

Projeto de Pesquisa: *Scoparia dulcis* L. (Plantaginaceae) no tratamento adjuvante do diabetes mellitus tipo 2: um ensaio clínico fase 2, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo

Pesquisador responsável: Fabio Carmona

Instituição sede: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

Resumo:

Introdução. O número de pessoas diabéticas vem aumentando exponencialmente no mundo todo, com 463 milhões de adultos e 1,6 milhões de mortes anuais atribuídas diretamente ao diabete. *Scoparia dulcis* L. (Plantaginaceae) é uma planta com atividade hipoglicemiante e é utilizada no mundo todo para o tratamento do diabetes.

Objetivo. Verificar se, em (P) pacientes adultos com *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), a (I) administração do fitoterápico de *S. dulcis*, (C) comparado com placebo, ambos em adição ao tratamento habitual, resulta em controle mais adequado da doença, avaliado pela (O) porcentagem de HbA1c, (T) após 3 e 6 meses.

Método. Ensaio clínico randomizado paralelo, controlado por placebo, duplo-cego, fase 2. Pacientes adolescentes e adultos DM2 (n=160) serão aleatoriamente alocados para receber o tratamento de intervenção com droga vegetal de *S. dulcis* em cápsulas (300 mg, 3 x/dia) ou placebo por 6 meses. Terminado o estudo de intervenção, serão ainda acompanhados por outros 3 meses para reavaliação após cessar o uso do fitoterápico. Serão avaliados HbA1c, glicemia de jejum, dose diária total de insulina, pressão arterial, lipidograma e PCRus.

Resultados esperados. Espera-se que *S. dulcis* leve a uma redução de pelo menos 0,5 pontos percentuais na HbA1c a mais do que o placebo, comprovando a eficácia do fitoterápico no tratamento de pacientes com DM2.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*; Plantaginaceae; Fitoterapia; Hemoglobina glicosilada.

Versão 2.2 de 02/06/2021.

Research protocol: *Scoparia dulcis* L. (Plantaginaceae) as na adjuvante treatment for type-2 diabetes mellitus: a phase-2, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial

Principal investigator: Fabio Carmona

Institution: Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo (FMRP-USP)

Abstract:

Introduction. The number of diabetic people has been exponentially increasing worldwide, with 463 million adults and 1.6 million annual deaths directly attributed to diabetes. *Scoparia dulcis* L. (Plantaginaceae) is a plant species with hypoglycemic activity and used worldwide to treat diabetes.

Objective. To investigate whether in (P) adult patients with type-2 diabetes mellitus (T2DM), the (I) administration of *S. dulcis*, as (C) compared to placebo, in addition to standard treatment, would result in more adequate disease control, assessed by the (O) percentage of HbA1c, (T) after 3 and 6 months.

Method. Parallel, randomized, placebo-controlled, double-blind, phase-2 clinical trial. Adolescents and adults with T2DM (n=180) will be randomly allocated to receive capsules containing either *S. dulcis* powdered leaves or placebo (agar), 300 mg t.i.d., for six months. All patients will be followed for an additional three months. HbA1c (primary outcome), fasting glycemia, total daily insulin dose, blood pressure, cholesterol, triglicerides, and C-reactive protein will be assessed.

Expected results. We expect that *S. dulcis* leads to a reduction of at least 0.5 percentage points on HbA1c over placebo, supporting the efficacy of *S. dulcis* for T2DM treatment.

Keywords: *Diabetes mellitus*; Plantaginaceae; Herbal medicine; Glycosylated hemoglobin.

Version 2.2 on 06/02/2021.

Enunciado do problema

O *diabetes mellitus*, comumente conhecida como diabetes, compreende um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, ou níveis elevados de glicose no sangue, na ausência de tratamento. A etiologia é heterogênea e compreende defeitos na secreção de insulina, ação da insulina, ou ambos (WHO, 2020).

O diabetes é uma doença crônica e complexa, que, sem o adequado manejo (controle glicêmico), leva à complicações específicas no longo prazo, que incluem retinopatia, nefropatia e neuropatia. Além disso, potencializa o risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas, arteriais periféricas, cerebrovasculares, catarata, disfunção erétil, e doença hepática não alcoólica (WHO, 2020; ADA, 2020).

Atualmente o diabetes é um problema de saúde pública crescente em todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento (SBD, 2019-2020). Segundo a Federação Internacional de Diabetes - FID (2019), no ano de 2000, era estimada a prevalência de 151 milhões de indivíduos com diabetes (tipo 1 e tipo 2 combinadas, ambas diagnosticadas e sub diagnosticadas), em pessoas de 20 a 79 anos. Esse número, que correspondia a 4,6% da população mundial naquele momento, aumentou para 463 milhões (9,3%) atualmente. A previsão, segundo a mesma fonte, é de que esse número saltará para 578 milhões de pessoas com diabetes (10,2% da população) em 2030 e para impressionantes 700 milhões de pessoas (10,9%) até 2045, se não houver ações para enfrentar a pandemia.

A Organização Mundial de Saúde estima que, por ano, há 1,6 milhões de mortes atribuídas diretamente ao diabetes (WHO, 2018). A hiperglicemia é o terceiro fator, em importância, da causa de mortalidade prematura, superada apenas por hipertensão arterial sistêmica e uso do tabaco. Dados de 2017 mostram que o Brasil encontra-se entre os 10 países com maior número de indivíduos com diabetes, com 12,5 milhões de indivíduos, ocupando a 4ª posição no *ranking* atrás da China (1º), Índia (2º) e Estados Unidos da América (4º) (SBD, 2019-2020).

O diabetes também gera um relevante impacto econômico nos países e nos sistemas de saúde, uma vez levará a uma maior utilização dos serviços de saúde, perda de produtividade e cuidados prolongados requeridos para tratar as complicações crônicas advindas do curso da doença (SBD, 2019-2020), tratando-

se, portanto de um desafio atual e um cenário preocupante no futuro para os sistemas de saúde e para o desenvolvimento econômico de um país.

A característica comum entre as formas de diabetes é a disfunção ou a destruição das células beta-pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina (WHO, 2020). A insulina é um hormônio essencial para a manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular. Esse hormônio é secretado pelas células beta-pancreáticas em resposta ao aumento das concentrações circulantes de glicose e aminoácidos após as refeições. Ao se ligar ao seu receptor na membrana das células dos tecidos periféricos, a insulina imediatamente promove a autofosforilação deste receptor. Uma vez que este é ativado, há a fosforilação de vários outros substratos proteicos, em uma cascata de sinalização intracelular, que culmina com a ativação do transportador de glicose GLUT-4. O GLUT4 é então transportado do interior da célula para a membrana celular, permitindo a captação da glicose da corrente sanguínea para o interior da célula, onde será convertida em energia (CARVALHEIRA, 2002). Quando as células beta-pancreáticas não produzem insulina suficiente, ou ainda, quando a ação da insulina sob seus receptores é pouco eficaz, há consequente elevação nas concentrações da glicose sérica, resultando em hiperglicemia. A hiperglicemia é um dos indicadores da presença de diabetes melito (FID, 2019).

