

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

PROJETO DE PESQUISA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM WATACAP - PEP 19 NA DOENÇA
HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA:
AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Ribeirão Preto, SP
2025

Versão 5.0 de 23 de Junho de 2026

Página 1 de 26

EQUIPE DE PESQUISA:

PESQUISADORA PRINCIPAL

Rebecca Dias Zaia

rdzaia@hcrp.usp.br / rebeccadzaia@gmail.com

Médica Residente – Departamento de Clínica Médica (Divisão de Gastroenterologia) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-Universidade de São Paulo

Av. Bandeirantes, 3900 – Bairro Monte Alegre – Ribeirão Preto – SP,
14049-900

+55 (16) 36022454 / (44) 998151982

ORIENTADORA

Roberta Chaves Araújo

rcaraujo@hcrp.usp.br

Médica Assistente – Departamento de Clínica Médica (Divisão de Gastroenterologia) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

Av. Bandeirantes, 3900 – Bairro Monte Alegre – Ribeirão Preto – SP,
14049-900

+55 (16) 36022454 / (19) 998488323

COLABORADORES:

1- Emer Suavinho Ferro

emersferro@gmail.com

Av. Prof. Lineu Prestes, 1524 – Sala 317, Butantã. São Paulo - SP, 05508-000

+55 (11) 976041497

2- Fernanda Fernandes Souza

fernandafernandes@usp.br

Av. Bandeirantes, 3900 - Bairro Monte Alegre. Ribeirão Preto - SP, 14049-900

+55 (16) 36022462 / (16) 981747373

3- Jorge Elias Junior

jejunior@fmrp.usp.br

Av. Bandeirantes, 3900 - Bairro Monte Alegre - Ribeirão Preto - SP, 14049-900

+55 (16) 36022643

4- Francisco José Albuquerque de Paula

fjpaula@fmrp.usp.br

Av. Bandeirantes, 3900 - Bairro Monte Alegre - Ribeirão Preto - SP, 14049-900

+55 (16) 36022643

5- Anderson Marliere Navarro

navarro@fmrp.usp.br

Av. Bandeirantes, 3900 - Bairro Monte Alegre - Ribeirão Preto - SP, 14049-900

+55 (16) 36022454

6- Beatriz

beatrizborsani@gmail.com

Av. Bandeirantes, 3900 - Bairro Monte Alegre - Ribeirão Preto - SP, 14049-900

+55 (16) 36022454

7- Juliana Maria Faccioli Sicchieri

jmfsicchieri@hcrp.usp.br

Av. Bandeirantes, 3900 - Bairro Monte Alegre - Ribeirão Preto - SP, 14049-900

+55 (16) 36022643

SUMÁRIO

RESUMO	5
PALAVRAS-CHAVE	6
ABREVIACÕES	6
INTRODUÇÃO	7
OBJETIVOS:	10
MATERIAIS E MÉTODOS	10
DEFINIÇÕES	12
SUPLEMENTO WATACAP - Pep19	14
ANÁLISE BIOQUÍMICA	19
EXAME DE IMAGEM	19
CONSULTA CLÍNICA	20
VARIÁVEIS DO ESTUDO	20
GERENCIAMENTO DOS DADOS	21
PLANO DE ANÁLISE DE DADOS	21
POTENCIAIS RISCOS E BENEFÍCIOS	22
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	23
CRONOGRAMA	23
ORÇAMENTO	24
REFERÊNCIAS	25

RESUMO

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) constitui, atualmente, a principal enfermidade hepática crônica em nível mundial, apresentando estreita associação com a obesidade e fatores de risco cardiometabólicos. Este estudo propõe a realização de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com o objetivo de avaliar o efeito do peptídeo ativador do tecido adiposo branco derivado da ciclofilina A (WATACAP – Pep19) sobre a esteatose hepática. O objetivo principal é determinar o impacto da suplementação com WATACAP - Pep19 na redução da fração de esteatose hepática, mensurada por meio de Ressonância Magnética (RNM). Serão também analisados os efeitos sobre parâmetros antropométricos, perfil bioquímico-metabólico, porcentagem de gordura corporal e visceral, além dos níveis de enzimas hepáticas. A amostra será composta por 26 indivíduos com diagnóstico confirmado de MASLD, não cirróticos, com índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, idade igual ou superior a 18 anos, acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Os participantes receberão 5 mg de WATACAP - Pep19 ou placebo, administrados por via oral, durante 90 dias. O acompanhamento compreenderá três visitas, com realização de exames bioquímicos em todas elas, e de imagem no início e ao final do estudo. O WATACAP - Pep19 atua por meio da ativação da proteína desacopladora 1 (UCP1) no tecido adiposo branco, promovendo seu escurecimento e a subsequente remodelação metabólica, configurando-se como uma abordagem terapêutica promissora para a MASLD, com potencial

para minimizar os efeitos adversos observados em terapias convencionais. Este estudo pretende ampliar o conhecimento sobre intervenções terapêuticas alternativas na esteatose hepática e contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais seguras e eficazes no manejo dessa condição.

