

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

GUSTAVO SANTOS PAIVA LAENDER MOURA

**Ensaio clínico randomizado: efeito da droga vegetal de *Eclipta prostrata*  
(L.) L. (Asteraceae) no ângulo de fase em adultos com obesidade grau I**

RIBEIRÃO PRETO

2025

GUSTAVO SANTOS PAIVA LAENDER MOURA

**Ensaio clínico randomizado: efeito da droga vegetal de *Eclipta prostrata* (L.) L. (Asteraceae) no ângulo de fase em adultos com obesidade grau I**

**Versão Original**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Clínica Médica.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Vivian Marques Miguel Suen

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Carmona

RIBEIRÃO PRETO

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Moura, Gustavo Santos Paiva Laender

Ensaio clínico randomizado: efeito da droga vegetal de *Eclipta prostrata* (L.) L. (Asteraceae) no ângulo de fase em adultos com obesidade grau I. Ribeirão Preto, 2024. 200 p.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Clínica Médica. Área de Concentração: Clínica Médica

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Vivian Marques Miguel Suen

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Carmona

1. *Eclipta prostrata*. 2. Ângulo de fase. 3. Obesidade grau I. 4. Ensaio clínico randomizado. 5. Asteraceae.

Nome: MOURA, Gustavo Santos Paiva Laender

Título: Ensaio clínico randomizado: efeito da droga vegetal de *Eclipta prostrata* (L.) L. (*Asteraceae*) no ângulo de fase em adultos com obesidade grau I

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica para a obtenção do título de Doutor em Clínica Médica.

Aprovado em:

**Banca Examinadora**

Prof. Dr.

---

Instituição:

---

Julgamento:

---

Prof. Dr.

---

Instituição:

---

Julgamento:

---

Prof. Dr.

---

Instituição:

---

Julgamento:

---

## RESUMO

MOURA, G. S. P. L. Ensaio clínico randomizado: efeito da droga vegetal de *Eclipta prostrata* (L.) L. (Asteraceae) no ângulo de fase em adultos com obesidade grau I. 2025. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

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

Palavras-chave: Obesidade. Inflamação. Ângulo de fase. Bioimpedância. *Eclipta prostrata*. *Eclipta alba*. Wedelolactona. Ensaio clínico randomizado.

## ABSTRACT

MOURA, G. S. P. L. Randomized clinical trial: effect of the herbal drug of *Eclipta prostrata* (L.) L. (Asteraceae) on phase angle in adults with grade I obesity. 2025. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

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

Keywords: Obesity. Inflammation. Phase angle. Bioelectrical impedance analysis. *Eclipta prostrata*. *Eclipta alba*. Wedelolactone. Randomized clinical trial.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 - Média percentual da redução da glicemia 28

Tabela 1.2: Média percentual da redução da glicemia. Obs: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$   
29

Tabela 5.1: Ângulo de fase (°) e desvio padrão classificado por idade e sexo 41

Tabela 5.2: Procedimentos do protocolo experimental.44

Tabela 5.3: Parâmetros de segurança 48

Tabela 5.4: Dimensões do manguito de acordo com a circunferência do membro  
54

Tabela 5.5: Escore DASS-21 57

Tabela 5.6: Ontologias recomendadas a partir do resumo do projeto de pesquisa  
60

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AEC - Água extracelular

ângulo de fase - Ângulo de fase

AIC - Água intracelular

AINE - Anti-inflamatório não esteroide

ALT - Alanina aminotransferase

AMPK - Proteína quinase ativada por AMP

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

aSMM - Massa muscular apendicular

aSMMI - Índice de massa muscular esquelética

AST - Aspartato aminotransferase

BAT - Brown adipose tissue

CAP - Compulsão alimentar periódica

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CMC - Chemistry-Manufacturing-Control

CNS - Conferências Nacionais de Saúde

COX-2 - Ciclo-oxigenase 2

CPK - Creatinofosfoquinase

CT - Colesterol total

DASS-21 - Depression Anxiety Stress Scales - 21 item version

DEXA - Dual-energy X-ray absorptiometry

DGAT - Diacilglicerol aciltransferase

DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica

DM2 - Diabetes mellitus tipo II

DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-5

droga vegetal de *Eclipta prostrata* - Droga vegetal de *Eclipta prostrata*

ECAP - Escala de Compulsão Alimentar Periódica

ECG - Eletrocardiograma de 12 derivações

ELISA - Ensaio imunoabsorvente ligado a enzima



eNOS - Sintase endotelial

EP - Eclipta prostrata

ESF - Estratégia de Saúde de Família

ESPEN - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

FAE - Fração acetato de etila

FALC - Fosfatase alcalina

FFM - Massa livre de gordura

FM - Massa gorda

FMRP-USP - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

GGT - Gama-glutamyltransferase

GPR35 - Receptor 35 acoplado a proteína G

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HCFMRP-USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

HDL-c - HDL-colesterol

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

IARC - International Agency for Research on Cancer

IL-10 - Interleucina-10

IL-6 - Interleucina-6

IMC - Índice de massa corporal

iNOS - Óxido nítrico sintetase induzível

LDL-c - LDL-colesterol

MCC - Massa celular corporal

MCP-1 - Monocyte chemotactic protein-1

MEV - Mudanças de estilo de vida

MS - Ministério da Saúde

NCI - National Cancer Institute

NF- $\kappa$ B - Fator nuclear  $\kappa$ B

NO - Óxido nítrico

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

PA - Pressão arterial

PAD - Pressão arterial diastólica

PAM - Pressão arterial média

PAS - Pressão arterial sistólica

PCR - Proteína C-reativa

PDPIIS - Política Distrital de Práticas Integrativas em Saúde

PGE2 - Prostaglandina E2

PICS - Práticas Integrativas e Complementares em Saúde

PM - Plantas medicinais

PNS - Pesquisa Nacional de Saúde

PTP1B - Proteína tirosina fosfatase 1B

R - Resistência

REDCap - Research Electronic Data Capture

ROC - Receiver operating characteristic

rtPCR - Reação quantitativa em cadeia da polimerase em tempo real

SGA - Subjective Global Assessment Scale

SGQ - Sistema de Garantia da Qualidade

SMM - Massa muscular esquelética

TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos

TAG - Triglicerídeos

TCAP - Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF- $\alpha$  - Tumor necrosis factor- $\alpha$

UNAERP - Universidade de Ribeirão Preto

USDA - United States Department of Agriculture

WAT - White adipose tissue

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

Xc - Reatância

Z - Impedância

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1	OBESIDADE	1
1.1.1	Obesidade e inflamação	2
1.1.2	Obesidade e saúde mental	4
1.2	ÂNGULO DE FASE	6
1.2.1	Ângulo de fase e obesidade	10
1.2.2	Ângulo de fase e inflamação	13
1.3	PLANTAS MEDICINAIS	15
1.3.1	“Instruções operacionais para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos”	17
1.3.2	Farmácia da natureza	19
1.4	<i>ECLIPTA PROSTRATA</i> (L.) L. (ASTERACEAE)	20
1.4.1	A planta	20
1.4.2	Uso etnomedicinal	21
1.4.3	Compostos bioativos	22
1.4.4	Evidências pré-clínicas das atividades biológicas	23
1.4.5	Estudos clínicos com <i>Eclipta prostrata</i>	27
1.4.6	Contraindicações, interações medicamentosas e toxicidade	30
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>32</b>
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESE</b>	<b>33</b>
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>34</b>
1.5	OBJETIVO GERAL	34
1.6	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	34
<b>5.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>35</b>
1.7	ASPECTOS ÉTICOS	35
1.7.1	Critérios de inclusão e não-inclusão	38
1.7.2	Critérios de exclusão	40
1.7.3	Seleção e recrutamento	40
1.7.4	Inclusão de participantes de pesquisa do sexo feminino	41

<b>1.7.5</b>	<b>Determinação da dose da droga vegetal de <i>Eclipta prostrata</i> (dvep)</b>	<b>35</b>
<b>1.8</b>	<b>PROTOCOLO EXPERIMENTAL</b>	<b>37</b>
<b>1.8.1</b>	<b>Cálculo do tamanho amostral</b>	<b>36</b>
<b>1.8.2</b>	<b>Randomização</b>	<b>42</b>
<b>1.8.3</b>	<b>Intervenção</b>	<b>43</b>
<b>1.9</b>	<b>SEGURANÇA</b>	<b>45</b>
<b>1.10</b>	<b>DETERMINAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE</b>	<b>49</b>
<b>1.10.1</b>	<b>Avaliação antropométrica</b>	<b>47</b>
<b>1.11</b>	<b>AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR</b>	<b>52</b>
<b>1.12</b>	<b>INTERVENÇÃO NUTRICIONAL</b>	<b>52</b>
<b>1.13</b>	<b>PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (PA)</b>	<b>54</b>
<b>1.14</b>	<b>INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA (WHOQOL-BREF)</b>	<b>55</b>
<b>1.14.1</b>	<b>Avaliação do nível de atividade física</b>	<b>55</b>
<b>1.14.2</b>	<b>Escala de compulsão alimentar periódica (ecap)</b>	<b>55</b>
<b>1.14.3</b>	<b>Escore de avaliação de ansiedade, depressão e estresse (dass-21)</b>	<b>56</b>
<b>1.15</b>	<b>EXAMES LABORATORIAIS</b>	<b>57</b>
<b>1.16</b>	<b>MEDIDA DO CONTRASTE HEPATORRENAL POR ULTRASSONOGRRAFIA</b>	<b>57</b>
<b>1.17</b>	<b>DROGA VEGETAL DE <i>ECLIPTA PROSTRATA</i></b>	<b>58</b>
<b>1.17.1</b>	<b>Quantificação dos constituintes de <i>Eclipta prostrata</i></b>	<b>58</b>
<b>1.18</b>	<b>ANÁLISE DOS DADOS</b>	<b>60</b>
<b>6.</b>	<b>ANÁLISE CRÍTICA DE RISCOS E BENEFÍCIOS</b>	<b>78</b>
<b>1.19</b>	<b>RISCOS E DESCONFORTOS POSSÍVEIS E SUAS RESPECTIVAS MEDIDAS DE CAUTELA</b>	<b>78</b>
<b>1.20</b>	<b>BENEFÍCIOS POSSÍVEIS:</b>	<b>84</b>
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS ESPERADOS</b>	<b>86</b>
<b>8.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>62</b>
<b>1.21</b>	<b>CARACTERÍSTICAS DE BASE DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA</b>	<b>62</b>
<b>1.21.1</b>	<b>Exames laboratoriais</b>	<b>64</b>
<b>1.21.2</b>	<b>Composição corporal</b>	<b>66</b>
<b>1.23</b>	<b>PARTICIPANTES QUE NÃO COMPLETARAM A INTERVENÇÃO</b>	<b>71</b>

1.24	EVENTOS ADVERSOS	71
9.	CONTRIBUIÇÃO DOS MEMBROS DA EQUIPE DA PESQUISA	88
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	91
11.	APÊNDICE	109
12.	ANEXO	118



## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 OBESIDADE

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

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

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

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



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

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

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

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

### **2.1.1 OBESIDADE E INFLAMAÇÃO**

A obesidade está associada a inflamação crônica de baixo grau (LUO; LIN, 2021), que pode levar a repercussões negativas em diversos órgãos, como fígado, cérebro, pâncreas, tecido adiposo e endotélio vascular. As células imunes são abundantes no tecido adiposo, e a adiposidade em excesso leva a ativação da resposta inflamatória neste tecido, afetando a proliferação e atividade destas células. Isso resulta em um estado inflamatório crônico e resposta imunológica desregulada. Tem sido proposto que a inflamação é o mecanismo

central que liga a obesidade às suas complicações metabólicas e vasculares. Também ajuda a explicar o aumento do risco de câncer e doenças infecciosas (KINLEN; CODY; O'SHEA, 2018; LUO; LIN, 2021).

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

A associação entre obesidade e doença metabólica se dá em parte pelo aumento de ácidos graxos livres, sobrecarga do retículo endoplasmático, alteração dos níveis de adipocinas (redução de adiponectinas) e aumento de citocinas produzidas por monócitos, como monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6). Outro componente fundamental na indução da resistência insulínica é o estresse oxidativo, que pode ser consequência de disfunção no retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e/ou ativação de vias metabólicas pró-inflamatórias (DE CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

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

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

As adipocinas são peptídeos e proteínas bioativas sintetizados pelo tecido adiposo que apresentam diversas funções modulatórias. As concentrações de várias adipocinas elevam-se na obesidade e têm sido relacionadas à HAS – angiotensinogênio; ao prejuízo da fibrinólise - inibidor do ativador de plasminogênio-1; e à resistência à insulina - proteína

estimuladora de acilação, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (Il-6) e resistina. Por outro lado, leptina e adiponectina têm efeitos sobre a sensibilidade à insulina. Na obesidade, a resistência insulínica também está relacionada à resistência à leptina e aos níveis plasmáticos reduzidos de adiponectina. Em adição, a leptina participa do controle do apetite e da ingestão alimentar e a adiponectina apresenta potente ação anti-aterogênica (GUIMARÃES et al., 2007; LEAL; MAFRA, 2013).

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

O estresse oxidativo tem papel fundamental na interrelação da obesidade com as complicações metabólicas e cardiovasculares. A associação fisiopatológica se dá pelo impacto do estresse oxidativo na modulação da inflamação, indução de lipogênese, diferenciação de adipócitos maduros e alteração da atividade mitocondrial. Desta forma, substâncias com efeito antioxidante podem ter papel importante na prevenção e tratamento da obesidade (SUS, 2020).

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

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

### **2.1.2 OBESIDADE E SAÚDE MENTAL**

A estigmatização de indivíduos com obesidade, amplamente documentada ao redor do mundo, é associada a maior risco de depressão, ansiedade, abuso de substâncias e

comportamentos alimentares patológicos. Há evidências que a estigmatização do peso é um preditor de ganho de peso, além de ser um obstáculo no tratamento da obesidade (PUHL, 2021).

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

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

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

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

Estudo por Hickey et al. (2022) com 178 adultos demonstrou uma alta prevalência de sintomas de depressão, ansiedade e estresse crônico em adultos com obesidade grau 3. Foi utilizado o instrumento Depression Anxiety Stress Scales - 21 item version (DASS-21) (LOVIBOND, 1995), capaz de avaliar simultaneamente a presença e intensidade de sintomas de depressão, ansiedade e estresse crônico. Sintomas moderados a graves de depressão

foram presentes em 53,9% (n=96), enquanto 39,3% (n=70) dos participantes apresentavam manifestações graves de estresse crônico. Sintomas de ansiedade moderados a graves tiveram prevalência de 51,1% (n=91) e de ansiedade extremamente graves de 30,3% (n=54). Maior gravidade destes sintomas foi associado a menor perda de peso após programa multidisciplinar (HICKEY1 et al., 2022).

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

Desenvolvida pela OMS, WHOQOL-BREF é uma ferramenta validada para avaliação da qualidade de vida. Amplamente empregada em pesquisa clínica, pode ser utilizada para medir o impacto das intervenções na percepção de qualidade de vida em diferentes populações. Consiste em 24 questões que abrangem 4 domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente, além de duas perguntas amplas sobre a qualidade de vida e saúde globais, totalizando 26 questões. Notas mais altas indicam melhores escores de qualidade de vida (WHO, 2012).

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

## **2.2 ÂNGULO DE FASE**

A bioimpedância tetrapolar é uma técnica não invasiva e segura para medir a condutividade elétrica do corpo humano. A oposição gerada pelo tecido à corrente elétrica alternada tem dois componentes: reatância ( $X_c$ ) e resistência ( $R$ ). A reatância capacitiva

corresponde ao efeito resistivo produzido pelas interfaces dos tecidos e membranas celulares. Por sua vez, a resistência corresponde a restrição ao fluxo da corrente elétrica, relacionada principalmente à quantidade de água presente nos tecidos. Parte da corrente elétrica é armazenada pela membrana celular, que atua como capacitor (DE LUIS et al., 2010).

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

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

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

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

Seu resultado reflete não apenas a massa celular corporal (MCC), mas também é um dos melhores indicadores da função da membrana celular, que se relaciona à proporção entre água extracelular (AEC) e água intracelular (AIC), podendo ser afetado pelo estado nutricional e de hidratação (DE LUIS et al., 2010). Mudanças no seu valor resultam de variações na condutividade elétrica do corpo. Estas alterações podem decorrer de modificações na composição corporal, variações na integridade, função ou composição da membrana celular ou alterações no interstício (DE LUIS et al., 2010).

O ângulo de fase é influenciado por vários fatores, como idade, sexo (mulheres tem ângulo de fase menores que homens), raça e composição corporal (gordura corporal, massa muscular, gordura visceral, massa celular corporal, água corporal total, etc.) (SIDDQUI et al., 2016). É uma medida resultante da razão entre dois parâmetros obtidos através da

bioimpedância bioelétrica: reatância e resistência (DA SILVA1 et al., 2022, BARREA et al., 2022), como demonstrado na fórmula:

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

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

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

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

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

Em uma amostra de 210 idosos com câncer gástrico submetidos a gastrectomia, valores baixos de ângulo de fase se associaram a maior risco de complicações no pós-operatório, representando um fator de risco independente. Os autores sugerem a quantificação do ângulo de fase no pré-operatório para estimar o risco de complicações (YU et al., 2019).

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

desnutrição (BELARMINO et al., 2016).

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

### **2.2.1 ÂNGULO DE FASE E OBESIDADE**

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

cinco estudos relataram valores médios consistentemente maiores em homens do que em mulheres.

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

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

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

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

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

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

Um estudo retrospectivo recentemente publicado por Di Vincenzo et al. (2023) comparou o ângulo de fase de 983 indivíduos com obesidade (34,8% do sexo masculino), sem outras comorbidades, e 894 controles com IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> (46,2% do sexo masculino). A partir do IMC, os participantes foram categorizados em 4 grupos: IMC 20-30 kg/m<sup>2</sup> (n = 894; incluindo indivíduos com peso normal e sobrepeso); IMC 30-40 kg/m<sup>2</sup> (n = 586); IMC 40-50 kg/m<sup>2</sup> (n = 371); IMC > 50 kg/m<sup>2</sup> (n = 91). Não houve diferença estatística significativa em ambos os sexos até um IMC de aproximadamente 50 kg/m<sup>2</sup>. A partir desse valor, houve uma tendência a ângulo de fase menores. No entanto, devido ao pequeno número de participantes com IMC > 50 kg/m<sup>2</sup> (4,84%), não foi possível atingir representatividade estatística (DI VINCENZO et al., 2023).

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

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

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

Em 189 adultos com idade média de 59 anos tratados com paclitaxel e ramucirumab por câncer gástrico avançado, ângulo de fase e obesidade foram preditor de sobrevida. Para o ponto de corte obtido de  $4.6^\circ$ , a sobrevida nos grupos com valores abaixo e acima do ponto de corte foi de 38 e 52 semanas, respectivamente. Quando o ângulo de fase foi combinado com o grau de obesidade (peso atual/peso alvo  $\times 100$ ), a sobrevida foi de 54 semanas (IC 95%, 40-68) vs. 14 semanas (IC 95%, 10-18) para os grupos com ângulo de fase alto e baixo grau de obesidade ( $< 116\%$ ) vs. grupo com ângulo de fase baixo e alto grau de obesidade ( $\geq 116\%$ ). Em uma análise multivariada, a combinação do ângulo de fase e obesidade foi um fator prognóstico independente de sobrevida (OR 6.506 para ângulo de fase baixo e alto grau de obesidade, IC 95% CI, 3.237-13.076,  $P < 0.001$ ) (HAN et al., 2023).

### 2.2.2 ÂNGULO DE FASE E INFLAMAÇÃO

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

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

Durante o estado inflamatório, a reatância ( $X_c$ ) diminui em resposta à menor capacitância das membranas celulares danificadas, e isso ocorre simultaneamente à redução na resistência ( $R$ ) devido ao aumento da razão AEC/AIC (medido em 50 kHz). Como o ângulo de fase representa a razão entre  $X_c/R$  e os valores da primeira medida diminuem mais do que os da segunda, a inflamação causa uma diminuição do ângulo de fase (DA SILVA1 et al., 2022a).

