preenchimento é de aproximadamente 10 minutos na versão autoadministrada e 15 minutos quando respondido em formato de entrevista (HWANG et al., 2003).

A nota atribuída a cada um dos domínios é calculada através da média de todos os itens incluídos em cada domínio e multiplicando o resultado por quatro, de forma a resultar em valor comparável a WHOQOL-100. Em seguida, é utilizado uma fórmula para transformar o resultado em uma escala que varia de 0 a 100 (WHO, 2012).

AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

O nível de atividade física habitual será mensurado através do *Exercise Vital Sign (EVS)*, que avalia o tempo médio dispendido em atividade física multiplicando-se o valor da resposta de 2 perguntas: (1) “Em média, em quantos dias por semana você realiza atividade física moderada a extenuante, como uma caminhada rápida?”, cuja resposta varia de 0 a 7; (2) “Em média, por quantos minutos por dia você realiza atividade física neste nível?” (GOLIGHTLY et al., [s.d.]). Para a segunda pergunta, a resposta é registrada em blocos de 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, ou ≥ 150 minutos (COLEMAN et al., 2012).

ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA (ECAP)

A caracterização da presença e intensidade dos episódios de compulsão alimentar periódica será determinada através da aplicação da Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP), (FREITAS et al., 2001), versão validada em português da *Binge Eating Scale* (GORMALLY et al., 1982).

A ECAP (ANEXO E - ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA) é um questionário autoaplicável capaz de discriminar indivíduos com obesidade de acordo com a gravidade da CAP. (FREITAS et al., 2001). O tempo necessário para responder ao questionário varia entre 12 e 15 minutos. É formada por uma lista de 16 itens e 62 afirmativas, apresentada

como uma escala de Likert. Os indivíduos devem selecionar para cada item, a afirmativa que melhor representa a resposta do indivíduo. Cada afirmativa é correspondida com um valor de 0 a 3 pontos, que varia da menor (“0”) até a maior gravidade (“3”). O resultado do escore é obtido pela soma dos pontos de cada item (FREITAS et al., 2001).

O resultado será avaliado seguindo as recomendações dos autores, e os participantes da pesquisa serão classificados de acordo com o resultado. Os que pontuarem valor ≤ 17 serão considerados sem CAP. Pontuação entre 18 e 26 indica CAP moderada, e ≥ 27 , CAP grave. Os resultados antes e após a intervenção serão comparados para avaliar impacto da DVEP na CAP.

ESCORE DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE, DEPRESSÃO E ESTRESSE (DASS-21)

Será realizado avaliação da prevalência e intensidade de sintomas de ansiedade, depressão e estresse através do escore DASS-21 (ANEXO F - DASS-21) (LOVIBOND, 1995), na sua versão validada em português do Brasil (VIGNOLA, R.C.B. & TUCCI, 2015). O instrumento será aplicado antes e após a intervenção, de forma a analisar o impacto da DVEP nestes desfechos. O tempo estimado para o preenchimento é de 5 a 10 minutos (PARKITNY; MCAULEY, 2010).

O DASS-21 é um instrumento composto por três subescalas, do tipo Likert, respondida pelo próprio participante da pesquisa. Cada subescala é composta por 7 itens, destinados a avaliar os estados emocionais de depressão, ansiedade e estresse. O participante deve indicar o quanto cada enunciado se aplica em sua vida na última semana. Cada afirmação é acompanhada de quatro possibilidades de resposta organizadas de 0 a 3, com gradação de gravidade ou frequência: sendo que o valor “0” corresponde a “não se aplica” e o “3” corresponde a “se aplica na maior parte do tempo”. O escore final é obtido pelo somatório das respostas de cada item (APÓSTOLO; MENDES; AZEREDO, 2006). A estratificação da gravidade será feita segundo LOVIBOND, S.H., LOVIBOND, 2004, como descrito a seguir:

	Z Escore	Percentil	Depressão	Ansiedade	Estresse
Normal	< 0,5	0 – 78	0 – 9	0 – 7	0 – 14
Leve	0,5 – 1,0	78 – 87	10 – 13	8 – 9	15 – 18
Moderado	1,0 – 2,0	87 – 95	14 – 30	10 – 14	19 – 25
Grave	2,0 – 3,0	95 – 98	21 – 27	15 – 19	26 – 33
Muito grave	> 3,0	98 – 100	≥ 28	≥ 20	≥ 34

Tabela 7: Escore DASS-21

EXAMES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais serão realizados em colaboração com a Secretaria de Saúde da cidade de Jardinópolis - SP. Ao longo do estudo, serão realizadas 3 coletas de sangue para avaliação laboratorial de cada participante da pesquisa, por um profissional de enfermagem experiente. A primeira coleta será realizada antes do início da intervenção, fornecendo os valores basais. A segunda avaliação laboratorial será realizada na sexta semana da intervenção e servirá ao propósito de pesquisa de toxicidade assintomática. A terceira avaliação laboratorial será realizada ao final da intervenção. Além da avaliação de toxicidade assintomática, servirá para avaliar o impacto da intervenção.

Os exames a serem realizados, e a respectiva técnica de análise, serão: AST (otimizado U.V), ALT (otimizado U.V), gama-glutamilttransferase (GGT) (cinético 37°C), FALC (metabissulfito de sódio), bilirrubinas totais e frações (Malloy-Evelyn modificado), amilase (Jensen e Wydeveld), albumina (colorimétrico), ureia (reação enzimática de Roch-Ramel), creatinina (cinético-colorimétrico), creatinofosfoquinase (CPK) (cinético), ácido úrico (enzimático), amilase (Jensen e Wydeveld), sódio e potássio (eletrodo íon seletivo), cálcio (colorimétrico), hemograma (automatizado - impedância, laser e citometria), colesterol total (enzimático), LDL (fórmula de Martin e colaboradores), HDL (enzimático), glicemia de jejum (enzimático), hemoglobina glicosilada (cromatografia líquida de alta performance - HPLC), insulina (quimioluminescência), HOMA-IR (Calculada).

Serão coletados 20 ml de sangue venoso periférico de cada participante em jejum de 8 a 10 horas pela manhã, utilizando seringas e agulhas descartáveis. Após a coleta, o sangue total será centrifugado a 3.000 rpm por 15 minutos a 4°C para separar o plasma e o soro, que serão acondicionados em microtubos de polipropileno e armazenados em temperatura adequada para análise. A massa de eritrócitos obtida será lavada três vezes com 5 ml de solução salina a 0,9%, centrifugada a 10.000 rpm por 10 minutos a 4°C e o sobrenadante será descartado. Em seguida, a solução salina será removida e a massa de eritrócitos será transferida para microtubos de polipropileno e armazenada até o momento da análise.

MEDIDA DO CONTRASTE HEPATORRENAL POR ULTRASSONOGRAFIA

Em caráter exploratório, a técnica de histograma por ultrassonografia, que determina a diferença de eointensidade hepatorrenal, será utilizada para avaliação quantitativa de esteatose hepática. Será utilizado o sistema de ultrassonografia Phillips Lumify[®], transdutor curvo banda larga C5-2, com frequência operacional de 5 a 2 MHz e raio de curvatura 50 mm. O exame será realizado pelo pesquisador principal seguindo à técnica descrita por WANG et al., 2013.

A avaliação será realizada após a explicação dos procedimentos para o participante da pesquisa. O exame será realizado em decúbito dorsal ou lateral esquerdo com o braço direito em abdução máxima. O *probe* será posicionado em um espaço intercostal direito de forma a obter imagens estáveis do parênquima hepático e renal direito simultaneamente, em uma área homogênea a menos de 10 cm de profundidade da superfície hepática (WANG et al., 2013).

A ecointensidade expressa como nível de sombra cinza varia de 0 a 64. Quatro a seis medidas de histograma serão realizadas em cada exame. A ecointensidade será determinada pelo valor médio das três aferições mais consistentes. A diferença de ecointensidade hepatorenal será obtida pela diferença entre o valor médio do parênquima hepático e o do parênquima renal direito (WANG et al., 2013).

Os desempenhos diagnósticos dependem da intensidade da esteatose: 0,927 (EH > 30%), 0,890 (EH > 20%), 0,816 (EH > 10%) e 0,760 (EHH > 5%). Serão utilizados os pontos de corte de: diferença hepatorenal (DHR) > 7 para EH > 30% e DHR > 4 para EH > 5% (WANG et al., 2013).

Todas as imagens obtidas serão armazenadas em sistema próprio para posterior auditoria por um radiologista experiente, cego à situação clínica do participante da pesquisa.

DROGA VEGETAL DE *Eclipta prostrata* (DVEP)

O cultivo, coleta, preparo, produção, quantificação dos constituintes e controle de qualidade da DVEP será realizado pela instituição Casa Espírita Terra de Ismael.

A instituição opera com autorização do governo brasileiro, com alvará da ANVISA - AFE # 1309807201. Farmacêutico Responsável: Maria da Glória Holtz Barbosa, CRF-SP 06.788; CNPJ: 01.824.056/0001-23; localização: latitude 21°4'33" sul, longitude 47°44'48" oeste.

As plantas serão coletadas às 9 horas da manhã, e uma exsicata será depositada no Herbário da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP). Após lavadas, as plantas serão secas em estufa de ar circulante a 45 °C por 48 horas. A seguir, serão trituradas em moinho de facas até a granulometria de 40 mesh. O pó resultante é chamado de droga vegetal.

O material será tamisado e encapsulado em cápsulas de gelatina tamanho 00. Cada cápsula apresentará o conteúdo de 375 mg de DVEP, de forma que a dose de 750 mg será atingida pela ingestão de 2 cápsulas. O placebo será constituído de ágar, sendo indistinguível da cápsula de DVEP. Após a pulverização e encapsulamento, a DVEP apresenta estabilidade e validade de 6 meses (PEREIRA et al., 2020a).

O controle de qualidade seguirá os parâmetros recomendados pela Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição (ANVISA, 2019), que inclui: identificação botânica, controle de pestes, controle organoléptico, antimicrobiano e fitoquímico e quantificação dos constituintes.

QUANTIFICAÇÃO DOS CONSTITUINTES DE *Eclipta prostrata*

Será utilizado o marcador botânico *wedelolactone* - CAS nº 524-12-9 (European Pharmacopoeia Reference Standard, Strasbrug, France). O padrão *demethylwedelolactone* (CAS nº 6468-55-9) será isolado para a determinação do teor dos constituintes ativos no extrato.

Para quantificação, uma alíquota de 5 mg do extrato metanólico de *E. prostrata* será solubilizada em 1 mL de metanol grau HPLC J.T. Baker (Avantor, Ecatepec de Morelos, MOR, Mexico) por sonicação em aparelho de ultrassom. A solução será então filtrada em filtro seringa 0,45 µm e injetada em Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência Shimadzu (Kyoto, Japan), acoplado a coluna de fase reversa Luna C18 (250 mm x 10 mm, 5 µ; Phenomenex, Torrance, CA, USA), acoplada a detector de arranjo de diodo Shimadzu SPD-M10A. Como sistema fase móvel será utilizado água + ácido acético 0,1% (A) e metanol (B), de 10 a 70% B (0 até 32 minutos); de 70 a 10% B (32 até 35 minutos); 10%B (35 até 40 minutos) com vazão de 1 mL/min por 40 min com detecção em UV a 350 nm. As análises serão realizadas em triplicata.

A curva padrão dos marcadores *wedelolactone* e *demethylwedelolactone* será preparada nas concentrações de 500, 300, 200, 100, 50 e 10 µg/mL, utilizando como solvente metanol grau HPLC. Através da curva analítica serão determinados o limite de quantificação, limite de detecção, linearidade, precisão e exatidão, seguindo resolução brasileira nº 166 da ANVISA (ANVISA, 2017).