As principais categorias de *diabetes mellitus* são tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2) e diabetes gestacional (DMG). A DM1 é a principal causa de diabetes na infância, mas pode manifestar-se em qualquer idade. O principal agente terapêutico da DM1 é a aplicação de insulina exógena. Já o DM2 acomete a grande maioria da população, correspondente a 90% dos casos (FID, 2019). Relacionado ao DM2, o termo pré-diabetes é usado para identificar indivíduos com glicemia de jejum alterada e/ou tolerância à glicose alterada, sendo ambos fatores de risco para o desenvolvimento de DM2 e complicações a ele relacionados. No tratamento de pacientes com DM2, são recomendadas abordagens multifatoriais (educação, adoção de um estilo de vida saudável com alimentação adequada e atividade física regular) combinadas ao uso de medicamentos antidiabéticos, como os sensibilizadores da ação da insulina e/ou hipoglicemiantes orais, quando necessários. O DMG é uma condição em que há diminuição na efetividade da ação da insulina. Esse fenômeno é esperado na fisiologia da gravidez, porém se excedido

os padrões de normalidade, como ocorre em algumas pacientes, é considerada prejudicial (ABELL; COURTEN; BOYLE, 2015).

Muitos mecanismos podem levar ao declínio ou à completa destruição das células beta-pancreáticas. Esses mecanismos envolvem fatores genéticos e/ou alterações epigenéticas, resistência à insulina, autoimunidade, doenças concomitantes, inflamação e fatores ambientais (WHO, 2020).

Os principais fatores de risco associado ao DM2, tipo mais comum de diabetes, são: sobrepeso ou obesidade, sedentarismo, idade mais avançada, história familiar em parentes de primeiro grau, história de DMG, doença cardiovascular e etnia (hispânicos, afro-caribenhos e sul-asiáticos) (WHO, 2020).

O tratamento de pacientes com DM exige cuidado clínico contínuo com estratégias para redução de riscos multifatoriais, bem como o garantir o adequado controle glicêmico. Os tratamentos atuais incluem a aplicação de insulina (para os pacientes com DM1, e em parte significativa de pacientes com DM2 com a evolução da doença. Em pacientes com DM2 o tratamento inicial, geralmente, consiste na administração oral de agentes sensibilizadores da ação da insulina, como a metformina. Com a progressão da doença, a maioria dos pacientes necessitará da adição de drogas hipoglicemiantes orais, como as sulfoniluréias que são secretagogos de insulina, as incretinas e, mais recentemente, os inibidores do SGLT2. Entretanto, frequentemente esse esquema terapêutico apresenta falhas, principalmente em diminuir riscos de complicações a longo prazo (PAMUNUWA; KARUNARATNE; WAISUNDARA, 2016). Deste modo, muitos destes medicamentos disponíveis não têm sido capazes de controlar adequadamente a doença e mitigar as complicações no longo prazo (CUSCHIERI, 2019). Existem evidências significativa que dão suporte ao uso de uma variedade de outras intervenções para melhorar os desfechos associados ao DM2 (WHO, 2020). Assim, é necessário estudar o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de pacientes com DM2.

Propomos, este estudo, investigar se um medicamento fitoterápico feito com a espécie *Scoparia dulcis* L. (Plantaginaceae) seria eficaz na redução da hemoglobina glicosilada (HbA1) em pacientes diabéticos.

Resultados esperados

O objetivo deste estudo é testar a eficácia do fitoterápico de *S. dulcis* no controle do *diabetes mellitus* tipo 2 em adolescentes e adultos. Espera-se que *S. dulcis* leve a uma redução de pelo menos 0,5 pontos percentuais na HbA1c a mais do que o placebo, comprovando a eficácia do fitoterápico no tratamento de pacientes com DM2.

A comprovação da eficácia de *S. dulcis* no diabetes pode levar ao desenvolvimento de um novo medicamento fitoterápico para o tratamento do diabetes, que poderá ser amplamente disponível em todo o Brasil e no mundo.

Desafios científicos e tecnológicos e os meios e métodos para superá-los

A espécie *Scoparia dulcis*

Scoparia dulcis L. (Plantaginaceae) é uma planta conhecida no Brasil como “vassourinha”, trata-se de uma herbácea perene distribuída em regiões tropicais e subtropicais de todo o mundo, sendo utilizada popularmente em diferentes regiões do Brasil como fitoterápico (BIESKI et al, 2012; MAGALHÃES et al, 2019). Possui folhas serrilhadas, flores brancas e pode crescer até 70 cm de altura (USDA; NRCS, 2011).

Entre as comprovações científicas existentes, evidenciou-se que a planta possui atividade anti-inflamatória e analgésica (LIMA, et al, 2019), antioxidante (MISHRA, et al, 2013) e hipoglicemiante (SENADHEERA; EKANAYAKE; WANIGATUNGE, 2015).

Entre os compostos químicos presentes nesta espécie, incluem-se: cumarinas, compostos fenólicos, saponinas, taninos, aminoácidos, flavonoides, terpenoides e catecolaminas (adrenalina e noradrenalina). Os terpenoides, como ácido escopárico A, ácido escopárico B, ácidos escopadúlcicos A e B, escopadulciol e escopadulina estão associados aos efeitos medicinais. Entre os efeitos biológicos, destacam-se a inibição da replicação do herpes simplex, a inibição da bomba de prótons e ativação da K⁺-ATPase (DRUGS.COM, 2019).

Em uma revisão recente, investigaram-se as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias da *S. dulcis* com relação ao diabete. Os estudos pré-clínicos mostraram que extratos brutos de *S. dulcis* e seus componentes exercem atividade

antidiabética principalmente por meio da inibição da alfa-glicosidase, inibição do PPAR-gama e aumento da secreção de insulina. Os principais compostos relacionados à atividade antidiabética são o ácido escopárico A, ácido escopárico D, escutelareína, apigenina, luteolina, coixol e glutinol (PAMUNUWA; KARUNARATNE; WAISUNDARA, 2016). Outra ação farmacológica de *S. dulcis* é promover a captação de glicose. *In vitro* essa ação parece ser tão eficaz quanto a insulina (BEH et al., 2010).

Quanto a efeitos colaterais, o uso da *S. dulcis* tem sido associado a efeitos simpatomiméticos devido à presença de catecolaminas (DRUGS.COM, 2019).

Evidências pré-clínicas

Em ratos Wistar machos adultos, tanto nos saudáveis quanto naqueles com diabetes induzido, a administração de extrato de *S. dulcis* (200 mg/kg) reduziu significativamente a glicemia e marcadores de estresse oxidativo e aumentou significativamente a insulina plasmática, superóxido dismutase, catalase e glutatona reduzida após 15 dias. O mesmo extrato, em ilhotas pancreáticas isoladas, na concentração de 10 µg/mL, levou a aumento de 6 vezes na secreção de insulina por ilhotas isoladas, indicando ação secretagoga. Em linhagens celulares de insulinoma de ratos (RINm5F), o mesmo extrato reduziu a peroxidação lipídica, protegeu da citotoxicidade e da produção de óxido nítrico e impediu apoptose induzida por estreptozocina, confirmando a ação antioxidante do extrato (LATHA et al., 2004).

Em ratos Wistar adultos diabéticos, induzidos por estreptozocina, a administração de um extrato aquoso de *S. dulcis* (200 mg/kg), por 6 semanas por gavagem, resultou em redução significativa da glicemia, da sorbitol-desidrogenase, da hemoglobina glicosilada (HbA1c) e de marcadores de estresse oxidativo, além de aumento significativo na insulina plasmática e da atividade de glutatona-peroxidase e glutatona-S-transferase no fígado, sendo os efeitos observados semelhantes aos obtidos com glibenclamida (LATHA; PARI, 2004).