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

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

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

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

Barrea et al. (2021) examinaram a associação entre os níveis de ângulo de fase e PCR em 1.855 indivíduos (680 homens e 1.175 mulheres), com idades entre 18 e 59 anos, estratificados de acordo com o sexo, com IMC variando de 19,5 a 69,4 kg/m<sup>2</sup>, sendo 27,9% dos participantes com obesidade grau III. Após ajuste para idade, atividade física, IMC, circunferência abdominal e adesão a dieta do mediterrâneo, o ângulo de fase se associou de forma inversa aos níveis de PCR em ambos os sexos ( $p < 0,001$ ).

Na análise ROC, ângulo de fase  $\leq 5,5^\circ$  em homens e  $\leq 5,4^\circ$  em mulheres corresponderam aos pontos de corte capazes de prever níveis elevados de PCR

ultrassensível. Esses resultados sugerem que o ângulo de fase pode representar um preditor válido dos níveis de PCR em ambos os sexos, independentemente do peso corporal e da adesão à dieta do mediterrâneo. O estudo sustenta que o ângulo de fase pode representar um indicador confiável de inflamação, com a vantagem de ser de fácil obtenção, podendo evitar a coleta de amostras de sangue e ensaios bioquímicos caros (BARREA et al., 2021).

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

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

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

## 2.3 PLANTAS MEDICINAIS

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

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

A “Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS” (BRASIL, 2006), diretriz publicada pelo MS, define fitoterapia como "terapêutica caracterizada pelo uso de PM em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal". Desde a Declaração de Alma-Ata, em 1978, a OMS tem estimulado o estudo e utilização de PM devido a sua importância epidemiológica, já que 80% da população mundial as utiliza. No entanto, apenas 8% das espécies nativas foram avaliadas quanto a presença de compostos bioativos ou atividades medicinais (CARMONA; PEREIRA, 2022a). O Brasil, com a maior biodiversidade vegetal do mundo, apresenta grande potencial e responsabilidade neste cenário, pois além da riqueza vegetal, possui capacidade tecnológica para avaliar e validar cientificamente este conhecimento.

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

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

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

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

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

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

O Chemistry-Manufacturing-Control (CMC) engloba as diretrizes relacionadas a qualidade no desenvolvimento, produção e controle de medicamentos. Corresponde a uma exigência para fármacos quimicamente definidos, ou seja, os medicamentos que passam por processos de síntese e/ou purificação de um ingrediente ativo. No entanto, estas



recomendações não se aplicam às PM e devem ser adaptadas para os fitoterápicos, já que, ao contrário de fármacos químicos, as PM são produzidas a partir de matéria vegetal e, em geral, têm sido utilizados pela humanidade muito antes do desenvolvimento tecnológico para síntese química de medicamentos. Para o embasamento do uso tradicional de uma PM em protocolos clínicos, é importante que a composição química, forma de fabricação e controle de qualidade do produto sejam equivalentes à formulação tradicional.

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

Ensaio clínico com um fármaco químico convencional devem ser precedidos por estudos pré-clínicos sobre eficácia, toxicidade e farmacocinética. No entanto, segundo a OMS e o MS, estes preceitos devem ser adaptados para os estudos com fitoterápicos. A eficácia e segurança do fitoterápico são avaliadas através de extensa revisão literária reunindo as informações de todas as evidências de eficácia e toxicidades do fitoterápico. As fontes podem ser: periódicos médicos e científicos, farmacopeias ou artigos sobre medicamentos tradicionais. Deve ser levado em consideração: a semelhança entre as preparações novas e antigas no que se refere às características do produto e sua utilização clínica; a dose e tempo de exposição propostos; e a frequência e gravidade de qualquer toxicidade conhecida. Desta forma, novos estudos pré-clínicos sobre eficácia e/ou segurança são necessários apenas se houverem lacunas de informação ou insuficiência nos dados já documentados.

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

“Os estudos de Fase I que utilizam voluntários saudáveis são geralmente desnecessários para plantas medicinais e fitoterápicos de uso tradicional. O uso humano prévio envolvendo regime tradicional de doses geralmente proporciona uma razoável

confiança em que tais regimes possam ser administrados com segurança a um pequeno número de participantes cuidadosamente monitorados nos experimentos de Fase II.” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008, p. 12).

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

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

### **2.3.2 FARMÁCIA DA NATUREZA**

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

Fundada em 1995 e sediada na Casa Espírita Terra de Ismael, é responsável pelo cultivo de mais de 400 espécies medicinais, das quais 150 são utilizadas para produção de fitoterápicos, documentados no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2021), nos Formulários da Farmácia da Natureza (PEREIRA et al., 2020a), e Formulário de Preparação Extemporânea da Farmácia da Natureza (PEREIRA et al., 2020b).

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

Atua em conjunto com a Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) e a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) no ensino e pesquisa,

com inúmeras publicações de estudos pré-clínicos e clínicos com plantas medicinais (CARMONA; PEREIRA, 2022a). Tem convênio com o SUS, fornecendo fitoterápicos ao município de Jardinópolis. Conta com um ambulatório de fitoterápicos, com mais de 23.000 consultas gratuitas à população documentadas desde 2004 (OPAS; MS, 2022).

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

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

## **2.4 ECLIPTA PROSTRATA (L.) L. (ASTERACEAE)**

### **2.4.1 A PLANTA**

*Eclipta prostrata* (L.) L., 1771 é uma erva ereta ou prostrada, perene ou de curta duração, pertencente ao gênero *Eclipta* ([Mesh D036601](#) / [NCBI:txid53718](#)) à família *Asteraceae* ([NCBI:txid4210](#)) (APÊNDICE A). Sua identificação taxonômica pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) é 53719 ([NCBI:txid53719](#)), e apresenta sinonímia homotípica com *Verbesina prostrata* L., 1753. (SCHOCH et al., 2020). Na taxonomia moderna, foi descrita pela primeira vez por Carl von Linné em 1771 em *Mantissa plantarum: altera Generum editionis VI. et Specierum editionis II* (LINNÉ, 1771).

Apresenta sinonímia botânica com *Eclipta alba* (L.) Hassk., 1848 ou *Verbesina alba* L., 1753 [[NCBI:txid2448053](#) (SCHOCH et al., 2020)] e *Eclipta erecta* L. (PEREIRA et al., 2020a; USDA; NRCS, 2023). É caracterizada por folhas opostas, simples, de até 7 cm de comprimento, elípticas a lanceoladas (GERMOSÉN ROBINEAU et al., 2014). Cresce

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

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

#### 2.4.2 USO ETNOMEDICINAL

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

Ensaio clínico com PM ou fitoterápicos devem ser embasados pelo levantamento de dados de todos os seus usos tradicionais documentados na literatura (WHO, 2005). Diversos estudos etnofarmacológicos têm descrito seu uso tradicional em diversos países ao redor do mundo (FENG et al., 2019; KAUR; KAUR; NAGPAL, 2020; KYAW et al., 2021; MUNIR et al., 2022; PHAN et al., 2023; SHAH et al., 2021; WAGH; JAIN, 2020).

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

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

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

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

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

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

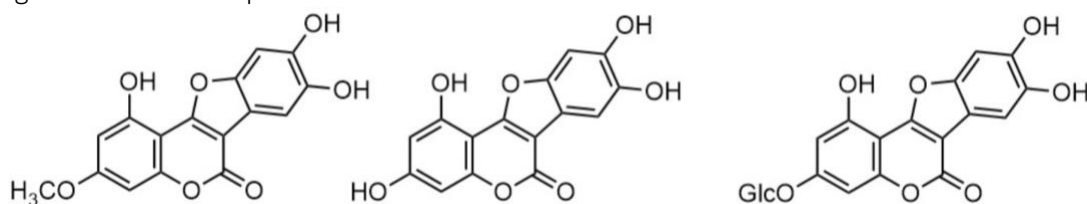
### 2.4.3 COMPOSTOS BIOATIVOS

A *Eclipta prostrata* contém uma ampla gama de fitoconstituintes ativos, que inclui derivados de cumestanos, saponinas triterpênicas, saponinas esteroidais, triterpenos, esteroides, alcaloides esteroides, flavonoides, ácidos fenólicos, derivados de tiofeno e muitos outros compostos. A maioria das análises químicas são relatadas para a planta inteira ou as partes aéreas. Uma lista detalhada com mais de 150 fitoconstituintes e suas estruturas químicas pode ser encontrada em TIMALSINA; DEVKOTA, 2021.

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

Seu principal marcador é a wedelolactona ([PubChem CID 5281813](#) / [MeSH ID: C051122](#) / [CHEBI:10037](#)), de fórmula molecular  $C_{16}H_{10}O_7$ , e notação 7-Methoxy-5,11,12-trihydroxycoumestan (KIM et al., 2023). A estrutura química da wedelolactona e seus derivados está representada na Figura 1.

Figura 1 – Estrutura química da wedelolactona e seus derivados.



Legenda: da esquerda para a direita: wedelolactona, dimetilwedelolactona e dimetilwedelolactona glicosilada. A dimetilwedelolactona é uma variante da wedelolactona onde o grupo metoxi ( $-OCH_3$ ) da posição 7 foi substituído por um hidrogênio ( $-OH$ ), resultando em uma estrutura desmetilada, alterando a

polaridade da molécula. A dimetilwedelolactona glicosilada corresponde a glicosilação da dimetilwedelolactona, alterando sua solubilidade em água. Fonte: TIMALSINA; DEVKOTA, 2021

#### 2.4.4 EVIDÊNCIAS PRÉ-CLÍNICAS DAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS

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

##### 2.4.4.1 Atividade Anti-inflamatória

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

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

Em estudo por Wagner e Fessler (1986), a wedelolactona isolada apresentou atividade inibitória na enzima 5-lipoxigenase, que produz leucotrienos a partir do ácido araquidônico (ARUNACHALAM et al., 2009). A wedelolactona apresentou ação antagonista sobre o receptor 35 acoplado a proteína G (GPR35) em mastócitos. Este é o mecanismo de ação sugerido para os cromoglicatos utilizados no tratamento da asma (DENG; FANG, 2012). Além disso, o extrato seco padronizado de *E. prostrata* nas doses de 250 mg/kg e 500 mg/kg diminuíram a responsividade brônquica, inflamação pulmonar e a produção da citocina IL-13 em modelo experimental de asma (MOREL et al., 2017).

O efeito do extrato de *E. prostrata* na dermatite atópica e os mecanismos moleculares associados foram elucidados em modelo de camundongos através de análise histológica, ensaio imunoabsorvente ligado a enzima (ELISA), reação quantitativa em cadeia da polimerase em tempo real (rtPCR) e Western blot. Os resultados revelaram que a *E. prostrata* reduziu a progressão dos sintomas da dermatite atópica, diminuindo a espessura da epiderme/derme, reduzindo o infiltrado de células imunes, restaurando a disfunção da

barreira cutânea e o desbalanço da resposta imune. Suprimiu a expressão de linfócitos T *helper* Th1, Th2 e Th17. Suprimiu a fosforilação de quinase e ativador da transcrição 1 na pele de camundongos, bem como inibiu a translocação do NF- $\kappa$ B em queratinócitos HaCaT. Coletivamente, reduziu a atividade alérgica inflamatória na pele por meio da restauração da barreira cutânea e regulação da resposta imunológica (KANG et al., 2022).

Um estudo recente, publicado em outubro de 2023 foi o primeiro a demonstrar a presença de ácido acetilsalicílico em uma amostra de *Eclipta prostrata*, com contração 5 vezes maior do que a wedelolactona (PHAN et al., 2023).

#### **2.4.4.2 Atividades anti-hiperlipemiantes**

A *diacylglycerol acyltransferase* (DGAT) é uma enzima chave na etapa final da biossíntese da via do glicerol fosfato. Os triglicerídeos sintetizados em excesso são associados a doenças como DM2, hipertrigliceridemia e obesidade. Os constituintes ativos de poliacetileno do caule de EP foram testados quanto à inibição da enzima DGAT. A curaridina foi usada como controle positivo, que é conhecido como inibidor de DGAT. Um total de 8 isolados apresentaram atividade potente e os valores de IC<sub>50</sub> foram de 74,4  $\pm$  1,3 a 101,1  $\pm$  1,1  $\mu$ M, enquanto o controle positivo foi de 10,4  $\pm$  1,4  $\mu$ M (TIMALSINA; DEVKOTA, 2021).

#### **2.4.4.3 Atividade em vias metabólicas associadas a obesidade**

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

A *Eclipta prostrata* apresentou efeitos inibitórios sobre a PTP1B *in vitro* e em camundongos obesos, melhorando a sensibilidade à insulina e reduzindo a atividade inflamatória. Além disso, os compostos isolados da planta apresentaram propriedades anti-inflamatórias em células *in vitro*. Esses resultados sugerem que a *E. prostrata* pode ser uma potencial fonte de compostos bioativos com propriedades anti-inflamatórias e efeitos benéficos na obesidade e síndrome metabólica (LE et al., 2021).

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

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

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

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



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

#### 2.4.4.4 Atividade Ansiolítica

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

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

Outro estudo investigou o efeito da *Eclipta prostrata* nas doses de 100 e 200mg/kg na redução de respostas de agressividade. Quarenta ratos albinos *Wistar*, com peso entre 250 - 400g, de ambos os sexos, foram divididos aleatoriamente em 4 grupos de 10 ratos: (1) grupo controle; (2) Diazepam 2,5 mg/kg; (3) EP 100 mg/kg; (4) EP 200mg/kg. Os animais foram

pareados em gaiolas e o estresse foi induzido através de 2 testes: choque elétrico nas patas e teste de competição por água. No teste do choque elétrico o número de saltos para os grupos 1, 2, 3 e 4 foram, respectivamente:  $8,55 \pm 0,82$ ;  $1,37 \pm 0,29^*$ ;  $4,8 \pm 0,48^*$ ;  $2,3 \pm 0,36^*$ . Tanto o grupo tratado com Diazepam como os tratados com EP 100 mg/kg e 200 mg/kg obtiveram redução significativa ( $p < 0,05$ ) nas respostas de agressividade (LOBO; MANAVALAN, 2008).

#### **2.4.5 ESTUDOS CLÍNICOS COM A *ECLIPTA PROSTRATA***

##### **2.4.5.1 Ação anti-hipertensiva, diurética e hipocolesterolemiantes**

Um ensaio clínico randomizado, controlado, de fase II, avaliou o efeito anti-hipertensivo da droga vegetal de *Eclipta prostrata* (droga vegetal de *Eclipta prostrata*) em 73 participantes de pesquisa do sexo masculino, sedentários, entre 40 e 55 anos de idade, com HAS leve. O critério de definição de HAS leve foi pressão arterial sistólica (PAS) entre 140-159 mmHg e diastólica (PAD) entre 90-99 mmHg. Foram excluídos do estudo os participantes que realizaram mudanças no padrão dietético habitual ou mudanças de estilo de vida (MEV) que sabidamente influenciam no controle pressórico. Dos 73 incluídos, 60 (82%) completaram o tempo total de intervenção de 60 dias. Antes da intervenção, não havia diferenças significativas entre os dois grupos em relação à idade, IMC (IMC médio  $26,3 \text{ kg/m}^2$ ), atividade física, hábitos de tabagismo, consumo de álcool, níveis pressóricos e frequência cardíaca.

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

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

Análise por protocolo mostrou que o grupo tratado com a droga vegetal de *Eclipta prostrata* apresentou diminuição acentuada e significativa de 19% na PAS, 12% na PAD e 15%

na pressão arterial média (PAM), enquanto no grupo controle não houve alteração estatisticamente significativa. Com relação aos níveis dos lipídios séricos, houve redução no colesterol total (CT) de 17%, LDL-c de 24%, triglicerídeos de 14% e fração VLDL 24%. Em adição, houve aumento do volume urinário em 34% ( $p < 0,01$ ), e aumento da excreção urinária de sódio em 24%. Os resultados demonstraram a ação anti-hipertensiva, diurética e hipocolesterolemia da droga vegetal de *Eclipta prostrata* (RANGINENI; SHARADA; SAXENA, 2007).

#### 2.4.5.2 Ação anti-hiperglicemiante

Sazia et al. (2015) conduziram um ensaio clínico randomizado, controlado, para avaliar o efeito anti-hiperglicêmico da *Eclipta prostrata* (EP) em indivíduos recém diagnosticados com DM2, sem outras doenças crônicas. Quarenta e oito indivíduos adultos, de ambos os sexos, entre 20 e 60 anos de idade, foram randomizados em 2 grupos na proporção 1:1. O grupo intervenção recebeu 800 mg de extrato de EP em forma de cápsulas, 3 vezes ao dia (2.400 mg/d), via oral, por 3 meses. O grupo controle foi orientado a seguir dieta para diabético e realizar MEV. As glicemias em jejum e pós prandial foram coletadas antes da intervenção e após 30, 60 e 90 dias.

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

Tabela 2.1 - Média percentual da redução da glicemia

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

Dieta e MEV	3.0±2.0*	6.7±4.3*	8.7±1.5*
-------------	----------	----------	----------

Legenda: \* p<0,05; \*\*p<0,01

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

Em outro estudo a *Eclipta prostrata* foi comparada com metformina. No grupo intervenção (EP), 24 participantes de pesquisa receberam 800 mg de extrato de EP em forma de cápsulas por via oral três vezes ao dia (2.400 mg/d), por 3 meses. O grupo controle (Met), com mesmo número de participante, recebeu metformina de liberação prolongada, 500 mg ao dia. Em relação ao basal, a redução percentual na glicemia de jejum foi de: Met 3,3±0,3 vs EP 3,2±2,4% no primeiro mês; Met 5,7±0,6 vs EP 5,6±1,4% no segundo mês; e Met 14,5±1,6 vs EP 13,9±5,14% no terceiro mês, sem diferença estatística entre os grupos. Na glicemia pós-prandial, a metformina teve resultado superior apenas no primeiro mês (Met 12,1±4,4 vs EP 5,5±1,2%). No segundo (Met 17,7±7,3 vs EP 12,5±6,2%) e terceiro meses (Met 27,4±6,2 vs EP 25,6±7,2%), não houve diferença estatística (SAZIA et al., 2015a). A tabela a seguir, adaptada do artigo, traz a comparação da redução percentual entre os 2 grupos, em relação ao basal:

Tabela 2.2 - Média percentual da redução da glicemia.

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

Legenda: \*p<0,05; \*\*p<0,01

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

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

#### 2.4.6 CONTRAINDICAÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E TOXICIDADE

A *Eclipta prostrata* não é recomendada para gestantes ou lactentes (PEREIRA et al., 2020a), já que não há dados que documentem sua segurança nesta população (GERMOSÉN-ROBINEAU, 2005). É também contraindicada nas diarreias crônicas (PEREIRA et al., 2020a). Não há relatos na literatura de interações medicamentosas (PEREIRA et al., 2020a).

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

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

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

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

A partir dos estudos de toxicidade realizados é possível determinar a dose inicial máxima recomendada para utilização em ensaios clínicos em humanos. Toma-se como ponto de partida a dose máxima utilizada nos modelos animais (expressa em mg/kg) que não demonstrou sinais de toxicidade. A seguir, deve-se dividi-la por um fator correspondente a espécie animal utilizada. Para os modelos realizados em camundongos, a dose equivalente em humanos seria de 270 mg/kg, que para um adulto de 60 kg equivale a 16.200 mg. Para os estudos realizados em ratos, a dose equivalente em humanos seria de 322 mg/kg, ou 19.320 mg para um adulto de 60 kg (FDA, 2005).

### 3 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que:

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

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

#### 4 HIPÓTESE

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



## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

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

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

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

## 6 MATERIAIS E MÉTODOS

### 6.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMRP-USP (CAAE: 69830323.0.0000.5440, nº parecer: 6.111.404) e será conduzido de acordo com as Boas Práticas para Pesquisa Clínicas (<http://www.ich.org/home.html>). O estudo foi registrado na plataforma REBEC (ensaiosclinicos.gov.br), com *Universal Trial Number* (UTN) U1111-1294-5624 e identificador [RBR-5wy4vvhx](https://clinicaltrials.gov/study/RBR-5wy4vvhx).

Em adição, atendendo a Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos, o projeto de pesquisa obteve acesso ao patrimônio genético da *Eclipta prostrata* através do Atestado de Regularidade de Acesso, cadastro nº A7CDD30, junto ao Conselho de Gestão do Patrimônio Genético do Ministério do Meio Ambiente (ANEXO A).