A identificação dos cumestanos presentes nos extratos de *E. prostrata* será realizada por UPLC-MS-MS, utilizando cromatógrafo Waters (Milford, MA, USA) Acquity UPC H-Class equipado com detector de arranjo de diodo e um espectrofotômetro de massa quadrupolo tandem Water Xevo TQ-S. A separação será realizada em coluna C18 (100 x 4,6 mm, tamanho de partícula de 2,7 µm). Será injetada 5 µL de solução do extrato metanólico a 10 mg mL⁻¹, previamente filtrada em filtro seringa 0,45 µm. O sistema de solventes utilizado será uma mistura de acetato de amônio 0,1% (solvente A) e acetonitrila (solvente B), utilizando um fluxo de 0,5 mL min⁻¹ em um gradiente linear de 40% a 90% de B entre 0 e 5 minutos, e de 90% a 40% B entre 5 e 16 min. A fonte de ionização de Z-spray será mantida a 150 °C com voltagem de capilaridade de 3,0 e -2,5 KV nos modos de ionização positiva e negativa, respectivamente. Parâmetros adicionais de operação serão: voltagem cone 30V, fonte offset

60V, dessolvatação com gás nitrogênico a 300 °C com fluxo de gás de 600L h⁻¹, e scan de massa entre 150-600 m/z no modo de full-scan.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com relação as variáveis dependentes, o desfecho primário será o ângulo de fase após a intervenção. Serão desfechos secundários: composição corporal avaliada por bioimpedância e antropometria; proteína C reativa sérica; pressão arterial sistêmica; escores WHOQOL-BREF, DASS-21, ECAP, EVS; recordatório alimentar; segurança e tolerabilidade da DVEP; perfil lipídico, glicemia em jejum, hemoglobina glicosilada, HOMA-IR, gradiente de ecointensidade hepatorrenal.

Serão variáveis independentes (preditores): intervenção recebida (fitoterápico ou placebo); IMC antes da intervenção; sexo; idade; concentração sérica antes da intervenção de glicose, insulina, lipídios, PCR; hábitos de vida como qualidade da dieta, atividade física, tabagismo.

Os dados serão descritos e resumidos em médias, desvios-padrão, medianas, intervalos de confiança, proporções, conforme apropriado. Variáveis contínuas serão comparadas entre os grupos por meio de teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney, conforme a distribuição dos dados. A forma de distribuição das variáveis será analisada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para controle de confundidores, serão ajustados modelos de regressão multivariável.

6. ANÁLISE CRÍTICA DE RISCOS E BENEFÍCIOS

RISCOS E DESCONFORTOS POSSÍVEIS E SUAS RESPECTIVAS MEDIDAS DE CAUTELA

Efeitos colaterais: nos estudos clínicos realizados até o momento com a *Eclipta prostrata*, não foram observados efeitos colaterais graves. Em um dos ensaios clínicos, 2 participantes da pesquisa relataram aumento da frequência urinária. À despeito da ausência de relatos de outros efeitos colaterais, qualquer fitoterápico ou placebo pode causar efeitos adversos. Existe o risco de ocorrência de sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia ou desconforto abdominal. De maneira semelhante, apesar da ausência de relatos na literatura, é possível que em casos raros possa ocorrer reação alérgica à *Eclipta prostrata* ou ao placebo. Como medida de cautela, serão adotados todos os protocolos descritos previamente em *Materiais e métodos*, como o monitoramento clínico e laboratorial para pesquisa de toxicidade assintomática, ligações telefônicas, e auditoria dos eventos adversos pelo comitê de monitoramento.

Os participantes serão orientados a entrar em contato com a equipe de pesquisa imediatamente na ocorrência de qualquer manifestação de reação alérgica. Na ocorrência de qualquer risco ou dano significativo aos participantes da pesquisa, previstos ou não no TCLE, o Comitê de Ética em Pesquisa será comunicado imediatamente, assim como será analisada a necessidade de suspender ou adequar o estudo.

Em adição, na ocorrência de qualquer dano aos participantes da pesquisa resultante da sua participação, será garantida assistência integral, gratuita e pelo tempo que for necessário, assim como o direito à indenização. Por esse motivo, serão realizados esforços para obter recursos financeiros de órgãos de fomento a fim de estabelecer um fundo de seguro para a pesquisa, de forma a assegurar a proteção e segurança dos participantes da pesquisa. O objetivo desse seguro será proporcionar cobertura para possíveis danos ou complicações resultantes da participação no estudo, garantindo a disponibilidade de medidas adequadas de compensação, quando necessário.

Ineficácia: Existe a possibilidade de que tanto o fitoterápico quanto o placebo não demonstrem os efeitos benéficos esperados. Isso implica que a intervenção pode não apresentar eficácia para todos os participantes. No entanto, com base nas evidências científicas disponíveis atualmente e previamente citadas, é esperado que os resultados deste estudo indiquem que a *Eclipta prostrata* possa ser benéfica para indivíduos com obesidade. Além disso, mesmo que o fitoterápico e/ou placebo não demonstrem os efeitos esperados, essas intervenções serão administradas em adição ao tratamento padrão de dieta para perda

de peso. Portanto, independentemente do grupo ao qual o participante for designado, ele não ficará sem tratamento.

Inclusão no grupo placebo: Caso o participante seja alocado no grupo placebo, alguns riscos podem ser considerados: (1) enquanto nos participantes do grupo da *Eclipta prostrata* é esperado observar uma melhora significativa do ângulo de fase, nos participantes do grupo placebo não é esperado observar melhora na mesma intensidade. Isso pode resultar na ausência dos benefícios terapêuticos associados a *Eclipta prostrata* para os participantes do grupo placebo; (2) riscos psicológicos como expectativas de melhora ou frustração por não saber se está recebendo o tratamento ativo.

No entanto, a utilização de um placebo é justificada do ponto de vista ético com base nos seguintes motivos: (1) em estudos clínicos, é fundamental comparar os efeitos de um tratamento ativo com um grupo de controle para determinar se o tratamento em questão é eficaz; (2) o placebo é necessário devido ao elevado risco de efeitos placebo e Hawthorne neste estudo, possibilitando isolar os efeitos específicos do tratamento e permitindo uma avaliação precisa de sua eficácia.

O delineamento metodológico deste estudo teve o objetivo de maximizar os benefícios e minimizar os riscos para os participantes. Embora existam riscos potenciais associados à inclusão no grupo placebo, todos os participantes receberão o tratamento convencional para obesidade, que consiste em orientação dietética para perda de peso. Os procedimentos foram rigorosamente avaliados para assegurar que os benefícios da pesquisa superem os riscos envolvidos. Todos os potenciais participantes da pesquisa receberão informações completas sobre a possibilidade de randomização no grupo placebo e as implicações associadas a esta alocação. Em adição, terão garantidos seus direitos de autonomia e decisão informada.

Após a conclusão do protocolo experimental por 50% dos participantes da pesquisa, será realizada uma análise estatística interina com base no progresso do estudo e nos resultados preliminares. Se essa análise revelar uma evidente superioridade da *Eclipta prostrata*, o projeto poderá ser encerrado antecipadamente e a intervenção disponibilizada gratuitamente a todos os participantes. Por outro lado, caso a pesquisa seja concluída com a participação de todos os indivíduos e os resultados confirmem os benefícios da *Eclipta prostrata*, será garantido a todos os participantes o acesso ao tratamento de forma gratuita e pelo tempo que for necessário.

Cegamento e duplo padrão: Com relação ao risco de acesso aos dados de alocação dos participantes, garantimos que o processo de randomização não será realizado por nenhum pesquisador diretamente envolvido na interação, coleta ou análise de dados dos

participantes. A lista de alocação só será disponibilizada à equipe de pesquisa após o término do período de intervenção e coleta de dados. Como consequência do cegamento, o risco de duplo padrão é minimizado. Será garantido que todos os participantes da pesquisa serão submetidos aos mesmos procedimentos, critérios, padrões e avaliações, garantindo sua segurança, seus direitos, e a imparcialidade e confiabilidade dos resultados.

Interação com outros medicamentos: Não existem relatos de que a *Eclipta prostrata* sofra interação com outros medicamentos. No entanto, existe um risco potencial de que qualquer fitoterápico ou placebo possa interagir com outros medicamentos de uso habitual dos participantes, com possibilidade de resultar em eventos adversos. Desta forma, todos os participantes serão questionados sobre todos os medicamentos, vitaminas, suplementos, fitoterápicos ou chás de uso habitual. Na ocorrência de eventos adversos, os protocolos previamente descritos serão adotados, e ao participante da pesquisa será garantido que a equipe de pesquisa prestará o suporte gratuito, integral, e pelo tempo que for necessário.

Coleta de sangue: a coleta de sangue pode envolver riscos e desconfortos, tais como dor decorrente da punção venosa, possibilidade de sangramento, formação de equimoses, hematomas e, em casos raros, o desenvolvimento de piodermites. Como medida de precaução, a coleta será realizada por profissional de enfermagem habilitado e experiente, e será disponibilizado algodão para comprimir o local de punção. Em caso de infecção ou complicações mais graves, será oferecido, de forma gratuita e integral, o suporte médico adequado.

Utilização indevida de material biológico: existe um risco de que as amostras de sangue sejam utilizadas para novas pesquisas sem o conhecimento do CEP e consentimento do participante. No entanto, para prevenir este risco, garantimos que o material biológico e os dados obtidos na pesquisa serão utilizados exclusivamente para as finalidades previstas neste estudo e que todo o material biológico coletado será devidamente descartado após o processamento dos exames, conforme as regras da ANVISA.

Questionários: diversos riscos potenciais se associam com a aplicação dos questionários. Dentre eles, existe o risco de constrangimento ao responder questões sensíveis, invasão de privacidade, discriminação a partir do conteúdo revelado, cansaço pelo tempo gasto e possibilidade de vazamento de dados de identificação. Para minimizar estes riscos e desconfortos, o participante terá liberdade para responder aos questionários no local que mais lhe agrade, dispondo do tempo que for necessário, em forma de entrevista ou autônoma, com ou sem ajuda da equipe de pesquisa. Em adição, será garantido o direito e a liberdade de não responder a qualquer questão vista como constrangedora. No caso de

preenchimento autônomo, os participantes serão orientados sobre a importância de sua identificação no cabeçalho.

A confidencialidade e a privacidade de todos os dados obtidos serão rigorosamente garantidas, respeitando-se os mais altos padrões éticos e legais. O participante será tratado com respeito e terá sua dignidade preservada em todas as etapas da pesquisa. A equipe de pesquisa estará sensível aos sinais verbais e não verbais de desconforto, prontamente respondendo às necessidades e preocupações do participante.

As particularidades culturais, sociais, morais, religiosas e éticas do participante serão sempre respeitadas, assim como seus hábitos e costumes. Nenhuma informação obtida durante a pesquisa será utilizada para prejudicar o participante, seja em termos de autoestima ou prestígio. Todas as medidas serão tomadas para assegurar que a participação na pesquisa não resulte em consequências negativas para o participante.

Todos os dados serão tratados de forma estritamente confidencial, sendo utilizados apenas para fins de análise e divulgação científica. Os resultados obtidos serão apresentados de forma agregada, sem a identificação individual dos participantes. A confidencialidade dos dados será mantida mesmo após o término da pesquisa, garantindo a proteção da privacidade do participante.

Riscos psicológicos: existe o risco de que a participação na pesquisa possa acarretar estresse emocional ou ansiedade em determinados participantes, devido à natureza do estudo, às expectativas ou às preocupações com os resultados. Com o intuito de evitar ou minimizar tais riscos, a equipe de pesquisa adotará, em todos os momentos, uma comunicação clara, acessível e completa.

Durante o processo de esclarecimento, será garantido que os participantes da pesquisa potenciais tenham uma compreensão realista do estudo, a fim de evitar ou reduzir a ocorrência de estresse e ansiedade. Para garantir que o participante esteja plenamente ciente do que esperar durante o estudo, o TCLE apresentará todas as informações relevantes de forma clara, precisa e compreensível. Será recomendado que o participante dedique o tempo que for necessário para revisar minuciosamente o TCLE e esclarecer todas as dúvidas antes de tomar a decisão informada de participar.