Em ratos diabéticos induzidos por estreptozocina, três extratos de *S. dulcis* (aquoso, etanólico e clorofórmico) foram administrados por via oral nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg, respectivamente, por 3 semanas. Os animais diabéticos tratados com os extratos apresentaram redução significativa na glicemia, nas

concentrações plasmáticas de glicose-6-fosfatase e de frutose-1,6-bifosfatase, e aumento significativo da insulina plasmática e das enzimas hepáticas hexoquinase, glicose-6-fosfato-desidrogenase e do glicogênio hepático. O extrato aquoso foi mais eficaz do que os demais (PARI; LATHA, 2004).

Em ratos Wistar adultos com diabetes induzida por estreptozocina, a administração de um extrato aquoso de *S. dulcis* por via oral por 6 semanas resultou em redução da glicemia e da concentração plasmática de glicoproteínas (LATHA; PARI, 2005).

Em ratos diabéticos induzidos por estreptozocina, a administração de extrato aquoso de *S. dulcis* (200 mg/kg) por via oral por 6 semanas resultou em redução significativa da glicemia, do colesterol sérico, VLDL, LDL, dos triglicerídeos e outros parâmetros séricos, incluindo nos animais saudáveis. Houve também redução do índice antiaterogênico. O efeito foi comparável ao da glibenclamida (600 mg/kg) (PARI; LATHA, 2006).

Em ratos diabéticos induzidos por estreptozocina, a administração de um extrato aquoso de *S. dulcis* (125 e 250 mg/kg, 2 vezes por dia, por 3 semanas) levou a redução significativa da glicemia de jejum e da glicosúria, com aumento do peso corporal; levou ainda a redução na produção de produtos de peroxidação, além de aumento na glutatona reduzida e no glicogênio hepáticos (DAS; CHAKRABORTY, 2011).

Evidências clínicas

Pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 (n=35) foram incluídos em um ensaio clínico randomizado cruzado, em que receberam um mingau comercialmente disponível contendo *S. dulcis*. Os pacientes foram divididos em dois grupos. Nos primeiros 3 meses, o grupo 1 foi o de interesse e o grupo 2 foi o controle. Após um período de *wash-out* de 2 semanas, os dois grupos se inverteram. Os pacientes, quando no grupo de interesse, consumiram o mingau contendo *S. dulcis* em 3 dias por semana por 3 meses. O consumo do mingau resultou em redução significativa da glicemia em ambos os grupos, sem alterar o colesterol ou outros parâmetros de toxicidade. Entretanto, a HbA1c só se reduziu significativamente no primeiro grupo de intervenção (SENADHEERA; EKANAYAKE; WANIGATUNGE, 2015). A ausência de efeito no segundo grupo de intervenção

pode ser explicada por uma queda na HbA1c durante a primeira fase, em que este grupo não recebeu o mingau de *S. dulcis* (efeito placebo ou Hawthorne), tendo iniciado a segunda fase com concentração de HbA1c menor do que a média inicial no outro grupo.

Regulamentação

De acordo com a legislação brasileira que regulamenta a produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil, RDC nº 26, de 13/05/2014 (BRASIL, 2014), emitida pela ANVISA, existem dois tipos de fitoterápicos: os medicamentos fitoterápicos, que são aqueles “obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade”, e os produtos tradicionais fitoterápicos, que são “os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização” (grifos nossos). Desta forma, o fato de a espécie *S. dulcis* não ser considerada um medicamento fitoterápico pela ANVISA deve-se justamente à ausência de uma evidência clínica de eficácia, que é exatamente o objetivo da presente proposta. O fato de a espécie *S. dulcis* já ser tradicionalmente utilizada em diversos países, inclusive no Brasil (BIESKI et al, 2012; MAGALHÃES et al, 2019), a torna um potencial produto tradicional fitoterápico, mas que não pode, até o momento, conter a indicação de tratamento de doença.

Justificativa

S. dulcis possui indicação tradicional (popular) para o tratamento do *diabetes mellitus*. Embora um estudo clínico tenha fornecido a primeira evidência clínica de eficácia de *S. dulcis* no tratamento do diabetes, a conclusão foi limitada pelo delineamento do estudo e pelo pequeno número de participantes. Assim, a eficácia de *S. dulcis* no tratamento do diabetes mellitus nunca foi comprovada em ensaios clínicos com qualidade metodológica.

Assim, este estudo foi delineado para verificar a eficácia do fitoterápico de *S. dulcis* como uma terapia complementar ao tratamento convencional de DM2, após o uso por 3 e 6 meses. A HbA1c será avaliada com desfecho primário, e fatores de risco associados à diabetes, como desfechos secundários.

Cronograma

Espera-se que o projeto seja concluído em um prazo de três anos (12 trimestres). Espera-se que a inclusão de pacientes ocorra entre o 4º e o 10º trimestres. O cronograma do estudo está apresentado no **Quadro 2**.

Quadro 2. Cronograma do estudo.

Atividade	Tempo (trimestres)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisão bibliográfica	X	X	X									
Aprovação no Comitê de Ética			X									
Recrutamento e inclusão de pacientes				X	X	X	X	X	X	X		
Análise dos dados											X	
Redação do relatório final												X

Disseminação e avaliação

Os resultados serão analisados por um esteticista do DPP-FMRP-USP, seguindo rigoroso padrão ético e metodológico, para determinar se a intervenção foi eficaz. Todos os resultados serão tornados públicos em uma Tese de Doutorado e na publicação de um artigo científico em uma revista com seletiva política editorial.

Outros apoios

O presente projeto conta com outros apoios, a saber:

1. Do HC-FMRP-USP, com ambulatório para recrutamento dos pacientes e com a realização dos exames complementares.
2. Da FMRP-USP, na forma de apoio institucional e de análise estatística.

3. Da Farmácia da Natureza, Casa Espírita Terra da Ismael, na forma de cultivo e controle de qualidade do medicamento fitoterápico, e também com o serviço de terceiros para preparação do medicamento.
4. Da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), na forma da realização do controle de qualidade fitoquímico do fitoterápico.

Referências

- ALTMAN, D.; MOHER, D.; SCHULZ, K. F. **CONSORT Statement: Consolidated Standards of Reporting Trials**. Disponível em: <<http://www.consort-statement.org>>. Acesso em: 18 jul. 2018.
- American Association for the Study of Liver Diseases. Acessado em 09 de agosto de 2020. Disponível em: <https://www.aasld.org/publications/practice-guidelines>. **The Journal of Clinical and applied research and education**, v. 43, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc20-Sint>.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes-2020.
- BEH, J. E.; LATIP, J.; ABDULLAH, M. P.; ISMAIL, A.; HAMID, M. Scoparia dulcis (SDF7) endowed with glucose uptake properties on L6 myotubes compared insulin. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 129, n. 1, p. 23–33, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2010.02.009>>.
- BIESKI, I. G. C. et al. Ethnopharmacology of Medicinal Plants of the Pantanal Region (Mato Grosso, Brazil). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1–36, 2012. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/272749/>>.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira (Volume 1)**. 5a. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2010. v. 1

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 26 de 13 de maio de 2014.**

Registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2014.

CARVALEIRA, J.B.C.; ZECCHIN, G.H.; SAAD, M.J.A. Vias de sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metodologia**. v.46, n.4, p419-425. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000400013>

CHAN, A.-W.; TETZLAFF, J. M.; GØTZSCHE, P. C.; ALTMAN, D. G.; MANN, H.; BERLIN, J. A.; DICKERSIN, K.; HRÓBJARTSSON, A.; SCHULZ, K. F.; PARULEKAR, W. R.; KRLEZA-JERIC, K.; LAUPACIS, A.; MOHER, D. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 346, p. e7586, 8 jan. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303884>>.