### 6.2 DETERMINAÇÃO DA DOSE DA DROGA VEGETAL DE *ECLIPTA PROSTRATA* (DVEP)

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

Na medicina tradicional indiana, conhecida como *Ayurveda*, onde a droga vegetal de *Eclipta prostrata* tem sido utilizada desde tempos remotos, a dose descrita para o uso tradicional é de 2 a 3 gramas ao dia, de forma fracionada (KAMBLI; KHAIRE; KUSHWAHA, 2022). Os ensaios clínicos já realizados, previamente descritos na *Revisão Bibliográfica*, utilizaram doses dentro deste intervalo: Rangineni; Sharada; Saxena (2007) utilizaram 3 gramas ao dia; enquanto Hasan et al. (2013) e Sazia et al. (2015a, 2015b) utilizaram 2,4 gramas ao dia.

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

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

### 6.3 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

A partir de um banco de dados de uma população da Alemanha de 214.732 adultos, valores de ângulo de fase foram estratificados de acordo com idade, sexo e IMC. Nesta população, indivíduos com ângulo de fase inferior ao percentil 10 apresentaram níveis significativamente mais elevados de proteína C reativa ( $5,61 \pm 10,88$  mg/L vs.  $2,74 \pm 5,29$  mg/L;  $p < 0,05$ ) (BOSY-WESTPHAL et al., 2006). Os dados da Tabela 6.1, adaptada do artigo original, fazem referência aos indivíduos com IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>. Dados semelhantes foram observados em um estudo realizado com população brasileira em 2122 indivíduos, dos quais 478 tinham IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (MATTIELLO; MUNDSTOCK; ZIEGELMANN, 2022).

Tabela 6.1 - Distribuição do ângulo de fase da análise de impedância bioelétrica corporal em indivíduos com obesidade grau I, estratificado por sexo e faixa etária

Idade (anos)	Sexo feminino					Sexo masculino				
	n	AFM	DP (±)	P.10	P.5	n	AFM	DP (±)	P.10	P.5
18-19	582	6,10	0,65	5,35	5,16	115	6,92	0,89	5,87	5,67
20-29	6507	6,18	0,68	5,40	5,19	1200	7,02	0,71	6,15	5,87
30-39	11506	6,25	0,67	5,49	5,28	2682	6,94	0,72	6,09	5,82
40-49	12495	6,17	0,69	5,37	5,15	2809	6,75	0,68	5,90	5,67
50-59	11817	5,90	0,70	5,11	4,88	2542	6,43	0,70	5,59	5,32
Médias		6,12°	0,68	5,34°	5,13°		6,81°	0,74	5,92°	5,67°
Total	42907					9348				

Legenda: n – número de indivíduos avaliados; AFM – média do ângulo de fase; DP – desvio padrão; P.10 – percentil 10; P.5 – percentil 5. Fonte: BOSY-WESTPHAL et al., 2006

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

Em valores absolutos de ângulo de fase, a diferença entre a média populacional e o percentil 10 foi de 0,78° para mulheres e 0,89° para homens, com valor médio de 0,84 grau. Desta forma, um indivíduo que tenha um valor de ângulo de fase igual ao percentil 10 e que

tenha um incremento de 0,84 grau teria um resultado considerado normal para a faixa etária e sexo.

No entanto, não é esperado que a intervenção proposta com duração de 3 meses seja capaz de ter efeito desta magnitude. Pela ausência de dados na literatura, consideramos de forma empírica que um aumento correspondente a um terço desta diferença média de 0,84° – ou seja, 0,28° – estaria associado a benefício clínico.

Partindo desta premissa, o cálculo do tamanho amostral foi feito a partir da comparação entre 2 médias, considerando que:

- a) o grupo que receberá a droga vegetal de *Eclipta prostrata* tenha incremento médio de 0,28° no ângulo de fase; (2) o grupo placebo tenha incremento médio correspondente a 50% (0,14°) do grupo droga vegetal de *Eclipta prostrata*, devido ao efeito placebo e efeito Hawthorne; (3) o desvio padrão corresponda a média (0,21°) entre os dois grupos.

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

## 6.4 GESTÃO DE DADOS

A coleta de dados foi realizada através da plataforma digital *Research Electronic Data Capture* (REDCap), hospedado pela Universidade de São Paulo, que armazena os dados em servidor criptografado protegido por *Firewall* (MySQL), na nuvem USP, com backups internos automáticos e backups diários no google drive institucional. Ao término da pesquisa, todos os dados não identificáveis serão salvos no Repositório USP.

O Plano de Gestão de Dados foi criado com a DMPTool (<https://dmptool.org/>) utilizando o *template Digital Curation Centre* (português), e pode ser acessado na íntegra em: <https://doi.org/10.48321/D1N34D>.

Ao todo, quatro projetos foram criados no REDCap para a realização deste estudo. A construção do projeto principal (PID 1958) para a coleta de dados se iniciou em 23 de abril de 2023 e envolveu mais de 12.000 operações ([documentação](#)). O dicionário de dados do projeto final, que conta com 34 instrumentos de coleta de dados e 821 campos, pode ser acessado clicando no link [PID 1958](#).

De forma a garantir a confiabilidade dos dados coletados, os instrumentos foram construídos utilizando diversas ferramentas de programação como lógicas condicionais, campos redundantes para validação de resultados, campos de conferência de resultados, alertas com lógica condicional, dentre outros.

Os projetos adicionais no REDCap e seus respectivos dicionário de dados incluem:

- a) [PID 2184](#) para utilização por membros do público que quisessem averiguar se eram elegíveis à participação no estudo.
- b) [PID 2246](#) para utilização pela equipe de pesquisa na avaliação completa da elegibilidade.
- c) [PID 2205](#) como suporte operacional contendo códigos do *National Cancer Institute Thesaurus*, utilizado para indexação de comorbidades, antecedentes médicos e medicamentos de uso contínuo.

## 6.5 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Trata-se de ensaio clínico de intervenção, fase II, randomizado na razão 1:1, triplo cego, controlado por placebo, com grupos paralelos. Os participantes de pesquisa foram alocados aleatoriamente em 2 grupos: grupo *Eclipta prostrata* e grupo placebo. Independentemente do grupo ao qual o participante foi alocado, todos receberam o tratamento convencional para obesidade, que consistiu em intervenção nutricional.

O grupo *Eclipta prostrata* recebeu intervenção nutricional associado a droga vegetal de *Eclipta prostrata*, na dose de 2250 mg ao dia, por 3 meses. O grupo placebo recebeu intervenção nutricional associado a cápsulas contendo placebo, na mesma dose e posologia. Independentemente do conteúdo, as cápsulas e frascos eram indistinguíveis entre si.

### 6.5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO-INCLUSÃO

Foram incluídos participantes de pesquisa adultos, de ambos os gêneros, entre 18 e 59 anos, portadores de obesidade grau I, acompanhados pela Estratégia de Saúde de Família (ESF) da cidade de Jardinópolis. Os motivos da restrição à inclusão apenas de participantes com obesidade grau I foram:

d) esta representa a classificação de maior prevalência, de forma que para um primeiro estudo, no contexto de saúde pública, é mais relevante o estudo da população com obesidade grau I;

(b) manter a uniformidade da amostra, já que comparações entre participantes de pesquisa com classificações de IMC muito divergentes poderia levar a resultados enviesados, por representarem diferentes espectros de gravidade da doença.

Não foram incluídos participantes de pesquisa portadores de comorbidades caracterizadas por inflamação crônica de baixo grau, à exceção daquelas associadas ou secundárias à obesidade. O motivo é que tais condições poderiam gerar viés na interpretação dos parâmetros inflamatórios que foram utilizados para medir o efeito da intervenção.

Desta forma, não foram incluídos participantes portadores de:

- a) doenças autoimunes – condições como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, psoríase, diabetes mellitus tipo 1 (exceção se faz a tireoidite de Hashimoto crônica compensada);
- b) doença inflamatória intestinal – por exemplo, doença de Crohn, retocolite ulcerativa;
- c) doenças neurodegenerativas – como Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson;
- d) doença renal crônica com taxa de filtração glomerular < 60 mg/dl;
- e) pneumopatias crônicas – como doença pulmonar obstrutiva crônica;
- f) neoplasias;
- g) doenças associadas a imunodepressão – como infecção pelo HIV, transplantados, imunodeficiências;
- h) outras condições inflamatórias – como doença periodontal crônica;

Em adição, não foram incluídos participantes com histórico de uso crônico de anti-inflamatórios esteroidais ou não esteroidais, ou drogas imunossupressoras.

Devido a interferências nas análises de impedância bioelétrica corporal, não foram incluídos participantes com insuficiência cardíaca estágio clínico C ou D, trombose venosa profunda, membros amputados, edema periférico, paquidermia, linfedema crônico ou lesões de pele que acometam o local de posicionamento dos eletrodos (KYLE et al., 2004). Pelo mesmo motivo, não foram incluídos participantes de pesquisa que nos três meses anteriores ao recrutamento tenham iniciado ou passado por modificação de doses de diuréticos.

Apesar de estudos terem sugerido que a análise de impedância bioelétrica corporal não causa interferência no funcionamento de dispositivos cardíacos implantáveis (CHABIN et al., 2019), não foram incluídos participantes de pesquisa que façam uso destes dispositivos, como marca-passo ou cardioversor desfibrilador implantável, por motivo de segurança.

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

Por motivos éticos, não foram incluídos participantes com restrição de liberdade ou do esclarecimento necessário para o adequado consentimento à participação do estudo.

### **6.5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

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

### **6.5.3 SELEÇÃO E RECRUTAMENTO**

O estudo foi conduzido em colaboração com a Secretaria de Saúde de Jardinópolis-SP, com a divulgação realizada pelas Estratégias de Saúde da Família (ESF). Os potenciais participantes foram contatados pela equipe de pesquisa, que forneceu informações detalhadas sobre o estudo, seus objetivos, métodos, riscos e benefícios, garantindo linguagem acessível. A elegibilidade foi verificada conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos.

O consentimento foi obtido de forma livre e esclarecida, conforme orientações da Resolução CNS 466/2012, após os participantes receberem todas as informações relevantes sobre a pesquisa. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi preenchido em duas vias, com uma destinada ao participante e outra armazenada no centro de pesquisa. Adicionalmente, uma cópia digitalizada foi salva no sistema REDCap para maior segurança.

#### 6.5.4 INCLUSÃO DE PARTICIPANTES DE PESQUISA DO SEXO FEMININO

Não há evidências suficientes para afirmar que a *Eclipta prostrata* é segura para gestantes e lactentes (GERMOSÉN-ROBINEAU, 2005; PEREIRA et al., 2020a). Portanto, a avaliação de elegibilidade de participantes do sexo feminino foi uma questão ética importante, tratada com o máximo cuidado. Durante o processo de esclarecimento, as potenciais participantes de pesquisa receberam informações claras e compreensíveis sobre os objetivos, procedimentos e riscos envolvidos, no que tange a possibilidade de gestação, garantindo sua autonomia.

Por este motivo, a elegibilidade para inclusão foi averiguada através da estratificação do risco gestacional. Com base no histórico ginecológico, as candidatas foram categorizadas em dois grupos: alto risco de gravidez e baixo risco de gravidez.

As mulheres estratificadas como alto risco de gravidez foram triadas com avaliação sérica de gonadotrofina coriônica humana beta ( $\beta$ -HCG). Mulheres de baixo risco de gravidez poderiam ser incluídas sem a necessidade do teste de  $\beta$ -HCG. A realização deste teste dependeu de decisão compartilhada entre o pesquisador e a participante.

Os critérios utilizados para estratificar as mulheres em idade fértil em alto risco de gravidez foram:

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

Os critérios de estratificação em baixo risco de gravidez foram:

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



- c) mulheres submetidas a esterilização cirúrgica, como ligadura tubária ou vasectomia do parceiro;
- d) mulheres que estão em menopausa;
- e) mulheres que apresentam diagnóstico de infertilidade ou que tenham sido submetidas a ooforectomia bilateral ou histerectomia.

Nas situações em que a gravidez não era naturalmente possível — histerectomia, ooforectomia bilateral, pós-menopausa, esterilização cirúrgica, relacionamento homoafetivo exclusivo, ausência de relação sexual — o uso de método contraceptivo poderia ser dispensado (CONEP, 2015; “RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012”, 2012).

Para as participante em idade fértil e sob risco de engravidar, os seguintes cuidados foram adotados:

- a) monitoramento regular quanto à possibilidade de gravidez — as participantes foram orientadas sobre a importância de informar imediatamente à equipe de pesquisa caso ocorra alguma mudança em sua condição reprodutiva durante o período de estudo.
- b) participantes que já estavam em uso de método contraceptivo foram orientadas a manter o uso durante a pesquisa.
- c) participantes que não estavam em uso de método contraceptivo foram informadas sobre a necessidade de uso de método contraceptivo durante a pesquisa.

No caso delineado pela alínea c, a decisão do melhor método contraceptivo a ser empregado foi uma decisão compartilhada entre o médico e a participante. Quando o método contraceptivo escolhido implicou em gastos (exemplo: contraceptivo oral, preservativo, dispositivo intrauterino etc.), foi garantido o fornecimento do método de forma gratuita, pelo tempo que for necessário, com os custos previstos no orçamento da pesquisa (CONEP, 2015;

“RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012”, 2012).

### 6.5.5 RANDOMIZAÇÃO

A sequência de alocação aleatória foi gerada pelo Professor Dr. Fábio Carmona em 03/07/2023 através da ferramenta [www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists](http://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists)

(“Sealed Envelope Ltd. Create a blocked randomisation list.”, 2023). Foram utilizados os seguintes parâmetros:

- a) semente (seed) – 177782464738902: o número gerado aleatoriamente pelo site garante que a lista obtida seja reproduzível, possibilitando auditoria dos dados.
- b) grupos de tratamento: grupo *Eclipta*, grupo placebo
- c) tamanhos de blocos (block sizes): 4, 6
- d) comprimento da lista (list length): 148

Após a inserção destes parâmetros, foi gerada uma lista com randomização em blocos aleatórios de 4 ou 6, com números inteiros dispostos sequencialmente na primeira coluna e o respectivo grupo de alocação na segunda coluna, na razão 1:1. A sequência de alocação foi encaminhada exclusivamente à farmácia para a produção e rotulação dos frascos.

Os frascos foram envasados com cápsulas contendo a droga vegetal de *Eclipta prostrata* ou placebo. O placebo utilizado foi ágar, substância inócua, com as mesmas características físicas da droga vegetal, o que resultou em cápsulas de placebo indistinguíveis das que continham a droga vegetal de *Eclipta prostrata*. Os frascos eram diferenciáveis apenas pelo rótulo, que era identificado com o número inteiro correspondente da primeira coluna da lista de randomização.

Ao serem incluídos sequencialmente no estudo, os participantes de pesquisa foram designados por números ordinais inteiros, sendo o primeiro participante incluído correspondente ao frasco de número 1 e assim por diante.

#### **6.5.6 INTERVENÇÃO**

O transporte foi disponibilizado aos participantes da pesquisa, partindo das Unidades Básicas de Saúde correspondentes até o centro de pesquisa, nas datas das avaliações presenciais. O horário de partida da van foi estipulado para as 13 horas. Após a realização dos procedimentos que exigiam jejum, os participantes receberam um lanche fornecido pelo patrocinador, seguido do transporte de retorno às Unidades de Saúde.

As avaliações presenciais foram realizadas no centro de pesquisa, localizado nas instalações ambulatoriais da Casa Espírita Terra de Ismael, na cidade de Jardinópolis-SP. O local contava com:

- a) uma sala de espera arejada, com capacidade para acomodar confortavelmente 6 participantes sentados;
- b) três consultórios equipados com pia para lavagem das mãos, mesa, computador, maca e cadeiras para o participante e seu acompanhante;
- c) banheiro de uso exclusivo dos participantes da pesquisa;
- d) uma sala para refeições, com duas mesas de 8 e 6 lugares, acompanhadas de cadeiras.

A Tabela 6.2 discrimina os procedimentos realizados em cada uma das avaliações presenciais:

Tabela 6.2 - Procedimentos realizados com os participantes de pesquisa durante a fase de intervenção, categorizados por visita.

Procedimentos	T1	T2	T3
Avaliação clínica	×	×	×
Coleta de dados demográficos	×		
Avaliação dos parâmetros de segurança: clínicos, eletrocardiográficos, laboratoriais, pressão arterial.	×	×	×
Avaliação da ingestão de etanol e uso de tabaco	×		×
Avaliação da prática de atividade física	×	×	×
Dispensação dos frascos contendo as cápsulas designadas	×	×	
Avaliação da adesão à intervenção		×	×
Avaliação nutricional	×	×	×
Avaliação do recordatório alimentar e intervenção nutricional	×		×
Aferição de peso, altura e circunferência abdominal	×	×	×
Aferição da força de preensão palmar e realização da análise de impedância bioelétrica corporal tetrapolar com determinação do ângulo de fase	×		×
Aplicação dos escores WHOQOL-BREF, DASS-21, ECAP	×		×

Legenda: T1 – primeira avaliação clínica, realizada na data da inclusão; T2 – segunda avaliação clínica, realizada 45 dias após o início da intervenção; T3 – terceira avaliação clínica, realizada 90 dias após o início da intervenção, correspondente ao término da intervenção.

Ao chegarem ao centro de pesquisa, os participantes eram direcionados para uma sala de espera, onde permaneciam sentados em cadeiras confortáveis. Durante cada avaliação presencial, foi realizada uma consulta médica conduzida pelo pesquisador principal, incluindo análise clínica, exame físico, avaliação dos parâmetros de segurança e realização de eletrocardiografia de 12 derivações. Nas segundas e terceiras visitas, também foi verificada a adesão à intervenção.

Os exames laboratoriais foram solicitados durante a avaliação clínica, e as coletas realizadas por profissionais de enfermagem experientes nas respectivas Unidades de Saúde. Os participantes também passaram por avaliação nutricional conduzida pela pesquisadora colaboradora, que incluiu a avaliação da ingestão alimentar e a avaliação antropométrica.

Em adição, foram realizadas aferição da pressão arterial nas três avaliações e avaliação da força de preensão palmar e análise de impedância bioelétrica corporal nas primeiras e últimas visitas. Os questionários foram preenchidos no momento da inclusão e ao término da intervenção.

Para otimizar o tempo necessário ao cumprimento dos procedimentos, diferentes participantes realizavam segmentos distintos do protocolo experimental simultaneamente, como avaliação clínica, nutricional e preenchimento dos questionários. Os procedimentos que exigiam jejum foram priorizados para que, em seguida, os participantes pudessem se alimentar.

Ao final da primeira avaliação presencial, cada participante recebeu um frasco rotulado com um número ordinal exclusivo, contendo cápsulas suficientes para 45 dias, como descrito previamente. Todos foram orientados a ingerir duas cápsula três vezes ao dia: pela manhã, no almoço e no jantar. Durante a segunda visita, aos 45 dias, cada participante recebeu um segundo frasco rotulado com o mesmo número, contendo a quantidade necessária para completar os 90 dias de intervenção. À exceção do conteúdo das cápsulas, todos os procedimentos e avaliações realizados foram os mesmos para todos os participantes.

Os medicamentos de uso habitual dos participantes não foram interrompidos ou modificados, exceto em casos de ajustes necessários para o adequado controle de comorbidades clínicas, conforme as diretrizes adotadas pelo SUS. Tais modificações foram registradas no REDCap para possibilitar os ajustes adequados na análise estatística. As intervenções propostas pelo estudo não substituíram os tratamentos recomendados pelas diretrizes do SUS ou pelas sociedades brasileiras de especialidade.

#### **6.5.7 SEGURANÇA**

De acordo com a Instrução Normativa nº 5 (ANVISA, 2010) e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26 (ANVISA, 2014), a *Eclipta prostrata* é uma planta medicinal de uso

tradicional, com sua segurança em humanos documentada na Farmacopeia Caribenha (GERMOSÉN ROBINEAU et al., 2014; GERMOSÉN-ROBINEAU, 2005), uma referência bibliográfica indicada e aceita pela ANVISA. Desta forma, este órgão considera sua utilização segura em humanos.