Em adição, durante o recrutamento, esclarecimento, obtenção do consentimento e ao longo de todo o estudo, o participante terá um canal aberto de comunicação com a equipe de pesquisa, permitindo que sejam compartilhadas quaisquer questões, preocupações ou experiências de estresse ou ansiedade relacionadas à sua participação. A equipe de pesquisa estará prontamente disponível para fornecer suporte e orientação, oferecendo um ambiente de confiança e apoio durante todo o processo. Os pesquisadores estarão sempre

comprometidos em priorizar a saúde mental e o conforto dos participantes, assegurando que todas as precauções necessárias sejam tomadas para minimizar os riscos psicológicos durante o estudo.

Risco de coerção para participar da pesquisa: será assegurado que, após o esclarecimento completo sobre a natureza da pesquisa, a participação será estritamente voluntária, garantindo ao participante o pleno direito de exercer sua autonomia de decidir livremente, seja optando por participar ou não. Adicionalmente, será garantido ao participante o direito de retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem sofrer qualquer forma de pressão ou coerção para continuar envolvido no estudo.

Risco de interferência com a rotina: em relação à possibilidade de a pesquisa interferir negativamente na rotina do participante, será assegurado aos participantes que o cronograma da pesquisa foi cuidadosamente elaborado. O TCLE apresentará de maneira clara e transparente o número de visitas, o horário em que serão realizadas e o tempo estimado para as avaliações. As datas dos eventos e procedimentos serão planejadas antecipadamente, levando em consideração o impacto na rotina do participante, sua disponibilidade e conveniência.

Desconforto nas interações: no que diz respeito à possibilidade de o participante experimentar desconforto durante as interações com a equipe de pesquisa, asseguraremos que o ambiente será acolhedor, amigável e receptivo, visando proporcionar conforto durante tais interações. Será disponibilizado um espaço adequado e confortável para as consultas, onde será estabelecido um clima de confiança e respeito. Adicionalmente, antes de cada procedimento da pesquisa, será fornecida uma explicação clara sobre os objetivos e a forma como serão realizados. Serão tomadas todas as medidas possíveis para respeitar a privacidade e confidencialidade do participante.

Conflitos de interesse: Durante a condução de pesquisas clínicas, também existe o risco de conflitos de interesse, comprometendo a imparcialidade ou causando prejuízo aos participantes da pesquisa. Garantimos que não existe qualquer tipo de conflito de interesse financeiro, profissional ou pessoal entre os pesquisadores, os potenciais participantes da pesquisa e os patrocinadores do projeto. Em adição, a pesquisa será submetida a revisão e aprovação de um Comitê de Ética independente. Os pesquisadores envolvidos são independentes e todas as decisões tomadas durante a condução da pesquisa serão baseadas em evidências científicas, seguindo os princípios de justiça e transparência, com o objetivo de proteger os direitos dos participantes e assegurar a integridade dos resultados obtidos.

Erros na coleta de dados: com relação ao potencial risco de erros na coleta ou interpretação dos dados durante a pesquisa, é assegurado que todos os membros da equipe

de pesquisa são habilitados em todos os procedimentos e métodos de coleta de dados propostos no estudo. Todos os potenciais colaboradores serão devidamente treinados nos protocolos específicos e adotarão as medidas adequadas para minimizar a ocorrência de erros, como a utilização de instrumentos calibrados, a adoção de procedimentos padronizados e a supervisão rigorosa durante as etapas de coleta de dados. Além disso, serão implementados mecanismos de auditoria para o controle da qualidade e validade dos dados, como a verificação cruzada por membros independentes da equipe de pesquisa. Essas medidas visam garantir a confiabilidade e a precisão dos dados coletados, contribuindo para a robustez dos resultados obtidos no estudo.

Riscos desconhecidos: Existem possíveis riscos ainda não identificados associados à *Eclipta prostrata* ou ao placebo. A natureza da pesquisa científica implica em constante evolução do conhecimento, o que significa que os riscos e desconfortos potenciais podem não ser totalmente compreendidos no momento. Por este motivo, os participantes da pesquisa serão monitorizados de forma rigorosa e regular, visando minimizar os riscos e desconfortos e garantir sua segurança. Antes da obtenção do consentimento, será fornecida a oportunidade para que cada participante potencial discuta detalhadamente todos esses riscos e desconfortos com a equipe de pesquisa, recebendo todas as informações necessárias para uma tomada de decisão informada.

BENEFÍCIOS POSSÍVEIS:

Benefícios diretos

Os estudos já realizados com a *Eclipta prostrata* indicam que ela apresenta diversos benefícios potenciais para pessoas com obesidade, como sua atividade anti-inflamatória, anti-hipertensiva, hipocolesterolemiantes, antihiperglicemiantes e ansiolítica. Desta forma, tem o potencial de atuar em diversas vias metabólicas associadas às complicações da obesidade e responsáveis pela alta morbimortalidade associada a esta condição de alta prevalência.

Desta forma, os participantes randomizados para o grupo da *Eclipta prostrata* podem usufruir destes benefícios potenciais. No caso de alocação no grupo placebo, e os resultados do estudo confirmarem estes benefícios, será garantido aos participantes acesso gratuito e pelo tempo que for necessário ao tratamento com a *Eclipta prostrata* após o término do estudo.

Durante o estudo, os participantes da pesquisa receberão acompanhamento médico rigoroso e regular. Isso inclui exames de rastreio e avaliações clínicas. Esta atenção médica

mais intensiva possibilita a identificação de potenciais alterações no estado de saúde dos participantes, permitindo um tratamento precoce, se necessário.

Além disso, os participantes serão submetidos a avaliações nutricionais abrangentes, que incluirão a análise dos padrões alimentares individuais. Com base nessas avaliações, será oferecida uma intervenção nutricional personalizada, que consistirá na prescrição de um plano alimentar adequado para auxiliar no processo de perda de peso. Desta forma, todos os participantes da pesquisa, independentemente da alocação, receberão o tratamento convencional para obesidade, visando promover hábitos alimentares saudáveis e perda de peso.

Finalmente, durante as intervenções, os participantes da pesquisa receberão informações sobre a *Eclipta prostrata*, a obesidade e suas complicações, sobre o seu padrão alimentar e hábitos de vida. Essa abordagem visa ampliar a compreensão dos participantes e auxiliá-los na tomada de decisões sobre seu cuidado de saúde.

É relevante destacar que os benefícios específicos decorrentes da participação neste estudo são potenciais e sujeitos a variações individuais.

Benefícios indiretos:

Ao participar deste estudo, o participante contribuirá para o avanço do conhecimento científico relacionado ao potencial terapêutico da *Eclipta prostrata*. Através da participação no estudo, os dados obtidos poderão influenciar de forma positiva para uma compreensão mais aprofundada sobre a eficácia e segurança desse fitoterápico. Essa ampliação do conhecimento tem o potencial de trazer benefícios significativos para a comunidade em geral.

Ao entender melhor os efeitos e propriedades terapêuticas da *Eclipta prostrata*, os resultados dessa pesquisa poderão guiar a utilização mais precisa e adequada desse fitoterápico no futuro. Além disso, não existem dados da atividade da *Eclipta prostrata* em indivíduos com obesidade grau I. A análise dos dados coletados permitirá uma melhor compreensão de sua eficácia nesta população, possibilitando a identificação de possíveis aplicações terapêuticas.

Em suma, ao contribuir para a pesquisa, o participante desempenhará um papel relevante no desenvolvimento do conhecimento científico e na geração de evidências que poderão beneficiar outros indivíduos. No futuro, a publicação dos resultados dessa pesquisa poderá contribuir para tomadas de decisão respaldadas em evidências científicas, promovendo uma abordagem mais informada e eficaz no tratamento de condições relacionadas à *Eclipta prostrata*. Assim, o participante se torna um agente de impacto positivo, contribuindo para o bem-estar e a qualidade de vida de indivíduos no âmbito comunitário.

7. RESULTADOS ESPERADOS

É esperado um aumento estatisticamente superior do ângulo de fase no grupo que recebeu 750 mg de droga vegetal de *Eclipta prostrata*, 3 vezes ao dia, por 3 meses, em comparação com o grupo placebo.

Em adição, espera-se encontrar correlação inversa entre a variação do ângulo de fase e da proteína C reativa sérica.

Em caráter exploratório, espera-se observar que no grupo intervenção, em comparação com o grupo controle ocorra:

- Melhora estatisticamente superior de parâmetros clínicos e laboratoriais associados ao estado inflamatório crônico secundário a obesidade, como redução da glicemia de jejum, pressão arterial, colesterol total, triglicerídeos, LDL-c; além de aumento no HDL-c.
- Melhora estatisticamente superior nos resultados do escore de qualidade de vida (WHOQOL-BREF); escore de ansiedade, depressão e estresse crônico (DASS-21); escore de compulsão alimentar (ECAP) e redução do gradiente de ecointensidade hepatorrenal medido por ultrassonografia.

8. CRONOGRAMA

	01/01/22 a 31/12/22	01/01/23 a 31/07/23	01/08/23 a 31/12/23	01/01/24 a 31/07/24	01/08/24 a 31/12/24	01/01/25 a 31/07/25
Levantamento Bibliográfico	X	X	X	X	X	X
Elaboração do projeto	X	X				
Entrega do projeto ao CEP		X				
Seleção dos participantes, intervenções propostas e coleta de dados			X	X		
Tabulação e análise dos dados				X	X	
Elaboração do manuscrito				X	X	X
Envio para publicação						X

Tabela 8: Cronograma

9. CONTRIBUIÇÃO DOS MEMBROS DA EQUIPE DA PESQUISA

- DOCENTES ORIENTADORES

Professor Dr. Fabio Carmona;

Professora Dra. Vivian Marques Miguel Suen

Idealização do projeto de pesquisa; orientação na autoria e condução do projeto de pesquisa; revisão do texto.

- PESQUISADOR PRINCIPAL: **Gustavo Santos Paiva Laender Moura**

Autoria do projeto de pesquisa, exceto pelo subitem “Avaliação da ingestão alimentar”
Autoria do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

- PESQUISADORA COLABORADORA: **Mariana de Mello Ruy**

Autoria do subitem “Avaliação da ingestão alimentar”
Contribuição de autoria do subitem: “Intervenção Nutricional”

- INSTITUIÇÃO PROPONENTE: **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**

- INSTITUIÇÕES PATROCINADORAS

Farmácia da Natureza, Casa Espírita Terra de Ismael

(CNPJ: 01.824.056/0001-23, ANVISA - AFE # 1309807201)

Farmacêutica responsável: Maria da Glória Holtz Barbosa (CRF-SP 06.788)

Secretaria de Saúde da Cidade de Jardinópolis (SP)

Secretária Municipal de Saúde: Ivanice Maria Cestari Dandaro

- CENTRO DE PESQUISA

Casa Espírita Terra de Ismael, Rodovia Vicinal José Riul, km 2 Jurucê, Jardinópolis – SP
CEP 14680-000, telefone: **(16) 99636-3255**