CUSCHIERI, S. Type 2 diabetes – An unresolved disease across centuries contributing to a public health emergency. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 450–453, jan. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.010>>.

DAS, H.; CHAKRABORTY, U. Anti-hyperglycemic effect of *Scoparia dulcis* in streptozotocin induced diabetes. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 2, n. 2, p. 334–342, 2011.

DRUGS.COM. **Sweet Broomweed.** Disponível em: <<https://www.drugs.com/npp/sweet-broomweed.html>>. Acesso em: 21 jun. 2019.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. IDF DIABETES ATLAS, 9ª edição 2019. Disponível em: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFA_TLAS9e-final-web.pdf Acesso em: 9 ago. 2020.

GAGNIER, J. J.; BOON, H.; ROCHON, P.; MOHER, D.; BARNES, J.; BOMBARDIER, C. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. **Annals of internal medicine**, v. 144, n. 5, p. 364–367, 2006.

HARRIS, P. A.; TAYLOR, R.; THIELKE, R.; PAYNE, J.; GONZALEZ, N.; CONDE, J.

- G. Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform**, v. 42, n. 2, p. 377–381, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>>.
- HEDEN, T.; SHEPARD, S.; SMITH, J.; COVINGTON, K.; LECHEMINANT, J. Resulting shifts in percentile and standard placements after comparison of the BOD POD and DXA. **Int J Exerc Sci**, v. 1, n.3, p. 113-124, 2008.
- IPAQ GROUP. **Guideline for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)**. Disponível em: <<http://www.ipaq.ki.se/>>. Acesso em: 6 fev. 2019.
- KDIGO. Acessado de 09 de agosto de 2020. Disponível em: <https://kdigo.org>
- LATHA, M.; PARI, L. Effect of an aqueous extract of *Scoparia dulcis* on blood glucose, plasma insulin and some polyol pathway enzymes in experimental rat diabetes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 4, p. 577–586, abr. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2004000400015&lng=en&tlng=en>.
- LATHA, M.; PARI, L. Effect of an aqueous extract of *Scoparia dulcis* on plasma and tissue glycoproteins in streptozotocin induced diabetic rats. **Die Pharmazie**, v. 60, n. 2, p. 151–4, fev. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15739907>>.
- LATHA, M.; PARI, L.; SITASAWAD, S.; BHONDE, R. *Scoparia dulcis*, a traditional antidiabetic plant, protects against streptozotocin induced oxidative stress and apoptosis in vitro and in vivo. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 18, n. 5, p. 261–272, 2004.
- LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID CH ET AL. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med** 2009; 150: 604–612.
- LIMA, MVV., et al. Therapeutic Use of *Scoparia dulcis* reduces the progression of experimental osteoarthritis. **Molecules**, v. 24, p. 3474, 2019.
- MAGALHÃES, K. do N. et al. Medicinal plants of the Caatinga, northeastern Brazil: Ethnopharmacopeia (1980–1990) of the late professor Francisco José de Abreu Matos. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 237, n. March, p. 314–353, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.03.032>>.

- MISHRA MR, MISHRA A, PRADHAN DK, PANDA AK, BEHERA RK, JHA S. Antidiabetic and Antioxidant Activity of *Scoparia dulcis* Linn. **Indian Journal Pharmacology Science**, v. 75, n. 5, p. 610-614, 2013.
- PAMUNUWA, G.; KARUNARATNE, D. N.; WAISUNDARA, V. Y. Antidiabetic Properties, Bioactive Constituents, and Other Therapeutic Effects of *Scoparia dulcis*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, n. 5, p. 1–11, 2016. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ecam/2016/8243215/>>.
- PARI, L.; LATHA, M. Antihyperglycaemic effect of *Scoparia dulcis*: Effect on key metabolic enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetes. **Pharmaceutical Biology**, v. 42, n. 8, p. 570–576, 2004.
- PARI, L.; LATHA, M. Antihyperlipidemic Effect of *Scoparia dulcis* (Sweet Broomweed) in Streptozotocin Diabetic Rats. **Journal of Medicinal Food**, v. 9, n. 1, p. 102–107, mar. 2006. Disponível em: <<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2006.9.102>>.
- PEREIRA, A. M. S.; BERTONI, B. W.; SILVA, C. C. M.; FERRO, D.; CARMONA, F. F.; CESTARI, I. M.; BARBOSA, M. da G. H. **Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza**. 3a ed. São Paulo: Bertolucci, 2020.
- SALES, D. S.; CARMONA, F.; DE AZEVEDO, B. C.; TALEB-CONTINI, S. H.; BARTOLOMEU, A. C. D.; HONORATO, F. B.; MARTINEZ, E. Z.; PEREIRA, A. M. S. *Eugenia punicifolia* (Kunth) DC. as an Adjuvant Treatment for Type-2 Diabetes Mellitus: A non-Controlled, Pilot Study. **Phytother Res**, v. 28, n. 12, p. 1816–1821, 6 dez. 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.5206>>.
- SCHWARTZ GJ, MUNOZ A, SCHNEIDER MF ET AL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629–637.
- SENADHEERA, S. P. A.; EKANAYAKE, S.; WANIGATUNGE, C. Anti-hyperglycaemic effects of herbal porridge made of *Scoparia dulcis* leaf extract in diabetics – a randomized crossover clinical trial. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, n. 1, p. 410, 19 dez. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12906-015-0935-6>>.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em:

<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 09 agosto.2020.

UPPSALA MONITORING CENTRE. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment**. Uppsala, 2018.

USA. **Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers**. Food and Drug Administration. Atlanta U.S. Department of Health and Human Services, , 2005. .

USDA; NRCS. **Scoparia dulcis**. Disponível em: <<http://plants.usda.gov/>>. Acesso em: 21 jun. 2019.

WHO. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva, 1995. (WHO - Technical Report Series, 854). 1995. 460 p.

WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic – Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 1998.

WHO. Development of a WHO growth reference for schoolaged children and adolescents. Bulletin of the World Health Organization, v. 85, n. 9, p. 660-667, 2007

WHO. **World Diabetes Day 2018**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1>. Acesso em: 9 ago. 2020.

WHO. **World Diabetes Day 2018**. Disponível em: <<https://www.who.int/diabetes/world-diabetes-day-2018/en/>>. Acesso em: 19 maio. 2019.

Orçamento

O orçamento simplificado está detalhado abaixo.

Item	Valor
Produção do fitoterápico	R\$ 79.540,00
Avaliação clínica dos pacientes (n=180)	R\$ 420.800,00
Avaliação laboratorial dos pacientes (n=180)	R\$ 165.120,00
Armazenamento do medicamento	R\$ 2.000,00

Seguro de pesquisa	R\$ 24.310,83
CUSTO TOTAL	R\$ 691.770,83

Apenas os itens que necessitarão de financiamento foram incluídos no sistema SAGe, totalizando R\$ 134.970,83, adicionando-se as reservas técnicas, com **total para financiamento de R\$ 184.713,53**.

Apêndices

Apêndice 1 Pacientes e Método

Delineamento

Trata-se de um ensaio clínico randomizado paralelo, controlado por placebo, duplo-cego, fase 2. O estudo foi planejado de acordo com as recomendações SPIRIT (CHAN et al., 2013), CONSORT (ALTMAN; MOHER; SCHULZ,) e seu suplemento para medicamentos fitoterápicos (GAGNIER et al., 2006) e será registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC)¹.

