

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNASAU  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA – (PPGSCol)  
(MESTRADO PROFISSIONAL)**

**LILIANA MARIA DIMER**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA *BAUHINIA FORFICATA* COMO ADJUVANTE NO  
TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISE**

**CRICIÚMA**

**2022**

**LILIANA MARIA DIMER**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA BAUHINIA FORFICATA COMO ADJUVANTE  
NO TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA  
E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luciane Bisognin Ceretta.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra.<sup>a</sup> Maria Inês da Rosa

**CRICIÚMA**

**2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

D582a Dimer, Liliana Maria.  
Avaliação dos efeitos da *Bauhinia forficata* como adjuvante no tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2 : revisão sistematica e metanalise / Liliana Maria Dimer. - 2022.  
44 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Criciúma, 2022.  
Orientação: Luciane Bisognin Ceretta.  
Coorientação: Maria Inês da Rosa

1. Pata-de-vaca - Uso terapêutico. 2. Pata-de-vaca - Efeito fisiológico. 3. Diabetes Mellitus tipo 2 - Tratamento. I. Título.

CDD 23. ed. 615.321

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101  
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas,  
mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra  
alma humana.”

Carl G.Jung

## RESUMO

**Introdução:** O diabetes mellitus (DM), por ser uma doença crônica, constitui-se como um problema de saúde pública devido ao grande número de pessoas acometidas e às consequências trazidas pela doença. Além de ser causa de internações, acarreta complicações irreversíveis, responsáveis pela diminuição da expectativa de vida. Essas complicações, além de limitarem as atividades diárias e produtivas, comprometem a qualidade de vida dos usuários com DM. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a 90%–95% de todos os casos de DM, com grande impacto na saúde da população e na vida das pessoas. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do uso de *Bauhinia forficata* como adjuvante no tratamento em indivíduos diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise. Desenvolveu-se uma estratégia de busca utilizando os seguintes termos: “*Bauhinia forficata*” e “diabetes mellitus” e seus respectivos sinônimos, sendo que a busca de artigos nas bases de dados via OVID. A pesquisa foi limitada a estudos em humanos e sem restrição de idioma. **Resultados:** Após o processo de triagem, quatro estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão, sendo dois ensaios clínicos randomizados e dois quase-experimental. Os estudos foram publicados entre 1990 e 2022, dois estudos realizados no Brasil e dois estudos no Chile, a média de idade dos participantes ficou acima de 58 anos, incluindo um total de 136 indivíduos. A metanálise dos estudos incluídos não revelou diferença significativa entre os grupos no desfecho da hemoglobina glicada, mas com relação a glicemia, foi encontrado redução significativa dos valores quando comparados os participantes antes e após os três meses da intervenção (DMP: 0,62; 95% IC: 0,04 a 1,20;  $p = 0,04$ ;  $I^2 = 35\%$ ) e também quando comparados o grupo que recebeu a intervenção ao grupo controle (DMP: -0,48; 95% IC: -0,94 a -0,03;  $p = 0,04$ ;  $I^2 = 9\%$ ). **Conclusão:** Na presente revisão sistemática e metanálise, a *Bauhinia forficata* mostrou-se efetiva da redução dos níveis de glicemia, sendo um promissor adjuvante no tratamento do DM no SUS junto as Práticas Integrativas e Complementares, porém ainda são necessários estudos para elucidar seus efeitos na hemoglobina glicada e outros parâmetros.