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

Foram adotadas todas as medidas de segurança sugeridas pelas diretrizes da OMS (WHO, 2005) e MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008) para realização de ensaios clínicos com fitoterápicos (Tabela 6.3). Em cada visita, os participantes foram submetidos a coleta de exames laboratoriais para pesquisa de toxicidade hepática, renal, hematológica e metabólica. O rastreamento de toxicidade cardiovascular foi feito através de avaliação clínica e análise do traçado eletrocardiográfico (ECG) (Contec Ecg-300®), devidamente calibrado, sob técnica padronizada (SAMESIMA et al., 2022; SATTAR; CHHABRA, 2023). Todos os traçados foram salvos no REDCap para auditoria dos dados.

Durante o período da intervenção, os participantes de pesquisa recebiam por mensagem de texto um breve questionário semanal enviado automaticamente pelo sistema REDCap. O questionário teve por finalidade:

- a) avaliação de parâmetros de segurança e tolerabilidade;
- b) documentação da adesão à intervenção;
- c) esclarecimento de dúvidas.

Os participantes eram questionados sobre o aparecimento de sintomas novos desde o início da intervenção. Em caso de resposta afirmativa, um código de lógica condicional resultava na abertura de novos campos para a descrição dos sintomas, registro da data de início, graduação subjetiva da percepção do nível de incômodo, e se os sintomas já haviam se resolvido.

Caso o participante relatasse aparecimento de sintomas ou caso houvesse dúvidas, um e-mail era disparado automaticamente para o pesquisador principal, que realizou as intervenções necessárias. Em adição, os participantes tiveram acesso a endereço, e-mail,

telefone fixo e Whatsapp® do pesquisador principal, disponível 24 horas por dia, 7 dias por semana.

Tabela 6.3 - Parâmetros de segurança recomendados para acompanhamento de participantes de pesquisa em estudos clínicos com fitoterápicos.

Sistema	Parâmetros de segurança
Neurológico	ausência de sintomas neurológicos
Pele	evidências clínicas da ausência de reações alérgicas
Musculoesquelético	ausência de artrites ou mialgias, valores normais de CPK
Gastrointestinal	evidência clínica de tolerância
Fígado	valores normais de AST, ALT, FALC e bilirrubina total
Rim	valores normais de ureia ou creatinina
Sistema endócrino e metabolismo	valores normais de albumina ou proteína total, ácido úrico, glicose, colesterol, amilase ou lipase, sódio / potássio e cálcio
Sistema cardiovascular	ECG e pressão sanguínea normais
Sistema hematopoiético	valores normais no hemograma total

Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008)

Como medida adicional, foi constituído um comitê de monitoramento externo composto por três pesquisadores com titulação mínima de Doutor, que receberiam relatórios periódicos sobre o recrutamento e o seguimento dos participantes, com informações detalhadas sobre os parâmetros de segurança ou ocorrência de efeitos colaterais e/ou eventos adversos. Os eventos adversos foram classificados segundo o "*WHO-UMC system for standardised case causality assessment*" (UPPSALA MONITORING CENTRE, 2018), e o comitê de monitoramento externo poderia decidir pela exclusão de participantes do estudo ou pela interrupção do estudo por motivos de segurança.

### 6.5.8 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

O peso foi aferido em balança digital de plataforma Balmak® Bk300i1 (Inmetro), com graduação de 0,1 kg e com capacidade máxima de 300 kg. Os participantes foram posicionados no centro da balança, com roupas leves e sem calçados, em posição ereta e com os braços estendidos ao longo do corpo. A estatura foi medida por meio de estadiômetro Balmak® (Inmetro) estando os participantes descalços, em posição ortostática, com os pés juntos, e braços estendidos ao longo do corpo, olhando para a linha do horizonte com a cabeça formando um ângulo de 90° com o restante do corpo, utilizando roupas leves. A

circunferência da cintura foi aferida no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca, utilizando fita métrica não elástica (FURTADO, 2010).

#### 6.5.8.1 Registro dos dados antropométricos

A metodologia para o registro dos dados antropométricos foi detalhadamente estruturada com base em um instrumento eletrônico implementado no REDCap. Cada variável antropométrica foi registrada com o uso de campos específicos configurados no REDCap. A altura e circunferência abdominal foram registrada em centímetros, com uma casa decimal (precisão de 0,01 metros). O peso foi registrado em metros, com uma casa decimal (precisão 0.1 kg). Para cada variável, foram criados campos de confirmação, nos quais os valores eram registrados em duplicata para verificar a consistência. A lógica de validação no REDCap impedia o prosseguimento caso os valores de entrada não estivessem consistentes entre si, assegurando a exatidão dos dados.

Um campo adicional utilizando lógica condicional foi programado para identificar discrepâncias entre os valores registrados nas medições duplicadas. Sempre que fosse detectada uma inconsistência, o campo de erro correspondente alertava o operador, solicitando uma revisão imediata dos valores antes da confirmação final.

Com base nos dados aferidos, cálculos adicionais foram automatizados no REDCap para derivar informações complementares. O cálculo do Índice de Massa Corporal foi realizado utilizando a fórmula padrão:

$$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

O peso ideal máximo foi calculado utilizando a fórmula:

$$\text{Peso Ideal máximo (kg)} = \left\lfloor \left( \left( \frac{\text{Altura}}{100} \right)^2 \times 24,99 \right) \right\rfloor$$

O peso ajustado foi calculado com a fórmula (LZ et al., 2011):

$$\text{Peso Ajustado (kg)} = \left\lfloor \left( \text{Peso Ideal Máximo} + \frac{\text{Peso Atual} - \text{Peso Ideal Máximo}}{4} \right) \right\rfloor$$

Apenas os valores confirmados no campo de checagem foram processados para os cálculos acima. O uso de campos com lógica de validação e cálculos automatizados minimizou erros e assegurou a padronização em todas as etapas da coleta.

### **6.5.9 DETERMINAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE**

A análise de impedância bioelétrica corporal foi realizada seguindo as recomendações da *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN, 2004). Antes da avaliação, os participantes foram orientados a abster-se de álcool e atividade física intensa por 24 horas. Além disso, a temperatura ambiente foi mantida entre 23-25°C durante as medições. Para as participantes do sexo feminino, foi registrada a fase do ciclo menstrual na data do exame. Em mulheres com ciclos regulares, o exame foi preferencialmente realizado na fase folicular (DI VINCENZO et al., 2023b). Nos casos de amenorreia, ciclos irregulares ou uso de contraceptivos hormonais, essas informações foram registradas para possibilitar ajustes estatísticos posteriores. Adicionalmente, a temperatura axilar dos participantes foi aferida no momento do exame, e os valores de eletrólitos séricos dos exames laboratoriais foram registrados. Durante as consultas, os participantes também relataram alterações em medicamentos de uso contínuo, especialmente o início ou mudanças na dosagem de diuréticos.

Os dados antropométricos inseridos no aparelho antes do exame foram rigorosamente aferidos para minimizar erros nos resultados. A metodologia foi padronizada e registrada utilizando um instrumento estruturado no REDCap, garantindo uniformidade nos dados coletados. As condições dos participantes nas 24 horas anteriores à medição foram verificadas, incluindo tabagismo, prática de atividade física intensa, consumo de álcool, e uso ou alteração na dose de diuréticos. Além disso, parâmetros fisiológicos e ambientais, como a temperatura ambiente e a axilar, foram registrados. A preparação incluiu a verificação do uso de roupas leves, remoção de objetos metálicos, e limpeza da pele com álcool 70%. O horário da última ingestão de alimentos e líquidos foi registrado, assegurando o cumprimento de jejum mínimo (4 horas para alimentos e 2 horas para líquidos). Antes da aferição, confirmou-se um tempo de decúbito dorsal superior a 10 minutos, e o horário exato do exame foi anotado.



O exame foi realizado no período da tarde, tendo sido padronizado um tempo de jejum de alimentos de 4 horas e líquidos de 2 horas (DE LUIS et al., 2010; MIALICH et al., 2014; STREB et al., 2020; TOSELLI et al., 2020; WASYLUK et al., 2019). Os participantes permaneceram em decúbito dorsal por pelo menos 10 minutos sobre uma maca com colchão de espuma revestido de tecido não condutor. Foram orientados a utilizar roupas leves, remover todos os objetos metálicos e evitar contato com superfícies condutoras. Após a limpeza da pele com álcool 70%, os membros superiores e inferiores foram posicionados em abdução discreta. Os membros superiores formaram um ângulo de 30° a 45° com o tronco, e, se necessário, uma toalha foi utilizada para evitar contato entre os membros e o tronco (KYLE et al., 2004). Em superfícies com pelos onde os eletrodos seriam colocados, realizou-se a remoção utilizando lâmina de barbear descartável.

O exame foi conduzido utilizando o Medical Body Composition Analyzer - seca® mBCA 525, empregando o método de oito. Os eletrodos, com área de gel de 4 cm<sup>2</sup>, eram removidos da embalagem de proteção imediatamente antes da sua utilização. Os eletrodos foram alocados no participante conforme o manual do fabricante: um par no dorso das mãos e outro no dorso dos pés em cada dimídio, totalizando 8 eletrodos por participante. O posicionamento foi realizado de forma padronizada e precisa, utilizando régua higienizada para assegurar a exatidão. Nos membros superiores, os eletrodos foram colocados no pulso, alinhados com a cabeça da ulna, e na superfície dorsal da mão, 5 cm abaixo do primeiro. Nos membros inferiores, os eletrodos foram posicionados no tornozelo, entre os maléolos lateral e medial, e na superfície dorsal do pé, 5 cm abaixo do primeiro (KERR; SLATER; BYRNE, 2017). Após o posicionamento dos eletrodos, o cabeamento era conectado ao aparelho. Após o término dos procedimentos, os eletrodos não utilizados eram mantidos armazenados na embalagem original, em gaveta própria, protegidos de umidade, calor e luz solar.

A impedância foi quantificada através de uma corrente de 100 µA nas frequências de 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 e 500 kHz. Também foram registrados os seguintes parâmetros para análise estatística e caracterização epidemiológica: impedância (Z), resistência (R), reatância (Xc), massa gorda (FM), massa livre de gordura (FFM), massa muscular esquelética (SMM), massa muscular apendicular (aSMM), índice de massa muscular esquelética (aSMMI).

Os valores de ângulo de fase, resistência e reatância eram registrados diretamente no REDCap. Ao término da tarde, os exames realizados no dia eram exportados do aparelho

para um pendrive exclusivo, e os exames eram salvos em duplicata no computador do pesquisador principal e na nuvem.

#### **6.5.10 FORÇA DE PREENSÃO PALMAR**

A força de preensão palmar foi aferida utilizando o dinamômetro digital Charder MG 4800® (Charder Medical, nº 103, rua Guozhong, Taichung, 41262, Taiwan), com mola padronizada de 80 kg, seguindo a técnica descrita e adotada pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (NHANES, 2011). O exame foi realizado com o participante em posição ortostática, mantendo uma postura padronizada para garantir a uniformidade das medições. Os pés estavam afastados na largura do quadril, alinhados, com os dedos apontando diretamente para frente. Os joelhos permaneciam em posição confortável, mas discretamente fletidos. Os ombros estavam relaxados, com o peito erguido e a cabeça nivelada, enquanto os olhos permaneciam direcionados para frente. O braço do lado testado foi posicionado ao lado do corpo, com a palma da mão voltada para a perna, de modo que nem o dinamômetro nem a mão tocassem o corpo durante o procedimento.

O processo de aferição foi estruturado em quatro etapas principais: coleta de informações pré-teste, preparação e aquecimento, realização de um teste prático e execução do teste. Antes do exame, inspeções visuais verificaram possíveis limitações nas mãos, como paralisia, uso de gesso, ausência de polegar ou fraturas, entre outras condições impeditivas. Além disso, foram coletadas informações sobre cirurgias recentes realizadas nos últimos três meses, histórico de dor nas mãos nos últimos sete dias e presença de condições como artrite ou tendinite. Caso uma dessas condições fosse identificada, o membro correspondente não seria testado. Além disso, o participante foi questionado se havia qualquer motivo pelo qual ele não deveria testar uma ou ambas as mãos.

Na etapa de preparação, os participantes foram orientados a remover adornos das mãos e realizar exercícios de aquecimento, que consistiam em movimentos de balanço das mãos e flexão e extensão dos dedos, repetidos pelo menos três vezes. O pesquisador realizou uma demonstração prática do procedimento, seguida de um teste prático no qual o participante utilizou força submáxima. Esse teste foi realizado para garantir que o participante compreendesse completamente a técnica de execução do exame.

Durante o exame, foram realizadas três medições consecutivas para cada mão (direita e esquerda), com um intervalo mínimo de 60 segundos entre as aferições no mesmo membro para evitar fadiga. O participante segurava o dinamômetro de forma que ele não tocasse o corpo, permanecendo em posição neutra e ereta. Durante as medições, o participante recebeu incentivo verbal de forma neutra e encorajadora. Cada resultado foi registrado em duplicata em campos específicos no REDCap. Após o registro, um campo adicional verificava a consistência dos valores, permitindo o seguimento apenas em caso de concordância. Um cronômetro digital era acionado pelo operador, e o próximo campo só era liberado após o término do intervalo mínimo de 60 segundos.

Por fim, cálculos automáticos no REDCap foram utilizados para gerar as médias e os desvios padrão das medições para cada mão. A média das três medições para cada membro foi utilizada para análise estatística, garantindo a confiabilidade e a precisão dos dados coletados.

#### **6.5.11 AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR**

O método do Recordatório Alimentar de 24 horas foi utilizado para definir e quantificar todos os alimentos e bebidas consumidos pelo indivíduo no dia anterior à entrevista (WILLETT, 2012), na primeira e terceira avaliações. O registro alimentar foi o mais detalhado possível (SLATER et al., 2010). Para isso, foram registrados o horário de cada refeição, o local onde ela foi consumida, os alimentos e bebidas ingeridos, a quantidade, a marca, os ingredientes e o modo de preparo (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009). Após os registros iniciais no REDCap, os dados alimentares foram transpostos para o software Nutrium® para análise detalhada dos padrões de consumo alimentar. O Nutrium calculou diversos parâmetros relacionados à ingestão alimentar, que foram posteriormente transcritos e revisados no REDCap. Para cada refeição, foram registrados a quantidade em gramas e o valor energético associado aos carboidratos, proteínas e gorduras consumidos. Ao final do instrumento, um campo calculado somava os valores totais diários.

#### **6.5.12 INTERVENÇÃO NUTRICIONAL**

Ao término da primeira avaliação nutricional, os participantes receberam um plano alimentar para perda de peso. De forma a manter a uniformidade da intervenção, foram

utilizados um dentre sete planos alimentares pré-estabelecidos de que variavam entre 1400 e 2600 kcal, com intervalo de 100 kcal entre cada um, sendo que 25% do valor energético total era proveniente de proteínas.

A escolha do plano alimentar para cada participante da pesquisa foi a partir da fórmula de bolso (ESCOTT-STUMP, 2015). Após o registro dos dados antropométricos no REDCap, campos automáticos realizavam os cálculos de peso ajustado e peso ideal máximo.

A oferta energética ideal foi calculada multiplicando o peso ajustado por 0,021, arredondando o resultado para uma casa decimal e, em seguida, multiplicando por 1000 para converter o valor em quilocalorias (kcal). O valor energético final foi arredondado automaticamente para o múltiplo de 100 mais próximo (por exemplo, 1500 ou 1600 kcal). Esse processo garantiu que a energia ideal de intervenção nutricional se situasse dentro do intervalo entre 20 e 22 kcal por kg do peso ajustado

O plano alimentar era impresso, assim como a lista de substituições respectiva. Em seguida, o participante era orientado sobre o plano alimentar e sobre a importância da adesão para o sucesso na perda de peso. Baseado no recordatório alimentar, foram orientados de forma individualizada sobre os aspectos mais relevantes que necessitavam de ajustes, levando em consideração a quantidade e frequência das refeições, equilíbrio de macro e micronutrientes, inclusão de alimentos saudáveis e hidratação adequada.

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

Na segunda visita ao centro de pesquisa, a adesão ao plano alimentar era avaliada e os aspectos do plano alimentar que obtiveram baixa adesão reorientados.

Os planos alimentares, listas de substituições e cartilha de orientação utilizados neste estudo correspondem às diretrizes nutricionais adotadas pelo Ambulatório de Obesidade e Dislipidemia do HCFMRP-USP, desenvolvidas pela equipe de Nutrologia deste serviço. Desta forma, os participantes de pesquisa receberão intervenção nutricional consistente, baseada em evidências e embasada nas práticas recomendadas por este serviço, garantindo a qualidade e a uniformidade das intervenções realizadas.

### 6.5.13 PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (PA)

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

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

Tabela 6.4: Dimensões do manguito de acordo com a circunferência do membro

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

A PA será aferida aproximadamente no mesmo horário do dia (dentro de 60 minutos), a fim de evitar a influência de variações circadianas na PA, com aproximadamente a mesma frequência cardíaca e pelo mesmo observador, utilizando os mesmos instrumentos ao longo do estudo. A pressão arterial média (PAM) será calculada e utilizada na análise estatística,

uma vez que resume a PAS e a PAD com um único valor (RANGINENI; SHARADA; SAXENA, 2007).

#### **6.5.14 INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA (WHOQOL-BREF)**

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

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

#### **6.5.15 AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA**

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

#### **6.5.16 ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA (ECAP)**

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

A ECAP é um questionário autoaplicável capaz de discriminar indivíduos com obesidade de acordo com a gravidade da CAP. (FREITAS et al., 2001). O tempo necessário para responder ao questionário varia entre 12 e 15 minutos. É formada por uma lista de 16 itens e 62 afirmativas, apresentada como uma escala de Likert. Os indivíduos devem selecionar para cada item, a afirmativa que melhor representa a resposta do indivíduo. Cada afirmativa é correspondida com um valor de 0 a 3 pontos, que varia da menor (“0”) até a maior gravidade (“3”). O resultado do escore é obtido pela soma dos pontos de cada item (FREITAS et al., 2001).

O resultado será avaliado seguindo as recomendações dos autores, e os participantes de pesquisa serão classificados de acordo com o resultado. Os que pontuarem valor  $\leq 17$  serão considerados sem CAP. Pontuação entre 18 e 26 indica CAP moderada, e  $\geq 27$ , CAP grave. Os resultados antes e após a intervenção serão comparados para avaliar impacto da droga vegetal de *Eclipta prostrata* na CAP (FREITAS et al., 2001).

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

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

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

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

Tabela 6.5: Escore DASS-21

### 6.5.18 EXAMES LABORATORIAIS

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

Os exames a serem realizados, e a respectiva técnica de análise, serão: AST (otimizado U.V), ALT (otimizado U.V), gama-glutamyltransferase (GGT) (cinético 37°C), FALC (metabissulfito de sódio), bilirrubinas totais e frações (Malloy-Evelyn modificado), amilase (Jensen e Wydeveld), albumina (colorimétrico), ureia (reação enzimática de Roch-Ramel), creatinina (cinético-colorimétrico), creatinofosfoquinase (CPK) (cinético), ácido úrico (enzimático), sódio e potássio (eletrodo íon seletivo), cálcio (colorimétrico), hemograma (automatizado - impedância, laser e citometria), colesterol total (enzimático), LDL (fórmula de Martin e colaboradores), HDL (enzimático), glicemia de jejum (enzimático), hemoglobina glicosilada (cromatografia líquida de alta performance - HPLC), insulina (quimioluminescência), HOMA-IR (Calculada), TSH, T4 livre

Serão coletados 20 ml de sangue venoso periférico de cada participante em jejum de 8 a 10 horas pela manhã, utilizando seringas e agulhas descartáveis. Após a coleta, o sangue total será centrifugado a 3.000 rpm por 15 minutos a 4°C para separar o plasma e o soro, que serão acondicionados em microtubos de polipropileno e armazenados em temperatura adequada para análise. A massa de eritrócitos obtida será lavada três vezes com 5 ml de



solução salina a 0,9%, centrifugada a 10.000 rpm por 10 minutos a 4°C e o sobrenadante será descartado. Em seguida, a solução salina será removida e a massa de eritrócitos será transferida para microtubos de polipropileno e armazenada até o momento da análise.