PALAVRAS-CHAVE

Obesidade; Esteatose hepática; Síndrome metabólica; Ressonância magnética

ABREVIACÕES

- WATACAP (Pep19): White Adipose tissue activator Cyclophilin A Peptide
- GLP-1: Glucagon-like Peptide-1
- MASLD: Doença hepática associada à disfunção metabólica
- NAFLD: Doença hepática gordurosa não alcoólica
- GRAS: Generally Recognized As Safe
- FDA: Food and Drug Administration
- UCP1: Proteína desacopladora 1
- FIB-4: *Fibrosis 4 score*
- SAFE: *Steatosis-associated Fibrosis Estimator*
- HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
- FAEPA: Fundação de apoio ao ensino, a pesquisa e assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
- UPC: Unidade de pesquisa clínica
- CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
- CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Versão 5.0 de 23 de Junho de 2026

- TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido
- CISA: Centro de informações sobre saúde e álcool
- FDA: *Food and Drug Administration*
- IMC: Índice de massa corporal
- DM: Diabetes mellitus
- ALT: Alanina aminotransferase
- AST: Aspartato aminotransferase
- HDL: *High-density lipoprotein*
- LDL: *Low-density lipoprotein*
- Gama GT: Gama glutamil transferase
- Beta Hcg: Beta hormônio gonadotrófico coriônico humano
- PVC-PVDC: Policloreto de Vinilideno
- RNM: Ressonância magnética
- PDFF: *Proton Density Fat Fraction*
- ROI: Região de Interesse
- FMOC: 9-fluorenilmetiloxycarbonil
- V1: Visita 1
- SPSS: Pacote Estatístico para Ciências Sociais
- DEXA: absorciometria de raios-X de dupla energia
- ISCD: International Society for Clinical Densitometry
- BMC: Massa Óssea Mineral
- AML: Massa Magra Apendicular

INTRODUÇÃO

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD - *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), previamente conhecida como doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD - *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) é atualmente a doença hepática crônica mais prevalente e apresenta tendência crescente em escala global. Sua fisiopatologia está fortemente correlacionada a condições como diabetes mellitus tipo 2 (DM), obesidade e outros fatores de risco cardiometabólicos. A definição diagnóstica da MASLD baseia-se no acúmulo de esteatose hepática associado a pelo menos um fator de risco cardiometabólico, excluindo-se outras causas secundárias de esteatose hepática (1). Sua evolução pode resultar em fibrose hepática, cirrose, aumento do risco de carcinoma hepatocelular e potencial indicação de transplante hepático, demandando abordagens terapêuticas eficazes para prevenção e manejo da doença (2).

Sob essa perspectiva, a obesidade tornou-se uma emergência global de saúde pública, sendo um dos principais fatores predisponentes à MASLD e outras doenças metabólicas. Seu manejo abrange estratégias comportamentais, farmacológicas e, em alguns casos, intervenções cirúrgicas. Embora as terapias comportamentais, incluindo modificação dietética e aumento da atividade física, sejam recomendadas como primeira linha de tratamento, sua adesão e efetividade a longo prazo são limitadas (3). O tratamento farmacológico, por sua vez, avançou consideravelmente nos últimos anos, com destaque para os agonistas do *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1), que demonstraram eficiência na perda ponderal e no controle metabólico. No entanto, esses medicamentos são frequentemente associados a efeitos adversos, como distúrbios gastrointestinais, impacto na massa óssea e muscular, além de eventuais repercussões psiquiátricas, comprometendo a adesão terapêutica e exigindo o desenvolvimento de novas alternativas (4,5).

Até o presente momento, o resmetirom é o único fármaco aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da MASLD, ainda sem aprovação pelos órgãos responsáveis no Brasil, o que reforça a limitação

terapêutica existente e ressalta a urgência na busca por novas opções farmacológicas. Diante desse cenário, o tratamento da MASLD enfrenta desafios adicionais, uma vez que a perda ponderal sustentada é um dos principais fatores para a reversão da esteatose hepática e a redução da fibrose (6). Estudos recentes sugerem que os agonistas do GLP-1 podem ter impacto benéfico na progressão da fibrose hepática, contudo, seus efeitos adversos reforçam a necessidade de opções terapêuticas mais seguras e eficazes (7). Além disso, terapias comportamentais isoladas frequentemente falham na obtenção de perdas ponderais clinicamente significativas, evidenciando a necessidade de novas abordagens terapêuticas (8).

Nesse contexto, surge o interesse pelo WATACAP - Pep19, um suplemento alimentar reconhecido como seguro para consumo humano (GRAS - *Generally Recognized As Safe*) pela FDA dos Estados Unidos. Um estudo clínico randomizado, triplo-cego e controlado por placebo avaliou os efeitos do peptídeo WATACAP - Pep19 em adultos obesos. Após 60 dias de suplementação, observou-se redução significativa de peso corporal e gordura visceral no grupo de tratamento, além de melhora na qualidade do sono, comparado com o que recebeu placebo. Não houve alterações na massa magra ou na qualidade de vida. Os achados sugerem um potencial terapêutico deste suplemento na melhora do perfil metabólico e do sono em indivíduos obesos (9). Seu mecanismo de ação envolve a ativação da proteína UCP1 no tecido adiposo branco, promovendo seu escurecimento (*browning*) e resultando na remodelação e perda de gordura (10). Diferentemente dos fármacos anorexígenos, o WATACAP - Pep19 não interfere no sistema nervoso central, mas atua na melhora da homeostase glicêmica, redução de triglicerídeos séricos e na função hepática, possivelmente revertendo alterações metabólicas associadas à resistência insulínica (11).

