

## **PROJETO DE PESQUISA**

“ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E CONTROLADO, MONOCÊNTRICO, FASE 1, PARA VERIFICAR A SEGURANÇA DO EXTRATO DE AÇAÍ CLARIFICADO ORAL NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO (ESTUDO AÇA-ICTUS)”

Autores:

Fernando Mendes Paschoal Junior<sup>1,2</sup>, Bruno Lopes dos Santos Lobato<sup>1,3</sup>, Dielly Catrina Favacho Lopes Rego<sup>3,4</sup>, Herve Louis Ghislain Rogez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Ciências Médicas, Universidade Federal do Pará, Belém (PA)

<sup>2</sup>Hospital da Aeronáutica de Belém, Belém (PA)

<sup>3</sup>Laboratório de Neuropatologia Experimental, Universidade Federal do Pará, Belém (PA)

<sup>4</sup>Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém (PA)

**Belém – Pará**

**2024**

## **1 RESUMO**

As doenças neurológicas contribuem significativamente para a carga global de doenças e, atualmente, o acidente vascular cerebral (AVC) segue sendo a segunda maior causa de morte mundial e principal causa de comprometimento cognitivo e motor. Arelado ao envelhecimento da população e a fatores como hipertensão arterial, obesidade, diabetes e tabagismo, o AVC isquêmico (AVCi) é um desafio para os sistemas públicos de saúde, o que exige o aprimoramento de métodos diagnósticos sensíveis e terapias otimizadas. Na fisiopatologia do AVCi, circunvizinho ao núcleo isquêmico, existe a área de penumbra, correspondente à transição entre a lesão e o tecido normal, em que essa região é objeto para novas terapias capazes de reduzir o dano ou auxiliar no neurorreparo. Nesse contexto, o uso da medicina tradicional e de nutracêuticos têm sido legitimados na medicina como sendo uma estratégia farmacológica, com potencial papel neuroprotetor e anti-inflamatório, como, por exemplo, o açaí; possibilitando o desenvolvimento de pesquisas direcionadas ao tratamento de doenças neurológicas. Dessa forma, o atual projeto busca avaliar a segurança do extrato de açaí clarificado em pacientes com AVCi na fase aguda através de um ensaio clínico randomizado e controlado, uma vez que estratégias terapêuticas e de monitoramento são imprescindíveis para a tomada de decisão e para a fisiopatologia e prognóstico desta enfermidade.

**Palavras-chave:** Acidente vascular cerebral isquêmico; açaí; neuroproteção; inflamação.

## **2 INTRODUÇÃO**

### **2.1 Acidente Vascular Cerebral como Problema de Saúde Pública**

As doenças neurológicas são um problema global importante e um crescente desafio para os sistemas de saúde, visto que estão diretamente relacionados à prejuízos de funções cognitivo-motoras, por diversos mecanismos. Com o envelhecimento da população mundial, mais pessoas estão sendo acometidas por doenças neurológicas, sendo estas altamente prevalentes naquela população, o que contribui substancialmente para a carga global de doenças, que também é impulsionada por fatores de risco, sejam eles metabólicos/inflamatórios ou cardiovasculares, tornando a incidência de doenças neurológicas ainda maior<sup>1,2</sup>.

Assim, as doenças neurológicas são a principal causa de incapacidade e a segunda principal causa de morte em todo o mundo. De acordo com Gooch et al.<sup>3</sup>, a partir de 2011, quase 100 milhões de americanos foram afetados por pelo menos 1 dos mais de 1.000 distúrbios neurológicos. Isso se traduz em um custo total de mais de 800 bilhões de dólares para as condições mais prevalentes, incluindo o acidente vascular Cerebral (AVC), doença de Alzheimer (DA) e outras demências, dor lombar crônica, enxaqueca, epilepsia, lesão cerebral traumática e doença de Parkinson (PD). Embora dados precisos sobre incidência, prevalência, mortalidade e incapacidade das doenças neurológicas e suas tendências sejam importantes para o planejamento de cuidados de saúde baseados em evidências e alocação de recursos, ainda há uma falta de dados epidemiológicos nacionais e estaduais para composição detalhada das estatísticas<sup>1,3</sup>.

Dessa forma, as doenças cerebrovasculares são uma das condições clínicas mais prevalentes no mundo e possuem um papel de destaque na assistência hospitalar<sup>4</sup>. O AVC é uma condição neurológica focal súbita, geralmente com duração maior que 24 horas, provocado pela morte de células cerebrais devido à ausência de oxigênio gerada pela interrupção do fluxo sanguíneo local, causado ou por bloqueio ou por ruptura de uma artéria cerebral<sup>5,6</sup>. O AVC é atualmente a segunda maior causa de morte no mundo, sendo também a maior causa de comprometimento funcional (disfunção motora e/ou cognitiva crônica) e demência, de causa circulatória, em países desenvolvidos e em desenvolvimento<sup>7</sup>.

Levando-se em consideração que o AVC normalmente acomete pessoas em idade economicamente produtiva (em 2016, 24,9% dos AVC ocorreram em pessoas com 25 anos ou mais, um aumento de 22,8% em relação a 1990)<sup>7</sup>, essa desigualdade torna-se mais impactante se considerarmos que nas últimas quatro décadas, a incidência desses eventos mais que dobrou nos países de baixa ou média renda, enquanto reduziu 42% nos países de alta renda<sup>7</sup>. No Brasil, em 1990, 2010 e 2019, foram registrados cerca de 198 mil, 239 mil e 279 mil casos, respectivamente, de casos de AVC na população brasileira com idade igual ou maior que 25 anos<sup>8</sup>.

Nesse sentido, a crescente incidência de distúrbios neurológicos é um problema complexo que, além de desafiar a sustentabilidade dos sistemas de saúde, requer o desenvolvimento de pesquisas para delinear ferramentas diagnósticas menos invasivas e tratamentos mais efetivos e inovadores, principal objetivo do presente projeto.

## **2.2 Fisiopatologia do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico**

O AVC é caracterizado por redução do fluxo sanguíneo arterial cerebral, podendo ser de natureza isquêmica (AVCi), devido à obstrução do fluxo sanguíneo, seja por placa ateromatosa ou com tromboembolismo; ou hemorrágica, devido à ruptura de um vaso sanguíneo no cérebro, causando sangramento no parênquima ou no espaço subaracnóideo<sup>5,6</sup>.

O AVCi é responsável por 85% dos casos de AVC<sup>9</sup>, como resultado da oclusão de artérias que irrigam o encéfalo. A oclusão arterial pode ocorrer por causas diferentes, como ruptura de uma placa de aterosclerose em artérias de grande ou médio calibre; oclusão causada por um êmbolo oriundo do coração; esclerose total de uma arteríola encefálica (arteriosclerose); além de outras possibilidades. Clinicamente, o AVCi se caracteriza por um déficit neurológico agudo, onde é observado, principalmente alteração na força muscular em um lado do corpo, desvio da rima bucal e alteração na linguagem. Estes sintomas podem melhorar ou piorar ao longo da fase aguda e provocar sequelas permanentes, na maioria dos casos<sup>10</sup>.

Os principais fatores de risco associados ao AVCi são: tabagismo, obesidade, sedentarismo, dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus, maus hábitos

alimentares e consumo de álcool<sup>11,12</sup>. Atualmente, com o aumento da expectativa de vida e a expansão da população idosa somado aos fatores de risco já citados, projeta-se aumento significativo na ocorrência de AVCi no decorrer dos anos, dado que o fator de risco mais importante não-modificável ou irreversível para as doenças cerebrovasculares é o próprio envelhecimento.