## 6.6 DROGA VEGETAL DE *ECLIPTA PROSTRATA*

O cultivo, coleta, preparo, produção, quantificação dos constituintes e controle de qualidade da droga vegetal de *Eclipta prostrata* será realizado pela instituição Casa Espírita Terra de Ismael.

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

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

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

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

### 6.6.1 QUANTIFICAÇÃO DOS CONSTITUINTES DE *ECLIPTA PROSTRATA*

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

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

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

A identificação dos cumestanos presentes nos extratos de *E. prostrata* será realizada por UPLC-MS-MS, utilizando cromatógrafo Waters (Milford, MA, USA) Acquity UPC H-Class equipado com detector de arranjo de diodo e um espectrofotômetro de massa quadrupolo tandem Water Xevo TQ-S. A separação será realizada em coluna C18 (100 x 4,6 mm, tamanho de partícula de 2,7 µm). Será injetada 5 µL de solução do extrato metanólico a 10 mg mL<sup>-1</sup>, previamente filtrada em filtro seringa 0,45 µm. O sistema de solventes utilizado será uma mistura de acetato de amônio 0,1% (solvente A) e acetonitrila (solvente B), utilizando um fluxo de 0,5 mL min<sup>-1</sup> em um gradiente linear de 40% a 90% de B entre 0 e 5 minutos, e de 90% a 40% B entre 5 e 16 min. A fonte de ionização de Z-spray será mantida a 150 °C com voltagem de capilaridade de 3,0 e -2,5 KV nos modos de ionização positiva e negativa, respectivamente. Parâmetros adicionais de operação serão: voltagem cone 30V, fonte offset 60V, dessolvatação com gás nitrogênico a 300 °C com fluxo de gás de 600L h<sup>-1</sup>, e scan de massa entre 150-600 m/z no modo de full-scan.

## 6.7 ANÁLISE DOS DADOS

O plano de gestão de dados foi criado com DMPTool e pode ser acessado através do DMP ID: <https://doi.org/10.48321/D1N34D>. Para sua construção, foi utilizado o template *Digital Curation Centre* (português).

A escolha das ontologias utilizadas na construção dos instrumentos de coleta de dados foi realizada através do *NCBO Ontology Recommender 2.0* (MARTÍNEZ-ROMERO et al., 2017). As recomendações obtidas a partir do resumo do projeto de pesquisa (Tabela 6.6) estão detalhadas abaixo.

	Ontology	Final Score	Coverage Score	Acceptance Score	Detail Score	Specialization Score	Annotations
1	<a href="#">NCIT</a>	63.9	58.6	88.2	82.2	40.7	101
2	<a href="#">SNOMEDCT</a>	47.9	42.6	97.0	51.0	15.0	72
3	<a href="#">OCHV</a>	46.0	58.4	28.7	23.0	40.8	106
4	<a href="#">LOINC</a>	41.0	36.9	92.4	26.6	19.1	67
5	<a href="#">MESH</a>	38.8	23.7	90.8	73.8	7.3	44

Tabela 6.6: Ontologias recomendadas a partir do resumo do projeto de pesquisa

Independentemente do texto inserido para análise: resumo, palavras-chave ou plano de gestão de dados, o NCIT sempre retorna como ontologia mais indicada. Na opção de combinação de 3 ontologias, o NCIT mantém a primeira colocação, com SNOMEDCT e LOINC em seguida.

Desta forma, a ontologia escolhida para indexação na coleta de dados foi a [National Cancer Institute Thesaurus \(NCIT\)](#), versão 23.06d (28/06/2023), lançado sob a licença *Creative commons 4.0*. O banco de dados completo desta versão, em extensão OWL foi obtido a partir do banco de ontologias do [BioPortal](#). O software [Protégé](#), versão [5.6.1](#) (*Stanford Center for Biomedical Informatics Research*) foi utilizado para acesso e pesquisa desta ontologia.

Em adição, nos instrumentos de coleta de dados construídos no REDCap, campos do tipo *text* diretamente conectados à esta ontologia, e disponibilizados por API independente do *BioPortal* foram utilizados.

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

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

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

## 7 RESULTADOS

### 7.1 CARACTERÍSTICAS DE BASE DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA

Um total de 75 participantes foram incluídos neste estudo, dos quais 65 (86,6%) eram do sexo feminino. A idade média foi de 40,6 anos (DP: 10,2). A Tabela 7.1 apresenta as características basais dos participantes. Trinta e sete participantes (49,3%) foram alocados para o grupo placebo, e 38 (50,7%) para o grupo *Eclipta*. Os participantes foram recrutados entre 9 de agosto de 2023 e 26 de julho de 2024. O término da intervenção ocorreu entre 14 de novembro de 2023 e 25 de outubro de 2024, com uma duração média da intervenção de 94,4 dias (IC 95%: 88,8–99,9). Ao comparar as características basais dos participantes segundo os grupos de alocação, houve diferença estatisticamente significativa apenas no nível de renda (Tabela 7.2).

Tabela 7.1. Características de base dos participantes de pesquisa

Características	N	%
Idade (media e IC 95%)	40.6 (38.3–43)	
Sexo		
Feminino	65	86.7
Masculino	10	13.3
Etnia autodeclarada		
Asiático	1	1.3
Branco	58	77.3
Negro	16	21.3
Estado civil		
Amasiado	9	12
Casado	49	65.3
divorciado	6	8
Separado	1	1.3
Solteiro	9	12
Viúvo	1	1.3
Situação de emprego		
Desempregado	8	10.7
Tempo integral	52	69.3
Tempo parcial	15	20
Número de coabitantes (média e IC 95%)	3.5 (3.2–3.7)	
Tempo de estudo em anos (média e IC 95%)	11.1 (10.4–11.7)	

## Nível de renda

Acima de R\$10.000	1	1.3
Até R\$1.000	5	6.7
R\$1.001 - R\$3.000	43	57.3
R\$3.001 - R\$5.000	19	25.3
R\$5.000 - R\$10.000	7	9.3

## Comorbidades

Hipertensão	18	24
Dislipidemia	21	28
Resistência Insulínica ou diabetes melitus	18	24

## Medicamentos

Uso de medicamentos associados a perda de peso	19	25.3
Uso de medicamentos associados a ganho de peso	4	5.3

Legenda: medicamentos associados a perda de peso – Sertralina, Topiramato, Bupropiona, Citalopram, Fluoxetina, Venlafaxina; medicamentos associados a ganho de peso – Amitríptilina, Paroxetina, Ácido Valpróico, Risperidona, Quetiapina.

Tabela 7.2. Comparação das características de base e dos participantes de pesquisa segundo o grupo de alocação.

Características	Grupo Placebo N (%)		Grupo Eclipta N (%)		Valor p
Numero de participantes	37	49	38	51	
Idade (media e IC 95%)	39.9	37.1–42.8	41.3	37.7–45	0.5641
Sexo					0.1908
Feminino	30	81.1	35	92.1	
Masculino	7	18.9	3	7.9	
Etnia autodeclarada					0.4864
Asiático	1	2.7	0	0	
Branco	27	73.0	31	81.6	
Negro	9	24.3	7	18.4	
Estado civil					0.1227
Amasiado	7	18.9	2	5.3	
Casado	22	59.5	27	71.1	
divorciado	1	2.7	5	13.2	
Separado	1	2.7	0	0	
Solteiro	5	13.5	4	10.5	
Viúvo	1	2.7	0	0	
Situação de emprego					0.416
Desempregado	2	5.4	6	15.8	
Tempo integral	27	73	25	65.8	

Tempo parcial	8	21.6	7	18.4	
Número de coabitantes (média e IC 95%)	3.6	3.2–3.9	3.4	3–3.8	0.4623
Tempo de estudo em anos (média e IC 95%)	11.6	10.8–12.4	10.5	9.5–11.5	0.1085
Nível de renda					0.0101*
Acima de R\$10.000	1	2.7	0	0	
Até R\$1.000	0	0	5	13.2	
R\$1.001 - R\$3.000	18	48.6	25	65.8	
R\$3.001 - R\$5.000	14	37.8	5	13.2	
R\$5.000 - R\$10.000	4	10.8	3	7.9	
Comorbidades					
Hipertensão	6	16.2	12	31.6	0.1981
Dislipidemia	15	40.5	6	15.8	0.0332
Resistência Insulínica ou diabetes melitus	9	24.3	9	23.7	1
Medicamentos					
Uso de medicamentos associados a perda de peso	8	21.6	11	28.9	0.6428
Uso de medicamentos associados a ganho de peso	1	2.7	3	7.9	0.6148

Legenda. A comparação entre os grupos foi realizada utilizando o Teste t de Student para variáveis contínuas e os testes qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas, de acordo com o atendimento aos pressupostos estatísticos. O asterisco (\*) indica resultados com valores de  $p < 0,05$ .

### 7.1.1 EXAMES LABORATORIAIS

A Tabela 7.3 apresenta a média e o intervalo de confiança de 95% dos exames laboratoriais basais dos participantes. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de alocação nos resultados dos exames laboratoriais analisados.

Tabela 7.3 - Comparação dos exames laboratoriais basais dos participantes de pesquisa, apresentados para todos os participantes e estratificados por grupos de alocação.

Exame laboratorial	Global (N=75)	Grupo placebo (N=37)	Grupo <i>Eclipta</i> (N=38)	Teste T (valor p)
PCR (mg/L)	7.4 (5.4–9.4)	6.5 (4.4–8.7)	8.3 (5–11.6)	-0.87 (0.385)
AST (U/L)	24 (22.8–25.9)	25 (22.3–27.3)	24 (22.1–25.7)	0.6 (0.549)
ALT (U/L)	28 (25.3–31.7)	31 (25.5–36.2)	26 (22.9–29.6)	1.43 (0.158)
GGT (U/L)	38 (27.7–48)	40 (21–58.7)	36 (27.5–44.3)	0.37 (0.71)
Fosfatase alcalina (U/L)	70 (65.6–74.6)	68 (63.3–72.2)	72 (64.7–80.2)	-1.03 (0.307)

Bilirrubina total (mg/dL)	0.6 (0.6–0.7)	0.6 (0.5–0.7)	0.7 (0.6–0.7)	-0.91 (0.367)
Bilirrubina direta (mg/dL)	0.2 (0.2–0.2)	0.2 (0.1–0.2)	0.2 (0.2–0.2)	-1.05 (0.296)
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0.4 (0.4–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.5 (0.4–0.5)	-0.82 (0.412)
Amilase (U/L)	55 (51–59)	56 (50.1–62.3)	54 (49.4–58.5)	0.58 (0.564)
Proteínas totais (g/dL)	7.2 (7.1–7.3)	7.2 (7–7.4)	7.2 (7–7.4)	-0.09 (0.925)
Albumina (g/dL)	4.5 (4.4–4.5)	4.5 (4.4–4.6)	4.4 (4.3–4.5)	1.13 (0.264)
Ureia (mg/dL)	28 (26.3–30.1)	27 (24.3–29.3)	30 (26.8–32.4)	-1.47 (0.145)
Creatinina (mg/dL)	0.8 (0.8–0.9)	0.8 (0.8–0.9)	0.8 (0.8–0.8)	1.12 (0.266)
CPK (U/L)	146 (114.8–177.8)	167 (112.4–222.1)	126 (94.8–157)	1.29 (0.203)
Ác. úrico (mg/dL)	5.6 (5.2–5.9)	5.8 (5.3–6.3)	5.4 (5–5.7)	1.26 (0.21)
Sódio (mEq/L)	142 (141.2–142.2)	142 (141.1–142.5)	142 (140.9–142.3)	0.43 (0.671)
Potássio (mEq/L)	4.5 (4.4–4.5)	4.5 (4.4–4.6)	4.4 (4.3–4.5)	0.93 (0.353)
Cálcio iônico (mmol/L)	1.1 (1.1–1.1)	1.1 (1.1–1.1)	1.1 (1.1–1.1)	1.48 (0.144)
Colesterol total (mg/dL)	191 (183.6–198.1)	191 (180.2–202.2)	190 (180.8–200.2)	0.1 (0.924)
LDL (mg/dL)	114 (106.7–120.5)	116 (104.9–126.1)	112 (102.8–120.7)	0.53 (0.595)
Hemoglobina Glicosilada (%)	5.5 (5.3–5.6)	5.5 (5.3–5.8)	5.4 (5.1–5.7)	0.63 (0.529)
TAG (mg/dL)	128 (114–141.4)	129 (108.9–148.6)	127 (107.6–145.8)	0.14 (0.885)
HDL (mg/dL)	54 (50.8–57.1)	52 (48–56.2)	56 (51–60.5)	-1.15 (0.252)
Glicemia de jejum (mg/dL)	86 (80.9–91.6)	86 (79.2–93)	86 (78.1–94.8)	-0.06 (0.951)
Insulina (uIU/mL)	15 (11.1–19.6)	17 (8.8–25.5)	14 (11.8–15.3)	0.81 (0.42)
HOMA-IR	3.2 (2.4–3.9)	3.5 (2–5)	2.8 (2.4–3.2)	0.86 (0.396)
QUICK index	0.3 (0.3–0.3)	0.3 (0.3–0.3)	0.3 (0.3–0.3)	-0.17 (0.865)
Hemoglobina (g/dL)	14 (13.8–14.4)	14 (13.7–14.5)	14 (13.6–14.4)	0.28 (0.783)
Hematócrito (%)	42 (41.4–43.2)	42 (41.2–43.8)	42 (41–43.4)	0.37 (0.715)
Leucócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	7.6 (7.2–8.1)	7.4 (6.8–7.9)	7.9 (7.3–8.5)	-1.38 (0.172)
Plaquetas ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	329 (308–349)	326 (298–354)	331 (300–362)	-0.23 (0.821)
TSH ( $\mu\text{IU/mL}$ )	2.5 (2–3)	2.2 (1.9–2.6)	2.8 (1.8–3.7)	-1 (0.321)
T4 livre ( $\mu\text{g/dL}$ )	1.2 (1–1.3)	1.1 (1–1.1)	1.2 (1–1.5)	-1.29 (0.205)

Legenda: PCR – Proteína C reativa (mg/L); AST – Aspartato aminotransferase (U/L); ALT – Alanina aminotransferase (U/L); GGT – Gama-glutamil transferase (U/L); CPK – Creatina fosfoquinase (U/L); TAG – Triglicerídeos (mg/dL); LDL – Lipoproteína de baixa densidade (mg/dL); HDL – Lipoproteína de alta densidade (mg/dL); TSH – Hormônio estimulador da tireoide ( $\mu\text{IU/mL}$ ); T4 livre – Fração livre do hormônio tireoidiano ( $\mu\text{g/dL}$ ); HOMA-IR – Índice de resistência à insulina; QUICK index – Índice de sensibilidade à insulina. A última coluna corresponde a comparação entre o grupo placebo e grupo *Eclipta*, realizada através do teste T de Student.



### 7.1.2 VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E COMPOSIÇÃO CORPORAL

A análise das variáveis antropométricas e de composição corporal basais dos participantes de pesquisa foi realizada segundo o sexo. À exceção do nível de atividade física e IMC, todas as variáveis avaliadas diferiram entre os sexos (Tabela 7.4).

Tabela 7.4. Composição corporal e análise de impedância bioelétrica corporal basal dos participantes de pesquisa, segundo o sexo.

Parâmetro	Sexo Feminino (N=65) Média (IC 95%)	Sexo Masculino (N=10) Média (IC 95%)	Valor p
Altura (m)	1.6 (1.6–1.7)	1.8 (1.7–1.8)	< 0.001*
Peso (kg)	90.2 (87.6–92.9)	102 (96.6–107.4)	0.001*
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	34.1 (32.1–36.1)	32.5 (31.4–33.6)	0.177
Circunferência Abdominal (m)	1 (1–1)	1.1 (1–1.1)	0.007*
Nível de Atividade Física (PAL)	1.4 (1.3–1.4)	1.4 (1.3–1.5)	0.643
Ângulo de Fase (°)	6.4 (6.1–6.6)	7 (6.8–7.3)	< 0.001*
Resistência (Ω)	548.1 (534.5–561.7)	446.1 (410.3–481.9)	< 0.001*
Reatância (Ω)	60.8 (58.5–63)	55.1 (50.7–59.5)	0.04*
Massa gorda Absoluta (kg)	42.4 (39.9–44.9)	34.3 (31.1–37.5)	< 0.001*
Índice de Massa gorda (kg/m <sup>2</sup> )	16.3 (14.5–18.1)	11 (10–11.9)	< 0.001*
Massa gorda Relativa (%)	46.8 (44.7–48.9)	33.7 (30.8–36.6)	< 0.001*
Tecido Adiposo Visceral (kg)	2.2 (2–2.4)	4.5 (3.8–5.2)	< 0.001*
Massa Livre de Gordura Absoluta (kg)	47.8 (45.7–50)	67.7 (62.8–72.5)	< 0.001*
Índice de Massa Livre de Gordura (kg/m <sup>2</sup> )	17.8 (17.1–18.5)	21.6 (20.3–22.8)	< 0.001*
Massa Livre de Gordura Relativa (%)	53.2 (51.1–55.3)	66.3 (63.4–69.2)	< 0.001*
MME Corporal Total (kg)	23.1 (21.8–24.4)	34.2 (31.9–36.4)	< 0.001*
MME do Tronco (kg)	10.3 (9.7–11)	15.6 (14.3–16.8)	< 0.001*
MME do Braço Direito (kg)	1.3 (1.2–1.4)	2.1 (1.9–2.3)	< 0.001*
MME do Braço Esquerdo (kg)	1.3 (1.2–1.4)	2.1 (1.9–2.3)	< 0.001*
MME da Perna Direita (kg)	5 (4.7–5.2)	7.1 (6.7–7.6)	< 0.001*
MME da Perna Esquerda (kg)	5.2 (4.8–5.5)	7.3 (6.9–7.7)	< 0.001*
Água Corporal Total (L)	35.9 (34.3–37.5)	49.8 (46.2–53.4)	< 0.001*
Água Extracelular (L)	15.9 (15.2–16.6)	20.6 (19–22.2)	< 0.001*

Legenda. MME: massa muscular esquelética. A comparação entre os grupos foi realizada por meio do Teste T de Student.

A comparação da composição corporal basal dos participantes de pesquisa conforme o grupo de alocação também foi realizada por sexo, conforme descrito a seguir.

### 7.1.2.1 Sexo masculino

Dos dez participantes de pesquisa do sexo masculino incluídos no estudo, sete foram alocados no grupo placebo. Conforme previamente observado na Tabela 7.2, não houve associação entre o sexo dos participantes e o grupo de alocação (FET  $p = 0.19$ ). No entanto, diversas variáveis de composição corporal nos participantes de sexo masculino divergiram entre os grupos de alocação. Dentre elas, nota-se que a média do peso e IMC do grupo placebo são menores, e o ângulo de fase é maior. A Tabela 7.5 mostra a comparação da composição corporal basal dos participantes de pesquisa do sexo masculino segundo os grupos de alocação.

Tabela 7.5. Comparação da análise de impedância bioelétrica corporal basal dos participantes de pesquisa do sexo masculino, conforme o grupo de alocação.