Estudos em culturas celulares de adipócitos 3T3-L1 demonstraram que o WATACAP - Pep19 regula o metabolismo energético por meio do aumento da expressão da UCP1 no tecido adiposo branco. Ademais, sua ação envolve a ativação transitória da fosforilação de pERK1/2 e AKT, induzindo a expressão do coativador PPAR γ -1 α , o que pode contribuir para a remodelação do tecido

adiposo e sua conversão para um fenótipo mais termogênico (12, 13). Assim, considerando seus efeitos metabólicos promissores e a necessidade de novas estratégias terapêuticas para a obesidade e MASLD, o presente estudo tem como objetivo expandir o conhecimento sobre o impacto do WATACAP - Pep19 na fração de esteatose hepática e em parâmetros metabólicos associados.

OBJETIVOS:

1) Objetivo principal:

Avaliar o efeito da suplementação do peptídeo WATACAP - Pep19 comparado com placebo na melhora da fração de esteatose em parênquima hepático, por meio de Ressonância Magnética (RNM).

2) Objetivos secundários:

Avaliar o efeito da suplementação do peptídeo WATACAP - Pep19 comparado com placebo na melhora dos dados antropométricos, composição corporal, perfil bioquímico metabólico e enzimas hepáticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.

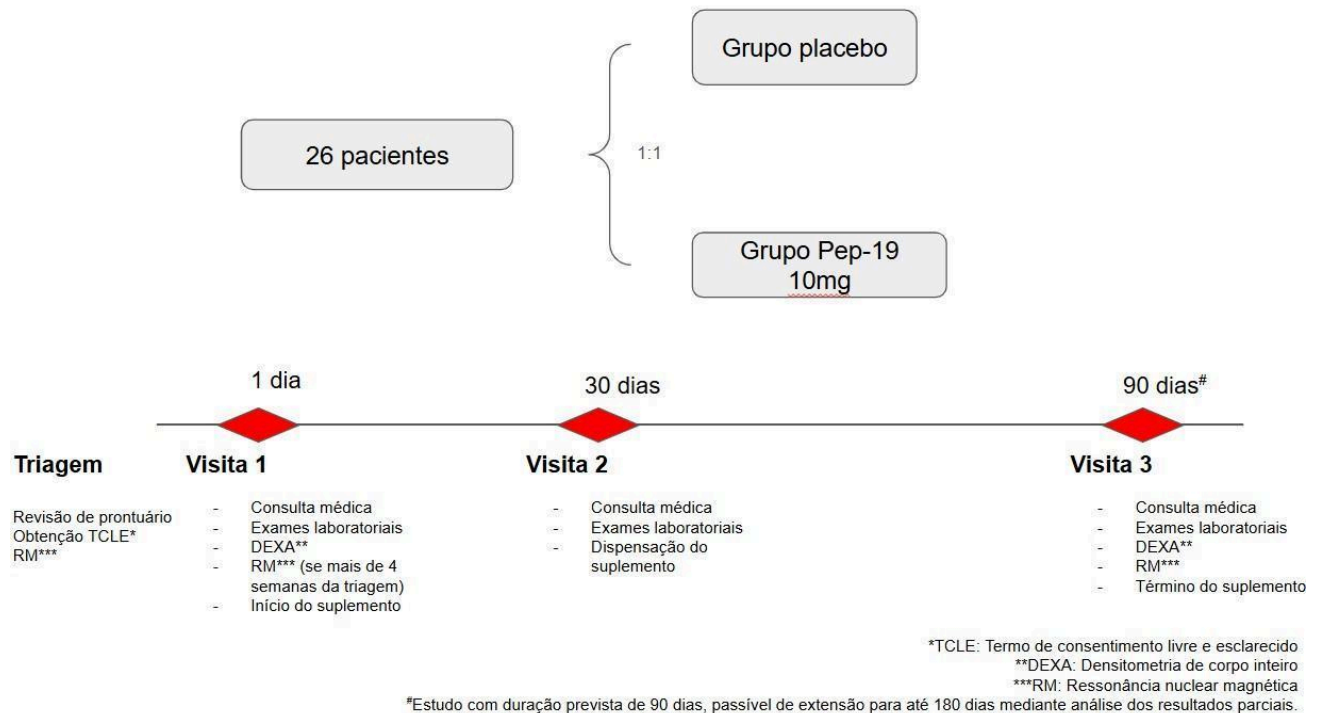
Local e duração do estudo

O estudo será realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA). A duração prevista do estudo é de 90 dias, com possibilidade de extensão para até 180 dias, condicionada à análise dos

Versão 5.0 de 23 de Junho de 2026

resultados parciais ao final do período inicial, incluindo adesão dos participantes e consistência dos desfechos clínicos.

Plano metodológico do estudo



População do estudo

A população do estudo consiste em indivíduos com o diagnóstico de MASLD, assistidos no ambulatório de Doença Hepática Metabólica no HCFMRP-USP. O tamanho amostral estimado é de 26 pacientes. Esse cálculo foi determinado por critério de conveniência, considerando-se o número de pacientes que atualmente são seguidos no ambulatório e que preenchem os critérios descritos a seguir.

Crítérios de inclusão

Pacientes diagnosticados com MASLD, não cirróticos, com índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 25 kg/m², de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos.