Os principais mecanismos patogênicos relacionados ao processo isquêmico incluem acidose, excitotoxicidade por glutamato, despolarização peri-infarto, produção de radicais livres de oxigênio e estresse oxidativo, seguido por inflamação e morte celular programada<sup>13,14</sup>. O prejuízo do fluxo sanguíneo cerebral restringe a entrega de substratos, em particular glicose e oxigênio, além de prejudicar o metabolismo energético necessário para a manutenção do gradiente iônico<sup>13,14</sup>.

A atividade elétrica exacerbada está intimamente ligada ao fluxo de sangue para o cérebro, em escala espaço-temporal, que é muitas vezes referido como acoplamento neurovascular<sup>15</sup>. Se o fluxo sanguíneo for interrompido, há disfunção dessa unidade, o que leva metabolicamente a um desequilíbrio elétrico no cérebro<sup>24</sup> mediado principalmente pela liberação excessiva de glutamato, com consequente aumento de cálcio e geração de radicais livres<sup>16</sup>. Assim, ocorre a formação inicial de um núcleo de tecido necrótico lesionado no leito vascular afetado (centro ou núcleo necrótico)<sup>13,14</sup>.

Entretanto, é importante destacar que na periferia do centro necrótico, há o desenvolvimento da zona de penumbra. Ela é considerada uma região propensa às ações inflamatórias do núcleo isquêmico e é a região em que ainda é possível o reparo do dano. Isso torna o evento neuroinflamatório causado após AVCi muito importante, pois cogita-se que a supressão da inflamação possa aliviar o dano neuronal, reduzindo o tamanho do infarto<sup>17</sup>. Além disso, o microambiente imunológico e a resposta inflamatória estão envolvidos em todo o processo de ocorrência e desenvolvimento da zona de penumbra e estão intimamente relacionados à gravidade e prognóstico da lesão<sup>18</sup>.

Ainda, o microambiente da lesão cerebral rico em citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio causam lesão na barreira hematoencefálica (BHE), de forma a alterar sua função de permeabilidade vascular e permitir a passagem de tóxicos para o SNC. Embora danos na BHE possam estar presentes em outras doenças de

caráter agudo, como infecções, no AVC ela persiste por longos períodos devidos os mecanismos formadores da lesão, como a gliose reativa com formação de cicatriz glial<sup>19</sup>.

### **2.3 Tratamentos Neuroprotetores no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico**

Na fase aguda, o tratamento do AVCi é baseado em medidas de recanalização das artérias cerebrais ocluídas (trombólise química ou mecânica) e no manejo das complicações clínicas. A estratégia de manter o encéfalo protegido mesmo no contexto do AVCi tem sido chamada de terapia neuroprotetora ou cerebroprotetora.

Até o momento, além das terapias de recanalização não há tratamento neuroprotetor que iniba os fenômenos de conversão de penumbra em infarto, reduza o dano secundário da lesão de infarto e reperfusão ou estimule o reparo do tecido nervoso. Contudo, várias substâncias estão sendo avaliadas para esta finalidade, envolvendo terapia antioxidante, inibidora de excitotoxicidade, anti-neuroinflamatória e de células-tronco<sup>20</sup>.

Dentre as terapias neuroprotetoras para o AVCi, os produtos naturais têm se destacado como opções, porém ainda com baixo grau de translação clínica. Dentre os compostos, os flavonoides, fenóis, terpenos, lactonas, quinonas, alcaloides e glicosídeos são os mais investigados<sup>21</sup>.

### **2.4 Etnofarmacologia e o Açaí nas Doenças Neurológicas**

A medicina tradicional tem sido utilizada na manutenção da saúde, bem como na prevenção, diagnóstico, melhoria ou tratamento de doenças físicas e mentais, e o uso dessas práticas de saúde está aumentando em quase todas as partes do mundo. No Brasil, a decisão do governo de incluir a medicina tradicional e complementar no Sistema Único de Saúde (SUS) legitimou a oferta pública de fitoterapia, homeopatia, medicina tradicional chinesa/acupuntura e medicina antroposófica<sup>22-24</sup>.

Em função disso, muito se tem estudado sobre as diversas ações exercidas pelas plantas medicinais e os metabólitos secundários dos vegetais, ambos voltados para a prevenção de doenças neurológicas<sup>25-31</sup>. Dentre estes compostos, destacam-se substâncias com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, como polifenóis, taninos e antocianinas<sup>32,33</sup>; que são direcionados para combater ou reduzir danos

causados tanto pela neuroinflamação quanto pelo estresse oxidativo, nos quais ambos estão fortemente presentes no desenvolvimento e progressão de diversas doenças neurológicas, como DA e outras demências, DP, AVC e epilepsia<sup>34,35</sup>.

A região amazônica, reconhecida por sua vasta área de floresta tropical, abriga uma das maiores biodiversidades do mundo, com um rico acervo de espécies vegetais, muitas delas provavelmente ainda não catalogadas<sup>36</sup>, e a abundância de recursos naturais proporcionou às populações tradicionais brasileiras o uso de centenas de plantas na alimentação e na medicina popular<sup>25,37,38</sup>.

Neste contexto, muitos estudos recentes têm focado em pesquisas direcionadas para as propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes de produtos naturais como estratégias terapêuticas complementares para injúrias induzidas por isquemia-reperfusão<sup>28,39,40</sup>.

A *Euterpe oleracea* Mart., popularmente conhecida como açaí, é uma estirpe da família *Arecaceae*, com distribuição nas regiões da Amazônia brasileira e internacional, sendo nativa de regiões alagadas em períodos do ano (várzeas) ou em solos de terra firme com altos níveis de precipitação<sup>41,42</sup>. A palmeira adulta (açaizeiro) pode alcançar de 3 a 15 metros de altura, com folhas de 2 a 3 metros e fruto arredondado de 1 a 2 centímetros de diâmetro, cuja semente representa aproximadamente 82 a 85% da composição do fruto, enquanto a polpa representa apenas 5 a 15% do volume do fruto, sendo que a coloração pode variar de acordo com tempo de maturação e etnovariabilidade da espécie<sup>42,43</sup>.

A planta inteira do açaí possui grande valor econômico ornamental, paisagístico, em construção de cabanas, confecção de biojóias e artesanatos, criação de adubos orgânicos, carvão e filtros de baixo custo, sendo a polpa do fruto a parte vegetal de maior valor econômico. O fruto é consumido como polpa com diversos tipos de alimentos (farinhas, carnes, peixes), como sorvetes, suplementos alimentares, bebidas energéticas e outros produtos<sup>42,44,45</sup>. Devido à possibilidade de utilização dessa fruta como corante natural, o açaí tem sido alvo de estudos para as indústrias alimentícia, cosmética e farmacêutica<sup>25,44</sup>. A polpa do açaí contém grande quantidade de lipídeos (ácidos graxos saturados e insaturados), proteínas, carboidratos, e menor composição de fibras e vitaminas<sup>42</sup>.