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. AKAMATSU, Y. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis is a useful indicator of muscle quality. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 13, n. 1, p. 180–189, 2022.
2. ALMEIDA, A. I. et al. Bioelectrical impedance analysis (BIA) and phase angle: How relevant in cancer? **FASEB Journal**, v. 27, 2013.
3. ANVISA. Instrução Normativa Nº 5. 2010.
4. ANVISA. Resolução - RDC Nº18. n. Seção 1, p. 2–2, 2013.
5. ANVISA. **Resolução - RDC Nº26**. [s.l: s.n.].
6. ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA -RDC Nº 166, DE 24 DE JULHODE 2017**. [s.l: s.n.].
7. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, Volume I**. [s.l: s.n.]. v. I
8. ANVISA. **Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira**. [s.l: s.n.].
9. APÓSTOLO, J. L. A.; MENDES, A. C.; AZEREDO, Z. A. Adaptação para a Língua Portuguesa da Depression , Anxiety And Stress Scale (DASS). **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 6, p. 1–9, 2006.
10. ARUNACHALAM, G. et al. Anti-inflammatory activity of methanolic extract of Eclipta prostrata L. (Asteraceae). **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 3, n. 3, p. 097–100, 2009.
11. AUGUSTO, N. A. et al. Incidence of increase and decrease in Body Mass Index in middle-aged men and women: Four-year follow-up. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 27, n. 4, p. 1455–1468, 2022.
12. BANJI, D. et al. **IMPACT OF THE AQUEOUS EXTRACT OF ECLIPTA ALBA ON MATERNAL AGGRESSION IN RATSPak. J. Pharm. Sci.** [s.l: s.n.].
13. BARREA, L. et al. Phase angle: A possible biomarker to quantify inflammation in subjects with obesity and 25(OH)D deficiency. **Nutrients**, v. 11, n. 8, 2019.
14. BARREA, L. et al. Phase angle: Could be an easy tool to detect low-grade systemic inflammation in adults affected by prader–willi syndrome? **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 1–16, 2020.
15. BARREA, L. et al. Phase angle as an easy diagnostic tool of meta-inflammation for the nutritionist. **Nutrients**, v. 13, n. 5, 2021.
16. BARREA, L. et al. Phase angle as an easy diagnostic tool for the nutritionist in the evaluation of inflammatory changes during the active stage of a very low-calorie ketogenic diet. **International Journal of Obesity**, v. 46, n. 9, p. 1591–1597, 2022.
17. BELARMINO, G. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis as an independent predictive marker of mortality in cirrhosis. **HPB**, v. 18, p. e560–e561, 2016.
18. BENCHIMOL, A. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. **VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade**, v. 1, n. 1, p. 7–186, 2016.
19. BHATTACHARYYA, S.; LAW, S. Environmental pollutant N-N'ethylnitrosourea-induced leukemic NLRP3 inflammasome activation and its amelioration by Eclipta prostrata and its active compound wedelolactone. **Environmental Toxicology**, v. 37, n. 2, p. 322–334, 2022.

20. BHAVANA, K.; SHREEVATHSA. Medical geography in Charaka Samhita. **AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda)**, v. 35, n. 4, p. 371–377, 2014.
21. BORTOLINI, G. A.; SILVA, J. R. M. DA. **MANUAL DE ATENÇÃO ÀS PESSOAS COM SOBREPESO E OBESIDADE NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE (APS) DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**. [s.l: s.n.].
22. BOSY-WESTPHAL, A. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 30, n. 4, p. 309–316, 2006.
23. BRASIL. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: uma ação de inclusão**. [s.l: s.n.]. v. 11
24. BRASIL. **MANUAL DE ATENÇÃO ÀS PESSOAS COM SOBREPESO E OBESIDADE NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE (APS) DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE versão preliminar**. p. 1–66, 2021.
25. BRUZAS, M. B. et al. Binge size and loss of control as correlates of eating behavior and psychopathology among individuals with binge eating disorder and higher weight. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 45, n. 4, p. 603–612, 2022.
26. CAMPA, F. et al. The Influence of Menstrual Cycle on Bioimpedance Vector Patterns, Performance, and Flexibility in Elite Soccer Players. **International Journal of Sports Physiology and Performance**, v. 17, n. 1, p. 58–66, 2022.
27. CANAZAS, V. M. A.; FAUSTINO, C. G.; MEDEIROS, F. A. DE. TENDÊNCIA TEMPORAL DA PREVALÊNCIA DE OBESIDADE GRAU I, GRAU II E GRAU III NO BRASIL, 2006-2019. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento.**, v. 14, n. 91, p. 1314–1323, 2020.
28. CANCELLO, R. et al. Phase angle (PhA) in overweight and obesity: evidence of applicability from diagnosis to weight changes in obesity treatment. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, 2022.
29. CARMONA, F.; PEREIRA, A. M. S. Prescription patterns of herbal medicines at a Brazilian Living Pharmacy: The Farmácia da Natureza experience, 2013–2019. **Journal of Herbal Medicine**, v. 36, 2022a.
30. CARMONA, F.; PEREIRA, A. M. S. Prescription patterns of herbal medicines at a Brazilian Living Pharmacy: The Farmácia da Natureza experience, 2013–2019. **Journal of Herbal Medicine**, v. 36, n. August, p. 100597, 2022b.
31. CEDERHOLM, T. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 49–64, 2017.
32. CHABIN, X. et al. Bioimpedance analysis is safe in patients with implanted cardiac electronic devices. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 806–811, 2019.
33. COLEMAN, K. J. et al. Initial validation of an exercise “vital sign” in electronic medical records. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 44, n. 11, p. 2071–2076, nov. 2012.
34. CONEP. Comissão Nacional De Ética Em Pesquisa (Conep / Cns / Ms) **Manual De Orientação : Pendências Frequentes**. p. 1–78, 2015.

35. CORDEIRO, A. et al. Does adipose tissue inflammation drive the development of non-alcoholic fatty liver disease in obesity? **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v. 44, n. 4, p. 394–402, 2020.
36. DA SILVA¹, B. R. et al. **Phase angle and cellular health: inflammation and oxidative damage. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, 2022a. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2020473495&from=export>>
37. DA SILVA¹, B. R. et al. Phase angle and cellular health: inflammation and oxidative damage. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, p. 543–562, 2022b.
38. DE CARVALHO, M. H.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 304–312, 2006.
39. DE LUIS, D. A. et al. Relation of phase angle tertiles with blood adipocytokines levels, insulin resistance and cardiovascular risk factors in obese women patients. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 14, n. 6, p. 521–526, 2010.
40. DENG, H.; FANG, Y. Anti-inflammatory gallic acid and wedelolactone are G protein-coupled receptor-35 agonists. **Pharmacology**, v. 89, n. 3–4, p. 211–219, 2012.
41. DENIZ, O. et al. Association between frailty and phase angle derived from bioelectrical impedance analysis among elderly patients. **European Geriatric Medicine**, v. 8, p. S97, 2017.
42. DI VINCENZO, O. et al. Bioelectrical impedance (BIA)-derived phase angle in adults with obesity: A systematic review. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 9, p. 5238–5248, 2021a.
43. DI VINCENZO, O. et al. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 5, p. 3052–3061, 2021b.
44. DI VINCENZO, O. et al. Comparison of bioelectrical impedance analysis-derived phase angle in individuals with different weight status. **Nutrition**, v. 108, 2023a.
45. DI VINCENZO, O. et al. Comparison of bioelectrical impedance analysis-derived phase angle in individuals with different weight status. **Nutrition**, v. 108, 2023b.
46. DIAS, P. C. et al. **ESTRATÉGIAS PARA O CUIDADO DA PESSOA COM DOENÇA CRÔNICA OBESIDADE**. [s.l.: s.n.]. v. 33
47. DROZD, K. et al. Curcumin and Weight Loss: Does It Work? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, 2022.
48. DUARTE, C.; PINTO-GOUVEIA, J.; FERREIRA, C. Expanding binge eating assessment: Validity and screening value of the Binge Eating Scale in women from the general population. **Eating Behaviors**, v. 18, p. 41–47, 2015.
49. ESCOTT-STUMP, S. **Nutrition and Diagnosis - Related Care**. Eighth ed. [s.l.] LWW, 2015.
50. FDA. **Guidance for Industry Starting Dose in Initial Clinical Trials Estimating the Maximum Safe for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers** **Pharmacology and Toxicology**. [s.l.: s.n.].
51. FENG, L. et al. A review on traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Eclipta prostrata* (L.) L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 245, 2019.

52. FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L.; COLUCCI, A. C. A. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 617–624, 2009.
53. FLECK, M. P. DE A. WHOQOL - ABREVIADO. p. 1–4, [s.d.].
54. FREITAS, S. et al. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica Translation and adaptation into Portuguese of the Binge-Eating Scale. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 23, n. 4, p. 215–20, 2001.
55. FREITAS, S. R. et al. The assessment of binge eating disorder in obese women: A comparison of the binge eating scale with the structured clinical interview for the DSM-IV. **Eating Behaviors**, v. 7, n. 3, p. 282–289, 2006.
56. FU, L. et al. Reference Data of Phase Angle Using Bioelectrical Impedance Analysis in Overweight and Obese Chinese. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022.
57. FURTADO, E. DE C. **Microbiota intestinal de pacientes portadores da Síndrome do Intestino Curto**. [s.l.: s.n.].
58. GENTON, L. et al. Association of mortality and phase angle measured by different bioelectrical impedance analysis (BIA) devices. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 3, p. 1066–1069, 2018.
59. GERMOSÉN ROBINEAU, L. et al. **Farmacopea vegetal caribeña**. [s.l.] TRAMIL, 2014.
60. GERMOSÉN-ROBINEAU, L. (ED.). **Farmacopea Vegetal Caribeña**. 2º edition ed. [s.l.] Enda-Caribe, 2005.
61. GOLIGHTLY, Y. M. et al. www.cdc.gov/pcd/issues/2017/17_0030.htm Preventing Chronic Disease. [s.d.].
62. GÓMEZ RUIZ, I. A. et al. Bioelectrical Impedance Analysis Derived-Phase Angle as an Earlier Predictor of Frailty in Hemodialysis Patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 33, p. 274, 2022.
63. GORMALLY, J. et al. The assessment of binge eating severity among obese persons. **Addictive Behaviors**, v. 7, n. 1, p. 47–55, 1982.
64. GUIMARÃES, D. E. D. et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 5, p. 549–559, 2007.
65. GUPTA, A. et al. Ethyl acetate fraction of *Eclipta alba*: a potential phytopharmaceutical targeting adipocyte differentiation. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 96, p. 572–583, 2017.
66. GUPTA, A. et al. Ecliptal, a promising natural lead isolated from *Eclipta alba* modulates adipocyte function and ameliorates metabolic syndrome. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 338, p. 134–147, 2018.
67. HARMS, M.; SEALE, P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. **Nature Medicine**, v. 19, n. 10, 2013.
68. HASAN, S. et al. A clinical study to evaluate anti-hyperglycemic action of *eclipta alba* on type ii diabetes mellitus & its comparison with metformin. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 45, p. S144, 2013.

69. HATHERALL, D. Global strategy. **Global Logistics And Distribution Planning: Strategies for Management**, v. 2002, n. May, p. 314–323, 2018.
70. HECKER, J. et al. Burden of disease study of overweight and obesity; the societal impact in terms of cost-of-illness and health-related quality of life. **BMC Public Health**, v. 22, n. 1, p. 1–13, 2022.
71. HICKEY1, E. et al. Prevalence of anxiety, depression and chronic stress in adults with Class 3 Obesity attending a multidisciplinary weight management program in South West Sydney. **Obesity Reviews**, v. 23, n. S2, p. 69–70, 2022.
72. HWANG, H. F. et al. Suitability of the WHOQOL-BREF for community-dwelling older people in Taiwan. **Age and Ageing**, v. 32, n. 6, p. 593–600, 2003.
73. ISHTIAQ, S. M. et al. Adiponectin and PPAR: a setup for intricate crosstalk between obesity and non-alcoholic fatty liver disease. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 20, n. 3, p. 253–261, 2019.
74. JIN, T. et al. Curcumin and other dietary polyphenols: Potential mechanisms of metabolic actions and therapy for diabetes and obesity. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 314, n. 3, p. E201–E205, 2018.
75. JUNG, U. J.; CHOI, M.-S. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 4, p. 6184–6223, 2014.
76. KAMBLI, S.; KHAIRE, P.; KUSHWAHA, M. AYURVEDIC, PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL INFORMATION OF BHRINGRAJ (ECLIPTA ALBA): A REVIEW ARTICLE. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 15, p. 531–550, 2022.
77. KANG, Y.-M. et al. Anti-inflammatory effects of Eclipta prostrata Linné on house dust mite-induced atopic dermatitis in vivo and in vitro. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 292, 2022.
78. KAUR, J.; KAUR, R.; NAGPAL, A. Traditional use of ethnomedicinal plants among people of Kapurthala District, Punjab, India. **Pharmacognosy Magazine**, v. 16, n. 68, p. S69–S80, 2020.
79. KERR, A.; SLATER, G. J.; BYRNE, N. Impact of food and fluid intake on technical and biological measurement error in body composition assessment methods in athletes. **British Journal of Nutrition**, v. 117, n. 4, p. 591–601, 2017.
80. KILIC, M. K. et al. Association of Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Phase Angle and Sarcopenia in Older Adults. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n. 1, p. 103–109, 2017.
81. KIM, J.; LEE, J. Role of obesity-induced inflammation in the development of insulin resistance and type 2 diabetes: History of the research and remaining questions. **Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 26, n. 1, p. 1–13, 2021.
82. KINLEN, D.; CODY, D.; O'SHEA, D. Complications of obesity. **Qjm**, v. 111, n. 7, p. 437–443, 2018.
83. KUMAR, S. et al. Phase angle measurement in healthy human subjects through bio-impedance analysis. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 15, n. 6, p. 1180–1184, 2012.