Critérios de exclusão

- Mulheres grávidas e/ou em amamentação e/ou com potencial de engravidar;
- Indivíduos que apresentam consumo de álcool superior a 98 g/semana para mulheres e 196 g/semana para homens;
- Pacientes que apresentam doença hepática associada a outras condições como: insuficiência cardíaca descompensada, doenças hepáticas de origem autoimune, síndromes colestáticas, hepatites virais, uso abusivo e/ou crônico de substâncias hepatotóxicas.

DEFINIÇÕES

- MASLD: presença de esteatose hepática evidenciada em exame de imagem ou biópsia hepática, associado a pelo menos uma fator de risco metabólico, excluindo-se outras causas secundárias de esteatose hepática (1) .
- IMC: métrica utilizada para avaliar a proporção entre peso e estatura, cujos valores permitem estimar se o indivíduo está dentro do peso ideal. É medido por meio da razão entre peso em quilogramas e altura ao quadrado em metros e pode ser inserido dentro das classificações a seguir:
 - Menor que 16 - Magreza grave
 - 16 a menor que 17 - Magreza moderada
 - 17 a menor que 18,5 - Magreza leve
 - 18,5 a menor que 25 - Eutrófico
 - 25 a menor que 30 - Sobrepeso
 - 30 a menor que 35 - Obesidade Grau I
 - 35 a menor que 40 - Obesidade Grau II (considerada grave)
 - Maior que 40 - Obesidade Grau III (considerada mórbida)

- A circunferência da cintura é definida como a circunferência abdominal localizada no ponto central entre a margem inferior da costela e a crista ilíaca. A mensuração da circunferência da cintura será realizada com o participante em posição ortostática, com a bexiga previamente esvaziada, trajando vestimentas leves, descalço, com os pés paralelos e unidos, braços estendidos ao longo do corpo e com a região abdominal desobstruída para permitir o acesso adequado. A fita métrica utilizada será inelástica, flexível e posicionada no plano horizontal, de forma ajustada, mas sem compressão da pele. A medida será realizada no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca, conforme preconizado pela Organização Mundial da Saúde¹ e pelas diretrizes do National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES. (15, 16)
- DM: Hemoglobina A1c $\geq 6,5\%$ ou glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl em duas ocasiões ou necessidade de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais ou glicemia ≥ 200 mg/dl duas horas após a administração de 75g de glicose. (17)
- Uso abusivo de álcool: O consumo de 7 doses padrão, correspondentes a 98 gramas de álcool por semana para mulheres e 14 doses padrão, correspondentes a 196 gramas para homens, é considerado abusivo de acordo com as diretrizes do Centro de Informações sobre Saúde e Álcool (CISA). No Brasil, uma dose padrão de bebida alcoólica equivale a 14 gramas de álcool puro, o que corresponde a: 350 ml de cerveja (com 5% de álcool), 150 ml de vinho (com 12% de álcool) e 45 ml de destilado (com aproximadamente 40% de álcool). (18)
- Escore FIB-4: É um índice não invasivo para avaliação da fibrose hepática, calculado utilizando quatro variáveis clínicas facilmente

disponíveis: idade do paciente, níveis de aspartato aminotransferase (AST), níveis de alanina aminotransferase (ALT) e contagem de plaquetas. (19)

- Escore SAFE: um escore calculado utilizando uma combinação de parâmetros clínicos e laboratoriais, especificamente: idade, IMC, presença de DM, contagem de plaquetas, níveis de AST, ALT e níveis de globulina. Foi desenvolvido para auxiliar na avaliação inicial da fibrose hepática em pacientes com doença hepática gordurosa no contexto da atenção primária, objetivando identificar pacientes de baixo risco para fibrose hepática significativa (estágio $\geq$ F2). (20)

SUPLEMENTO WATACAP - Pep19

Descrição da medicação em estudo

Pep19 (DIIADDEPLT; CAS Registry Number® 1536481-46-5: peptídeo ciclofilina A ativador do tecido adiposo branco - WATACAP) é um peptídeo natural produzido sinteticamente usando um método de síntese em fase sólida de 9-fluorenilmetiloxycarbonil (Fmoc) com aminoácidos éster ativos (Proteimax Biotechnology Israel, Cesareia, Israel). Tanto o WATACAP - Pep19 quanto o placebo serão formulados em cápsulas vegetais transparente número 1 com excipiente de celulose microcristalina nas seguintes proporções:

- Placebo – 0% Pep19, 74% Excipiente, 26% Cápsula
- Cápsula de 10 mg – 5% Pep19, 69% Excipiente, 26% Cápsula

Dose e administração da medicação do estudo

Durante o período inicial de 90 dias, com possibilidade de extensão para até 180 dias, o peptídeo ou o placebo correspondente será administrado por

via oral, uma vez ao dia, preferencialmente antes de dormir. Nenhum ajuste de dose do suplemento é necessário ou permitido no estudo (em nenhuma parte). A primeira dose do WATACAP - PEP-19 será administrada no centro de pesquisa, no momento da primeira avaliação, sob supervisão da equipe do estudo, após cada participante ser apresentado e treinado sobre como usar as cartelas de abastecimento.

Preparação, manuseio, armazenamento e contabilidade dos materiais de intervenção

1. Dispensação dos materiais de intervenção

Embalagens lacradas contendo 30 ou 60 cápsulas do peptídeo PEP-19 ou do respectivo placebo serão entregues aos participantes durante as visitas programadas no protocolo do estudo. Na primeira visita, será fornecida uma embalagem contendo 30 cápsulas; na segunda visita, será entregue uma embalagem com 60 cápsulas.