Local de realização do estudo

Este estudo será realizado no Ambulatório de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Preparação do medicamento

A espécie *S. dulcis* é cultivada na Farmácia da Natureza (farmacêutico responsável: Maria da Glória Holtz Barbosa, CRF-SP 06.788, localização: latitude 21°4'33" sul, longitude 47°44'48" oeste). Esta espécie não é considerada um medicamento fitoterápico pelo Governo Brasileiro até o presente.

A espécie será identificada por um especialista na família Plantaginaceae e uma exsicata da espécie será depositada no Herbário da UNAERP.

As partes aéreas de *S. dulcis* serão coletadas às 9 horas da manhã e secas em estufa de ar circulante a 45 °C por 36 horas. Posteriormente serão trituradas em moinho de facas até a granulometria de 40 mesh. A droga vegetal será submetida a controle de qualidade de acordo com a legislação brasileira (BRASIL, 2010). O controle de qualidade químico será realizado pela identificação e quantificação dos compostos majoritários presentes na droga vegetal.

¹ Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br>

A droga vegetal será encapsulada em cápsulas opacas nº 0, contendo 300 mg de droga vegetal. O placebo será feito com cápsulas idênticas, porém contendo ágar de cor semelhante ao fitoterápico em estudo.

A preparação do medicamento e do placebo será feita por um dos pesquisadores (AMSP).

A escolha pela apresentação de droga vegetal em cápsulas foi feita devido à maior praticidade de ingestão por parte do usuário, não necessitando de aquecimento ou cozimento (que era necessário na preparação do mingau utilizado no ensaio clínico), e também porque nosso grupo possui experiência clínica no uso de *S. dulcis* na forma de droga vegetal em cápsulas para o tratamento do diabetes que, embora não esteja documentada cientificamente, está registrada em literatura reconhecida pela ANVISA, de nossa autoria (PEREIRA et al, 2020).

Será feito cálculo do custo total de produção do fitoterápico, incluindo controle de qualidade, para posterior comparação com os custos dos demais medicamentos utilizados no tratamento do diabete. Este cálculo incluirá as etapas de multiplicação, cultivo, manejo e colheita das plantas, beneficiamento e estabilização, controle de qualidade da droga vegetal, manipulação do fitoterápico e controle de qualidade do produto acabado.

Participantes da pesquisa

Serão elegíveis para o estudo indivíduos adultos e adolescentes, de ambos os sexos, raças e credos, que preencham os critérios a seguir.

Critérios de inclusão

Serão critérios de inclusão:

- Ser portador de DM tipo 2 baseado nos critérios-diagnósticos da OMS por no mínimo 3 meses;
- Ter mau controle da DM (determinada pela dosagem sérica de HbA1c entre 7 e 12% nos últimos 3 meses;
- Estar em uso regular de medicamentos antidiabéticos orais, tais como glibenclamida, gliclazida, metformina, metformina XR, pioglitazona, dapagliflozina, empagliflozina, entre outros, com ou sem insulina, com doses estáveis há 3 meses ou mais;

- Ter idade entre 12 e 60 anos;
- Ter índice de massa corporal (IMC) $< 40 \text{ kg/m}^2$;
- Ser capaz de ingerir medicamentos em cápsulas;
- Ser alfabetizado.

Com relação ao mau controle glicêmico, pacientes frágeis e idosos podem ter metas individualizadas para controle glicêmico, e isso se deve às consequências advindas de episódios de hipoglicemia com a intensificação do tratamento. Os voluntários serão orientados sobre como identificar sinais e sintomas de hipoglicemia, sobre como fazer uso de glicosímetro nessas situações para identificar o evento e sua magnitude, bem como serão orientados sobre como corrigir uma hipoglicemia de forma adequada.

Critérios de exclusão

Serão critérios de exclusão:

- Ser portador de DM1 ou outros tipos específicos de diabetes;
- Pacientes com pesquisa positiva para autoanticorpos relacionados ao diabetes (anti-GAD 65, anti-insulina/IAA);
- Pacientes com história familiar de Diabetes mellitus em parentes de primeiro ou segundo grau de início jovem, para evitar a seleção de pacientes com diagnóstico de Diabetes Monogênico;
- Ser portador de doenças graves do trato gastrointestinal, como sangramento do trato gastrointestinal, gastroparesia, estenose ou ter sido submetido à cirurgia bariátrica;
- Ter experimentado situações estressantes como cetoacidose diabética, coma, infecção grave, internação hospitalar ou cirurgia nos 3 meses anteriores.
- Ser gestante ou lactante ou estar planejando engravidar;
- Ter histórico de alergia à espécie *S. dulcis* ou a plantas da família Plantaginaceae;
- Ter insuficiência hepática [definida como doença hepática pré-existente associada a TP/INR $> 1,5$ sem uso de anticoagulantes orais, albumina sérica $< 3,5 \text{ g/dL}$, e pelo menos um dos seguintes: elevação

de AST e/ou ALT e/ou bilirrubinas totais de pelo menos três vezes acima do valor de referência];

- Ter doença renal crônica (DR) de grau 3b ou mais grave [definida pelo KDIGO como uma taxa de filtração glomerular (TFG) < 45 mL/min/1,73 m², sendo a TFG estimada a partir da creatinina sérica pela equação da Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (adultos) ou de Schwartz (adolescentes), conforme recomendação do KDIGO].
- Ter doença mental previamente diagnosticada por psiquiatra (relatado pelo paciente), fazer uso abusivo de álcool (avaliado pelo instrumento AUDIT, com pontuação até 7 pontos) ou relato de uso de substâncias psicoativas ou outras drogas (ANEXO 1).
- Ter triglicerídeos (TG) ≥ 400 mg/dL ou outra dislipidemia importante (colesterol LDL > 180 mg/dL).
- Solicitação do participante.

Recrutamento

Todos os pacientes agendados para consulta de rotina no Ambulatório de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, serão previamente triados pela pesquisadora principal através das informações disponíveis no prontuário eletrônico. Dos pacientes possivelmente elegíveis para o estudo, será realizado o primeiro contato telefônico para finalização da triagem e esclarecimento de dúvidas quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Se identificado que o paciente atende aos critérios de inclusão, será convidado à participação na pesquisa, com assinatura do Termo de Consentimento.

Protocolo

Uma vez incluídos, os pacientes serão submetidos à primeira avaliação clínica (APENDICE 1). Objetiva-se coletar dados demográficos, história da doença e tratamento, dados clínicos, solicitar os exames laboratoriais, além de realizar avaliação antropométrica e de atividade física. A seguir, os pacientes serão casualmente alocados para receber o fitoterápico ou placebo.

Dados demográficos:

Serão coletados dados de: data de nascimento (idade), gênero, profissão, escolaridade, cidade de procedência e contato telefônico.

História da doença e tratamento:

No prontuário do paciente serão coletados dados de tempo de diagnóstico da doença, comorbidades, medicamentos em uso atual para o diabetes (dosagem diária total de insulina, se paciente estiver em uso), e para as demais comorbidades em M0. A cada retorno, em M3, M6 e M9, tais dados serão coletados novamente.

Dados clínicos:

Será aferida a pressão arterial sistólica, diastólica, frequência cardíaca e frequência respiratória a cada consulta (em M0, M3, M6 e M9).

Dados laboratoriais:

Serão coletados valores de beta hCG (para mulheres), HbA1c, glicemia de jejum, PCRus, TP/INR, albumina sérica, AST, ALT, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama GT, ureia, creatinina, CPK, CPK-MB sódio, potássio, cálcio total, hemograma, amilase sérica, lipidograma e também urina I (rotina) a cada consulta (em M0, M3, M6 e M9).