Muitos estudos têm mostrado que os extratos do fruto de açaí, folhas e raízes e o óleo da fruta são ricos em substâncias com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, além de outras atividades biológicas, incluindo propriedades antinociceptiva, miorelaxante, vasodilatadora, antimicrobiana e anticonvulsivante<sup>28,30,31,46-53</sup>. Esses efeitos biológicos podem estar relacionados à composição química do fruto do açaí, conhecido por conter altas concentrações de compostos polifenólicos como antocianinas e tocoferóis, sendo as substâncias mais abundantes: cianidina-glicosídeo, cianidina-rutinosídeo, peonidina-glicosídeo, epicatequina, catequina, homoorientina, orientina, vitexina, isovitexina, taxifolina e ácido ferúlico<sup>48,49,54,55</sup>. Já a semente do açaí apresenta principalmente ácidos fenólicos, flavonas, flavonóis e proantocianidinas (epicatequina)<sup>53</sup>.

Nesse sentido, estudos sobre os efeitos do consumo de açaí em humanos são escassos<sup>56</sup>. Um ensaio clínico randomizado conduzido com 19 indivíduos saudáveis que receberam 200 mL de açaí por dia durante quatro semanas demonstrou um aumento da capacidade antioxidante total e da atividade de enzimas antioxidantes como catalase e glutathione peroxidase entre os avaliados, confirmando o potencial desse fruto na modulação de biomarcadores de estresse oxidativo<sup>57</sup>. Da mesma forma, outro estudo realizado com 40 mulheres saudáveis submetidas a uma dieta com 200 g de polpa de açaí por quatro semanas revelou uma redução das espécies reativas de oxigênio nos neutrófilos e um aumento da capacidade antioxidante total no soro após o consumo do açaí, sugerindo que esta fruta tem a capacidade de promover uma melhora no estado oxidativo<sup>58</sup>.

De modo geral, ao considerar os ensaios clínicos realizados em modelos com comorbidades associadas, os resultados são bem limitados na literatura<sup>59-61</sup>. Um estudo realizado por Oppitz e colaboradores<sup>60</sup> mostrou o impacto do benefício do açaí no zumbido. Especificamente, o extrato de açaí atenua o desconforto associado aos sintomas de zumbido em seres humanos.

Aranha e colaboradores<sup>59</sup> conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 69 indivíduos para avaliar os efeitos de uma dieta hipoenérgica e do consumo de açaí (200 g) em pacientes com sobrepeso e dislipidemia durante 90 dias e observaram redução do estresse oxidativo e de biomarcadores pró-

inflamatórios (IL-6 e INF- $\gamma$ ) nos sujeitos avaliados, o que provavelmente estava associado a presença de antocianinas nesse fruto.

Além disso, um estudo realizado em indivíduos com excesso de peso demonstrou que o consumo de 100 g de polpa de açaí, duas vezes ao dia durante um mês, reduziu a glicemia de jejum e os níveis de insulina. Comparado ao valor basal, o consumo de açaí melhorou o aumento da glicemia pós-prandial após uma refeição padronizada. Esses resultados também indicaram que o consumo de 100 g de polpa de açaí por indivíduos com sobrepeso gera reduções significativas nos níveis de colesterol total e LDL<sup>61</sup>.

Nessa vertente, até o momento não há estudos que avaliem os efeitos do açaí em pacientes que sofreram acidente vascular cerebral isquêmico agudo. O nosso grupo foi o primeiro a demonstrar que o extrato de *Euterpe oleracea* pode atenuar a progressão do dano causado pela isquemia cerebral em modelo murino, demonstrado pela melhora da função neurológica, redução da área de lesão isquêmica e diminuição da morte neuronal. Também mostramos que o tratamento com o extrato não alterou o perfil lipídico nem as funções hepática e renal dos animais tratados com o extrato de *Euterpe oleracea*, o que torna o açaí um potencial terapêutico para recuperação neurológica de pacientes dada as suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias já comprovadas em ensaios clínicos.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Primários**

Definir segurança do extrato de açaí clarificado em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) na fase aguda.

#### **3.2 Secundários**

- Avaliar o efeito do extrato de açaí clarificado no volume de infarto cerebral em pacientes com AVCi na fase aguda;
- Avaliar o efeito do extrato de açaí clarificado no estado neurológico em pacientes com AVCi na fase aguda;
- Avaliar o efeito do extrato de açaí clarificado no desfecho funcional em pacientes com AVCi na fase aguda.

#### **3.3 Exploratórios**

- Determinar o efeito do extrato de açaí clarificado no perfil metabólico em soro e urina de pacientes com AVCi na fase aguda;
- Avaliar o efeito do extrato de açaí clarificado na ocorrência de eventos clínicos graves em pacientes com AVCi na fase aguda.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Descrição do Ensaio**

Trata-se de um ensaio clínico exploratório, randomizado, controlado por placebo, para se explorar a segurança e os potenciais efeitos benéficos do extrato de açaí clarificado na recuperação neurológica após o AVCi agudo.

### **4.2 Descrição Detalhada**

Será um ensaio exploratório para verificar a segurança e ação do extrato de açaí ao proteger o tecido cerebral da lesão isquêmica e de reperfusão que ocorre durante e após o AVCi. O açaí é uma planta medicinal tradicional brasileira, e a polpa de seu fruto é comumente incorporada na alimentação.

O ensaio clínico proposto será randomizado, controlado por placebo e duplo cego. Os participantes elegíveis serão alocados randomicamente para serem tratados com extrato de açaí clarificado (padrão ou concentrado) ou placebo. A intervenção iniciará o mais cedo possível após o diagnóstico de AVCi e será feita por cinco dias. As avaliações de segurança, eficácia e exploratórias serão registradas no baseline, durante os cinco dias de tratamento e após 90 dias.

### **4.3 Tipo de Estudo**

Intervenção (ensaio clínico).

### **4.4 Fase de Desenvolvimento**

Fase 1.

### **4.5 Desenho do Estudo**

Ensaio clínico randomizado, monocêntrico, duplo cego (paciente e equipe de saúde), em paralelo.

### **4.6 Condição Estudada**

Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) agudo.

## **4.7 População de Estudo**

### **4.7.1 Critérios de inclusão:**

- Idade igual ou maior que 18 anos;
- Diagnóstico de AVCi na admissão;
- Ausência de sangramento na tomografia de crânio de admissão;
- NIHSS  $\geq 5$  na admissão;
- Possibilidade de administração do tratamento dentro de 24 horas desde início dos sintomas.

### **4.7.2 Critérios de exclusão:**

- Incapacidade funcional moderada (*modified Rankin Scale*, mRS  $\geq 3$ ) prévia;
- Indicação de terapia trombolítica (química, mecânica);
- Incapacidade de tolerar ou aceitar os procedimentos do estudo;
- Co-ocorrência de outras urgências/emergências clínicas graves na admissão (por exemplo, parada cardiorrespiratória, insuficiência respiratória aguda, choque séptico, estado de mal epilético, sinais de hipertensão intracraniana);
- NIHSS  $\geq 20$  na admissão.

## **4.8 Intervenção**

- Droga: extrato de açaí clarificado em duas formas: padrão e concentrado (triplo da concentração da forma padrão) em solução líquida, no volume de 400 ml por dia dividido em duas tomadas. Será administrado por via oral, como suplemento, como lanche da manhã e da tarde, durante 5 dias. Caso o paciente apresente disfagia, a solução será administrada por sondagem nasoentérica em intervalos pré-estabelecidos.

- Placebo: água com corante similar ao extrato de açaí clarificado, sem risco de toxicidade, no volume de 400 ml por dia dividido em duas tomadas. Será administrado por via oral, como suplemento, como lanche da manhã e da tarde, durante 5 dias. Caso o paciente apresente disfagia, a solução será administrada por sondagem nasoentérica em intervalos pré-estabelecidos.