2. Contabilidade das cápsulas

A verificação da contabilidade das cápsulas será realizada durante a segunda e a terceira visita, com o objetivo de mensurar a aderência dos participantes à intervenção proposta. A responsabilidade pela contabilidade e pelo controle dos materiais é do investigador responsável pelo centro.

3. Armazenamento dos materiais devolvidos

As embalagens devolvidas, contendo o material de intervenção parcial ou totalmente não utilizado, vencido ou danificado, deverão ser armazenadas em temperatura ambiente, em local específico, separado das embalagens destinadas a participantes ainda não alocados. Todo material de pesquisa clínica exposto a desvios de temperatura deverá ser descartado e substituído.

4. Armazenamento domiciliar

Os participantes deverão manter as embalagens contendo o material da intervenção armazenadas conforme as condições descritas nos rótulos dos recipientes e conforme o plano de administração.

5. Devolução e controle do material

Todo material não utilizado, bem como os recipientes vazios, deverá ser devolvido ao centro de pesquisa, possibilitando o registro adequado na contabilidade do estudo. As embalagens não dispensadas, vencidas ou danificadas deverão ser registradas como não utilizadas, com encerramento da sua contabilidade até, no máximo, o fechamento do centro de pesquisa.

6. Destino final dos materiais

As embalagens devolvidas com material utilizado, parcialmente utilizado ou não utilizado serão encaminhadas para destruição por meio da organização contratada para desenvolvimento e fabricação, sendo vedada sua reutilização ou redistribuição a outros participantes.

7. Orientações aos participantes

Os participantes serão orientados a devolver, em cada visita de dispensação, todas as embalagens contendo o material da intervenção (utilizado, parcialmente utilizado ou não utilizado), incluindo eventuais recipientes vazios e materiais de embalagem remanescentes.

Formulação, aspecto, embalagem e rotulagem

O WATACAP - PEP-19 será fornecido na forma de cápsulas brancas, de formato oval e origem vegetal, com peso aproximado de 1 g cada.

Armazenamento e estabilidade

O armazenamento será realizado em frascos plásticos com volume de 50 mL, com fechamento por rosca e lacre de segurança em material Policloreto de Vinilideno (PVC-PVDC), próprios para acondicionamento de cápsulas. O produto WATACAP - PEP-19 não deverá ser armazenado a temperaturas superiores a 50 °C (122 °F).

Possíveis efeitos colaterais do WATACAP - Pep19

Não se esperam efeitos adversos decorrentes do uso do WATACAP - PEP-19. O ingrediente ativo é um peptídeo composto por aminoácidos naturalmente presentes na alimentação humana. Este composto foi amplamente avaliado no contexto do pedido de certificação GRAS, tendo sido analisado por toxicologistas independentes em doses aproximadamente 1.000 vezes superiores àquela estipulada no presente protocolo. Em estudos anteriores, não foram relatados efeitos adversos por indivíduos que o utilizaram. Ainda assim, a equipe do estudo manterá vigilância contínua quanto à possibilidade de ocorrência de reações adversas.

Medidas para minimizar o viés: randomização e caráter cego

A alocação dos participantes será realizada por meio de processo de randomização, com manutenção do caráter cego tanto para os participantes quanto para os pesquisadores. A quebra do sigilo da alocação apenas ocorrerá em situações excepcionais, caso o investigador julgue ser do melhor interesse do participante o conhecimento do tratamento recebido. Nesses casos, o patrocinador deverá ser notificado previamente à quebra do código. Em situações de emergência médica, a quebra do sigilo poderá ocorrer imediatamente, com notificação ao patrocinador em até 24 horas. A data, o motivo e as circunstâncias da quebra de sigilo deverão ser devidamente documentados na fonte primária de dados do estudo.

Descontinuação do estudo

O estudo poderá ser descontinuado a qualquer momento, por decisão do patrocinador, do investigador principal ou por solicitação de autoridades regulatórias. A descontinuação precoce poderá ocorrer por diversos motivos, incluindo, mas não se limitando à: decisão de órgão regulador, revogação do parecer favorável pelo Comitê de Ética em Pesquisa, surgimento de novas evidências científicas que impactem a segurança dos participantes ou alterações na relação risco-benefício do estudo. Nessas situações, os procedimentos para encerramento serão definidos em comum acordo entre o patrocinador e o pesquisador.

Avaliações e procedimentos do estudo

A triagem dos potenciais participantes será conduzida por meio de revisão de prontuários médicos, conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Em seguida, os pesquisadores entrarão em contato com os indivíduos elegíveis para fornecer informações detalhadas sobre o estudo e esclarecer eventuais dúvidas. Após essa etapa, será obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Durante a triagem, será realizada Ressonância Nuclear Magnética (RNM) abdominal com o objetivo de quantificar a porcentagem de esteatose hepática, a fim de permitir a randomização e a formação de grupos de intervenção homogêneos em relação a esse parâmetro.