Dados antropométricos:

Serão coletados dados de peso, estatura, circunferência braquial (CB), circunferência da cintura (CC), prega cutânea tricipital (PCT), % de gordura corporal e massa magra (kg). Para aferição do peso será utilizada balança digital, com capacidade máxima de 150kg e resolução de 0,1kg. Os pacientes serão pesados previamente à consulta, sem sapatos e com roupas leves (WHO, 1995). A estatura será aferida por meio de um antropômetro, com escala de precisão de 0,1 cm. O paciente será posicionado sobre a base do antropômetro, estando descalço, ereto, com o peso do corpo distribuído igualmente sobre ambos os pés, colocando as superfícies posteriores dos calcanhares, as nádegas e a região occipital em contato com a escala de medida e com a cabeça orientada de modo que a linha de visão esteja perpendicular ao corpo (Plano de Frankfurt). A referência para a mensuração

será o ponto mais alto da cabeça com pressão suficiente para comprimir o cabelo (WHO, 1995). O cálculo do índice de massa corporal (IMC) será realizado pela fórmula $\text{peso} / (\text{altura})^2$ e será utilizado os pontos de corte da WHO (1998) para classificação do estado nutricional. Se o paciente for adolescente, serão utilizados o critério IMC/I e a classificação do estado nutricional conforme a WHO (2007).

Para aferição da CB, o paciente será orientado a permanecer de pé, com os braços estendidos livremente próximos ao corpo e com as palmas voltadas para as coxas. Será obtida a circunferência com fita inelástica, com precisão de 0,1 centímetros, no ponto médio lateral entre o ponto acromial da escápula e o olecrano da ulna, do lado direito do corpo. Para aferição da CC, o avaliado será orientado a permanecer de pé, com os braços estendidos afrente do corpo e com as palmas voltadas para baixo, e com a remoção da roupa. Será aferido o ponto médio entre última costela e crista ilíaca (SBD, 2019-2020). A medida de PCT será realizada segundo a metodologia da WHO (1995), no lado direito do corpo, com o avaliado disposto em posição ereta. A medida será realizada com o Compasso de Dobras Cutâneas Lange skinfold caliper® (Beta Technology Corporated - Santa Cruz, Califórnia, EUA), com escala em mm.

O percentual de gordura e massa magra será avaliado por bioimpedância.

Tal avaliação será repetida nos momentos M0, M3, M6 e M9 do estudo.

Dados de controle para assegurar a eficácia de *S. dulcis*:

A ingestão calórica de alimentos e bebidas consumidos será avaliada por meio do registro alimentar diário, de preenchimento pelo próprio paciente, em que serão descritos todos os alimentos e bebidas (ou eventualmente, suplementos) consumidos por um período de 2 dias úteis da semana e 1 no final de semana (ANEXO 2). Para efetuar o preenchimento, os pacientes receberão orientações para ajudá-los a recordar de detalhes relevantes, bem como será disponibilizado um álbum fotográfico para auxiliar a estimar o tamanho das porções consumidas (CRISPIM, et al, 2017). A pesquisadora principal irá revisar o registro completo com o participante, por telefone ou vídeo-chamada, para aumentar a qualidade do relatório. Os 3 dias de registro alimentar serão calculados e realizada a média de ingestão calórica diária do indivíduo.

A atividade física será avaliada pelo questionário IPAQ (IPAQ GROUP, 2005) (ANEXO 3). Os registros alimentares e o questionário de atividade física serão coletados nos momentos M0, M3, M6 e M9 do estudo.

Monitorização de aderência e de eventos adversos

Semanalmente será efetuada uma ligação, ou enviada uma mensagem de celular (SMS ou WhatsApp) para acompanhamento da adesão ao tratamento e monitoramento de eventos adversos.

Os pacientes serão questionados quanto ao aparecimento de efeitos adversos tais como: tonturas, cefaleia, reação alérgica (incluindo, urticária, anafilaxia), hipoglicemia, cetoacidose diabética ou intolerância gastrointestinal (náusea, vômito, diarreia, constipação). À longo prazo, será observada aversão ao medicamento sem causa aparente. As ocorrências serão registradas em formulário próprio e notificadas a um comitê de monitoramento (APÊNDICE 2). Também haverá monitorização de exames laboratoriais para detecção de lesão renal, hepática e cardíaca.

Comitê de monitoramento

Um comitê de monitoramento de segurança e eventos adversos será constituído por 3 pesquisadores não envolvidos com o planejamento ou a execução do estudo. Este comitê analisará todas as notificações de eventos adversos e as classificará, de acordo com o “WHO-UMC system for standardised case causality assessment” (UPPSALA MONITORING CENTRE, 2018). O comitê poderá decidir sobre exclusão de participantes do estudo e interrupção do estudo por segurança.

Aleatorização

Os pacientes serão aleatoriamente alocados em dois grupos, em igual proporção: (1) tratamento com *S. dulcis*, e (2) placebo. Será utilizada uma lista de números aleatórios gerada pelo serviço online “www.sealedenvelope.com”, gerada por pesquisadores não envolvidos na avaliação e alocação dos pacientes (DCA). A alocação será por blocos de tamanho aleatório (4 ou 6). A lista de alocação será inserida na plataforma REDCap (www.redcap.fmrp.usp.br), sem acesso por parte dos pesquisadores. A alocação será feita após a realização da primeira avaliação

clínica, por um dos pesquisadores (DCA), utilizando-se a plataforma REDCap, que garante o *allocation concealment*.

Cegamento

Os pacientes e os pesquisadores que farão as avaliações clínicas não saberão da alocação em nenhum momento. Saberão da alocação: o pesquisador DCA (que fará a alocação na plataforma REDCap) e um colaborador de pesquisa que fará a dispensação do medicamento ou placebo.

O medicamento ou o placebo serão dispensados da seguinte forma: após a avaliação inicial e alocação em um dos grupos, o colaborador de pesquisa irá consultar o sistema REDCap para determinar qual será a intervenção para o paciente. Então, irá preparar um frasco contendo as cápsulas de medicamento ou placebo, e identificará o frasco apenas com o nome do participante, a data de validade e a posologia. Os frascos e as cápsulas serão idênticos quanto à aparência. O placebo será ágar comercialmente disponível na coloração verde, para aproximar-se da coloração da droga vegetal de *S. dulcis*.

Caso o participante abra uma cápsula, será pouco provável a determinação da diferença.

Cálculo da dose e posologia

Nos estudos em animais (ratos), a dose mais utilizada foi 200 mg/kg/dia de extrato. Convertendo-se esta dose para humanos, obtêm-se 32 mg/kg/dia (dividir por 6,2, de acordo com o FDA) (USA, 2005), porém esta dose é do extrato, não se aplicando à droga vegetal.

No estudo de Senadheera et al (2015), os participantes consumiram uma quantidade de mingau contendo *S. dulcis* 3 vezes por semana (SENADHEERA; EKANAYAKE; WANIGATUNGE, 2015). Cada envelope do mingau continha 40 g (aproximadamente 13 a 15 g de folhas secas de *S. dulcis*). Assim, calcula-se que cada indivíduo consumiu 39 a 45 g por semana, ou, em média, 5,6 a 6,4 g por dia. Os participantes pesavam 44 a 101 kg. Assumindo-se um peso corporal médio de 72,5 kg, cada participante teria ingerido 77 a 88 mg/kg/dia de droga vegetal.