**Palavras-chave:** *Bauhinia forficata*; Diabetes Mellitus tipo 2; Revisão Sistemática; Metanálise

## ABSTRACT

**Introduction:** The diabetes mellitus (DM), as a chronic disease, is a public health problem due to the large number of people affected and the consequences brought by the disease. Besides being a cause of hospitalizations, it causes irreversible complications, responsible for the reduction of life expectancy. These complications, besides limiting daily and productive activities, compromise the quality of life of users with DM. Type 2 diabetes mellitus (DM2) corresponds to 90%-95% of all DM cases, with a huge impact on the population's health and on people's lives. **Objective:** To evaluate the effects of using *Bauhinia forficata* as an adjuvant treatment in individuals diagnosed with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A systematic review and meta-analysis were performed. A search strategy was developed using the following terms: “*Bauhinia forficata*” and “diabetes mellitus” and their respective synonyms, with the search for articles in the databases via OVID. The search was limited to human studies and no language restriction. **Results:** After the screening process, four studies met the eligibility criteria and were included in the review, two randomized controlled trials and two quasi-experimental. The studies were published between 1990 and 2022, two studies conducted in Brazil and two studies in Chile, the average age of participants was over 58 years, including a total of 136 subjects. The meta-analysis of the included studies did not reveal a significant difference between the groups in the glycated hemoglobin outcome (, but with regard to blood glucose, a significant reduction in values was found when comparing the participants before and after the three months of the intervention (SMD: 0.62; 95% CI: 0.04 to 1.20;  $p = 0.04$ ;  $I^2 = 35\%$ ) and also when comparing the group that received the intervention to the control group (SMD: -0.48; 95% CI: -0.94 to -0.03;  $p = 0.04$ ;  $I^2 = 9\%$ ). **Conclusion:** In the present systematic review and meta-analysis, *Bauhinia forficata* proved to be effective in reducing blood glucose levels, being a promising adjuvant in the treatment of DM in the SUS along with Integrative and Complementary Practices, but studies are still needed to elucidate its effects on glycated hemoglobin and other parameters.

**Keywords:** *Bauhinia forficata*; Diabetes Mellitus type 2; Systematic review; Metanalysis

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Fluxograma de seleção dos estudos .....	26
<b>Figura 2</b> - Gráfico de floresta da metanálise avaliando hemoglobina glicada (HbA1c%) .....	29
<b>Figura 3</b> - Gráfico de floresta da metanálise avaliando glicemia glicose (mg/dL) .....	30
<b>Figura 4</b> – Avaliação de Risco de Viés dos ensaios clínicos randomizados .....	34
<b>Figura 5</b> – Avaliação de Risco de Viés dos ensaios estudos quasi-experimentais (pré e pós-intervenção). .....	35

## **LISTA DE QUADRO**

Quadro 1- Fármacos utilizados para o tratamento do DM 2 .....	18
---	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Características dos estudos incluídos .....	27
<b>Tabela 2-</b> Resultados dos estudos incluídos .....	32

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ADA – American Diabetes Association (Associação Americana de Diabetes)

APS – Atenção Primária em Saúde

DM –Diabetes Mellitus

DCNT – Doença Crônica Não Transmissível

DCVs–Doenças Cardiovasculares

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

LADA - Latente Autoimmune Diabetes in Adults

MEVs – Mudanças no Estilo de Vida

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes

SUS – Sistema Único de Saúde

WHO – World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1.1 DIABETES MELLITUS NO ÂMBITO DAS DOENÇAS CRÔNICAS .....	15
<b>1.1.1 Diabetes Mellitus Tipo 1</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1.3 Outros Tipos Específicos de DM</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1.4 Diabetes Mellitus Gestacional</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1.5 Classes Intermediárias no Grau de Tolerância à Glicose</b> .....	<b>17</b>
1.2 TRATAMENTO DM 2 .....	18
1.3 PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - PNPIC .....	19
1.4 BAUHINIA FORFICATA .....	20
1.5 JUSTIFICATIVA .....	20
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>22</b>
3.1 DESENHO DO ESTUDO .....	22
3.2 LOCAL DO ESTUDO .....	22
3.3 PICO .....	22
<b>3.3.1 Critério de inclusão do estudo</b> .....	<b>22</b>
<b>3.3.2 Critério para a exclusão do estudo</b> .....	<b>23</b>
3.4 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS .....	23
3.5 TRIAGEM DOS RESUMOS ELEGÍVEIS .....	23
3.6 LEITURA NA INTEGRA DOS ESTUDOS .....	23
3.7 SELEÇÃO DE ESTUDOS EXTRAÇÃO DE DADOS .....	23
3.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS .....	24
3.9 ANÁLISE DOS DADOS .....	24
3.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	25
3.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	25
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
4.1 RESULTADOS DA PESQUISA EM BASES DE DADOS .....	26