Na sequência, será realizada a randomização e agendadas três visitas presenciais ao centro de pesquisa, com intervalos de 30 a 60 dias entre elas. A RNM obtida na fase de triagem, quando realizada até quatro semanas antes da primeira visita, poderá ser utilizada como exame basal, dispensando a repetição do procedimento na visita inicial. Em casos de restrição de agenda, os exames de imagem poderão ser executados em datas distintas das visitas presenciais, desde que respeitado o limite máximo de duas semanas em relação à visita correspondente.

Os participantes deverão comparecer a todas as visitas em jejum mínimo de oito horas, sendo permitido apenas o consumo de água. Caso o jejum não seja cumprido, quando exigido para os procedimentos programados, a coleta será reagendada dentro da janela temporal estabelecida para a respectiva visita.

1. Visita 1 (V1):

- a. Consulta clínica: anamnese detalhada, exame físico e registro de sintomas;
- b. Coleta de sangue: análise bioquímica, conforme descrito no item Análise Bioquímica;
- c. Exames de imagem: Ressonância Nuclear Magnética e Densitometria Óssea com tecnologia por Absorciometria Radiológica de Energia Dual;
- d. Orientação e dispensação do produto do estudo.

2. Visita 2 (30 dias após V1):

- a. Consulta clínica: anamnese detalhada, exame físico e registro de sintomas;
- b. Coleta de sangue: análise bioquímica, conforme descrito no item Análise Bioquímica;
- c. Dispensação do produto do estudo e contabilidade das cápsulas.

3. Visita 3 (90 dias após V1):

- a. Consulta clínica: anamnese detalhada, exame físico e registro de sintomas;
- b. Coleta de sangue: análise bioquímica, conforme descrito no item Análise Bioquímica;
- c. Exames de imagem: Ressonância Nuclear Magnética e Densitometria Óssea com tecnologia por Absorciometria Radiológica de Energia Dual;
- d. Contabilidade das cápsulas;
- e. Encerramento do estudo.

Na hipótese de extensão do estudo para 180 dias, a Visita 3 não será considerada de encerramento, sendo programada uma visita adicional, denominada Visita Final, a ser realizada 180 dias após a V1. Nessa ocasião, serão repetidos os mesmos procedimentos previstos para a Visita 3, assegurando uniformidade na coleta de dados clínicos, laboratoriais e de imagem.

ANÁLISE BIOQUÍMICA

Serão analisados os seguintes marcadores laboratoriais: glicemia em jejum, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos, ALT, AST, gama-glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina, ureia, creatinina, hemograma completo e eletroforese de proteínas. Para mulheres em idade fértil, será solicitado o exame de beta-hormônio gonadotrófico coriônico humano (β -HCG) quantitativo.

Os exames laboratoriais clínicos, incluindo hematologia, painel de bioquímica total e especializada, serão realizados no laboratório do centro de estudo. Todas as amostras de sangue serão coletadas após um período mínimo de jejum de oito horas.

EXAMES DE IMAGEM

Será utilizada a ferramenta de fração de gordura por densidade de prótons estimada por ressonância magnética e T1 corrigido por LiverMultiScanR. Imagens quantitativas obtidas por tecnologia de ressonância magnética pela técnica do LiverMultiScanR medem os seguintes parâmetros: A quantificação da gordura hepática pode ser realizada através de métodos baseados em RNM, com destaque para a técnica de “*Proton Density Fat Fraction*” (PDFF), derivada da imagem de desvio ou métodos de desvio químico, que separam os sinais de água e gordura. Sequências rápidas podem ser obtidas em uma única apneia, permitindo a mensuração em cerca de 20

segundos. O resultado é descrito em porcentagem, sendo a fração de gordura a métrica preferida quando ambos os ecos são obtidos em uma única apneia (21).

Em estudo recente analisando casos de distribuição heterogênea da esteatose, que pode resultar em biópsias não representativas, Noguerol et al. utilizaram diferentes modelos e concluíram que a mensuração com um ROI (Região de Interesse) abrangendo segmentos anterior, posterior, medial e lateral, evitando grandes vasos, seria a forma mais adequada e reprodutível de análise pelo PDFF, com resultados semelhantes à análise com vários ROIs menores (22).

Os valores de quantificação da PDFF pela RNM para esteatose hepática são categorizados com base na porcentagem de gordura no fígado:

- esteatose discreta (Grau 1): valores de PDFF-RNM variando de 5,2% a 11,3%;
- esteatose moderada (Grau 2): valores de PDFF-RNM variando de 11,3% a 17,1%;
- esteatose grave (Grau 3): valores de PDFF-RNM superiores a 17,1% (23).

A composição corporal estimada será analisada por meio de Absorciometria de Raios X de Dupla Energia (DEXA), método que quantifica densidade mineral óssea, massa gorda e massa magra com alta precisão e objetividade, sendo considerado padrão de referência (24).

As diretrizes da *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) definem o DEXA como método de escolha para análise detalhada da composição corporal, fornecendo informações precisas sobre massa magra, massa gorda e distribuição de gordura. Essa abordagem supera as limitações do índice de massa corporal (IMC), que não diferencia tecido adiposo de massa muscular, permitindo avaliação mais aprofundada dos riscos metabólicos e do estado de saúde geral (25).

O exame será realizado em densitômetro de corpo inteiro, seguindo as diretrizes e posições oficiais da ISCD:

- **Preparação do paciente:** posicionamento em decúbito dorsal, com braços, mãos, pernas e pés alinhados; palmas das mãos voltadas para baixo e afastadas do corpo; pés em posição neutra e fixados; braços retos ou levemente angulados.
- **Protocolo de varredura:** varredura de corpo inteiro para obtenção dos dados completos de composição corporal. Em participantes que excedam o limite de peso da mesa, será utilizada a medição no antebraço, conforme orientações da ISCD.