	Grupo placebo média (IC 95%)	Grupo Eclipta	Teste T	Valor p
Número de participantes	7	3		
Ângulo de Fase	7.2 (6.9–7.4)	6.8 (6.6–6.9)	2.54	0.035*
Média de Resistência	461.3 (415.5–507.1)	410.6 (376.6–444.7)	1.74	0.122
Média de Reatância	57.8 (53–62.6)	48.8 (44.7–52.8)	2.82	0.026*
Peso	99 (92.6–105.3)	109.1 (105.6–112.6)	-2.72	0.026*
Altura	1.8 (1.7–1.8)	1.8 (1.8–1.8)	-1.21	0.267
Cintura	1.1 (1–1.1)	1.1 (1–1.2)	-0.38	0.726
Nível de Atividade Física	1.4 (1.2–1.5)	1.4 (1.2–1.6)	-0.21	0.843
Índice de Massa Corporal	31.8 (30.7–33)	34.1 (33.1–35.1)	-2.85	0.026*
Gasto Energético Total	11.7 (10.3–13.1)	12.5 (10.3–14.6)	-0.6	0.583
Gasto Energético em Repouso	8.5 (8.2–8.8)	8.9 (8.7–9.1)	-2.33	0.048*
Energia Armazenada	1656.1 (1496.2–1816)	1714.7 (1498.3–1931.1)	-0.43	0.69
Massa de Gordura Absoluta	34.2 (30.1–38.3)	34.5 (28.7–40.4)	-0.09	0.934

Índice de Massa de Gordura	11 (9.7–12.3)	10.8 (9.1–12.5)	0.21	0.846
Massa de Gordura Relativa	34.6 (30.9–38.3)	31.6 (27.1–36.1)	1.01	0.362
Massa Livre de Gordura Absoluta	64.7 (59.2–70.3)	74.5 (70.8–78.2)	-2.89	0.021*
Índice de Massa Livre de Gordura	20.8 (19.5–22.1)	23.3 (21.9–24.7)	-2.55	0.045*
Massa Livre de Gordura Relativa	65.4 (61.7–69.1)	68.4 (63.9–72.9)	-1.01	0.362
MME corporal total	32.9 (30.3–35.6)	37.1 (35.5–38.6)	-2.66	0.029*
MME do Tronco	15.1 (13.5–16.7)	16.7 (16–17.3)	-1.77	0.118
MME do Braço Direito	2 (1.8–2.3)	2.3 (2.2–2.4)	-2.07	0.076
MME do Braço Esquerdo	2 (1.8–2.2)	2.3 (2.2–2.4)	-2.6	0.032*
MME da Perna Direita	6.8 (6.5–7.2)	7.8 (7.2–8.5)	-2.64	0.073
MME da Perna Esquerda	7 (6.6–7.4)	7.9 (7.4–8.4)	-2.96	0.036*
Tecido Adiposo Visceral	4.6 (3.8–5.5)	4.2 (2.7–5.8)	0.41	0.71
Água Corporal Total	47.6 (43.5–51.7)	54.8 (51.9–57.7)	-2.79	0.025*
Água Extracelular	19.6 (17.9–21.3)	23.1 (21.7–24.4)	-3.13	0.016*

Legenda. MME: massa muscular esquelética. A comparação entre os grupos foi realizada por meio do Teste T de Student. O asterisco denota comparações nas quais o valor p é menor que 0.05.

### 7.1.2.2 Sexo feminino

Nas participantes do sexo feminino, não houve diferença entre os grupos de alocação quanto ao peso, o IMC e o ângulo de fase. Foram encontradas diferenças estatísticas com relação ao compartimento de água, sem significância clínica. No entanto, uma diferença com potencial significância clínica diz respeito ao índice de massa livre de gordura, que foi maior nas participantes do grupo placebo.

Tabela 7.6. Comparação da análise de impedância bioelétrica corporal basal dos participantes de pesquisa do sexo feminino, conforme o grupo de alocação.

	Grupo placebo média (IC 95%)	Grupo Eclipta média (IC 95%)	Teste T	Valor p
Ângulo de Fase	6.5 (6.1–6.8)	6.3 (5.9–6.6)	0.93	0.354
Média de Resistência	538.2 (519.3–557)	556.6 (537.3–575.9)	-1.34	0.185
Média de Reatância	60.8 (57.8–63.8)	60.8 (57.5–64.1)	0.02	0.988
Peso	92 (87.5–96.4)	88.7 (85.7–91.7)	1.18	0.243
Altura	1.6 (1.6–1.7)	1.6 (1.6–1.7)	0.35	0.727
Cintura	1 (1–1)	1 (0.9–1)	1.5	0.139
Nível de Atividade Física	1.3 (1.3–1.4)	1.4 (1.3–1.4)	-0.46	0.645
Índice de Massa Corporal	35.2 (31–39.4)	33.1 (32.4–33.9)	0.95	0.349

Gasto Energético Total	9.1 (8.7–9.4)	9.2 (8.8–9.6)	-0.46	0.644
Gasto Energético em Repouso	6.8 (6.6–7)	6.8 (6.6–6.9)	0.01	0.99
Energia Armazenada	1879.9 (1720.9–2039)	1915.8 (1803.4–2028.3)	-0.36	0.719
Massa de Gordura Absoluta	41.6 (37.6–45.6)	43.1 (40–46.1)	-0.57	0.571
Índice de Massa de Gordura	16.5 (12.7–20.2)	16.1 (14.9–17.3)	0.17	0.869
Massa de Gordura Relativa	44.7 (42.6–46.8)	48.6 (45.2–52.1)	-1.91	0.062
Massa Livre de Gordura Absoluta	50.4 (48.1–52.7)	45.6 (42.4–48.9)	2.31	0.025*
Índice de Massa Livre de Gordura	18.7 (18–19.5)	17 (15.9–18.2)	2.47	0.016*
Massa Livre de Gordura Relativa	55.3 (53.2–57.4)	51.4 (47.9–54.8)	1.91	0.062
MME corporal total	24.4 (23–25.8)	21.9 (19.9–24)	1.96	0.054
MME do Tronco	11.1 (10.3–11.8)	9.7 (8.6–10.8)	2.06	0.044*
MME do Braço Direito	1.4 (1.2–1.5)	1.3 (1.2–1.3)	1.41	0.165
MME do Braço Esquerdo	1.3 (1.2–1.5)	1.3 (1.1–1.4)	1.04	0.3
MME da Perna Direita	5.2 (4.9–5.4)	4.8 (4.3–5.2)	1.6	0.117
MME da Perna Esquerda	5.4 (5.1–5.7)	4.9 (4.4–5.4)	1.66	0.102
Tecido Adiposo Visceral	2.2 (1.9–2.5)	2.3 (2–2.5)	-0.27	0.785
Água Corporal Total	37.8 (36.2–39.4)	34.2 (31.6–36.8)	2.32	0.024*
Água Extracelular	16.6 (16.1–17.2)	15.3 (14.2–16.3)	2.22	0.031*

Legenda. MME: massa muscular esquelética. A comparação entre os grupos foi realizada por meio do Teste T de Student. O asterisco denota comparações nas quais o valor p é menor que 0.05.

### 1.1.1 Questionários

Não houve diferença entre os grupos de alocação com relação aos resultados de base associados a qualidade de vida e sintomas de depressão, ansiedade, estresse e compulsão alimentar (Tabela 7.7).

Tabela 7.7. Resultados dos questionários de avaliação da qualidade de vida (WHOQOL-BREF), depressão, ansiedade e estresse (DASS-21) e compulsão alimentar (ECAP), apresentados para todos os participantes e estratificados por grupos de alocação.

	Global média (IC 95%)	Grupo placebo média (IC 95%)	Grupo Eclipta média (IC 95%)	Teste T (valor p)
Qualidade de vida	58.3 (53.5–63.2)	58.1 (50.7–65.5)	58.6 (52.1–65)	-0.09 (0.929)
Depressão	12.5 (10.1–14.8)	12.1 (8.5–15.7)	12.8 (9.8–15.9)	-0.3 (0.761)
Ansiedade	9 (7–11.1)	10 (6.6–13.4)	8.1 (5.7–10.4)	0.92 (0.358)
Estresse	14.7 (12.2–17.2)	13.8 (10.1–17.4)	15.6 (12.2–19.1)	-0.72 (0.473)
Compulsão alimentar	16.3 (14.4–18.2)	17.7 (14.9–20.5)	14.9 (12.4–17.3)	1.48 (0.142)

Legenda: Qualidade de vida global – WHOQOL-BREF; Depressão, Ansiedade e Estresse – DASS; Compulsão alimentar – ECAP. A comparação entre os grupos foi realizada por meio do Teste T de Student.

No entanto, há exceção do escore de ansiedade, houve diferença entre os sexos na avaliação de base (Tabela 7.8). Notadamente, os participantes do sexo feminino apresentaram percepção de qualidade de vida inferior aos homens, ao mesmo tempo que pontuaram maior gravidade nos sintomas de depressão, estresse e compulsão alimentar.

Tabela 7.8. Resultados dos questionários de avaliação da qualidade de vida (WHOQOL-BREF), depressão, ansiedade e estresse (DASS-21) e compulsão alimentar (ECAP), estratificados por sexo.

Variável	Sexo feminino média (IC 95%)	Sexo masculino média (IC 95%)	Teste T	valor p
Qualidade de vida	56.2 (51–61.3)	72.5 (61.1–83.9)	-2.55	0.024*
Depressão	13.4 (10.8–15.9)	6.8 (3.3–10.3)	2.94	0.008*
Ansiedade	9.5 (7.2–11.8)	5.8 (2–9.6)	1.65	0.118
Estresse	15.8 (13.1–18.5)	7.6 (3.5–11.7)	3.26	0.004*
Compulsão alimentar	17.1 (15.1–19.2)	10.6 (6.8–14.4)	3	0.009*

Os resultados de uma análise de variância indicam que não há interação entre sexo e grupo de alocação com relação aos resultados dos escores para todas as variáveis, indicando que o efeito do sexo nos desfechos avaliados não varia entre os grupos de alocação.

## 1.2 Participantes que não completaram a intervenção.

Dos participantes incluídos, 23 (30.6%) não completaram os três meses de intervenção. A taxa de abandono foi maior nos homens, com 4 abandonos (40% dos homens incluídos), sendo 2 de cada grupo. No sexo feminino, a taxa de abandono foi de 29.2%, sendo oito do grupo placebo e 11 do grupo intervenção.

Grupo de alocação		
Placebo	37	49.3
Intervenção	38	50.7
Completo a intervenção		
Não	23	30.7
Sim	52	69.3
Motivo da não conclusão		
Não está se beneficiando clinicamente	1	1.3
Participante atendeu a critério de exclusão	1	1.3

Perda de seguimento	3	4
Problema logístico com o estudo clínico	2	2.7
Retirada pelo participante	16	21.3

	Grupo Placebo		Grupo Intervenção				
	N=10	%	N=13	%			
Numero de participantes (media e IC 95%)	37	49	38	51			
Completo a intervenção					0.18	0.6715	$\chi^2$
Não	10	27	13	34.2			
Sim	27	73	25	65.8			
Tempo da intervenção em dias (media e IC 95%)	97.6	89.1–106.2	91.2	84–98.4	1.13	0.263	Tt

## 7.2 PARTICIPANTES QUE NÃO COMPLETARAM A INTERVENÇÃO

	Grupo Placebo		Grupo Intervenção			
	N=10	%	N=13	%	0.1125	FET
Motivo da não conclusão						
Não está se beneficiando clinicamente	1	4.3	0	0		
Participante atendeu a critério de exclusão	0	0	1	4.3		
Perda de seguimento	0	0	3	13		
Problema logístico com o estudo clínico	0	0	2	8.7		
Retirada pelo participante	9	39.1	7	30.4		

## 7.3 EVENTOS ADVERSOS

Ao longo do estudo, foram realizadas 184 avaliações clínicas. Em 134 delas (72,8%), não houve registro de ocorrências inesperadas, enquanto 50 avaliações (27,1%) resultaram no registro de um evento adverso. Os 50 registros englobaram 36 (48%) participantes de pesquisa, para os quais foram registrados entre 1 e 3 eventos ao longo do período da intervenção.

A Tabela 7.9 resume as principais características dos eventos registrados. Para as variáveis gravidade e atribuição de causalidade, os dois eventos adversos de cunho não clínico foram associados a questões logísticas associadas com o comparecimento do participante no centro de pesquisa e que resultaram em atraso na intervenção.

Tabela 7.9. Eventos adversos.

Variável	N	%
Visita		
1ª visita	8	16
2ª visita	19	38
3ª visita	23	46
Gravidade		
Leve	32	64
Moderado	14	28
Grave	2	4
Não clínico	2	4
Classificação		
Gastrointestinal	18	36
Infecção	6	12
Musculoesquelético/Tecido Conjuntivo	4	8
Neurologia	4	8
Outros	4	8
Psiquiátrico	4	8
Endócrino	3	6
Alergia/Imunologia	2	4
Dor	1	2
Linfáticos	1	2
Pulmonar/Trato Respiratório Superior	1	2
Renal/Geniturinário	1	2
Vascular	1	2
Atribuição de causalidade		
Definitivo	1	2
Improvável	15	30
Não Relacionado	19	38
Possível	12	24
Provável	1	2
Não clínico	2	4
Ação Realizada		
Seguimento clínico	46	92

Terapia Interrompida	2	4
NA	2	4

A maior parte dos eventos adversos (46%) foi registrada na terceira avaliação clínica, aos 90 dias. O teste exato de Fisher foi realizado para avaliar a associação entre o momento da avaliação clínica (1ª, 2ª e 3ª visitas) e a gravidade dos eventos adversos (leve, moderado e grave). O resultado do teste indicou um valor de p igual a 1, sugerindo que não há evidência estatística de associação entre essas variáveis (Tabela 7.10). Para controlar pelo grupo de alocação, o teste de Mantel-Haenszel foi realizado, indicando um valor de p igual a 0,956, reforçando a ausência de associação entre essas variáveis, mesmo após o ajuste pelo grupo de alocação. Em outras palavras, o uso prolongado da *Eclipta prostrata* não está associado a um risco maior de eventos adversos graves com base nos dados observados.

Tabela 7.10. Distribuição da classificação de gravidade dos eventos adversos ao longo das visitas no período de intervenção

Visita	Classificação de gravidade (N)			Total
	Leve	Moderado	Grave	
1ª visita	5	2	0	7
2ª visita	12	5	1	18
3ª visita	15	7	1	23
Total	32	14	2	48

Com relação a gravidade dos eventos, a maior parte (64%) foi leve. A Tabela 7.11 traz a distribuição da gravidade dos eventos de acordo com o sistema acometido. Os sintomas gastrointestinais foram os mais prevalentes (36%), independente da gravidade. Em adição, 88% dos eventos gastrointestinais foram classificados como leves.

Eventos adversos de cunho infeccioso foram os de segunda maior prevalência (12%). Dos seis eventos infecciosos registrados, dois foram leves, dois moderados e dois graves. No entanto, a atribuição de causalidade para cinco destes eventos foi de não relacionado com a intervenção, e o que teve associação improvável com a intervenção foi classificado como gravidade leve (Tabela 7.12).



Tabela 7.11. Distribuição da gravidade dos eventos de acordo com o sistema acometido durante o período de intervenção.

Sistema acometido	Classificação de gravidade (N)			Total (N=48)
	Leve	Moderado	Grave	
Gastrointestinal	16	2		18
Infecção	2	2	2	6
Neurologia	4			4
Musculoesquelético/Tecido Conjuntivo		4		4
Psiquiátrico		4		4
Endócrino	3			3
Alergia/Imunologia	2			2
Outros	1	1		2
Linfáticos	1			1
Pulmonar/Trato Respiratório Superior	1			1
Renal/Geniturinário	1			1
Vascular	1			1
Dor		1		1

Tabela 7.12. Distribuição da atribuição de causalidade dos eventos de acordo com o sistema acometido durante o período de intervenção.

Sistema acometido	Atribuição de causalidade (N)					Total
	Não Relacionado	Improvável	Possível	Provável	Definitivo	
Gastrointestinal	3	8	5	1	1	18
Infecção	5	1				6
Musculoesquelético Tecido Conjuntivo	4					4
Neurologia	1	1	2			4
Psiquiátrico	3		1			4
Endócrino		1	2			3
Alergia/Imunologia	1	1				2
Outros			2			2
Dor		1				1
Linfáticos		1				1
Pulmonar Trato Respiratório Superior	1					1

Renal/Geniturinário	1					1
Vascular		1				1
Total	19	15	12	1	1	

---

Ao longo do estudo, foram realizadas 184 avaliações clínicas. Em 134 delas (72,8%), não houve registro de ocorrências inesperadas, enquanto em 50 avaliações (27,1%) foi registrada pelo menos uma ocorrência inesperada.settin

## 8 DISCUSSÃO

Este estudo incluiu 75 participantes, predominantemente do sexo feminino, com idade média de 40 anos, alocados de forma equilibrada entre os grupos placebo e *Eclipta*. Os participantes foram recrutados ao longo de quase um ano, e a intervenção planejada para durar 90 dias teve uma duração média de 94,4 dias, refletindo um planejamento adequado na condução do estudo. As características demográficas basais dos participantes demonstraram homogeneidade entre os grupos na maioria das variáveis analisadas, com exceção do nível de renda, que apresentou diferença estatisticamente significativa. Em adição, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de alocação nos resultados dos exames laboratoriais analisados. Esse equilíbrio nas características dos participantes confere robustez às comparações entre os grupos.

No contexto do presente estudo, a diferença estatística observada no nível de renda entre os grupos deve ser analisada criticamente, considerando que perguntas baseadas em faixas quantitativas podem não capturar nuances importantes da realidade financeira dos participantes (SILVEIRA, 2016). Perguntas como "Sua renda é suficiente para atender suas necessidades?" oferecem uma abordagem mais relevante, pois avaliam a percepção subjetiva, além de evitar vieses relacionados a custos regionais ou estruturas familiares. Portanto, embora a diferença observada entre os grupos seja estatisticamente significativa, sua relevância prática pode ser limitada pela forma como o dado foi coletado.

### 8.1 ANÁLISE DE IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA CORPORAL

Os resultados demonstraram diferenças significativas nas variáveis antropométricas e de composição corporal entre os sexos, à exceção do índice de massa corporal (IMC) e do nível de atividade física (PAL). Estes achados destacam a importância de considerar o sexo como um fator determinante na análise de parâmetros relacionados à composição corporal.

Os homens apresentaram maior altura, peso, massa magra, e maior volume de água corporal e extracelular, características compatíveis com uma maior massa muscular. Por outro lado, as mulheres apresentaram maiores valores de massa gorda, índice de massa gorda e resistência elétrica, refletindo uma maior proporção de tecido adiposo em relação aos homens. Estes dados corroboram estudos prévios que demonstram diferenças sexuais na

composição corporal, atribuídas a fatores hormonais e genéticos que influenciam a massa muscular esquelética (MME) e a distribuição hídrica (WELLS, 2007).

O ângulo de fase (AF), utilizado como indicador indireto da integridade das membranas celulares, foi significativamente maior nos homens, corroborando achados prévios (BOSY-WESTPHAL et al., 2006). Este resultado pode refletir uma maior qualidade da massa magra masculina, um fator relacionado à melhor condutividade elétrica e menor resistência celular. Tais diferenças no AF entre os sexos reforçam a necessidade de considerar valores de referência específicos para o sexo em avaliações clínicas e ajustes adequados nos modelos estatísticos.

A maior circunferência abdominal e tecido adiposo visceral nos homens sugere um padrão de distribuição de gordura centrípeta. Este padrão está associado a maior risco cardiovascular e metabólico, mesmo com a menor adiposidade quando comparado com o sexo feminino (CAMARGO et al., 2021; RIBEIRO FILHO et al., 2006).

Em adição, a ausência de diferença significativa no IMC entre os sexos, a despeito das disparidades nas variáveis de composição corporal, reforça as limitações do IMC como um marcador isolado da adiposidade e composição corporal.

Em revisão da literatura, o tempo de jejum recomendado para a realização da análise de impedância bioelétrica é muito variável, com trabalhos adotando períodos que variam entre 2 horas (CAMPA et al., 2022) e 12 horas (DI VINCENZO et al., 2023; PRIMO et al., 2022; RIBEIRO et al., 2023). Em contraponto, alguns estudos sequer mencionam o tempo de jejum (LANGER et al., 2019; YAMADA et al., 2022). O objetivo deste estudo foi comparar a variação média do ângulo de fase entre os grupos antes e após a intervenção. De forma a atender satisfatoriamente aos objetivos, o mais relevante é que os exames comparados tenham sido realizados de forma padronizada. Desta forma, protocolos que demandem tempos mais prolongados de jejum não se fazem necessários dentro deste escopo.

Devido as limitações logísticas associadas a condução deste trabalho, que impunha a necessidade de realizar a análise de impedância no período da tarde, reconhecemos a limitação de que a média dos valores brutos do ângulo de fase pode não representar a verdadeira média populacional.

## 8.2 ANÁLISE CRÍTICA DE RISCOS E BENEFÍCIOS

### 8.2.1 RISCOS E DESCONFORTOS POSSÍVEIS E SUAS RESPECTIVAS MEDIDAS DE CAUTELA

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

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

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

**Ineficácia:** Existe a possibilidade de que tanto o fitoterápico quanto o placebo não demonstrem os efeitos benéficos esperados. Isso implica que a intervenção pode não apresentar eficácia para todos os participantes. No entanto, com base nas evidências científicas disponíveis atualmente e previamente citadas, é esperado que os resultados deste

estudo indiquem que a *Eclipta prostrata* possa ser benéfica para indivíduos com obesidade. Além disso, mesmo que o fitoterápico e/ou placebo não demonstrem os efeitos esperados, essas intervenções serão administradas em adição ao tratamento padrão de dieta para perda de peso. Portanto, independentemente do grupo ao qual o participante for designado, ele não ficará sem tratamento.