#### **4.9 Braços do Estudo**

- Grupo 1: experimental (açaí padrão) – açaí clarificado na forma padrão em solução líquida, via oral, no volume de 400 ml por dia, por 5 dias. Caso o paciente apresente disfagia, a solução será administrada por sondagem nasointestinal

- Grupo 2: experimental (açaí concentrado) - açaí clarificado na forma concentrada (triplo da concentração da forma padrão) em solução líquida, via oral, no volume de 400 ml por dia, por 5 dias. Caso o paciente apresente disfagia, a solução será administrada por sondagem nasointestinal.

- Grupo 3: placebo – água com corante similar ao extrato de açaí clarificado, via oral, no volume de 400 ml por dia. Caso o paciente apresente disfagia, a solução será administrada por sondagem nasointestinal.

#### **4.10 Procedimentos**

O estudo será realizado na Unidade de Urgência e Emergência do Hospital da Aeronáutica de Belém (HABE). Todos os pacientes com diagnóstico de AVCi agudo no centro serão avaliados pela equipe médica em relação aos critérios de inclusão e exclusão. Caso o paciente seja elegível, a equipe médica irá contatar um pesquisador da equipe. No centro, o pesquisador da equipe irá checar novamente os critérios de inclusão e exclusão, abordará os familiares dos pacientes para informar sobre o estudo e fará convite para a participação do estudo ao paciente e/ou familiares, com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Após o aceite e assinatura do termo, o pesquisador irá fazer o processo de alocação do participante para um dos grupos de intervenção, através de randomização eletrônica (1:1:1) por sistema eletrônico online. Após alocação, o pesquisador irá informar o Serviço de Nutrição do centro para liberação do produto da intervenção definida (extrato de açaí clarificado padrão, concentrado ou placebo).

Antes da administração do tratamento, a deglutição de todos os pacientes será avaliada pela Fonoaudiologia. Caso haja disfagia e risco de aspiração de dieta oral líquida, a equipe médica indicará sondagem nasointestinal para administração do tratamento e outros líquidos e alimentos ao participante.

O tratamento será administrado por cinco dias (D1, D2, D3, D4, D5). Consideraremos o período anterior à administração do tratamento como D0. Após o término do tratamento, a alta hospitalar ocorrerá de acordo com decisão clínica da equipe médica. Após a alta hospitalar, o participante será reavaliado presencialmente pela equipe médica do estudo após 90 dias do *ictus* (D90).

No total, os participantes participarão do estudo por um período de 90 dias. Durante este período, as seguintes avaliações serão feitas:

- a) Exames complementares de segurança: consistem em exames hematológicos, urina rotina, bioquímica geral, lipidograma, eletrocardiograma. Os exames serão realizados diariamente, pela rotina clínica do serviço (D0, D1, D2, D3, D4, D5) e após 3 meses do *ictus* (D90);
- b) Exame físico geral e neurológico: diários, pela equipe médica (D0, D1, D2, D3, D4, D5);
- c) Avaliação neurológica com instrumentos específicos para AVCi agudo:
  - i) *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS): diários, pela equipe médica (D0, D1, D2, D3, D4, D5) e após 3 meses do *ictus* (D90);
  - ii) *Modified Rankin Scale* (mRS): no fim do tratamento (D5) e após 3 meses do *ictus* (D90);
  - iii) Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens (GDS-15): Após 3 meses do *ictus* (D90).
- d) Análise metabólica: as amostras de sangue periférico e urina serão coletadas em D0, D1, D3 e D5;
- e) Tomografia de crânio sem contraste: na admissão (D0), após 24 horas da admissão (D1), no fim de tratamento (D5) e após 3 meses do *ictus* (D90);
- f) Recordatório alimentar diário (D0, D1, D2, D3, D4, D5).

Após alta hospitalar, os participantes serão avaliados no dia 90 do AVCi para avaliação de desfecho funcional, e um novo exame de tomografia de crânio será realizado neste momento.

## **4.11 Desfechos de Avaliação**

### **4.11.1 Primários (Segurança)**

- Alterações nos parâmetros (sinais vitais, exame físico, exames hematológicos, urina rotina, bioquímica geral, lipidograma, eletrocardiograma). A gravidade dos eventos adversos será graduada de acordo com o *National Institute of Cancer Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE).

### **4.11.2 Secundários de Eficácia:**

- Mudança do volume do infarto cerebral na tomografia de crânio (D0 para D5, e de D5 para D90);
- Mudança do NIHSS (D0 para D5, e de D5 para D90);
- Mudança do mRS (D5 para D90);
- Ocorrência de sintomas depressivos de acordo com a GDS-15 ( $\geq 5$ ) em D90.

### **4.11.3 Secundários Exploratórios:**

- Mudança no perfil metabólico do plasma/soro e urina (D0 para D5);
- Ocorrência de eventos clínicos graves (transformação hemorrágica sintomática, edema cerebral com desvio de linha média, morte) entre o D0 e D90.

## **4.12 Análise estatística:**

### **4.12.1 Cálculo amostral**

O tamanho amostral do ensaio, por ser fase 1 exploratório, foi determinado mais baseado em questões clínicas do que estatísticas. Um mínimo de 30 participantes deve ser tratado no total ( $n$  amostral de 10 indivíduos por grupo), considerando taxa de desistência de 20%, o número total de participantes almejado no recrutamento será de 36 pessoas (12 indivíduos por grupo).

### **4.12.2 Análise dos desfechos**

Serão feitas análises *intention-to-treat*. A ocorrência de efeitos adversos entre os dois grupos será comparada pelo teste do qui-quadrado. As mudanças entre D0 e as

avaliações posteriores (D5 e D90) nos desfechos primários laboratoriais (exames hematológicos, urina rotina, bioquímica geral, lipidograma) e desfechos secundários (volume de infarto cerebral, NIHSS, mRS, GDS-15, perfil metabólico) serão analisados por análise de variância de medidas repetidas de duas vias (fatores: tempo e grupo). O tempo para ocorrência de eventos clínicos graves (transformação hemorrágica sintomática, edema cerebral com desvio de linha média, morte) entre os grupos será avaliado pelo método de Kaplan-Meier entre o baseline e o dia 90.

Os dados serão analisados usando GraphPad Prism, versão 9 (Graph-Pad Software Inc., San Diego, CA, EUA).

## **5 ASPECTOS ÉTICOS**

### **5.1 Uso e destino do material biológico coletado**

As amostras de sangue e urina coletadas excedentes após as análises previstas neste projeto serão devidamente descartadas.

### **5.2 Confidencialidade**

A identidade dos participantes desse estudo será mantida em sigilo. Apenas os investigadores responsáveis terão acesso à identidade destes sujeitos. Os dados pessoais de cada indivíduo ficarão armazenados no banco de dados dos pesquisadores. O material biológico coletado será identificado por um código numérico que não permitirá que o paciente tenha seu nome associado ao mesmo, esta identificação será mantida de forma sigilosa no banco de dados.