A análise será realizada com o *software* específico do fabricante, sendo avaliados os seguintes parâmetros:

- **Massa gorda total** – quantidade total de tecido adiposo (g ou kg).
- **Massa magra total** – incluindo músculos, órgãos e água corporal (g ou kg).
- **Percentual de gordura corporal** – proporção da massa gorda em relação à massa corporal total (%).
- **Massa óssea mineral (BMC)** – conteúdo mineral ósseo (g).
- **Massa magra apendicular (ALM)** – soma da massa magra dos quatro membros (kg).

CONSULTA CLÍNICA

Em todas as consultas médicas serão avaliados os sintomas referidos pelos participantes, os dados do exame físico, incluindo medidas antropométricas, a evolução clínica, o recordatório alimentar, a prática de atividade física e a adesão ao tratamento proposto.

VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis a serem avaliadas foram selecionadas com base na revisão dos prontuários realizada através de ferramentas de pesquisa eletrônica.

- Idade
- Sexo
- IMC
- Circunferência abdominal
- Etiologia da doença hepática de base
- Presença ou não de fatores confundidores (DM, consumo quantificado de álcool, insuficiência cardíaca descompensada, infecções virais)
- Nível sérico de enzimas hepáticas
- Dosagem de plaquetas
- Exames de função hepática para cálculo dos escores FIB-4 e SAFE
- Sinais clínicos de hepatopatia crônica descompensada (ascite, encefalopatia, sinais clínicos de hipertensão portal clinicamente significativa)
- Recordatório alimentar e prática de atividade física
- Suplemento vs Placebo
- Dados da RNM e DEXA conforme descritos no item “Exames de Imagem”.

GERENCIAMENTO DOS DADOS

Os dados coletados durante a entrevista serão inseridos em um banco de dados desenvolvido na plataforma planilha Excel especialmente para o estudo. O banco de dados terá a função de gerenciamento dos dados do estudo, provendo relatórios.

PLANO DE ANÁLISE DE DADOS

As estatísticas descritivas das variáveis numéricas serão representadas pela média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. As variáveis

categóricas pela frequência absoluta (n) e frequência relativa (%). Nas estatísticas inferenciais univariadas de comparação entre os grupos de pacientes, para as variáveis categóricas, utilizaremos o teste do X^2 ou exato do X^2 , e também a estimação do odds ratio com seu respectivo intervalo de confiança de 95%.

Para as variáveis numéricas aplicaremos um teste de normalidade (Kolmorov-Smirnov) e dependendo dos resultados, utilizaremos o teste t de Student para amostras independentes (paramétrico) ou o teste de Mann-Whitney (não-paramétrico). Para a análise multivariada será realizada análise de regressão binária logística. O valor de *P* menor que 0,05 será considerado estatisticamente significativo e a interpretação estatística dos dados será realizada utilizando o Pacote Estatístico para Ciências Sociais (SPSS) versão 23.0 para Windows.

POTENCIAIS RISCOS E BENEFÍCIOS

Potenciais riscos

Um possível risco para os participantes do estudo seria a eventual quebra de sigilo de dados durante o andamento do estudo, seja por meio de consulta aos dados ou visitas. Para mitigar esse risco, não serão utilizadas variáveis que possam identificar os participantes no banco de dados final, garantindo que todas as informações sejam mantidas anônimas.

Os procedimentos a serem realizados são de baixo impacto. A coleta de sangue pode ocasionar leve desconforto local e hematoma, a RNM pode causar leve desconforto e ansiedade, devido ao posicionamento e sons mecânicos do aparelho durante o exame. Não há efeitos adversos conhecidos relacionados a esse procedimento. A duração do exame é curta, sendo necessário um jejum de pelo menos 4 horas. As imagens de ressonância para quantificação de esteatose seguem uma sequência padronizada internacionalmente, com um protocolo específico, realizados em apneia e sem o uso de bobinas. O tempo estimado para o paciente na sala de exame é de até 7 minutos, e não há utilização de meios de contraste ou medicamentos. O exame DEXA expõe o participante a uma baixa dose de radiação ionizante,

Versão 5.0 de 23 de Junho de 2026

inferior à recebida em radiografias convencionais, sendo considerado de risco mínimo.

Efeitos colaterais relacionados ao suplemento não são esperados, visto ser um peptídeo composto por aminoácidos encontrados na dieta normal e examinado em grande profundidade como parte do pedido GRAS e certificado por toxicologistas terceirizados em doses quase 1.000 superiores às exigidas por este protocolo.

Potenciais benefícios

Este estudo não oferece benefícios diretos ou imediatos aos participantes. No entanto, o acompanhamento médico, as orientações sobre hábitos saudáveis e a avaliação por imagem da esteatose hepática e da composição corporal podem contribuir para a produção de conhecimento científico. Espera-se que os dados obtidos auxiliem na compreensão da doença e no aprimoramento de estratégias para seu manejo futuro.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto será submetido para análise no Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP. Será garantida a confiabilidade das informações prestadas para todos os participantes que assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Além disso, destaca-se que os participantes do estudo não sofrerão nenhum tipo de prejuízo financeiro, moral ou intelectual, uma vez que seus dados pessoais não serão apresentados de maneira individualizada. Todos os participantes terão suas informações registradas em uma ferramenta de tabulação eletrônica, sem a presença de quaisquer variáveis que possam identificar o indivíduo no banco de dados final.