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

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

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

Após a conclusão do protocolo experimental por 50% dos participantes de pesquisa, será realizada uma análise estatística interina com base no progresso do estudo e nos resultados preliminares. Se essa análise revelar uma evidente superioridade da *Eclipta prostrata*, o projeto poderá ser encerrado antecipadamente e a intervenção disponibilizada gratuitamente a todos os participantes. Por outro lado, caso a pesquisa seja concluída com a

participação de todos os indivíduos e os resultados confirmem os benefícios da *Eclipta prostrata*, será garantido a todos os participantes o acesso ao tratamento de forma gratuita e pelo tempo que for necessário.

**Cegamento e duplo padrão:** Com relação ao risco de acesso aos dados de alocação dos participantes, garantimos que o processo de randomização não será realizado por nenhum pesquisador diretamente envolvido na interação, coleta ou análise de dados dos participantes. A lista de alocação só será disponibilizada à equipe de pesquisa após o término do período de intervenção e coleta de dados. Como consequência do cegamento, o risco de duplo padrão é minimizado. Será garantido que todos os participantes de pesquisa serão submetidos aos mesmos procedimentos, critérios, padrões e avaliações, garantindo sua segurança, seus direitos, e a imparcialidade e confiabilidade dos resultados.

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

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

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

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

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

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

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

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

Durante o processo de esclarecimento, será garantido que os participantes de pesquisa potenciais tenham uma compreensão realista do estudo, a fim de evitar ou reduzir



a ocorrência de estresse e ansiedade. Para garantir que o participante esteja plenamente ciente do que esperar durante o estudo, o TCLE apresentará todas as informações relevantes de forma clara, precisa e compreensível. Será recomendado que o participante dedique o tempo que for necessário para revisar minuciosamente o TCLE e esclarecer todas as dúvidas antes de tomar a decisão informada de participar.

Em adição, durante o recrutamento, esclarecimento, obtenção do consentimento e ao longo de todo o estudo, o participante terá um canal aberto de comunicação com a equipe de pesquisa, permitindo que sejam compartilhadas quaisquer questões, preocupações ou experiências de estresse ou ansiedade relacionadas à sua participação. A equipe de pesquisa estará prontamente disponível para fornecer suporte e orientação, oferecendo um ambiente de confiança e apoio durante todo o processo. Os pesquisadores estarão sempre comprometidos em priorizar a saúde mental e o conforto dos participantes, assegurando que todas as precauções necessárias sejam tomadas para minimizar os riscos psicológicos durante o estudo.

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

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

**Desconforto nas interações:** no que diz respeito à possibilidade de o participante experimentar desconforto durante as interações com a equipe de pesquisa, asseguraremos que o ambiente será acolhedor, amigável e receptivo, visando proporcionar conforto durante tais interações. Será disponibilizado um espaço adequado e confortável para as consultas, onde será estabelecido um clima de confiança e respeito. Adicionalmente, antes de cada

procedimento da pesquisa, será fornecida uma explicação clara sobre os objetivos e a forma como serão realizados. Serão tomadas todas as medidas possíveis para respeitar a privacidade e confidencialidade do participante.

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

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

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

riscos e desconfortos com a equipe de pesquisa, recebendo todas as informações necessárias para uma tomada de decisão informada.

### **8.3 BENEFÍCIOS POSSÍVEIS:**

#### Benefícios diretos

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

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

Durante o estudo, os participantes de pesquisa receberão acompanhamento médico rigoroso e regular. Isso inclui exames de rastreio e avaliações clínicas. Esta atenção médica mais intensiva possibilita a identificação de potenciais alterações no estado de saúde dos participantes, permitindo um tratamento precoce, se necessário.

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

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

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

Benefícios indiretos:

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

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

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

## 9 RESULTADOS ESPERADOS

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

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

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

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



## 10 CONTRIBUIÇÃO DOS MEMBROS DA EQUIPE DA PESQUISA

- DOCENTES ORIENTADORES

Professor Dr. Fabio Carmona;

Professora Dra. Vivian Marques Miguel Suen

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

- PESQUISADOR PRINCIPAL: Gustavo Santos Paiva Laender Moura

Autoria do projeto de pesquisa, exceto pelo subitem “Avaliação da ingestão alimentar”

Autoria do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

- PESQUISADORA COLABORADORA: Mariana de Mello Ruy

Autoria do subitem “Avaliação da ingestão alimentar”

Contribuição de autoria do subitem: “*Intervenção Nutricional*”

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

- INSTITUIÇÕES PATROCINADORAS

Farmácia da Natureza, Casa Espírita Terra de Ismael

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

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

Secretaria de Saúde da Cidade de Jardinópolis (SP)

Secretária Municipal de Saúde: Ivanice Maria Cestari Dandaro

- CENTRO DE PESQUISA

**Casa Espírita Terra de Ismael**, Rodovia Vicinal José Riul, km 2 Jurucê, Jardinópolis –

SP

CEP 14680-000, telephone: **(16) 99636-3255**





## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

AKAMATSU, Y. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis is a useful indicator of muscle quality. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 13, n. 1, p. 180–189, 2022.

ALMEIDA, A. I. et al. Bioelectrical impedance analysis (BIA) and phase angle: How relevant in cancer? **FASEB Journal**, v. 27, 2013.

ANVISA. Instrução Normativa N° 5. 2010.

ANVISA. Resolução - RDC N°18. n. Seção 1, p. 2–2, 2013.

ANVISA. **Resolução - RDC N°26**. [s.l: s.n.].

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA -RDC N° 166, DE 24 DE JULHODE 2017**. [s.l: s.n.].

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, Volume I**. [s.l: s.n.]. v. I

ANVISA. **Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira**. [s.l: s.n.].

APÓSTOLO, J. L. A.; MENDES, A. C.; AZEREDO, Z. A. Adaptação para a Língua Portuguesa da Depression , Anxiety And Stress Scale (DASS). **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 6, p. 1–9, 2006.

ARUNACHALAM, G. et al. Anti-inflammatory activity of methanolic extract of *Eclipta prostrata* L. (Asteraceae). **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 3, n. 3, p. 097–100, 2009.

AUGUSTO, N. A. et al. Incidence of increase and decrease in Body Mass Index in middle-aged men and women: Four-year follow-up. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 27, n. 4, p. 1455–1468, 2022.

BANJI, D. et al. **IMPACT OF THE AQUEOUS EXTRACT OF ECLIPTA ALBA ON MATERNAL AGGRESSION IN RATSPak. J. Pharm. Sci.** [s.l: s.n.].

BARREA, L. et al. Phase angle: A possible biomarker to quantify inflammation in subjects with obesity and 25(OH)D deficiency. **Nutrients**, v. 11, n. 8, 2019.

BARREA, L. et al. Phase angle: Could be an easy tool to detect low-grade systemic inflammation in adults affected by prader–willi syndrome? **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 1–16, 2020.

BARREA, L. et al. Phase angle as an easy diagnostic tool of meta-inflammation for the nutritionist. **Nutrients**, v. 13, n. 5, 2021.

BARREA, L. et al. Phase angle as an easy diagnostic tool for the nutritionist in the evaluation of inflammatory changes during the active stage of a very low-calorie ketogenic diet. **International Journal of Obesity**, v. 46, n. 9, p. 1591–1597, 2022.

BELARMINO, G. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis as an independent predictive marker of mortality in cirrhosis. **HPB**, v. 18, p. e560–e561, 2016.

BENCHIMOL, A. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. **VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade**, v. 1, n. 1, p. 7–186, 2016.

BHATTACHARYYA, S.; LAW, S. Environmental pollutant N-N'ethylnitrosourea-induced leukemic NLRP3 inflammasome activation and its amelioration by Eclipta prostrata and its active compound wedelolactone. **Environmental Toxicology**, v. 37, n. 2, p. 322–334, 2022.

BHAVANA, K.; SHREEVATHSA. Medical geography in Charaka Samhita. **AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda)**, v. 35, n. 4, p. 371–377, 2014.

BORTOLINI, G. A.; SILVA, J. R. M. DA. **MANUAL DE ATENÇÃO ÀS PESSOAS COM SOBREPESO E OBESIDADE NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE (APS) DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.** [s.l: s.n.].

BOSY-WESTPHAL, A. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 30, n. 4, p. 309–316, 2006.

BRASIL. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: uma ação de inclusão.** [s.l: s.n.]. v. 11

BRASIL. **MANUAL DE ATENÇÃO ÀS PESSOAS COM SOBREPESO E OBESIDADE NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE (APS) DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE** versão preliminar. p. 1–66, 2021.

BRUZAS, M. B. et al. Binge size and loss of control as correlates of eating behavior and psychopathology among individuals with binge eating disorder and higher weight. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 45, n. 4, p. 603–612, 2022.

CAMARGO, E. DE et al. Distribuição da adiposidade visceral segundo sexo e grupos de idade em pacientes selecionados em consultórios de cardiologia Introdução A gordura visceral tem um papel relevante no risco da doença CV ( DCV ), especificamente , parece ser o elo entre o tec. v. 5, n. Dcv, p. 22–26, 2021.

CAMPA, F. et al. The Influence of Menstrual Cycle on Bioimpedance Vector Patterns, Performance, and Flexibility in Elite Soccer Players. **International Journal of Sports Physiology and Performance**, v. 17, n. 1, p. 58–66, 2022.

CANAZAS, V. M. A.; FAUSTINO, C. G.; MEDEIROS, F. A. DE. TENDÊNCIA TEMPORAL DA PREVALÊNCIA DE OBESIDADE GRAU I, GRAU II E GRAU III NO BRASIL, 2006-2019. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento.**, v. 14, n. 91, p. 1314–1323, 2020.

CANCELLO, R. et al. Phase angle (PhA) in overweight and obesity: evidence of applicability from diagnosis to weight changes in obesity treatment. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, 2022.

CARMONA, F.; PEREIRA, A. M. S. Prescription patterns of herbal medicines at a Brazilian Living Pharmacy: The Farmácia da Natureza experience, 2013–2019. **Journal of Herbal Medicine**, v. 36, 2022a.

CARMONA, F.; PEREIRA, A. M. S. Prescription patterns of herbal medicines at a Brazilian Living Pharmacy: The Farmácia da Natureza experience, 2013–2019. **Journal of Herbal Medicine**, v. 36, n. August, p. 100597, 2022b.

CHABIN, X. et al. Bioimpedance analysis is safe in patients with implanted cardiac electronic devices. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 806–811, 2019.

COLEMAN, K. J. et al. Initial validation of an exercise “vital sign” in electronic medical records. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 44, n. 11, p. 2071–2076, nov. 2012.

CONEP. Comissão Nacional De Ética Em Pesquisa ( Conep / Cns / Ms ) Manual De Orientação : Pendências Frequentes. p. 1–78, 2015.

CORDEIRO, A. et al. Does adipose tissue inflammation drive the development of non-alcoholic fatty liver disease in obesity? **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v. 44, n. 4, p. 394–402, 2020.

DA SILVA<sup>1</sup>, B. R. et al. Phase angle and cellular health: inflammation and oxidative damage. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, 2022a. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2020473495&from=export>>

DA SILVA<sup>1</sup>, B. R. et al. Phase angle and cellular health: inflammation and oxidative damage. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, p. 543–562, 2022b.

DE CARVALHO, M. H.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 304–312, 2006.

DE LUIS, D. A. et al. Relation of phase angle tertiles with blood adipocytokines levels, insulin resistance and cardiovascular risk factors in obese women patients. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 14, n. 6, p. 521–526, 2010.

DENG, H.; FANG, Y. Anti-inflammatory gallic acid and wedelolactone are G protein-coupled receptor-35 agonists. **Pharmacology**, v. 89, n. 3–4, p. 211–219, 2012.

DENIZ, O. et al. Association between frailty and phase angle derived from bioelectrical impedance analysis among elderly patients. **European Geriatric Medicine**, v. 8, p. S97, 2017.

DI VINCENZO, O. et al. Bioelectrical impedance (BIA)-derived phase angle in adults with obesity: A systematic review. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 9, p. 5238–5248, 2021a.

DI VINCENZO, O. et al. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 5, p. 3052–3061, 2021b.

DI VINCENZO, O. et al. Comparison of bioelectrical impedance analysis-derived phase angle in individuals with different weight status. **Nutrition**, v. 108, 2023.

DIAS, P. C. et al. **ESTRATÉGIAS PARA O CUIDADO DA PESSOA COM DOENÇA CRÔNICA OBESIDADE**. [s.l: s.n.]. v. 33

DROZD, K. et al. Curcumin and Weight Loss: Does It Work? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, 2022.

DUARTE, C.; PINTO-GOUVEIA, J.; FERREIRA, C. Expanding binge eating assessment: Validity and screening value of the Binge Eating Scale in women from the general population. **Eating Behaviors**, v. 18, p. 41–47, 2015.

ESCOTT-STUMP, S. **Nutrition and Diagnosis - Related Care**. Eighth ed. [s.l.] LWW, 2015.

FDA. **Guidance for Industry Starting Dose in Initial Clinical Trials Estimating the Maximum Safe for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers** Pharmacology and Toxicology. [s.l.: s.n.].

FENG, L. et al. A review on traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Eclipta prostrata* (L.) L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 245, 2019.

FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L.; COLUCCI, A. C. A. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 617–624, 2009.

FLECK, M. P. DE A. WHOQOL - ABREVIADO. p. 1–4, [s.d.].

FREITAS, S. et al. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica Translation and adaptation into Portuguese of the Binge-Eating Scale. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 23, n. 4, p. 215–20, 2001.

FREITAS, S. R. et al. The assessment of binge eating disorder in obese women: A comparison of the binge eating scale with the structured clinical interview for the DSM-IV. **Eating Behaviors**, v. 7, n. 3, p. 282–289, 2006.

FU, L. et al. Reference Data of Phase Angle Using Bioelectrical Impedance Analysis in Overweight and Obese Chinese. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022.

FURTADO, E. DE C. **Microbiota intestinal de pacientes portadores da Síndrome do Intestino Curto**. [s.l: s.n.].

GENTON, L. et al. Association of mortality and phase angle measured by different bioelectrical impedance analysis (BIA) devices. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 3, p. 1066–1069, 2018.

GERMOSÉN ROBINEAU, L. et al. **Farmacopea vegetal caribeña**. [s.l.] TRAMIL, 2014.

GERMOSÉN-ROBINEAU, L. (ED.). **Farmacopea Vegetal Caribeña**. 2º edition ed. [s.l.] Enda-Caribe, 2005.

GOLIGHTLY, Y. M. et al. [www.cdc.gov/pcd/issues/2017/17\\_0030.htm](http://www.cdc.gov/pcd/issues/2017/17_0030.htm) Preventing Chronic Disease. [s.d.].

GÓMEZ RUIZ, I. A. et al. Bioelectrical Impedance Analysis Derived-Phase Angle as an Earlier Predictor of Frailty in Hemodialysis Patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 33, p. 274, 2022.

GORMALLY, J. et al. The assessment of binge eating severity among obese persons. **Addictive Behaviors**, v. 7, n. 1, p. 47–55, 1982.

GUIMARÃES, D. E. D. et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 5, p. 549–559, 2007.

GUPTA, A. et al. Ethyl acetate fraction of *Eclipta alba*: a potential phytopharmaceutical targeting adipocyte differentiation. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 96, p. 572–583, 2017.

GUPTA, A. et al. Ecliptal, a promising natural lead isolated from *Eclipta alba* modulates adipocyte function and ameliorates metabolic syndrome. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 338, p. 134–147, 2018.



HAN, S. et al. 2093P Bioelectrical Impedance phase angle and obesity as a prognostic indicator in metastatic gastric cancer patients receiving second-line chemotherapy. **Annals of Oncology**, v. 34, p. S1099, 1 out. 2023.

HARMS, M.; SEALE, P. Brown and beige fat : development , function and therapeutic potential. **Nature Medicine**, v. 19, n. 10, 2013.

HASAN, S. et al. A clinical study to evaluate anti- hyperglycemic action of eclipta alba on type ii diabetes mellitus & its comparison with metformin. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 45, p. S144, 2013.

HATHERALL, D. Global strategy. **Global Logistics And Distribution Planning: Strategies for Management**, v. 2002, n. May, p. 314–323, 2018.

HECKER, J. et al. Burden of disease study of overweight and obesity; the societal impact in terms of cost-of-illness and health-related quality of life. **BMC Public Health**, v. 22, n. 1, p. 1–13, 2022.

HICKEY1, E. et al. Prevalence of anxiety, depression and chronic stress in adults with Class 3 Obesity attending a multidisciplinary weight management program in South West Sydney. **Obesity Reviews**, v. 23, n. S2, p. 69–70, 2022.

HWANG, H. F. et al. Suitability of the WHOQOL-BREF for community-dwelling older people in Taiwan. **Age and Ageing**, v. 32, n. 6, p. 593–600, 2003.

ISHTIAQ, S. M. et al. Adiponectin and PPAR: a setup for intricate crosstalk between obesity and non-alcoholic fatty liver disease. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 20, n. 3, p. 253–261, 2019.

JIN, T. et al. Curcumin and other dietary polyphenols: Potential mechanisms of metabolic actions and therapy for diabetes and obesity. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 314, n. 3, p. E201–E205, 2018.

JUNG, U. J.; CHOI, M.-S. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 4, p. 6184–6223, 2014.

KAMBLI, S.; KHAIRE, P.; KUSHWAHA, M. AYURVEDIC, PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL INFORMATION OF BHRINGRAJ (ECLIPTA ALBA): A REVIEW ARTICLE. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 15, p. 531–550, 2022.

KANG, Y.-M. et al. Anti-inflammatory effects of Eclipta prostrata Linné on house dust mite-induced atopic dermatitis in vivo and in vitro. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 292, 2022.

KAUR, J.; KAUR, R.; NAGPAL, A. Traditional use of ethnomedicinal plants among people of Kapurthala District, Punjab, India. **Pharmacognosy Magazine**, v. 16, n. 68, p. S69–S80, 2020.

KERR, A.; SLATER, G. J.; BYRNE, N. Impact of food and fluid intake on technical and biological measurement error in body composition assessment methods in athletes. **British Journal of Nutrition**, v. 117, n. 4, p. 591–601, 2017.

KILIC, M. K. et al. Association of Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Phase Angle and Sarcopenia in Older Adults. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n. 1, p. 103–109, 2017.

KIM, J.; LEE, J. Role of obesity-induced inflammation in the development of insulin resistance and type 2 diabetes: History of the research and remaining questions. **Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 26, n. 1, p. 1–13, 2021.

KIM, S. et al. PubChem 2023 update. **Nucleic Acids Research**, v. 51, n. D1, p. D1373–D1380, 2023.

KINLEN, D.; CODY, D.; O'SHEA, D. Complications of obesity. **Qjm**, v. 111, n. 7, p. 437–443, 2018.

KUMAR, S. et al. Phase angle measurement in healthy human subjects through bio-impedance analysis. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 15, n. 6, p. 1180–1184, 2012.

KUMAR, S. S. et al. Evaluation of Anti -Inflammatory Activity of Eclipta alba in rats. **Ancient science of life**, v. 24, n. 3, p. 112–8, 2005.

KYAW, Y. M. M. et al. Traditional medicinal plants used by the Mon people in Myanmar. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 265, 2021.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 5, p. 1226–1243, 2004.

LANGER, R. D. et al. Physical training over 6 months is associated with improved changes in phase angle, body composition, and blood glucose in healthy young males. **American Journal of Human Biology**, v. 31, n. 5, p. 1–8, 2019.

LE, D. D. et al. PTP1B Inhibitory and antiinflammatory properties of constituents from Eclipta prostrata L. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 44, n. 3, p. 298–304, 2021.

LEAL, V. DE O.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. **Clinica Chimica Acta**, v. 419, p. 87–94, 2013.