## **6 ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS E BENEFÍCIOS**

### **6.1 Riscos e benefícios**

Este projeto prevê um desconforto e risco mínimos para os participantes. Desconforto do gosto das soluções do tratamento, de gastar tempo com a avaliação clínica, e com a coleta do sangue por punção venosa periférica, ou de urina. Risco de engasgo com a administração oral do tratamento e de complicações associadas à punção de uma veia periférica no antebraço para coleta de sangue. Os participantes não receberão qualquer compensação financeira pelo estudo e nem haverá benefício de caráter imediato. O benefício potencial é que este tipo de estudo trará maior compreensão a segurança do extrato de açaí clarificado no AVCi agudo, e, no futuro, essas informações poderão contribuir para o desenvolvimento de novos estudos. Deixamos claro, no termo de consentimento, de que o benefício é apenas potencial e de que não há nenhuma garantia de que esta pesquisa venha a gerar benefício imediato ou futuro para o paciente.

### **6.2 Garantia de acesso à informação e esclarecimentos**

Os participantes serão informados sobre o andamento e os resultados do estudo estão disponíveis sempre requisitarem aos responsáveis pelo estudo.





| ATIVIDADES                                                                              | 2026 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|                                                                                         | J    | F | M | A | M | J | J | A | S | O | N | D |
| Treinamento da equipe de pesquisadores                                                  |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Recrutamento parcial (50%) dos participantes, avaliações clínicas e coleta das amostras |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Recrutamento total (100%) dos participantes, avaliações clínicas e coleta das amostras  | X    | X | X | X | X |   |   |   |   |   |   |   |
| Análise e interpretação dos resultados                                                  |      |   | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |
| Redação de relatórios e de manuscritos ligados ao estudo                                |      |   | X | X | X | X | X | X |   |   |   |   |

## 8 ORÇAMENTO

| Especificação                                             | Quantidade | Custo Unitário (R\$) | Custo Total (R\$) |
|-----------------------------------------------------------|------------|----------------------|-------------------|
| <b>CUSTEIO</b>                                            |            |                      |                   |
| Frascos de extrato de açaí clarificado                    | 120        | 50                   | <b>6.000</b>      |
| Frascos com solução placebo                               | 60         | 5                    | <b>300</b>        |
| Coletor Universal 80 ml Tampa 9 mm Branca com Pá (500 un) | 1          | 199,00               | <b>199,00</b>     |
| Tubo EDTA 4mL (100un)                                     | 2          | 61,90                | <b>371,40</b>     |
| Caixa de luva tamanho P (100 un)                          | 2          | 23,80                | <b>238,00</b>     |
| Caixa de luva tamanho M (100 un)                          | 2          | 23,80                | <b>238,00</b>     |
| Pacote de 1000 ponteiras sem filtro 200uL                 | 2          | 81,90                | <b>819,00</b>     |
| Pacote de 500 ponteiras sem filtro 1000uL                 | 2          | 81,90                | <b>819,00</b>     |

|                                         |   |        |                      |
|-----------------------------------------|---|--------|----------------------|
| Caixa de papelão para 100<br>microtubos | 2 | 11,20  | <b>672,00</b>        |
| Pacote de microtubos<br>1,5mL (500un)   | 2 | 147,40 | <b>884,40</b>        |
| Pacote de microtubos<br>0,6mL (500un)   | 2 | 321,00 | <b>1.926,00</b>      |
| Pacote de criotubos de 2mL<br>(100un)   | 2 | 346,30 | <b>3.463,00</b>      |
| Rack para 100 criotubos 1,5<br>a 2mL    | 2 | 46,20  | <b>462,00</b>        |
| <b>Subtotal CUSTEIO</b>                 |   |        | <b>16.391,80</b>     |
| <b>Total</b>                            |   |        | <b>R\$ 16.391,80</b> |

## 9 REFERÊNCIAS

1. Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459-480. doi:10.1016/S1474-4422(18)30499-X
2. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2018;392(10159):1736-1788. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7
3. Gooch CL, Pracht E, Borenstein AR. The burden of neurological disease in the United States: A summary report and call to action. *Ann Neurol.* 2017;81(4):479-484. doi:10.1002/ana.24897
4. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med.* 2021;134(12):1457-1464. doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.027
5. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovascular Diseases.* 2009;27(5):493-501. doi:10.1159/000210432
6. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *The Lancet.* 2008;371(9624):1612-1623. doi:10.1016/S0140-6736(08)60694-7
7. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2014;383(9913):245-255. doi:10.1016/S0140-6736(13)61953-4
8. Silva DAS, Ribeiro ALP, Marinho F, Naghavi M, Malta DC. Physical activity to prevent stroke mortality in Brazil (1990-2019). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022;55(suppl 1). doi:10.1590/0037-8682-0252-2021
9. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* 2017;23(1):15-39. doi:10.1212/CON.0000000000000416
10. Ojaghihaghghi S, Vahdati SS, Mikaeilpour A, Ramouz A. Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic

- stroke. *World J Emerg Med.* 2017;8(1):34-38. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.01.006
11. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet.* 2016;388(10046):761-775. doi:10.1016/S0140-6736(16)30506-2
  12. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
  13. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Published online 1999:391-397.
  14. Guo MF, Yu JZ, Ma CG. Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischaemia. *Folia Neuropathol.* 2011;49(2):78-87.
  15. Guhathakurta D, Dutta A. Computational Pipeline for NIRS-EEG Joint Imaging of tDCS-Evoked Cerebral Responses—An Application in Ischemic Stroke. *Front Neurosci.* 2016;10. doi:10.3389/fnins.2016.00261
  16. Sun MS, Jin H, Sun X, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:1-17. doi:10.1155/2018/3804979
  17. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol.* 2010;87(5):779-789. doi:10.1189/jlb.1109766
  18. Kim JE, Patel K, Jackson CM. The potential for immune checkpoint modulators in cerebrovascular injury and inflammation. *Expert Opin Ther Targets.* 2021;25(2):101-113. doi:10.1080/14728222.2021.1869213
  19. Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):14. doi:10.3390/ijms23010014
  20. Li Y, Schappell LE, Polizu C, et al. Evolving Clinical–Translational Investigations of Cerebroprotection in Ischemic Stroke. *J Clin Med.* 2023;12(21):6715. doi:10.3390/jcm12216715

21. Liu A, Hu J, Yeh TS, et al. Neuroprotective Strategies for Stroke by Natural Products: Advances and Perspectives. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(11):2283-2309. doi:10.2174/1570159X21666230717144752
22. Brasil. Ministério da Saúde. *Práticas Integrativas e Complementares: Plantas Medicinais e Fitoterapia Na Atenção Básica*. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica; 2012.
23. Brasil. Ministério da Saúde. *Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos*. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos; 2009.
24. Sousa IMC de, Tesser CD. Medicina Tradicional e Complementar no Brasil: inserção no Sistema Único de Saúde e integração com a atenção primária. *Cad Saude Publica*. 2017;33(1). doi:10.1590/0102-311x00150215
25. Assmann CE, Weis GCC, da Rosa JR, et al. Amazon-derived nutraceuticals: Promises to mitigate chronic inflammatory states and neuroinflammation. *Neurochem Int*. 2021;148:105085. doi:10.1016/j.neuint.2021.105085
26. Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23(4):272-290. doi:10.1111/cns.12684
27. Wang J, Song Y, Chen Z, Leng SX. Connection between Systemic Inflammation and Neuroinflammation Underlies Neuroprotective Mechanism of Several Phytochemicals in Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1-16. doi:10.1155/2018/1972714
28. Teixeira LL, Alencar HMN da S, Ferreira LO, et al. Oral Treatment with the Extract of *Euterpe oleracea* Mart. Improves Motor Dysfunction and Reduces Brain Injury in Rats Subjected to Ischemic Stroke. *Nutrients*. 2023;15(5):1207. doi:10.3390/nu15051207
29. Nascimento CP, Ferreira LO, Silva ALM da, et al. A Combination of *Curcuma longa* and Diazepam Attenuates Seizures and Subsequent Hippocampal Neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2022;16. doi:10.3389/fncel.2022.884813