84. KUMAR, S. S. et al. Evaluation of Anti -Inflammatory Activity of Eclipta alba in rats. **Ancient science of life**, v. 24, n. 3, p. 112–8, 2005.
85. KYAW, Y. M. M. et al. Traditional medicinal plants used by the Mon people in Myanmar. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 265, 2021.
86. KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 5, p. 1226–1243, 2004.
87. LANGER, R. D. et al. Physical training over 6 months is associated with improved changes in phase angle, body composition, and blood glucose in healthy young males. **American Journal of Human Biology**, v. 31, n. 5, p. 1–8, 2019.
88. LE, D. D. et al. PTP1B Inhibitory and antiinflammatory properties of constituents from Eclipta prostrata L. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 44, n. 3, p. 298–304, 2021.
89. LEAL, V. DE O.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. **Clinica Chimica Acta**, v. 419, p. 87–94, 2013.
90. LEE, H. et al. A low phase angle measured with bioelectrical impedance analysis is associated with osteoporosis in hemodialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 34, p. a202, 2019.
91. LEFERE, S.; TACKE, F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. **JHEP Reports**, v. 1, n. 1, p. 30–43, 2019.
92. LINNÉ, C. VON. **Mantissa plantarum: altera Generum editionis VI. et Specierum editionis II.** [s.l.] Impensis Direct. Laurentii Salvii, 1771.
93. LOBO, O. J.; MANAVALAN, R. **EVALUATION OF ANTIAGGRESSIVE ACTIVITY OF ECLIPTA ALBA IN EXPERIMENTAL ANIMALS.** [s.l: s.n.].
94. LOVIBOND, P. F. L. AND S. H. THE STRUCTURE OF NEGATIVE EMOTIONAL STATES: COMPARISON OF THE DEPRESSION ANXIETY STRESS SCALES (DASS) WITH THE BECK DEPRESSION AND ANXIETY INVENTORIES P. **Behaviour Research and Therapy**, v. 33, n. 3, p. 335–343, 1995.
95. LOVIBOND, S.H., LOVIBOND, P. F. **Manual for the Depression Anxiety Stress Scales.** Fourth edi ed. [s.l: s.n.].
96. LUKASKI, H. C.; KYLE, U. G.; KONDRUP, J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: Phase angle and impedance ratio. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 20, n. 5, p. 330–339, 2017.
97. LUO, Y.; LIN, H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 9, n. 1, p. 59–73, 2021.
98. LZ, C. et al. Terapia Nutricional para Pacientes com Obesidade Extrema. **Projeto Diretrizes**, p. 1–11, 2011.
99. MAMBRILLA, S. et al. Relationship between phase angle and obesity body composition in obese patients integrated health/multidisciplinary care. **Obesity Surgery**, v. 27, n. 1, p. 661, 2017.
100. MARKMAN, B. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;116(3):516-658. v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.
101. MARRA, M. et al. Evaluation of BIA parameters and phase angle in different BMI groups. **Obesity Facts**, v. 11, p. 313, 2018.

102. MATTIELLO, R.; MUNDSTOCK, E.; ZIEGELMANN, P. K. Brazilian Reference Percentiles for Bioimpedance Phase Angle of Healthy Individuals. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, n. July, p. 1–7, 2022.
103. MEJADDAM, A. et al. Comorbidity and quality of life in obesity—a comparative study with the general population in Gothenburg, Sweden. **PLoS ONE**, v. 17, n. 10 October, p. 1–13, 2022.
104. MIALICH, M. S. et al. Analysis of Body Composition: A Critical Review of the Use of Bioelectrical Impedance Analysis. **International Journal of Clinical Nutrition**, 2014, Vol. 2, No. 1, 1-10, v. 2, n. 1, p. 1–10, 2014.
105. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Instruções Operacionais: Informações necessárias para condução de ensaios clínicos com fitoterápicos**. 1ª edição ed. Brasília: Editora MS – OS 2007/0787, 2008.
106. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **VIGITEL BRASIL 2019: VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO**. [s.l: s.n.].
107. MOREL, L. J. D. F. et al. A standardized methanol extract of *Eclipta prostrata* (L.) L. (Asteraceae) reduces bronchial hyperresponsiveness and production of Th2 cytokines in a murine model of asthma. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 198, p. 226–234, 2017.
108. MS. **Resolução - RDC Nº 48**. [s.l: s.n.].
109. MS. **Resolução - RDC Nº 13**. p. 1–28, 2013.
110. MUKHARJEE, D. et al. Bhingraj: A Pharmaceutical Treasure Trove. **Indian Journal of Natural Sciences**, v. 12, n. 68, 2021.
111. MUNIR, M. et al. Ethnobotanical study of Mandi Ahmad Abad, District Okara, Pakistan. **PLoS ONE**, v. 17, n. 4 April, 1 abr. 2022.
112. OGDEN, C. L. et al. Prevalence of Obesity Among Adults, by Household Income and Education — United States, 2011–2014. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 50, p. 1369–1373, 2017.
113. OPAS; MS. **LABORATÓRIO DE INOVAÇÃO EM SAÚDE PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES EM SAÚDE – PICS**. [s.l: s.n.].
114. OPAS; OMS. **Estratégia de cooperação do país 2022-2027**. [s.l: s.n.].
115. PARKITNY, L.; MCAULEY, J. The depression anxiety stress scale (DASS). **Journal of Physiotherapy**, v. 56, n. 2, p. 204, 2010.
116. PEREIRA, A. et al. **Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza**. [s.l: s.n.].
117. PEREIRA, A. M. S. et al. **Formulário de Preparação Extemporânea: Farmácia da Natureza**. [s.l: s.n.].
118. POLETO, J. E. 1 et al. Impact of obesity and anthropometric parameters on the qualities of life and sleep: A pilot study. **Obesity Facts**, v. 11, p. 185, 2018.
119. PRIMO, D. et al. Correlation of the Phase Angle with Muscle Ultrasound and Quality of Life in Obese Females. **Disease Markers**, v. 2022, 2022.
120. PUHL, R. Obesity stigma, mental health and dietary behaviours. **Obesity Facts**, v. 14, n. 5, p. 12, 2021.

121. RANGINENI, V.; SHARADA, D.; SAXENA, S. Diuretic, hypotensive, and hypocholesterolemic effects of *Eclipta alba* in mild hypertensive subjects: A pilot study. **Journal of Medicinal Food**, v. 10, n. 1, p. 143–148, 2007.
122. **RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012.** . [s.l: s.n.].
123. RIBEIRO, A. S. et al. Effects of resistance training on body recomposition, muscular strength, and phase angle in older women with different fat mass levels. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 35, n. 2, p. 303–310, 2023.
124. RINGAITIENE, D. et al. Preoperative phase angle: Relation with outcome after cardiac surgery. **Clinical Nutrition**, v. 34, p. S224, 2015.
125. RUEDA-CLAUSEN, C. F.; OGUNLEYE, A. A.; SHARMA, A. M. Health Benefits of Long-Term Weight-Loss Maintenance. **Annual Review of Nutrition**, v. 35, n. 1, p. 475–516, 2015.
126. SAMESIMA, N. et al. Brazilian Society of Cardiology Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports-2022. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, n. 4, p. 638–680, 2022.
127. SATISH KUMAR, N. S.; ASWINI DUTT, R. Phase angle measurement in pulmonary tuberculosis patients and control subjects using bio-impedance analysis. **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 61, n. 3, p. 224–231, 2014.
128. SATTAR, Y.; CHHABRA, L. **Electrocardiogram**. [s.l: s.n.].
129. SAZIA et al. Effect of metformin Vs. *Eclipta alba* on blood glucose level in diabetic patients. **International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research**, v. 7, n. 2, p. 215–218, 2015a.
130. SAZIA, S. S. et al. Effects of *Eclipta Alba* and diabetic diet with life style modifications on blood glucose levels in diabetic patient. **International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy**, v. 6, n. 3, p. 375–378, 2015b.
131. **Sealed Envelope Ltd. Create a blocked randomisation list.** Disponível em: <<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>>. Acesso em: 7 maio. 2023.
132. SES-DF. **Política Distrital de Práticas Integrativas em Saúde (PDPIS)**. Brasília: FAPECS, 2014.
133. SHAH, S. A. et al. Ethnopharmacological Study of Medicinal Plants in Bajwat Wildlife Sanctuary, District Sialkot, Punjab Province of Pakistan. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, 2021.
134. SHIN, J.-H. et al. Predicting clinical outcomes using phase angle as assessed by bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. **Nutrition**, v. 41, p. 7–13, 2017.
135. SIDDQUI, N. I. et al. Anthropometric predictors of Bio-impedance analysis (BIA) phase angle in healthy adults. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, n. 6, p. CC01–CC04, 2016.
136. SINGER, J. A simple procedure to compute the sample size needed to compare two independent groups when the population variances are unequal. **Statistics in Medicine**, v. 20, n. 7, p. 1089–1095, 2001.
137. SINGH, B. et al. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Eclipta alba* on experimental liver damage in rats and mice. **Phytotherapy Research**, v. 7, n. 2, p. 154–158, 1993.