LEE, H. et al. A low phase angle measured with bioelectrical impedance analysis is associated with osteoporosis in hemodialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 34, p. a202, 2019.

LEFERE, S.; TACKE, F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. **JHEP Reports**, v. 1, n. 1, p. 30–43, 2019.

LINNÉ, C. VON. **Mantissa plantarum: altera Generum editionis VI. et Specierum editionis II.** [s.l.] Impensis Direct. Laurentii Salvii, 1771.

LOBO, O. J.; MANAVALAN, R. **EVALUATION OF ANTIAGGRESSIVE ACTIVITY OF ECLIPTA ALBA IN EXPERIMENTAL ANIMALS.** [s.l: s.n.].

LOVIBOND, P. F. L. AND S. H. THE STRUCTURE OF NEGATIVE EMOTIONAL STATES: COMPARISON OF THE DEPRESSION ANXIETY STRESS SCALES (DASS) WITH THE BECK DEPRESSION AND ANXIETY INVENTORIES P. **Behaviour Research and Therapy**, v. 33, n. 3, p. 335–343, 1995.

LOVIBOND, S.H., LOVIBOND, P. F. **Manual for the Depression Anxiety Stress Scales.** Fourth edi ed. [s.l: s.n.].

LUKASKI, H. C.; KYLE, U. G.; KONDRUP, J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: Phase angle and impedance ratio. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 20, n. 5, p. 330–339, 2017.

LUO, Y.; LIN, H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 9, n. 1, p. 59–73, 2021.

LZ, C. et al. Terapia Nutricional para Pacientes com Obesidade Extrema. **Projeto Diretrizes**, p. 1–11, 2011.

MAMBRILLA, S. et al. Relationship between phase angle and obesity body composition in obese patients integrated health/multidisciplinary care. **Obesity Surgery**, v. 27, n. 1, p. 661, 2017.

MARKMAN, B. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;116(3):516-658. v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.

MARRA, M. et al. Evaluation of BIA parameters and phase angle in different BMI groups. **Obesity Facts**, v. 11, p. 313, 2018.

MARTÍNEZ-ROMERO, M. et al. NCBO Ontology Recommender 2.0: An enhanced approach for biomedical ontology recommendation. **Journal of Biomedical Semantics**, v. 8, n. 1, p. 1–22, 2017.

MATTIELLO, R.; MUNDSTOCK, E.; ZIEGELMANN, P. K. Brazilian Reference Percentiles for Bioimpedance Phase Angle of Healthy Individuals. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, n. July, p. 1–7, 2022.

MEJADDAM, A. et al. Comorbidity and quality of life in obesity—a comparative study with the general population in Gothenburg, Sweden. **PLoS ONE**, v. 17, n. 10 October, p. 1–13, 2022.

MIALICH, M. S. et al. Analysis of Body Composition : A Critical Review of the Use of Bioelectrical Impedance Analysis. **International Journal of Clinical Nutrition**, 2014, Vol. 2, No. 1, 1-10, v. 2, n. 1, p. 1–10, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Instruções Operacionais: Informações necessárias para condução de ensaios clínicos com fitoterápicos.** 1ª edição ed. Brasília: Editora MS – OS 2007/0787, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **VIGITEL BRASIL 2019: VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO.** [s.l: s.n.].

MOREL, L. J. D. F. et al. A standardized methanol extract of *Eclipta prostrata* (L.) L. (Asteraceae) reduces bronchial hyperresponsiveness and production of Th2 cytokines in a murine model of asthma. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 198, p. 226–234, 2017.

MS. **Resolução - RDC Nº 48**. [s.l: s.n.].

MS. Resolução - RDC Nº 13. p. 1–28, 2013.

MUKHARJEE, D. et al. Bhringraj: A Pharmaceutical Treasure Trove. **Indian Journal of Natural Sciences**, v. 12, n. 68, 2021.

MUNIR, M. et al. Ethnobotanical study of Mandi Ahmad Abad, District Okara, Pakistan. **PLoS ONE**, v. 17, n. 4 April, 1 abr. 2022.

NHANES, C. Muscle Strength Procedures Manual. n. April, p. 40, 2011.

OGDEN, C. L. et al. Prevalence of Obesity Among Adults, by Household Income and Education — United States, 2011–2014. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 50, p. 1369–1373, 2017.

OPAS; MS. **LABORATÓRIO DE INOVAÇÃO EM SAÚDE PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES EM SAÚDE – PICS**. [s.l: s.n.].

OPAS; OMS. **Estratégia de cooperação do país 2022-2027**. [s.l: s.n.].

PARKITNY, L.; MCAULEY, J. The depression anxiety stress scale (DASS). **Journal of Physiotherapy**, v. 56, n. 2, p. 204, 2010.

PEREIRA, A. et al. **Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza**. [s.l: s.n.].

PEREIRA, A. M. S. et al. **Formulário de Preparação Extemporânea: Farmácia da Natureza**. [s.l: s.n.].

PHAN, T. K. P. et al. Assessment of the Chemical Profile and Potential Medical Effects of a Flavonoid-Rich Extract of *Eclipta prostrata* L. Collected in the Central Highlands of Vietnam. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 10, p. 1476, 16 out. 2023.

POLETO, J. E. 1 et al. Impact of obesity and anthropometric parameters on the qualities of life and sleep: A pilot study. **Obesity Facts**, v. 11, p. 185, 2018.

PRIMO, D. et al. Correlation of the Phase Angle with Muscle Ultrasound and Quality of Life in Obese Females. **Disease Markers**, v. 2022, 2022.

PUHL, R. Obesity stigma, mental health and dietary behaviours. **Obesity Facts**, v. 14, n. 5, p. 12, 2021.

RANGINENI, V.; SHARADA, D.; SAXENA, S. Diuretic, hypotensive, and hypocholesterolemic effects of *Eclipta alba* in mild hypertensive subjects: A pilot study. **Journal of Medicinal Food**, v. 10, n. 1, p. 143–148, 2007.

**RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012.** . [s.l: s.n.].

RIBEIRO, A. S. et al. Effects of resistance training on body recomposition, muscular strength, and phase angle in older women with different fat mass levels. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 35, n. 2, p. 303–310, 2023.

RIBEIRO FILHO, F. F. et al. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 230–238, abr. 2006.

RINGAITIENE, D. et al. Preoperative phase angle: Relation with outcome after cardiac surgery. **Clinical Nutrition**, v. 34, p. S224, 2015.

RUEDA-CLAUSEN, C. F.; OGUNLEYE, A. A.; SHARMA, A. M. Health Benefits of Long-Term Weight-Loss Maintenance. **Annual Review of Nutrition**, v. 35, n. 1, p. 475–516, 2015.

SAMESIMA, N. et al. Brazilian Society of Cardiology Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports-2022. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, n. 4, p. 638–680, 2022.

SATISH KUMAR, N. S.; ASWINI DUTT, R. Phase angle measurement in pulmonary tuberculosis patients and control subjects using bio-impedance analysis. **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 61, n. 3, p. 224–231, 2014.

SATTAR, Y.; CHHABRA, L. **Electrocardiogram**. [s.l: s.n.].

SAZIA et al. Effect of metformin Vs. Eclipta alba on blood glucose level in diabetic patients. **International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research**, v. 7, n. 2, p. 215–218, 2015a.

SAZIA, S. S. et al. Effects of Eclipta Alba and diabetic diet with life style modifications on blood glucose levels in diabetic patient. **International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy**, v. 6, n. 3, p. 375–378, 2015b.

SCHOCH, C. L. et al. NCBI Taxonomy: A comprehensive update on curation, resources and tools. **Database**, v. 2020, n. 2, p. 1–21, 2020.

Sealed Envelope Ltd. Create a blocked randomisation list. Disponível em: <<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>>. Acesso em: 7 maio. 2023.

SES-DF. **Política Distrital de Práticas Integrativas em Saúde (PDPIS)**. Brasília: FAPECS, 2014.



SHAH, S. A. et al. Ethnopharmacological Study of Medicinal Plants in Bajwat Wildlife Sanctuary, District Sialkot, Punjab Province of Pakistan. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, 2021.

SHIN, J.-H. et al. Predicting clinical outcomes using phase angle as assessed by bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. **Nutrition**, v. 41, p. 7–13, 2017.

SIDDQUI, N. I. et al. Anthropometric predictors of Bio-impedance analysis (BIA) phase angle in healthy adults. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, n. 6, p. CC01–CC04, 2016.

SILVEIRA, M. A. C. DA. **Indicadores de Avaliação Subjetiva da Suficiência da Renda das Famílias Brasileiras – um estudo com a pesquisa de orçamentos familiares**: Discussion Papers. [s.l.] Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - IPEA, 2016. Disponível em: <<https://ideas.repec.org/p/ipe/ipetds/2244.html>>.

SINGER, J. A simple procedure to compute the sample size needed to compare two independent groups when the population variances are unequal. **Statistics in Medicine**, v. 20, n. 7, p. 1089–1095, 2001.

SINGH, B. et al. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Eclipta alba* on experimental liver damage in rats and mice. **Phytotherapy Research**, v. 7, n. 2, p. 154–158, 1993.

SLATER, B. et al. Validation of a food frequency questionnaire to assess the consumption of carotenoids, fruits and vegetables among adolescents: the method of triads. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 11, p. 2090–2100, 2010.

SOPIAN, M. M. et al. Mental Health and Obesity: A Narrative Review. **Pakistan Journal of Medical and Health Sciences**, v. 15, n. 5, p. 1468–1473, 2021.

SRIVASTAVA, P. K. PROSPECTIVE USES OF BHRINGARAJA (ECLIPTA ALBA) – AN AYURVEDIC REVIEW. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 10, p. 418–423, 2016.

STEELE, C. B. et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity — United States, 2005–2014. **Centers for Disease Control and Prevention**, v. 6, n. 66, p. 1052–1058, 2017.

STREB, A. R. et al. Phase angle associated with different indicators of health-related physical fitness in adults with obesity. **Physiology and Behavior**, v. 225, 2020.

SUS. **Systematized Information on the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS: Curcuma longa L., Zingiberaceae – Açafrão-da-terra**. 2020. ed. [s.l: s.n.].

TEWTRAKUL, S. et al. Antiinflammatory constituents from eclipta prostrata using RAW264.7 macrophage cells. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 9, p. 1313–1316, 2011.

TIMALSINA, D.; DEVKOTA, H. Eclipta prostrata (L.) L. (Asteraceae): Ethnomedicinal Uses, Chemical Constituents, and Biological Activities. **Biomolecules 2021, Vol. 11, Page 1738**, v. 11, n. 11, p. 1738, 22 nov. 2021.

TOSELLI, S. et al. Comparison of the effect of different resistance training frequencies on phase angle and handgrip strength in obese women: A randomized controlled trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 4, 2020.

UPPSALA MONITORING CENTRE. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment**. [s.l: s.n.].

USDA; NRCS. **The PLANTS Database**. . Acesso em: 14 jul. 2023.

VIGNOLA, R.C.B. & TUCCI, A. M. DASS – 21 Versão traduzida e validada para o português do Brasil. n. 13, p. 11015, 2015.

WAGH, V. V; JAIN, A. K. Ethnopharmacological survey of plants used by the Bhil and Bhilala ethnic community in dermatological disorders in Western Madhya Pradesh, India. **Journal of Herbal Medicine**, v. 19, 2020.

WASYLUK, W. et al. Limits of body composition assessment by bioelectrical impedance analysis (BIA). **Journal of Education, Health and Sport**, v. 9, n. 8, p. 35–44, 2019.

WELLS, J. C. K. Sexual dimorphism of body composition. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 3, p. 415–430, set. 2007.

WHO. Operational guidance : Information needed to support clinical trials. **Geneva : World Health Organization**, p. 15, 2005.

WHO. **WHOQOL User Manual**. [s.l: s.n.].

YADAV, N. K. et al. Alcoholic Extract of Eclipta alba Shows In Vitro Antioxidant and Anticancer Activity without Exhibiting Toxicological Effects. 2017.

YAMADA, Y. et al. Phase angle obtained via bioelectrical impedance analysis and objectively measured physical activity or exercise habits. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 17274, 2022.

YAO, E. et al. Phytochemical wedelolactone reverses obesity by prompting adipose browning through SIRT1/AMPK/ PPAR $\alpha$  pathway via targeting nicotinamide N-methyltransferase. **Phytomedicine**, v. 94, n. October 2021, p. 153843, 2022.

YU, B. et al. Bioelectrical impedance analysis for prediction of early complications after gastrectomy in elderly patients with gastric cancer: The phase angle measured using bioelectrical impedance analysis. **Journal of Gastric Cancer**, v. 19, n. 3, p. 278–289, 2019.

## **12 APÊNDICE**

APÊNDICE A – Foto da espécie da *Eclipta prostrata*

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

## APÊNDICE B – Plano de reeducação alimentar

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

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

Alimentação Saudável:

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

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

ENERGIA:

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

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

Carboidratos:

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

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

Fibras são carboidratos que:

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

Quais alimentos são ricos em fibras:

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

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

GORDURAS:

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

RECOMENDAÇÕES

O óleo para preparação dos alimentos deve ser usado com moderação, sendo 1 colher de sopa de óleo para cada copo de arroz cru. Deve-se usar no máximo 500 ml ou meio frasco de óleo por mês por pessoa.

Castanhas:	1-2	unidades/	dia
Manteiga:	1 colher de chá	(5g)	no pão

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

### RECOMENDAÇÕES

Dar preferência para consumir frango e peixe

Ao consumir aves, não comer a pele

Evitar consumir carne de porco

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

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

### DIET X LIGHT:

- **Alimentos light:** são alimentos industrializados em que houve a remoção de no mínimo 25% de algum componente como açúcares, gordura saturada, gorduras totais, colesterol e sódio ou de calorias em relação ao produto normal.
- **Alimentos diet:** são alimentos que apresentam a ausência de determinado ingrediente em sua composição. Os alimentos diet são indicados para pessoas que tenham restrição no consumo de algum ingrediente, como açúcar, gorduras, carboidratos, sódio e lactose.

Nem todos os produtos diet contêm poucas calorias, alguns produtos para diabéticos (sem açúcar) possuem uma maior quantidade de gordura para poder manter a textura e o sabor de um produto normal. Por exemplo: o chocolate.

**SÓDIO:**

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

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

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

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

**APÊNDICE C – Plano de gestão de dados**

Criado com DMPTool

DMP ID: <https://doi.org/10.48321/D1N34D>

Template: Digital Curation Centre (português)

**Coleta de Dados (0 / 2)****1. Como os dados serão coletados ou criados?****d) Quanto ao momento da coleta dos dados:**

- T1: coleta de dados antes do início da intervenção;
- T2: coleta de dados aos 45 dias;
- T3: coleta de dados após o término da intervenção, aos 90 dias.

**Quanto à forma de coleta de dados:**

- AMP: avaliação médica presencial, incluindo entrevista clínica e exame físico;
- ANP: avaliação nutricional presencial;
- AP: avaliação presencial;
- EP: entrevista presencial;
- ETS: entrevista telefônica semanal;
- CS: coleta de sangue.

**2. Que dados serão coletados ou criados?**



- (1) Parâmetros clínicos de segurança e tolerabilidade (T1, T2, T3 / AMP, ETS): serão avaliados sistematicamente os seguintes órgãos e sistemas: neurológico; pele, musculoesquelético, gastrointestinal, cardiovascular, urinário, pressão arterial, eletrocardiograma de 12 derivações;
- (2) Parâmetros laboratoriais de segurança, pesquisa de toxicidade assintomática, avaliação do impacto da intervenção (T1, T2, T3 / CS): aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama-glutamilttransferase, fosfatase alcalina, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações, amilase, albumina, ureia, creatinina, creatinofosfoquinase, ácido úrico, amilase, sódio, potássio, cálcio, hemograma, colesterol total, LDL-c, HDL-c, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina, HOMA-IR (calculada);
- (3) Avaliação da adesão à intervenção (T2, T3 / AMP, ETS): expressa como a porcentagem da dose prescrita que foi realmente ingerida, baseada no relato do participante;
- (4) Gradiente de ecointensidade hepatorrenal avaliado por ultrassonografia (T1, T3 / AMP);
- (5) Questionários (T1, T3 / AP): qualidade de vida – *World Health Organization Quality of Life Brief Version* (WHOQOL-BREF); sintomas de estresse, ansiedade e depressão – *Depression Anxiety Stress Scales 21 item version* (DASS-21); sintomas de compulsão alimentar – Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP);
- (6) Dados sobre ingestão alimentar (T1, T2, T3 / ANP): ingestão energética (kcal), ingestão proteica (g), ingestão de fibras (g); (T2, T3 / ANP): adesão do plano alimentar prescrito (%);
- (7) Dados antropométricos (T1, T3 / ANP): peso (kg), altura (m), índice de massa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), circunferência abdominal (cm), força de preensão palmar (kg);
- (8) Dados obtidos através de análise de impedância bioelétrica corporal (T1, T3, ANP): ângulo de fase ( $^\circ$ ), impedância ( $\Omega$ ), resistência ( $\Omega$ ), reatância ( $\Omega$ ), massa gorda ( $\Omega$ ), massa livre de gordura (kg), massa muscular esquelética (kg), massa muscular apendicular (kg), índice de massa esquelética ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

## Documentação e Metadados (0 / 1)

3. Que documentação e metadados acompanharão os dados?
- e) Os dados serão acompanhados dos metadados relevantes, segundo critério do Dublin Core, e incluirão: título do dado, identificador único, data de criação, data de modificação, unidade correspondente.

## Ética e Conformidade Legal (0 / 2)

4. Como você administrará qualquer questão ética?
- f) O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMRP-USP (CAAE: 69830323.0.0000.5440). O estudo será conduzido de acordo com a Resolução 466/2012, Boas Práticas para Pesquisa Clínicas e registrado na plataforma REBEC. Os participantes só serão incluídos após adequada obtenção do consentimento e assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo contará com a auditoria de um Comitê de Monitoramento Externo, com pesquisadores não envolvidos na pesquisa.

g)

5. Como você vai gerenciar os direitos autorais e os direitos de propriedade intelectual (IP / IPR)?
- h) Adotaremos as regulações da Política para Propriedade Intelectual da FAPESP (Portaria PR nº77/2022) e da Lei nº 9.610/1998 sobre direitos autorais. Desta forma, a equipe de pesquisa será a titular dos direitos autorais, que, no entanto, poderão ser transferidos para a editora no momento da publicação, a depender das políticas editoriais.

## Armazenamento e Backup (0 / 2)

6. Como os dados serão armazenados e terão backup durante a pesquisa?
- i) Todos os dados da pesquisa serão coletados diretamente no *Research Electronic Data Capture* (REDCap), na instância FMRP-USP, e armazenados em servidor na nuvem USP (MySQL), com backups internos automáticos e backups diários no google drive institucional, além de proteção por *firewall*.
7. Como você vai gerenciar o acesso e a segurança?
- j) O sistema conta com ferramentas de autenticação robusta, controle de acesso, criptografia de dados, auditoria e registro de atividades, garantindo a segurança e rastreabilidade dos dados.

## Seleção e Preservação (0 / 2)

8. Quais dados são de valor a longo prazo e devem ser mantidos, compartilhados e / ou preservados?
- k) Após o término da pesquisa, todos os dados não identificáveis serão exportados para Repositório USP.
9. Qual é o plano de preservação a longo prazo do conjunto de dados?
- l) Os dados não identificáveis serão preservados indefinidamente.
- m)

## n) Compartilhamento de Dados (0 / 2)

10. Como você vai compartilhar os dados?
- o) Os dados não identificáveis serão disponibilizados no repositório USP, com finalidade de colaboração com a comunidade científica e auditoria dos resultados.
11. Existem restrições ao compartilhamento de dados requeridos?
- p) Os dados que permitem identificação dos participantes de pesquisa não serão tornados públicos ou exportados para o repositório de dados USP, em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais, Lei nº 13.709/2018.

## Responsabilidades e Recursos (0 / 2)

12. Quem será responsável pelo gerenciamento de dados?
- q) A equipe de pesquisa.
13. Quais recursos você precisará para entregar seu plano?
- r) Os recursos disponibilizados pela FMRP-USP são suficientes para a gestão dos dados.



### **13 ANEXO**

ANEXO A – Atestado de regularidade de acesso

settin