30. Souza-Monteiro JR, Hamoy M, Santana-Coelho D, et al. Anticonvulsant properties of *Euterpe oleracea* in mice. *Neurochem Int.* 2015;90:20-27. doi:10.1016/j.neuint.2015.06.014
31. Muto NA, Hamoy M, da Silva Ferreira CB, et al. Extract of *Euterpe oleracea* Martius Stone Presents Anticonvulsive Activity via the GABAA Receptor. *Front Cell Neurosci.* 2022;16. doi:10.3389/fncel.2022.872743
32. Castro-Barquero S, Tresserra-Rimbau A, Vitelli-Storelli F, et al. Dietary Polyphenol Intake is Associated with HDL-Cholesterol and A Better Profile of other Components of the Metabolic Syndrome: A PREDIMED-Plus Sub-Study. *Nutrients.* 2020;12(3):689. doi:10.3390/nu12030689
33. Cheng N, Bell L, Lamport DJ, Williams CM. Dietary Flavonoids and Human Cognition: A Meta-Analysis. *Mol Nutr Food Res.* 2022;66(21):2100976. doi:10.1002/mnfr.202100976
34. Diniz TC, Silva JC, Lima-Saraiva SRG de, et al. The Role of Flavonoids on Oxidative Stress in Epilepsy. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:1-9. doi:10.1155/2015/171756
35. Cadoná FC, de Souza DV, Fontana T, et al. Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) as a Potential Anti-neuroinflammatory Agent: NLRP3 Priming and Activating Signal Pathway Modulation. *Mol Neurobiol.* 2021;58(9):4460-4476. doi:10.1007/s12035-021-02394-x
36. Cardoso D, Särkinen T, Alexander S, et al. Amazon plant diversity revealed by a taxonomically verified species list. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017;114(40):10695-10700. doi:10.1073/pnas.1706756114
37. Coelho-Ferreira M. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará State (Brazil). *J Ethnopharmacol.* 2009;126(1):159-175. doi:10.1016/j.jep.2009.07.016
38. ISAAC VJ, ALMEIDA MC, GIARRIZZO T, et al. Food consumption as an indicator of the conservation of natural resources in riverine communities of the Brazilian Amazon. *An Acad Bras Cienc.* 2015;87(4):2229-2242. doi:10.1590/0001-3765201520140250

39. Roy A, Datta S. Medicinal Plants against Ischemic Stroke. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22(10):1302-1314. doi:10.2174/1389201021999201209222132
40. Tao T, Liu M, Chen M, et al. Natural medicine in neuroprotection for ischemic stroke: Challenges and prospective. *Pharmacol Ther*. 2020;216:107695. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107695
41. Rogez H. *Açaí: Preparo, Composição e Melhoramento Da Conservação*. (EDUFPA, ed.); 2000.
42. de Oliveira M do SP, Schwartz G. Açaí— Euterpe oleracea. In: *Exotic Fruits*. Elsevier; 2018:1-5. doi:10.1016/B978-0-12-803138-4.00002-2
43. Schauss AG. Açaí (Euterpe oleracea Mart.). In: *Bioactive Foods in Promoting Health*. Elsevier; 2010:479-490. doi:10.1016/B978-0-12-374628-3.00032-3
44. Yamaguchi KK de L, Pereira LFR, Lamarão CV, Lima ES, da Veiga-Junior VF. Amazon acai: Chemistry and biological activities: A review. *Food Chem*. 2015;179:137-151. doi:10.1016/j.foodchem.2015.01.055
45. Crespo-López ME, Soares ES, Macchi B de M, et al. Towards Therapeutic Alternatives for Mercury Neurotoxicity in the Amazon: Unraveling the Pre-Clinical Effects of the Superfruit Açaí (Euterpe oleracea, Mart.) as Juice for Human Consumption. *Nutrients*. 2019;11(11):2585. doi:10.3390/nu11112585
46. de Almeida Magalhães TSS, de Oliveira Macedo PC, Converti A, Neves de Lima ÁA. The Use of Euterpe oleracea Mart. As a New Perspective for Disease Treatment and Prevention. *Biomolecules*. 2020;10(6):813. doi:10.3390/biom10060813
47. de Almeida Magalhães TSS, de Oliveira Macedo PC, Kawashima Pacheco SY, et al. Development and Evaluation of Antimicrobial and Modulatory Activity of Inclusion Complex of Euterpe oleracea Mart Oil and  $\beta$ -Cyclodextrin or HP- $\beta$ -Cyclodextrin. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):942. doi:10.3390/ijms21030942
48. Arrifano GPF, Lichtenstein MP, Souza-Monteiro JR, et al. Clarified Açaí (Euterpe oleracea) Juice as an Anticonvulsant Agent: In Vitro Mechanistic Study of GABAergic Targets. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1-6. doi:10.1155/2018/2678089

49. Poulouse SM, Fisher DR, Larson J, et al. Anthocyanin-rich Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) Fruit Pulp Fractions Attenuate Inflammatory Stress Signaling in Mouse Brain BV-2 Microglial Cells. *J Agric Food Chem.* 2012;60(4):1084-1093. doi:10.1021/jf203989k
50. Pacheco-Palencia LA, Mertens-Talcott S, Talcott ST. Chemical Composition, Antioxidant Properties, and Thermal Stability of a Phytochemical Enriched Oil from Açai ( *Euterpe oleracea* Mart.). *J Agric Food Chem.* 2008;56(12):4631-4636. doi:10.1021/jf800161u
51. Favacho HAS, Oliveira BR, Santos KC, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Euterpe oleracea* Mart., Arecaceae, oil. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2011;21(1):105-114. doi:10.1590/S0102-695X2011005000007
52. Carvalho-Peixoto J, Moura MRL, Cunha FA, et al. Consumption of açai ( *Euterpe oleracea* Mart.) functional beverage reduces muscle stress and improves effort tolerance in elite athletes: a randomized controlled intervention study. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.* 2015;40(7):725-733. doi:10.1139/apnm-2014-0518
53. Muto NA, Hamoy M, Rodrigues Lucas DC, et al. Myorelaxation, respiratory depression and electrocardiographic changes caused by the administration of extract of açai (*Euterpe oleracea* Mart.) stone in rats. *Toxicol Rep.* 2021;8:829-838. doi:10.1016/j.toxrep.2021.03.024
54. Gordon A, Cruz APG, Cabral LMC, et al. Chemical characterization and evaluation of antioxidant properties of Açai fruits (*Euterpe oleraceae* Mart.) during ripening. *Food Chem.* 2012;133(2):256-263. doi:10.1016/j.foodchem.2011.11.150
55. Garzón GA, Narváez-Cuenca CE, Vincken JP, Gruppen H. Polyphenolic composition and antioxidant activity of açai (*Euterpe oleracea* Mart.) from Colombia. *Food Chem.* 2017;217:364-372. doi:10.1016/j.foodchem.2016.08.107
56. Laurindo LF, Barbalho SM, Araújo AC, et al. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) in Health and Disease: A Critical Review. *Nutrients.* 2023;15(4):989. doi:10.3390/nu15040989
57. de Liz S, Cardoso AL, Copetti CLK, et al. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) and juçara (*Euterpe edulis* Mart.) juices improved HDL-c levels and antioxidant defense of