138. SLATER, B. et al. Validation of a food frequency questionnaire to assess the consumption of carotenoids, fruits and vegetables among adolescents: the method of triads. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 11, p. 2090–2100, 2010.
139. SOPIAN, M. M. et al. Mental Health and Obesity: A Narrative Review. **Pakistan Journal of Medical and Health Sciences**, v. 15, n. 5, p. 1468–1473, 2021.
140. SRIVASTAVA, P. K. PROSPECTIVE USES OF BHRINGARAJA (ECLIPTA ALBA) – AN AYURVEDIC REVIEW. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 10, p. 418–423, 2016.
141. STEELE, C. B. et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity — United States, 2005–2014. **Centers for Disease Control and Prevention**, v. 6, n. 66, p. 1052–1058, 2017.
142. STREB, A. R. et al. Phase angle associated with different indicators of health-related physical fitness in adults with obesity. **Physiology and Behavior**, v. 225, 2020.
143. SUS. **Systematized Information on the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS: Curcuma longa L., Zingiberaceae – Açafrão-da-terra**. 2020. ed. [s.l: s.n.].
144. TEWTRAKUL, S. et al. Antiinflammatory constituents from eclipta prostrata using RAW264.7 macrophage cells. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 9, p. 1313–1316, 2011.
145. TIMALSINA, D.; DEVKOTA, H. Eclipta prostrata (L.) L. (Asteraceae): Ethnomedicinal Uses, Chemical Constituents, and Biological Activities. **Biomolecules** **2021, Vol. 11, Page 1738**, v. 11, n. 11, p. 1738, 22 nov. 2021.
146. TOSELLI, S. et al. Comparison of the effect of different resistance training frequencies on phase angle and handgrip strength in obese women: A randomized controlled trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 4, 2020.
147. UPPSALA MONITORING CENTRE. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment**. [s.l: s.n.].
148. VIGNOLA, R.C.B. & TUCCI, A. M. DASS – 21 Versão traduzida e validada para o português do Brasil. n. 13, p. 11015, 2015.
149. WAGH, V. V; JAIN, A. K. Ethnopharmacological survey of plants used by the Bhil and Bhilala ethnic community in dermatological disorders in Western Madhya Pradesh, India. **Journal of Herbal Medicine**, v. 19, 2020.
150. WANG, J. H. et al. Ultrasonographic quantification of hepatic-renal echogenicity difference in hepatic steatosis diagnosis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 58, n. 10, p. 2993–3000, 2013.
151. WASYLUK, W. et al. Limits of body composition assessment by bioelectrical impedance analysis (BIA). **Journal of Education, Health and Sport**, v. 9, n. 8, p. 35–44, 2019.
152. WHO. Operational guidance : Information needed to support clinical trials. **Geneva : World Health Organization**, p. 15, 2005.
153. WHO. **WHOQOL User Manual**. [s.l: s.n.].
154. WILLETT, W. Genetics in Dietary Analyses. **Nutritional Epidemiology**, p. 334–343, 2012.
155. YADAV, N. K. et al. Alcoholic Extract of Eclipta alba Shows In Vitro Antioxidant and Anticancer Activity without Exhibiting Toxicological Effects. 2017.

156. YAMADA, Y. et al. Phase angle obtained via bioelectrical impedance analysis and objectively measured physical activity or exercise habits. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 17274, 2022.
157. YAO, E. et al. Phytochemical wedelolactone reverses obesity by prompting adipose browning through SIRT1/AMPK/ PPAR α pathway via targeting nicotinamide N-methyltransferase. **Phytomedicine**, v. 94, n. October 2021, p. 153843, 2022.
158. YU, B. et al. Bioelectrical impedance analysis for prediction of early complications after gastrectomy in elderly patients with gastric cancer: The phase angle measured using bioelectrical impedance analysis. **Journal of Gastric Cancer**, v. 19, n. 3, p. 278–289, 2019.

11. APÊNDICE

APÊNDICE A - Eclipta prostrata



Fonte: arquivo próprio, retirada na Farmácia da Natureza, Casa Espírita Terra de Ismael

APÊNDICE B: REEDUCAÇÃO ALIMENTAR

Reeducação Alimentar

O principal papel da alimentação é fornecer ENERGIA e NUTRIENTES para o funcionamento adequado do corpo.

Para o emagrecimento é importante comer menor quantidade de energia e gastar mais.

Alimentação Saudável:

- Comer 5 a 6 vezes por dia, de 3 em 3 horas, de forma fracionada;
- Reduzir a ingestão de doces e gorduras (açúcar, bolo, bolacha, fritura);
- O prato deve ser colorido, oferecendo maior quantidade de vitaminas e minerais;
- Comer salada e frutas diariamente.
- Não consumir bebidas alcóolicas.

É IMPORTANTE REALIZAR ATIVIDADE FÍSICA PARA O CONTROLE DO PESO E O BEM ESTAR!

ENERGIA:

Todos os alimentos fornecem energia para o corpo, essa energia é chamada de caloria.

- Carboidratos (1g fornece 4 kcal)
- Gorduras (1g fornece 9 kcal)
- Proteínas (1g fornece 4 kcal)
- Álcool (1ml fornece 7 kcal)

Carboidratos:

Os carboidratos estão em maior quantidade nos cereais, como o arroz, o trigo, as farinhas; nos tubérculos, como a batata, mandioca, inhame; nos pães, bolos, doces, açúcar , mel, frutas e legumes.

Prefira os cereais integrais, arroz, pães, tubérculos, legumes e frutas. Evite doces, bolos e açúcar.

Fibras são carboidratos que:

- Reduzem a velocidade de absorção dos alimentos;
- Aumentam a sensação de saciedade;
- Ajudam no controle dos níveis de açúcar e gordura no sangue;

- Ajudam na perder peso.

Quais alimentos são ricos em fibras:

- Frutas com bagaço e casca, legumes, verduras, feijões e nos produtos integrais, como o pão integral, arroz integral.
- Para **temperar** a salada e as verduras cozidas, usar vinagre, limão, um pouco de azeite de oliva e ervas como manjeriço, hortelã e orégano. Evite temperos prontos!

NOS LEGUMES UTILIZAR POUCO ÓLEO PARA O PREPARO E DAR PREFERÊNCIA PARA COZINHAR NO VAPOR OU COM POUCA ÁGUA, É MAIS SAUDÁVEL.

GORDURAS:

- **Gorduras insaturadas:** São melhores para o corpo, não “suja” os vasos sanguíneos. Estão presentes nos óleos vegetais, azeite, semente de girassol, amendoim e castanhas.
- **Gorduras saturadas:** Devem ser consumidas em menor quantidade, já que é uma gordura que “suja” o interior dos vasos sanguíneos. Estão presentes nas carnes, frituras, bolos com recheios, bolachas recheadas, doces de leite, chocolates.

RECOMENDAÇÕES

O óleo para preparação dos alimentos deve ser usado com moderação, sendo

1 colher de sopa de óleo para cada copo de arroz cru

Deve-se usar no máximo 500 ml ou meio frasco de óleo por mês por pessoa

Castanhas: 1-2 unidades/ dia

Manteiga: 1 colher de chá (5g) no pão

- **Colesterol:** é um tipo de gordura presente apenas nas fontes animais, como carnes, manteigas, leites, ovos, bolos, chocolates, doces com leite, glacês, salgados folhados, bolachas recheadas ou amanteigadas. Para o controle do colesterol no sangue, para evitar o aumento do peso e diminuir o risco de ter doenças do coração e diabetes, é importante consumir colesterol com moderação.

RECOMENDAÇÕES

Dar preferência para consumir frango e peixe

Ao consumir aves, não comer a pele

Evitar consumir carne de porco

Ao consumir carne de vaca, dar preferência para os cortes magros

- **Carnes magras:** Lagarto, filé mignon, coxão duro, coxão mole, patinho, alcatra, maminha de alcatra, músculo
- **Carnes gordas:** picanha, fraldinha, acém, capa de filé, filé de costela, contrafilé, ponta de agulha, pá ou patela, aba de filé, pescoço

DIET X LIGHT:

- **Alimentos light:** são alimentos industrializados em que houve a remoção de no mínimo 25% de algum componente como açúcares, gordura saturada, gorduras totais, colesterol e sódio ou de calorias em relação ao produto normal.
- **Alimentos diet:** são alimentos que apresentam a ausência de determinado ingrediente em sua composição. Os alimentos diet são indicados para pessoas que tenham restrição no consumo de algum ingrediente, como açúcar, gorduras, carboidratos, sódio e lactose. Nem todos os produtos diet contêm poucas calorias, alguns produtos para diabéticos (sem açúcar) possuem uma maior quantidade de gordura para poder manter a textura e o sabor de um produto normal. Por exemplo: o chocolate.

SÓDIO:

O sódio está presente no sal de cozinha e em grande quantidade nos produtos industrializados.

1 grama de sal de cozinha = 400 mg de sódio.

1 grama de sal de cozinha = 1 colher de cafezinho nivelada OU 1 tampa de caneta bic nivelada.

Recomendação de sódio: 2000 mg/dia. Deve-se considerar que 800 mg (2 gramas de sal) já estão presentes naturalmente nos alimentos. Portanto, sobram apenas 1200 mg (3 gramas de sal) para adição e/ou alimentos industrializados.

12. ANEXOS

ANEXO A - COMPOSTOS QUÍMICOS BIOATIVOS.....	89
ANEXO B - ESTRUTURAS QUÍMICAS.....	93
ANEXO C - FORMULÁRIO DE REAÇÕES ADVERSAS	95
ANEXO D - WHOQOL-BREF	96
ANEXO E - ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA	99
ANEXO F - DASS-21	101

ANEXO A - COMPOSTOS QUÍMICOS BIOATIVOS

Compostos Químicos (Classe/Constituintes)	Partes da planta
DERIVADOS DE CUMESTANOS	
Wedelolactone	Folhas
Demethylwedelolactone	Folhas
Isodemethylwedelolactone	Planta toda
Strychnolactone	Planta toda
Demethylwedelolactone glucoside	Partes aéreas
SAPONINAS ESTERÓIDES E TRITERPENÓIDES, ALCALÓIDES ESTERÓIDES, ESTERÓIDES E TRITERPENÓIDES	
Eclalbasaponins I	Planta toda
Eclalbasaponins II	Planta toda
Eclalbasaponins III	Planta toda
Eclalbasaponins IV	Planta toda
Eclalbasaponins V	Planta toda
Eclalbasaponins VI	Planta toda
Eclalbasaponins VII	Planta toda
Eclalbasaponins VIII	Planta toda
Eclalbasaponins IX	Planta toda
Eclalbasaponins X	Planta toda
Eclalbasaponin XI	Planta toda
Eclalbasaponin XII	Planta toda
Eclalbasaponin XIII	Planta toda
Eclalbasaponin A	Planta toda
Eclalbasaponin B	Planta toda
Eclalbasaponin C	Planta toda
Eclalbasaponin D	Planta toda
Echinocystic acid	Planta toda
Echinocystic acid-3-O-(6-O-acetyl)- β -D-glucopyranoside	Partes aéreas
Eclalbatin	Partes aéreas
3 β ,25-Dihydroxy-23E-lemnaphyll-8,23-diene	Planta toda
16 α -Hydroxy-olean-12-en-3-on-28,21 β -olide	Planta toda
3 β -Hydroxy-17-epi-28-norolean-12-en-16-one 3-O- β -D glucopyranoside	Planta toda
3 β -O-(6-O-Crotonyl- β -D-glucopyranosyl)-16 α -hydroxy-olean-12-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester	Planta toda
3-O-(2-O-Acetyl- β -D-glucopyranosyl) oleanolic acid-28-O-(β -D-glucopyranosyl) ester	Partes aéreas
3-O-(6-O-Acetyl- β -D-glucopyranosyl) oleanolic acid-28-O-(β -D-glucopyranosyl) ester	Partes aéreas
3-O-(β -D-Glucopyranosyl) oleanolic acid-28-O-(6-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl) ester	Partes aéreas
3 β ,16 β ,29-Trihydroxy oleanane-12-ene-3-O- β -D-glucopyranoside	Partes aéreas
3,28-di-O- β -D-Glucopyranosyl-3 β ,16 β -dihydroxy oleanane-12-ene-28-oleanic acid	Partes aéreas
3-O- β -D-Glucopyranosyl-(1-2)- β -D-glucopyranosyl oleanic-18- ene acid-28-O- β -D-glucopyranoside	Partes aéreas
(20S)(25S)-22,26-Imino-cholesta-5,22(N)-dien-3 β -ol (Verazine)	Folhas
20-epi-3-Dehydroxy-3-oxo-5,6-dihydro-4,5-dehydroverazine	Folhas
(20R)-20-Pyridyl-cholesta-5-ene-3 β ,23-diol (Ecliptalbine)	Folhas
(20R)-25 β -Hydroxyverazine	Folhas
20-epi-4 β -Hydroxyverazine	Folhas
20-epi-25 β -Hydroxyverazin	Folhas