Em nossa experiência, a resposta a droga vegetal em cápsulas ocorre com doses menores, entre 300 e 900 mg/dia (PEREIRA et al., 2020). Em nosso estudo,

será utilizada a dose de 900 mg/dia, que corresponde a 12,4 mg/kg/dia em um adulto de 72,5 kg.

Planejamos que a posologia seja 3 vezes por dia para que acompanhe as 3 principais refeições diárias, que são o padrão na população brasileira. Planejamos um período de 3 e 6 meses para, inicialmente, compararmos os resultados de 3 meses com o estudo clínico anterior, e para verificarmos se o efeito aumenta nos 3 meses seguintes.

Assim, os pacientes deverão ingerir o medicamento ou o placebo, em cápsulas de 300 mg, três vezes por dia, após o café da manhã, o almoço e o jantar, durante 6 meses, em adição ao tratamento habitual.

Após o período de 6 meses e encerrado o tratamento de intervenção, os pacientes continuarão em acompanhamento de pesquisa e passarão por uma nova avaliação clínica aos 9 meses para verificar os efeitos sob variáveis estudadas sem a medicação fitoterápica.

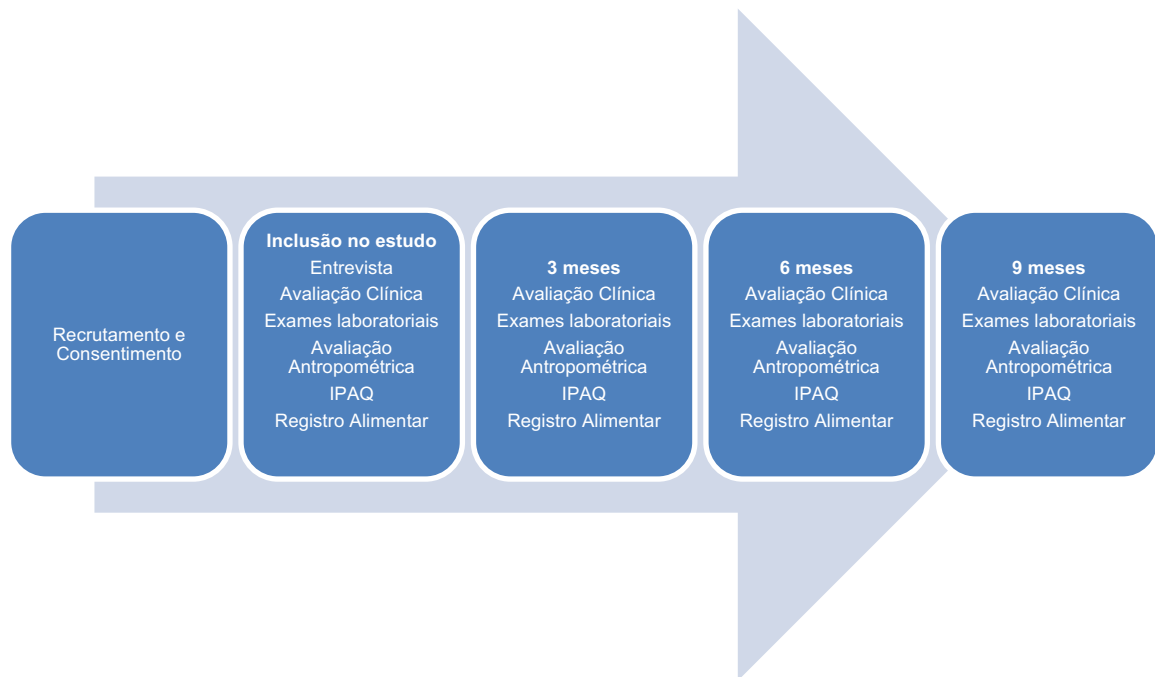
Cronograma do paciente

As avaliações das variáveis descritas serão repetidas após 3, 6 e 9 meses, quando o participante terminará sua participação no estudo. Cada paciente será submetido ao seguinte programa de avaliações (**Quadro 1 e Figura 1**):

Quadro 1. Cronograma de eventos e avaliações clínicas.

Evento	Tempo (meses)			
	0	3	6	9
Inclusão	X			
Consentimento	X			
Avaliação clínica	X	X	X	X
Avaliação de exames laboratoriais	X	X	X	X
Avaliação antropométrica	X	X	X	X
Registro alimentar	X	X	X	X
Questionário IPAQ	X	X	X	X
Uso do medicamento ou placebo	X	X	X	
Fim do estudo				X

Figura 1. Linha do tempo do participante do estudo.



Variáveis

Dependentes

O desfecho primário será a dosagem de HbA1c no sangue após 3, 6 e 9 meses de estudo.

Os desfechos secundários serão: dose diária total de insulina (UI/kg/dia), PCRus, triglicérides e colesterol LDL.

Independentes

A variável independente será o tratamento (fitoterápico ou placebo).

Covariáveis

Serão covariáveis: idade, sexo, HbA1c inicial, IPAQ, ingestão calórica diária, tipos e doses de outros medicamentos antidiabéticos.

Análise estatística

Para a análise dos dados, serão consideradas medidas de porcentagem de mudança com relação ao basal, de tal maneira que as médias das variáveis, em cada grupo, sejam comparadas como $(T3/Basal \times 100)\%$ e $(T6/Basal \times 100)\%$. Como se trata de medidas repetidas em um estudo longitudinal, um modelo linear de efeitos mistos será utilizado nas análises. O software utilizado será o SAS 9.4 e o nível de significância adotado será de 5%.

Tamanho amostral

Em estudo anterior, Senadheera et al (2015) estudaram o efeito de mingau contendo *S. dulcis* em pacientes diabéticos em um ensaio clínico randomizado cruzado (SENADHEERA; EKANAYAKE; WANIGATUNGE, 2015). O efeito sobre HbA1c só foi observado em um dos grupos, reduzindo-se de $7,9 \pm 0,46\%$ para $6,5 \pm 0,30\%$ após 12 semanas. No outro grupo, na fase placebo, a HbA1c reduziu-se de $7,6 \pm 0,36\%$ para $7,0 \pm 0,31\%$. Embora a diferença média não tenha sido relatada pelos autores, o grupo de intervenção apresentou uma redução de 1,4 pontos percentuais, enquanto o grupo controle apresentou redução de 0,6 pontos percentuais. Assim, a diferença média seria de 0,8 pontos percentuais. Em uma estimativa mais conservadora, considerando como resposta uma diferença média de apenas 0,5 pontos percentuais, com desvio padrão igual à redução no grupo de tratamento (1,1) (*effect size* = 0,4545), significância de 5% e poder de teste de 80%, usando-se teste *t* de Student, serão necessários 77 pacientes em cada grupo, totalizando 154 pacientes. Para acomodar potenciais perdas de seguimento, pretendemos incluir **aproximadamente 180** pacientes no estudo.

Aspectos éticos

O projeto será submetido a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC-FMRP-USP. Será solicitada assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, documento anexo) por parte dos participantes da pesquisa.

Não haverá coleta ou armazenamento de material biológico. Os resultados serão tornados públicos independente das conclusões finais.

O presente projeto de pesquisa está registrado na plataforma do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) (Código do Cadastro SISGEN: AE0F683 – Data da entrada no SISGEN: 22/12/2020 16:07:44).