CRONOGRAMA

O pesquisador se compromete a iniciar o estudo somente após a aprovação final do comitê de ética em pesquisa, seguindo o seguinte cronograma:

- Revisão de Literatura: primeiro trimestre de 2025;
- Redação do Projeto: primeiro trimestre de 2025;
- Análise pelo Comitê de Ética: segundo trimestre de 2025;
- Levantamento dos dados: terceiro a quarto trimestre de 2025 e primeiro trimestre de 2026;
- Processamento dos dados: segundo trimestre de 2026;
- Análise dos Resultados: segundo trimestre de 2026;
- Redação dos artigos: terceiro trimestre de 2026.

ORÇAMENTO

O presente estudo será submetido às agências de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), além da utilização de recursos financiados pela empresa Proteimax Biotecnologia Ltda., para cobertura dos gastos descritos na tabela a seguir.

Descrição	Quantidade	Valor (em reais)
Ressonância Nuclear Magnética	90	R\$ 45.000,00
Densitometria de corpo inteiro	90	R\$ 22.500,00
Exames laboratoriais	90	R\$ 12.000,00
Aluguel consultórios	150	R\$ 9.000,00

Deslocamentos pacientes	180	R\$ 10.800,00
Papelaria	1	R\$ 5.075,00
Análise estatística	1	R\$ 5.000,00
Confecção banco de dados	1	R\$ 3.000,00
Taxa de publicação	1	R\$ 12.000,00
Total	30 participantes	R\$ 124.375,00

REFERÊNCIAS

- 1 Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al.** The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335-1347.
- 2 Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al.** A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209.
- 3 Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.** 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138.
- 4 Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al.** Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE Diabetes randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(7):687-699.
- 5 Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al.** Effect of weekly subcutaneous semaglutide on weight loss in adults with overweight or obesity: The STEP 1 randomized clinical trial. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.
- 6 Diaz LM; Arab JP; Idalsoaga F, et al.** Updated recommendations for the management of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD) by the Latin American working group. *Annals Of Hepatology*, [S.L.], p. 101903, mar. 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aohep.2025.101903>.

- 7 Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al.** A placebo-controlled trial of semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-1124.
- 8 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al.** The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357.
- 9 Heimann AS, Singh P, Ferro ES, et al.** Estudo clínico com WATACAP (Pep19). *[Fonte não publicada – Aguardando referência oficial]*.
- 10 Bartelt A, Heeren J.** Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(1):24-36.
- 11 de Jong JMA, Sun W, Pires ND., et al.** Human brown adipose tissue is phenocopied by classical brown adipose tissue in physiologically humanized mice. *Nat Metab* 2019, 1, 830-843.
- 12 Reckziegel P, Festuccia WT, Britto LRG, et al.** A novel peptide that improves metabolic parameters without adverse central nervous system effects. *Sci Rep* 2017, 7, 14781.
- 13 RIZZATTI V, et al.** Lipid Droplets Characterization in Adipocyte Differentiated 3T3-L1 Cells: Size and Optical Density Distribution. *European Journal of Histochemistry : EJH*, v. 57, n. 3, 6 ago. 2013.
- 14 BRASIL. Ministério da Saúde.**
- 15 World Health Organization.** Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 1995. (WHO Technical Report Series, 854).
- 16 Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Anthropometry Procedures Manual. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2007.
- 17 American Diabetes Association Professional Practice Committee.** Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42.
- 18 Centro de informações sobre saúde e álcool (CISA).** Consumo de álcool e suas consequências para a saúde. Disponível em:

<https://ocid.es.gov.br/consumo-alcool-definicoes-numeros-Brasil-2022>. Acesso em: 16 fev. 2025.

19 Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Nash Clinical Research Network Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1104–1112.

20 PIMSIRI SRIPONGPUN, et al. The steatosis-associated fibrosis estimator (SAFE) score: A tool to detect low-risk NAFLD in primary care. *Hepatology*, v. 77, n. 1, p. 256–267, 24 maio 2022.

21 FERRAIOLI G, et al. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography. *Ultrasound in Medicine & Biology*, v. 50, n. 8, p. 1071–1087, 1 ago. 2024.

22 Noguerol B, Muñoz R, Mesa F, et al. Early implant failure. Prognostic capacity of periotests: retrospective study of a large sample. *Clin Oral Impl Res* 2006;17:459–464.

23 MASASHI HIROOKA et al. iATT liver fat quantification for steatosis grading by referring to MRI proton density fat fraction: a multicenter study. *Journal of Gastroenterology*, v. 59, n. 6, p. 504–514, 30 mar. 2024.

24 KRUEGER, D. et al. DXA reporting updates: 2023 Official Positions of the international society for clinical densitometry. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, v. 27, n. 1, p. 101437, 2024.

25 INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY. Official Positions Adult. [S. l.: s. n.], 2023. Aprovado em 24 de agosto de 2023. Disponível:

<https://iscd.org/wp-content/uploads/2024/03/2023-ISCD-Adult-Positions.pdf>.

Acesso em: 4 ago. 2025.