4 β -Hydroxyverazine	Folhas
25 β -Hydroxyverazine	Folhas
Lanost-5,24-dien-3 β -ol-18, 21-olide -3 β -yl tetradecanoate	Planta toda
α -Amyrin	Planta toda
Ursolic acid	Planta toda
Oleanolic acid	Planta toda
3-Oxo-16 α -hydroxy-olean-12-en-28-oic acid	Partes aéreas
Machaeroceric acid	Partes aéreas
Silphioside C	Planta toda
β -Sitosterol	Planta toda
Stigmasterol	Folhas/Caules
Stigmasterol-3-O-glucoside	Partes aéreas/Folhas/Caules
3-O-(6'-O-Palmitoyl- β -D-glucopyranosyl) stigmasterol	Planta toda
Daucosterol	Folhas/Caules

FLAVONOIDES

Luteolin	Partes aéreas
Tricetin	Partes aéreas
Luteolin-7-O- β -D-glucoside	Partes aéreas
Diosmetin	Partes aéreas
Skullcapflavone II	Planta toda
Kaempferol	Planta toda
Kaempferol-7-O- α -D-rhamnoside	Partes aéreas
Kaempferide	Planta toda
Quercetin	Partes aéreas
Quercetin-3-O- β -D-glucoside	Partes aéreas
Apigenin	Partes aéreas
Acacetin	Planta toda
Acacetin-7-O-rutinoside	Planta toda
Eriodictyol	Planta toda
Pyracanthoside	Planta toda
Hesperetin-7-O- β -D-glucoside	Partes aéreas
3'-Hydroxybiochanin A	Partes aéreas
Orobol (isoluteolin)	Planta toda
7-O-Methylorobol-4'-O- β -D-glucopyranoside	Partes aéreas
7-Dihydroxyl-3', 6'-dimethoxylisoflavone-7-O-glucoside	Planta toda
3'-O-Methylorobol	Partes aéreas
Pratensein	Partes aéreas
Pratensein-7-O- β -D-glucopyranoside	Partes aéreas
Oroboside (Orobol-7-O- β -D-glucoside)	Planta toda

ÁCIDOS FENÓLICOS

Protocatechuic acid	Planta toda
4-Hydroxybenzoic acid	Folhas/caule
Vanillic acid	Partes aéreas
Syringic acid	Partes aéreas
Chlorogenic acid	Partes aéreas

Syringic acid	Partes aéreas
Tachinoside	Planta toda
Coniferylaldehyde	Planta toda
Leonurisode A	Planta toda
Caffeic acid	Planta toda
Ferulic acid ethyl ester	Planta toda
Caffeic acid ethyl ester	Planta toda
Lignin (Ligninas)	
Ecliptaligin A	
Coumarins (Cumarinas)	
Psoralen	Planta toda
Isopsoralen	Planta toda
Polyacetylinic compounds (Compostos poliacetilênicos)	
(5E)-Hendeca-1,5- dien-7,9-diyne-diol-4-O-β-D-glucopyranoside	Caule
(5E)-Trideca-1,5-dien-7,9,11-triynes-3,4-diol-4-O-β-D-glucopyranoside	Caule
3-O-β-D-Glucopyranosyl-1-hydroxy-4E,6E-tetradecene,8,10,12-triynes	Caule
2-O-β-D-Glucosyltrideca-3E,11E-dien-5,7,9-triynes-1,2,13-triol	Caule
2-O-β-D-Glucosyltrideca-3E,11E-dien-5,7,9-triynes-1,2-diol	Caule
2-O-β-D-Glucosyltrideca-3E,11Z-dien-5,7,9-triynes-1,2-diol	Caule

TIOFENOS SUBSTITUTOS

5-Hydroxymethyl-(2,2':5',2'')-terthienyl tiglate	Planta toda
5-Hydroxymethyl-(2,2':5',2'')-terthienyl agelate	Planta toda
5-Hydroxymethyl-(2,2':5',2'')-terthienyl acetate	Planta toda
5-Formyl-(2, 2:5, 2'')-terthiophene (Ecliptal)	Planta toda
5-Hydroxymethyl-(2, 2: 5, 2'')-terthiophene (α-terthienylmethanol)	Planta toda
5-Methoxy-(2, 2:5, 2'')-terthiophene	Planta toda
3'-Methoxy-2,2':5',2''-terthiophene	Partes aéreas
5-(3'',4''-Dihydroxy-1''-butynyl)-2,2'-bithiophene	Partes aéreas
α-Terthienyl	Partes aéreas
α-Formylterthienyl	Planta toda
α-Terthienyl methanol	Planta toda
3'-Methoxy-2,2':5',2''-terthiophene	Partes aéreas
4-(2,2'-Bithiophen-5-yl)but-3-yne-1,2-diol	Partes aéreas
Arctinol B	Partes aéreas
2-(Penta-1,3-diynyl)-5-(3,4-dihydroxy-but-1-ynyl)-thiophene	Partes aéreas
6-Methoxy-arctinol-b	Partes aéreas
5-[l-(4-Hydroxybut-1-ynyl)]-2,20 -bithiophene-50 -carbaldehyde	Partes aéreas
5-Hydroxymethyl- (2,2':5',2''-terthienyl)	Partes aéreas
5'-Hydroxymethyl-5-(3-butene-1-ynyl)-2,2' -bithiophene	Partes aéreas
3'-Hydroxy-2,2':5',2'' terthiophene-3'-O-β-D-glucopyranoside	Partes aéreas
Ecliprostin A	Partes aéreas
Ecliprostin B	Partes aéreas
Ecliprostin C	Partes aéreas

ALCALOIDES

Crinumaquine	Planta toda
2,3,9,12-Tetramethoxyprotoberberine	Planta toda

LIGNANOS

Pinoresinol-4-O-β-D-glucopyranoside	Planta toda
-------------------------------------	-------------

4,4'-Dimethoxy-3'-hydroxy-7,9':7',9-diepoxy lignan-3-O-β-D-glucopyranoside	Planta toda
Syringaresinol-4'-O-β-D-glucopyranoside	Planta toda
Laniceside A	Planta toda
Longifloroside	Planta toda
OUTROS COMPOSTOS	
1-O-Octadecanoyl-2-O-(9Z,12Z-octadecadienoyl)-3-O-[α-D-galactopyranosyl-(1''→6')-O-β-D-galactopyranosyl]glycerol	Planta toda
(2S)-3-O-α-D-Galactopyranosyl-(1''→6')-β-D-galactopyranosyl-1,2-di-O-[(9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoyl]-sn-glycerol	Planta toda
1-O-(9Z,12Z,15Z-Octadecatrienoyl)-2-O-hexadecanoyl-3-O-[α-D-galactopyranosyl-(1''→6')-O-β-D-galactopyranosyl]glycerol	Planta toda
1-O-(β-D-glucopyranosyl)- (2S,3S,4R,8Z)-2N-[(2'R)-2'-hydroxytetracosanoyl]-8-(Z)-octadecene-1,3,4-triol	Planta toda
(2S,3S,4R,10E)-2-[(2'R)-2'- Hydroxytetracosanoylamino]-10-octadecene-1,3,4-triol	Planta toda
(3S,5R,6S,7E,9R)-3-Hydroxy-5,6-epoxy-β-ionyl-3-O-β-D-glucopyranoside	Planta toda
Euodionoside A	Planta toda
Junipeionololide	Planta toda
Calaliukiuenoside	Planta toda
rel-(1S,2S,3S,4R,6R)-1,6-Epoxy-menthane-2,3-diol-3-O-β-D-glucopyranoside	Partes aéreas
rel-(1S,2S,3S,4R,6R)-3-O-(6-O-caffeoyl-β-D-glucopyranosyl)-1,6-epoxy menthane-2,3-diol	Partes aéreas
Siliphioside E	Partes aéreas
(2E,6E)- 2,6,10-trimethyl-2,6,11-dodecatriene-1,10-diol-1-O-β-D-glucopyranoside	Partes aéreas
(2S)-1-O-Stearoyl-3-O-β-D-galactopyranosyl-sn-glycerol	Partes aéreas
(2S)-3-O-(9Z,12Z-Octadecadienoyl) glyceryl-O-β-D-galactopyranoside	Partes aéreas
Bidensmenthoside A	Planta toda
Bidensmenthoside B	Planta toda
11β,17-Dihydroxy-beyer-15-ene	Planta toda
4β- Hydroxy-guai-10(14),11(13)-dien-12-oic acid	Planta toda

(TIMALSINA; DEVKOTA, 2021)

ANEXO B - ESTRUTURAS QUÍMICAS

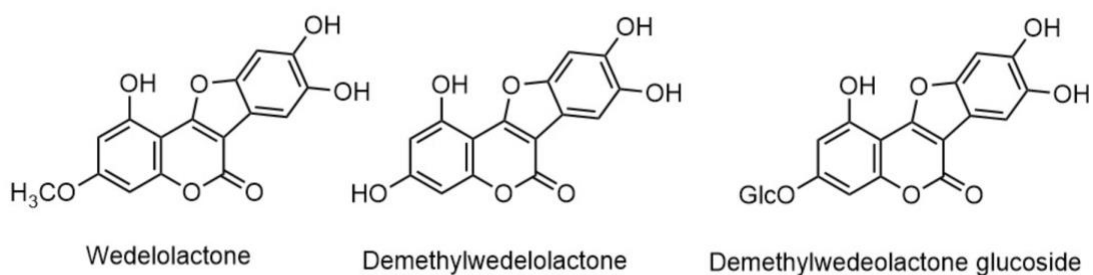


Figure 3. Structures of major coumestan derivatives.

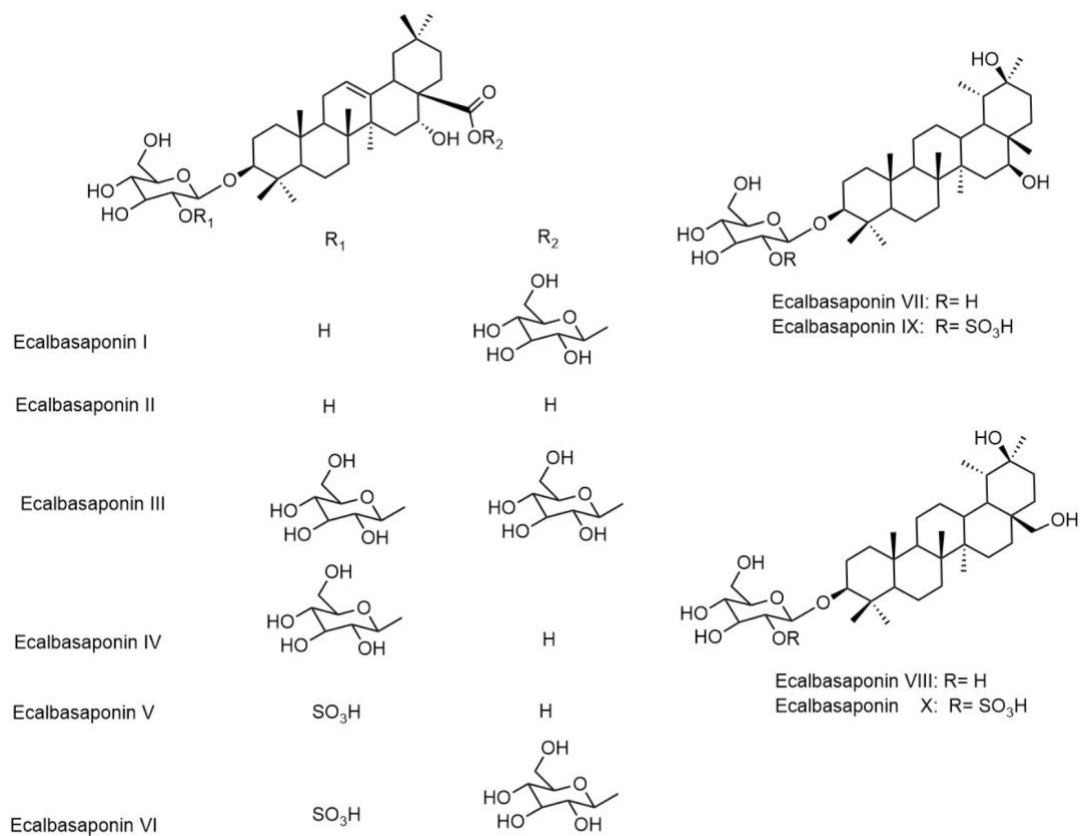


Figure 4. Structures of main triterpene saponins.