Análise crítica de riscos e benefícios

Essa planta ainda não tem aprovação da ANVISA para uso como medicamento fitoterápico. Por outro lado, a documentação de utilização histórica por determinadas comunidades é aceita como indicador de segurança e/ou eficácia para um produto tradicional fitoterápico. De qualquer forma, como se trata de produto em investigação, existe risco de efeitos colaterais e eventos adversos. A monitorização destes eventos é descrita anteriormente, juntamente com as medidas tomadas para minimizar a ocorrência deles. A monitorização destes eventos é descrita mais adiante. A equipe de pesquisa será responsável pelo manejo dos eventos, caso ocorram. Riscos adicionais incluem a formação de equimose ou hematoma no local da coleta de sangue. Para minimizar este risco, as amostras serão coletadas por profissional experiente. Existe ainda risco relacionado a quebra de privacidade e/ou confidencialidade caso haja roubo, furto ou extravio de dados da pesquisa. Para minimizar este risco, os dados serão armazenados em banco de dados eletrônico protegido por senha (ver próxima seção).

Os benefícios para o sujeito de pesquisa incluem: realização de exames e avaliação mais frequentes do controle da doença (ambos os grupos), e potencial melhora do controle da doença (no grupo de intervenção). O benefício para a sociedade será o desenvolvimento de um novo medicamento para o diabetes, caso os resultados sejam positivos.

Plano de manejo de dados (*Data management plan*)

Os dados serão coletados por revisão de prontuários médicos e entrevista presencial com o participante, e inseridos em sistema eletrônico de coleta de dados para pesquisa (REDCap) (HARRIS et al., 2009), com validação de dados em tempo real. Todas as informações coletadas ficarão armazenadas no sistema REDCap, que possui barreiras eletrônicas para garantir a privacidade e a confidencialidade dos dados. O acesso ao sistema se dá em conexão segura (HTTPS) e mediante

nome de usuário e senha particular, com registro (log) de todas as atividades de acesso aos dados.

Apêndice 2 Formulário de coleta de dados

FICHA DO PARTICIPANTE	
Dados demográficos:	
Nome:	
Data de nascimento (idade)	
Gênero	() M () F
Profissão:	
Escolaridade:	
Procedência:	
Telefone:	
História da doença e tratamento:	
Tempo de diagnóstico da doença:	
Medicamentos em uso para diabetes e doses:	
Comorbidades:	
Medicamentos para comorbidades e doses:	
Dados clínicos	
Pressão sistólica (mmHg):	
Pressão diastólica (mmHg):	
FC (batimentos/min):	
FR (mrm):	
Dados laboratoriais:	
beta hCG (mulheres)	

HbA1c	
glicemia de jejum	
PCRus	
TP	
INR	
albumina sérica	
AST	
ALT	
bilirrubina total	
bilirrubina direta	
bilirrubina indireta	
fosfatase alcalina	
gama GT	
ureia	
creatinina	
CPK	
CK-MB	
sódio	
potássio	
cálcio total	
hemoglobina	
hematócrito	
plaquetas	
amilase sérica	
colesterol total	
triglicerídeos	
HDL	
LDL	
urina rotina	
Dados antropométricos	
Peso (kg):	
Altura (m):	

IMC (kg/m ²):	
CB (cm):	
CC (cm):	
PCT (mm):	
%GD:	
MM (kg):	
Dados de controle	
Ingestão Calórica	
IPAQ	

Apêndice 3. 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 sequela, 3=Não-resolvido, 4=Disfunção.

Anexos

Anexo 1. AUDIT - Teste para Identificação de Problemas Relacionados ao Uso de Álcool

 Universidade de São Paulo - Campus de Ribeirão Preto FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO PAI-PAD PROGRAMA DE AÇÕES INTEGRADAS PARA A PREVENÇÃO E ATENÇÃO AO USO DE ALCOOL E DROGAS NA COMUNIDADE		Unidade de Saúde: _____ Nome: _____ Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino Idade: _____ Data: ____/____/____ REGISTRO 	
AUDIT – Teste para Identificação de Problemas Relacionados ao Uso de Álcool			
Orientação para o início da entrevista: “Agora vou fazer algumas perguntas sobre seu consumo de álcool ao longo dos últimos 12 meses”.			
1. Com que frequência você consome bebidas alcoólicas? (0) Nunca [vá para as questões 9-10] (1) Mensalmente ou menos (2) De 2 a 4 vezes por mês (3) De 2 a 3 vezes por semana (4) 4 ou mais vezes por semana ☐	6. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você precisou beber pela manhã para poder se sentir bem ao longo do dia após ter bebido bastante no dia anterior? (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias ☐		
2. Quantas doses alcoólicas você consome tipicamente ao beber? (0) 0 ou 1 (1) 2 ou 3 (2) 4 ou 5 (3) 6 ou 7 (4) 8 ou mais ☐	7. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você se sentiu culpado ou com remorso depois de ter bebido? (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias ☐		
3. Com que frequência você consome cinco ou mais doses de uma vez? (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todas os dias Se a soma das questões 2 e 3 for 0, avance para as questões 9 e 10 ☐	8. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você foi incapaz de lembrar o que aconteceu devido à bebida? (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias ☐		
4. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você achou que não conseguiria parar de beber uma vez tendo começado? (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias ☐	9. Você já causou ferimentos ou prejuízos a você mesmo ou a outra pessoa após ter bebido? (0) Não (2) Sim, mas não nos últimos 12 meses (4) Sim, nos últimos 12 meses ☐		
5. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você, por causa do álcool, não conseguiu fazer o que era esperado de você? (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias ☐	10. Algum parente, amigo ou médico já se preocupou com o fato de você beber ou sugeriu que você parasse? (0) Não (2) Sim, mas não nos últimos 12 meses (4) Sim, nos últimos 12 meses ☐		
Se o total for maior do que o ponto de corte recomendado, consulte o manual.		Anote aqui o resultado. 	

Local da Aplicação:	() Domicílio	() Serviço de Saúde
Qual a profissão do aplicador?		
Foi realizada intervenção?	Sim ()	Não ()
A intervenção foi logo após a aplicação do AUDIT?	Sim ()	Não ()
Houve encaminhamento para avaliação médica?	Sim ()	Não ()
Houve encaminhamento para outro serviço?	Sim ()	Não ()
Qual a profissão de quem realizou a intervenção?		

PAI-PAD-HCRP-FMRP-USP – Av. Santa Luzia, 383, Jd. Sumaré, Ribeirão Preto/SP – CEP 14025-090 – Tel.: (16) 3904-9474 – www.fmrp.usp.br/paipad

Anexo 2. Registro Alimentar Diário

Data:		Dia da semana:	
Antes do café da manhã:			
Hora	Onde e com quem (cozinha, sozinho com família)	Descrição dos alimentos / bebidas e preparação	Quantidade
Café da manhã:			
Hora	Onde e com quem	Descrição dos alimentos / bebidas e preparação	Quantidade
Meio da manhã (entre o café da manhã e o almoço):			
Hora	Onde e com quem	Descrição dos alimentos / bebidas e preparação	Quantidade

Almoço:			
Hora	Onde e com quem	Descrição dos alimentos / bebidas e preparação	Quantidade
Meio da tarde (entre o almoço e o jantar):			
Hora	Onde e com quem	Descrição dos alimentos / bebidas e preparação	Quantidade
Jantar:			
Depois do jantar ou de madrugada			

--	--	--	--

Anexo 3. Questionário International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na ÚLTIMA semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1.a. Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por SEMANA () Nenhum

1.b. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: _____ Minutos: _____

2.a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente

sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

dias _____ por SEMANA () Nenhum

2.b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3.a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por SEMANA () Nenhum

3.b. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4.a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

_____horas _____minutos

4.b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

_____horas _____minutos