- healthy adults in a 4-week randomized cross-over study. *Clinical Nutrition*. 2020;39(12):3629-3636. doi:10.1016/j.clnu.2020.04.007
58. Pala D, Barbosa PO, Silva CT, et al. Açai ( *Euterpe oleracea* Mart.) dietary intake affects plasma lipids, apolipoproteins, cholesteryl ester transfer to high-density lipoprotein and redox metabolism: A prospective study in women. *Clinical Nutrition*. 2018;37(2):618-623. doi:10.1016/j.clnu.2017.02.001
59. Aranha LN, Silva MG, Uehara SK, et al. Effects of a hypoenergetic diet associated with açai ( *Euterpe oleracea* Mart.) pulp consumption on antioxidant status, oxidative stress and inflammatory biomarkers in overweight, dyslipidemic individuals. *Clinical Nutrition*. 2020;39(5):1464-1469. doi:10.1016/j.clnu.2019.06.008
60. Oppitz SJ, Garcia MV, Bruno RS, et al. Suplementação com açai ( *Euterpe Oleracea* Martius) para o tratamento do zumbido crônico: efeitos na percepção, níveis de ansiedade e biomarcadores de metabolismo oxidativo. *Codas*. 2022;34(4). doi:10.1590/2317-1782/20212021076
61. Udani JK, Singh BB, Singh VJ, Barrett ML. Effects of Açai ( *Euterpe oleracea* Mart.) berry preparation on metabolic parameters in a healthy overweight population: A pilot study. *Nutr J*. 2011;10(1):45. doi:10.1186/1475-2891-10-45

## ANEXO A: PROTOCOLO CLÍNICO DO ESTUDO

### ESTUDO AÇA-ICTUS – PROTOCOLO CLÍNICO

NOME

PESO/ALTURA:  CIDADE DE ORIGEM:

SEXO: ☐ M ☐ F DATA NASC:  IDADE:  anos

CÓDIGO:

| REVISÃO DO PROTOCOLO: CHECAR O PREENCHIMENTO CORRETO |                          |                 |
|------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|
|                                                      | VERIFICADO               | VERIFICADO POR: |
| Assinatura do TCLE                                   | <input type="checkbox"/> |                 |
| Critérios de Inclusão e Exclusão                     | <input type="checkbox"/> |                 |
| Dados Gerais, de Atendimento e Antecedentes          | <input type="checkbox"/> |                 |
| Dados da Avaliação D0                                | <input type="checkbox"/> |                 |
| Dados da Avaliação D1                                | <input type="checkbox"/> |                 |
| Dados da Avaliação D2                                | <input type="checkbox"/> |                 |
| Dados da Avaliação D3                                | <input type="checkbox"/> |                 |
| Dados da Avaliação D4                                | <input type="checkbox"/> |                 |
| Dados da Avaliação D5                                | <input type="checkbox"/> |                 |
| Dados da Avaliação D90 (3 meses)                     | <input type="checkbox"/> |                 |
| EGD-15 D90                                           | <input type="checkbox"/> |                 |

| CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DO ESTUDO    |                                                                                                |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>               |                                                                                                |
| 1. Idade igual ou maior que 18 anos?:         | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não se sabe |
| 2. Diagnóstico de AVCi agudo na admissão?:    | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não se sabe |
| 3. TC de admissão sem sangramento?            | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não se sabe |
| 4. NIHSS de admissão $\geq 5$ ?:              | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não se sabe |
| 5. Menos de 24 horas deste ictus?:            | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não se sabe |
| <b>II. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b>              |                                                                                                |
| 1. mRS $\geq 3$ prévio?:                      | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não se sabe |
| 2. Trombólise indicada/realizada?:            | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não se sabe |
| 3. Incapaz de tolerar/aceitar procedimentos?: | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não se sabe |
| 4. Outras emergências clínicas graves?:       | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não se sabe |
| 5. NIHSS de admissão $\geq 20$ ?              | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não se sabe |

| DADOS DO ATENDIMENTO AO AVC ISQUÊMICO AGUDO                                                                                                                                                                  |     |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| <b>1. Sintoma no ictus:</b><br><input type="checkbox"/> PACS <input type="checkbox"/> TACS <input type="checkbox"/> LACS <input type="checkbox"/> Circulação Posterior <input type="checkbox"/> Outro:       |     |      |
| <b>2. Lado do ictus?</b><br><input type="checkbox"/> Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/> Bilateral                                                                            |     |      |
|                                                                                                                                                                                                              | Dia | Hora |
| <b>3. Ictus</b>                                                                                                                                                                                              |     |      |
| <b>4. Chegada no hospital (porta)</b>                                                                                                                                                                        |     |      |
| <b>5. Tomografia de admissão</b>                                                                                                                                                                             |     |      |
| <b>6. Aceite e assinatura do TCLE</b>                                                                                                                                                                        |     |      |
| <b>7. Administração do tratamento no D0</b>                                                                                                                                                                  |     |      |
| <b>ANTECEDENTES PESSOAIS DO PARTICIPANTE</b>                                                                                                                                                                 |     |      |
| <b>8. Cor autodeclarada:</b> <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Amarelo <input type="checkbox"/> Outra: _____            |     |      |
| <b>9. HIPERTENSÃO ARTERIAL?</b><br><input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> POSSIVELMENTE <input type="checkbox"/> NÃO SABE                                        |     |      |
| <b>10. DIABETES MELLITUS?</b><br><input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> POSSIVELMENTE <input type="checkbox"/> NÃO SABE                                          |     |      |
| <b>11. DISLIPIDEMIA (Alteração em colesterol e/ou triglicerídeos)?</b><br><input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> POSSIVELMENTE <input type="checkbox"/> NÃO SABE |     |      |
| <b>12. FIBRILAÇÃO ATRIAL?</b><br><input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> POSSIVELMENTE <input type="checkbox"/> NÃO SABE                                          |     |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>13. AVC (ISQUÊMICO OU HEMORRÁGICO) PRÉVIO?</b>                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> POSSIVELMENTE <input type="checkbox"/> NÃO SABE                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>14. INFARTO DO MIOCÁRDIO PRÉVIO?</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> POSSIVELMENTE <input type="checkbox"/> NÃO SABE                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>15. TABAGISMO?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> EX-TABAGISTA <input type="checkbox"/> NÃO SABE                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>16. ETILISMO?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> EX-ETILISTA <input type="checkbox"/> NÃO SABE                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Medicações em Uso:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>DADOS GERAIS DO PARTICIPANTE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>TELEFONES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ENDEREÇO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>DOMINÂNCIA MANUAL:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Destro <input type="checkbox"/> Sinistro <input type="checkbox"/> Ambidestro                                                                                                                                                                    |
| <b>ESTADO CIVIL:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> Separado(a)<br><input type="checkbox"/> Outro                                                                                         |
| <b>VIVE COM:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Esposo(a) <input type="checkbox"/> Filho(a) <input type="checkbox"/> Parentes <input type="checkbox"/> Sozinho(a) <input type="checkbox"/> Casa de Repouso                                                                                      |
| <b>NÍVEL DE ESCOLARIDADE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>ANOS DE ESTUDO:      ANOS</b>                                                                                                                                                                                                                                         |
| <input type="checkbox"/> Não estudou (< 1 ano na escola)<br><input type="checkbox"/> Primário incompleto (1-3 anos)<br><input type="checkbox"/> Primário completo (4 anos)<br><input type="checkbox"/> Fundamental incompleto (5-7 anos)<br><input type="checkbox"/> Fundamental completo (8 anos) | <input type="checkbox"/> Médio incompleto (9-10 anos)<br><input type="checkbox"/> Médio completo (11 anos)<br><input type="checkbox"/> Superior incompleto<br><input type="checkbox"/> Superior completo<br><input type="checkbox"/> Pós-graduação                       |
| <b>ATIVIDADE PROFISSIONAL ATUAL:</b>                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> Trabalhador ativo <input type="checkbox"/> Desempregado <input type="checkbox"/> Do lar<br><input type="checkbox"/> Aposentado/afastado por invalidez <input type="checkbox"/><br>Aposentado por tempo ou idade <input type="checkbox"/> Outro: |
| <b>PROFISSÃO PRÉVIA OU ATUAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| AVALIAÇÕES CLÍNICAS POR DIA DE TRATAMENTO |          |                        |
|-------------------------------------------|----------|------------------------|
| D0 (Admissão)                             |          |                        |
|                                           | Registro | Dia e Hora da Aferição |
| Pressão arterial                          |          |                        |
| Frequência cardíaca                       |          |                        |
| Temperatura axilar                        |          |                        |
| Escala de Coma de Glasgow                 |          |                        |
| NIHSS                                     |          |                        |
| Intercorrências clínicas:                 |          |                        |
| Internação em UTI                         |          |                        |
| Transformação hemorrágica sintomática     |          |                        |
| Edema cerebral com DLM                    |          |                        |
| Óbito                                     |          |                        |
| Efeitos Adversos/Outras intercorrências:  |          |                        |
|                                           |          |                        |
|                                           |          |                        |
| D1                                        |          |                        |
|                                           | Registro | Dia e Hora da Aferição |
| Pressão arterial                          |          |                        |
| Frequência cardíaca                       |          |                        |
| Temperatura axilar                        |          |                        |
| Escala de Coma de Glasgow                 |          |                        |
| NIHSS                                     |          |                        |
| Intercorrências clínicas:                 |          |                        |
| Internação em UTI                         |          |                        |
| Transformação hemorrágica sintomática     |          |                        |
| Edema cerebral com DLM                    |          |                        |
| Óbito                                     |          |                        |
| Efeitos Adversos/Outras intercorrências:  |          |                        |
|                                           |          |                        |
|                                           |          |                        |