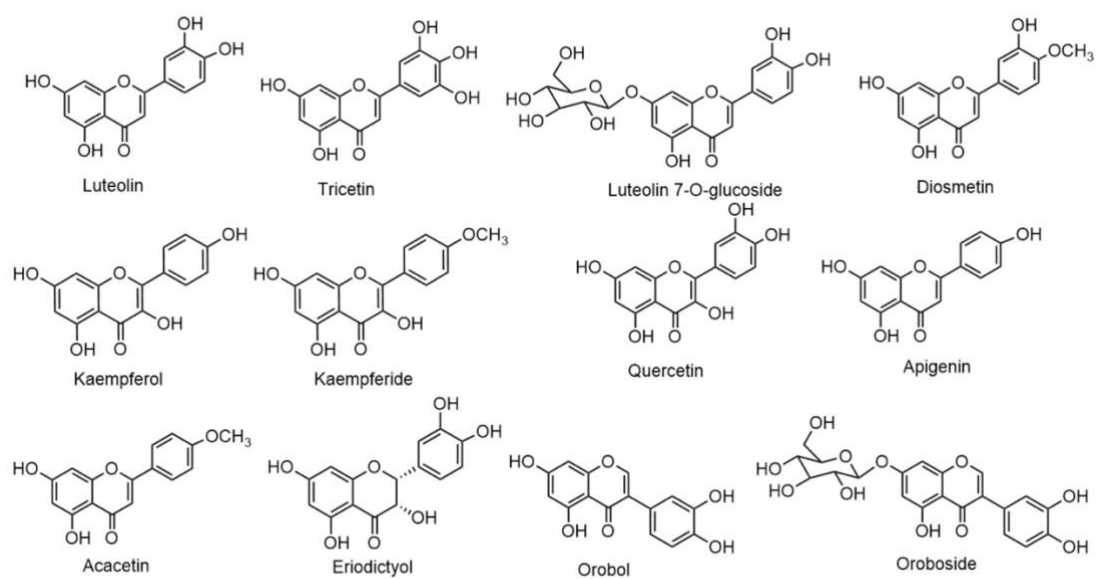


Figure 5. Structures of main flavonoids.

(TIMALSINA; DEVKOTA, 2021)

ANEXO C - FORMULÁRIO DE REAÇÕES ADVERSAS

1.1. Formulário de registro de eventos adversos:

Nome do paciente:									
	Descrição	Data de início	Data de resolução	Gravidade*	Evento sério (S/N)?	Relação com o estudo**	Ações tomadas***	Seguimento****	Exclusão do estudo (S/N)?
a		__/__/__	__/__/__						
b		__/__/__	__/__/__						
c		__/__/__	__/__/__						
d		__/__/__	__/__/__						
e		__/__/__	__/__/__						
f		__/__/__	__/__/__						
g		__/__/__	__/__/__						
h		__/__/__	__/__/__						

Instruções:
 Todos os eventos adversos sérios deverão ser relatados. São possíveis efeitos adversos: tonturas, cefaleia, reação alérgica (urticária, anafilaxia), hipoglicemia, cetoacidose diabética, intolerância gastrointestinal (náusea, vômito, diarreia, constipação) ou aversão à longo prazo sem causa aparente.
 Este formulário deverá ser enviado para o Comitê de Ética do HC-FMRP-USP se o evento adverso for sério ou não-antecipado.
 Legenda: *1=Leve, 2=Moderado, 3=Grave;
 ** =Não-relacionado, 2=Possivelmente relacionado, 3=Provavelmente relacionado;
 *** 1=Nenhuma, 2=Medicação, 3=Outra terapia além de medicação;
 **** 1=Resolvido, 2=Resolvido com sequelas, 3=Não-resolvido, 4=Disfunção.

ANEXO D - WHOQOL-BREF

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	algumas vezes	freqüentemente	muito freqüentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO

ANEXO E - ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA

Autores: Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. (1982).
Tradutores: Freitas S, Appolinario JC. (2001).

Nome: _____ Data: ____/____/____

Lista de verificação dos hábitos alimentares

Instruções:

Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

1

- () 1. Eu não me sinto constrangido(a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo quando estou com outras pessoas.
- () 2. Eu me sinto preocupado(a) em como pareço para os outros, mas isto, normalmente, não me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 3. Eu fico mesmo constrangido(a) com a minha aparência e o meu peso, o que me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 4. Eu me sinto muito constrangido(a) com o meu peso e, freqüentemente, sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo(a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento.

2

- () 1. Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira apropriada.
- () 2. Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado(a) por comer demais.
- () 3. Às vezes tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio(a) depois.
- () 4. Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastigá-la. Quando isto acontece, em geral me sinto desconfortavelmente empanturrado(a) por ter comido demais.

3

- () 1. Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero.
- () 2. Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar mais do que a média das pessoas.
- () 3. Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer.
- () 4. Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle.

4

- () 1. Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado(a).
- () 2. Às vezes eu como quando estou chateado(a) mas, freqüentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado(a) mas, de vez em quando, posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida.
- () 4. Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado(a). Nada parece me ajudar a parar com esse hábito.

5

- () 1. Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente com fome.
- () 2. De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou realmente com fome.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida.
- () 4. Mesmo que não esteja fisicamente com fome, tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduíche, que enche a minha boca. Às vezes, quando eu como o alimento para satisfazer minha "fome na boca", em seguida eu o cuspo, assim não ganharei peso.

6

- () 1. Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
- () 2. De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
- () 3. Quase o tempo todo sinto muita culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.

7

- () 1. Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após períodos em que como demais.
- () 2. Às vezes, quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais.
- () 3. Frequentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): "agora que estraguei tudo, porque não irei até o fim". Quando isto acontece, eu como ainda mais.
- () 4. Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo(a), mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser "uma festa" ou "um morrer de fome".

8

- () 1. Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado(a) depois.
- () 2. Normalmente, cerca de uma vez por mês, como uma tal quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado(a).
- () 3. Eu tenho períodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches.
- () 4. Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado(a).

9

- () 1. Em geral, minha ingestão calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos.
- () 2. Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingestão calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhã, mas comer demais à noite.
- () 4. Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que vivo uma vida de "festa" ou de "morrer de fome".

#10

- () 1. Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando quero. Eu sei quando "já chega".
- () 2. De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que não posso controlar.
- () 3. Frequentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não sou capaz de controlar, mas, em outras ocasiões, posso controlar meus impulsos para comer.
- () 4. Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria.

#11

- () 1. Eu não tenho problema algum para parar de comer quando me sinto cheio(a).
- () 2. Eu, normalmente, posso parar de comer quando me sinto cheio(a) mas, de vez em quando, comer demais me deixa desconfortavelmente empanturrado(a).
- () 3. Eu tenho um problema para parar de comer uma vez que eu tenha começado e, normalmente, sinto-me desconfortavelmente empanturrado(a) depois que faço uma refeição.
- () 4. Por eu ter o problema de não ser capaz de parar de comer quando quero, às vezes tenho que provocar o vômito, usar laxativos e/ou diuréticos para aliviar minha sensação de empanturramento.

#12

- () 1. Parece que eu como tanto quando estou com os outros (reuniões familiares, sociais), como quando estou sozinho(a).
- () 2. Às vezes, quando eu estou com outras pessoas, não como tanto quanto eu quero comer porque me sinto constrangido(a) com o meu comportamento alimentar.
- () 3. Frequentemente eu como só uma pequena quantidade de comida quando outros estão presentes, pois me sinto muito embaraçado(a) com o meu comportamento alimentar.
- () 4. Eu me sinto tão envergonhado(a) por comer demais que escolho horas para comer demais quando sei que ninguém me verá. Eu me sinto como uma pessoa que se esconde para comer.

#13

- () 1. Eu faço três refeições ao dia com apenas um lanche ocasional entre as refeições.
- () 2. Eu faço três refeições ao dia mas, normalmente, também lancho entre as refeições.
- () 3. Quando eu faço lanches pesados, tenho o hábito de pular as refeições regulares.
- () 4. Há períodos regulares em que parece que eu estou continuamente comendo, sem refeições planejadas.

#14

- () 1. Eu não penso muito em tentar controlar impulsos indesejáveis para comer.
- () 2. Pelo menos, em algum momento, sinto que meus pensamentos estão “pré-ocupados” com tentar controlar meus impulsos para comer.
- () 3. Frequentemente, sinto que gasto muito tempo pensando no quanto comi ou tentando não comer mais.
- () 4. Parece, para mim, que a maior parte das horas que passo acordado(a) estão “pré-ocupadas” por pensamentos sobre comer ou não comer. Sinto como se eu estivesse constantemente lutando para não comer.

#15

- () 1. Eu não penso muito sobre comida.
- () 2. Eu tenho fortes desejos por comida, mas eles só duram curtos períodos de tempo.
- () 3. Há dias em que parece que eu não posso pensar em mais nada a não ser comida.
- () 4. Na maioria dos dias, meus pensamentos parecem estar "pré-ocupados" com comida. Sinto como se eu vivesse para comer.

#16

- () 1. Eu normalmente sei se estou ou não fisicamente com fome. Eu como a porção certa de comida para me satisfazer.
- () 2. De vez em quando eu me sinto em dúvida para saber se estou ou não fisicamente com fome. Nessas ocasiões é difícil saber quanto eu deveria comer para me satisfazer.
- () 3. Mesmo que se eu pudesse saber quantas calorias eu deveria ingerir, não teria idéia alguma de qual seria a quantidade "normal" de comida para mim.

Grade de correção da Escala de Compulsão Alimentar Periódica.

[illegible]

ANEXO F - DASS-21**Instruções**

Por favor, leia cuidadosamente cada uma das afirmações abaixo e circule o número apropriado **0,1,2 ou 3** que indique o quanto ela se aplicou a você durante a última semana, conforme a indicação a seguir:

- 0 Não se aplicou de maneira alguma
- 1 Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- 2 Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- 3 Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

1	Achei difícil me acalmar	0 1 2 3
2	Senti minha boca seca	0 1 2 3
3	Não consegui vivenciar nenhum sentimento positivo	0 1 2 3
4	Tive dificuldade em respirar em alguns momentos (ex. respiração ofegante, falta de ar, sem ter feito nenhum esforço físico)	0 1 2 3
5	Achei difícil ter iniciativa para fazer as coisas	0 1 2 3
6	Tive a tendência de reagir de forma exagerada às situações	0 1 2 3
7	Senti tremores (ex. nas mãos)	0 1 2 3
8	Senti que estava sempre nervoso	0 1 2 3
9	Preocupe-me com situações em que eu pudesse entrar em pânico e parecesse ridículo (a)	0 1 2 3
10	Senti que não tinha nada a desejar	0 1 2 3
11	Senti-me agitado	0 1 2 3
12	Achei difícil relaxar	0 1 2 3
13	Senti-me depressivo (a) e sem ânimo	0 1 2 3
14	Fui intolerante com as coisas que me impediam de continuar o que eu estava fazendo	0 1 2 3
15	Senti que ia entrar em pânico	0 1 2 3
16	Não consegui me entusiasmar com nada	0 1 2 3
17	Senti que não tinha valor como pessoa	0 1 2 3
18	Senti que estava um pouco emotivo/sensível demais	0 1 2 3
19	Sabia que meu coração estava alterado mesmo não tendo feito nenhum esforço físico (ex. aumento da frequência cardíaca, disritmia cardíaca)	0 1 2 3
20	Senti medo sem motivo	0 1 2 3
21	Senti que a vida não tinha sentido	0 1 2 3