| D2                                       |          |                        |
|------------------------------------------|----------|------------------------|
|                                          | Registro | Dia e Hora da Aferição |
| Pressão arterial                         |          |                        |
| Frequência cardíaca                      |          |                        |
| Temperatura axilar                       |          |                        |
| Escala de Coma de Glasgow                |          |                        |
| NIHSS                                    |          |                        |
| Intercorrências clínicas:                |          |                        |
| Internação em UTI                        |          |                        |
| Transformação hemorrágica sintomática    |          |                        |
| Edema cerebral com DLM                   |          |                        |
| Óbito                                    |          |                        |
| Efeitos Adversos/Outras intercorrências: |          |                        |
|                                          |          |                        |
|                                          |          |                        |
| D3                                       |          |                        |
|                                          | Registro | Dia e Hora da Aferição |
| Pressão arterial                         |          |                        |
| Frequência cardíaca                      |          |                        |
| Temperatura axilar                       |          |                        |
| Escala de Coma de Glasgow                |          |                        |
| NIHSS                                    |          |                        |
| Intercorrências clínicas:                |          |                        |
| Internação em UTI                        |          |                        |
| Transformação hemorrágica sintomática    |          |                        |
| Edema cerebral com DLM                   |          |                        |
| Óbito                                    |          |                        |
| Efeitos Adversos/Outras intercorrências: |          |                        |
|                                          |          |                        |
|                                          |          |                        |
|                                          |          |                        |

| D4                                       |          |                        |
|------------------------------------------|----------|------------------------|
|                                          | Registro | Dia e Hora da Aferição |
| Pressão arterial                         |          |                        |
| Frequência cardíaca                      |          |                        |
| Temperatura axilar                       |          |                        |
| Escala de Coma de Glasgow                |          |                        |
| NIHSS                                    |          |                        |
| Intercorrências clínicas:                |          |                        |
| Internação em UTI                        |          |                        |
| Transformação hemorrágica sintomática    |          |                        |
| Edema cerebral com DLM                   |          |                        |
| Óbito                                    |          |                        |
| Efeitos Adversos/Outras intercorrências: |          |                        |
|                                          |          |                        |
|                                          |          |                        |
| D5                                       |          |                        |
|                                          | Registro | Dia e Hora da Aferição |
| Pressão arterial                         |          |                        |
| Frequência cardíaca                      |          |                        |
| Temperatura axilar                       |          |                        |
| Escala de Coma de Glasgow                |          |                        |
| NIHSS                                    |          |                        |
| mRS                                      |          |                        |
| Intercorrências clínicas:                |          |                        |
| Internação em UTI                        |          |                        |
| Transformação hemorrágica sintomática    |          |                        |
| Edema cerebral com DLM                   |          |                        |
| Óbito                                    |          |                        |
| Efeitos Adversos/Outras intercorrências: |          |                        |
|                                          |          |                        |
|                                          |          |                        |

| D90 (Reavaliação após 3 meses)                                               |          |                        |
|------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|
|                                                                              | Registro | Dia e Hora da Aferição |
| NIHSS                                                                        |          |                        |
| mRS                                                                          |          |                        |
| GDS-15                                                                       |          |                        |
| Óbito                                                                        |          |                        |
| Efeitos Adversos/Outras intercorrências (entre alta hospitalar a avaliação): |          |                        |
|                                                                              |          |                        |
|                                                                              |          |                        |
|                                                                              |          |                        |
|                                                                              |          |                        |

| ESCALA GERIÁTRICA DE DEPRESSÃO (15 ITENS) – Avaliação D90                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| A escala poderá ser de auto aplicação para pessoas com mais de 4 anos de escolaridade que tenham boa capacidade de compreensão à leitura. Para pessoas com menos de 4 anos de escolaridade, o examinador sempre deverá ler, sem interpretar ou explicar muito. A EGD15 não deve ser aplicada na presença do acompanhante. | NÃO | SIM |
| 1. Você está satisfeito com sua vida?                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1   | 0   |
| 2. Você deixou muitos de seus interesses e atividades?                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0   | 1   |
| 3. Você sente que sua vida está vazia?                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0   | 1   |
| 4. Você se aborrece com frequência?                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0   | 1   |
| 5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1   | 0   |
| 6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0   | 1   |
| 7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1   | 0   |
| 8. Você sente que sua situação não tem saída?                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0   | 1   |
| 9. Você prefere ficar em casa do que sair e fazer coisas novas?                                                                                                                                                                                                                                                           | 0   | 1   |
| 10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?                                                                                                                                                                                                                                                         | 0   | 1   |
| 11. Você acha maravilhoso estar vivo?                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1   | 0   |
| 12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0   | 1   |
| 13. Você se sente cheio de energia?                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1   | 0   |
| 14. Você acha que sua situação é sem esperanças?                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0   | 1   |
| 15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?                                                                                                                                                                                                                                                            | 0   | 1   |
| Escore total:                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |     |