4.2 DESFECHOS AVALIADOS .....	29
<b>4.2.1 Hemoglobina Glicada .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3.2 Glicemia .....</b>	<b>30</b>
<b>4.3.3 Desfechos secundários avaliados nos estudos incluídos .....</b>	<b>30</b>
4.4 AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS .....	34
4.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	35
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A principal causa de mortalidade e incapacidade prematura na maioria dos países do continente é representada pelas condições crônicas, que se configuram em ameaça para a saúde e o desenvolvimento de todos os países, necessitando cada vez mais de estudos capazes de desenvolver estratégias eficazes de intervenção (OMS, 2015). Os resultados apresentados na 10 edição do International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas de 2021 confirmam que o diabetes é uma das condições de saúde global que mais cresceram no século XXI e está projetada para atingir cerca de 643 milhões de pessoas em 2030 e 783 milhões até 2045 (IDF, 2021)

O diabetes mellitus (DM), por ser uma doença crônica, constitui-se como um problema de saúde pública devido ao grande número de pessoas acometidas e às consequências trazidas pela doença. Além de ser causa de internações, acarreta complicações irreversíveis, responsáveis pela diminuição da expectativa de vida. Essas complicações, além de limitarem as atividades diárias e produtivas, comprometem a qualidade de vida dos usuários com DM. Essa doença crônica é responsável pelo desenvolvimento de arteriopatas, nefropatas e cardiopatas importantes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA), 2019).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a 90%–95% de todos os casos de DM, com grande impacto na saúde da população e na vida das pessoas. Tem etiologia multifatorial relacionada à urbanização, transição epidemiológica de condições agudas para crônicas, mudanças nos hábitos alimentares e no estilo de vida, sedentarismo, excesso de peso, envelhecimento populacional e sobrevida das pessoas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD), 2019). O Brasil ocupa o 5º lugar entre os países que mais apresentam casos de DM no mundo (16,8 milhões de pessoas) e prevalência de 10,4% da população na faixa etária de 20 anos a 79 anos. Estima-se que até 2045 esse número aumente para 26 milhões de pessoas (IDF, 2019).

As condições crônicas podem, ainda, levar a incapacidades, ocasionando sofrimentos e custos materiais diretos aos pacientes e suas famílias, além de um importante impacto financeiro sobre o sistema de saúde. Também produzem custos indiretos significativos para a sociedade e o governo, em função da redução da produtividade, perda de dias trabalhados e prejuízos para o setor produtivo; sem esquecer os custos intangíveis, como os efeitos adversos na qualidade de vida das pessoas afetadas (WHO, 2013).

Enquanto o custo médio de uma internação de um indivíduo adulto foi de R\$ 709,00 em 2014, o custo médio de uma internação por diabetes e doenças relacionadas foi 19% maior, chegando a R\$ 845,00. Dentre as internações por diabetes, as internações por doenças renais (R\$ 1.602,00) e cardiovasculares (R\$ 1.529,00) foram as que tiveram maior custo médio, e as internações por diabetes tiveram o menor custo médio (R\$ 364,00) (ROSA et al., 2018).

Os dados estatísticos apresentados estão diretamente relacionados ao envelhecimento da população, hábitos de vida sedentários e alimentação rica em gorduras ou açúcares, aliados consequentemente ao aumento da proporção de pessoas obesas (BRASIL, 2013). Esses dados apontam a magnitude do problema e a necessidade da adoção de estratégias educativas no tratamento e diagnóstico desses usuários. Nesse contexto, o Ministério da Saúde tem reorganizado a estrutura da Atenção Primária à Saúde (APS), de modo a atender a novas demandas e necessidades dos usuários (BRASIL, 2013).

O aumento da prevalência de doenças crônicas, verificado principalmente nas últimas décadas, é também reflexo negativo do processo de globalização, da urbanização rápida, da vida sedentária e da alimentação com alto teor calórico, além do consumo do tabaco e do álcool. Esses fatores de risco comportamentais impactam nos principais fatores de risco metabólicos, como excesso de peso/obesidade, pressão arterial elevada, aumento da glicose sanguínea, lipídios e colesterol, possíveis de resultar em diabetes, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC) e câncer, entre outras enfermidades (WHO, 2013).

O tratamento da doença é complexo e exige um conjunto de habilidades comportamentais que precisam ser mantidas ao longo da vida. Nesse sentido, diversos trabalhos demonstram que os usuários com DM necessitam adquirir habilidades relacionadas à alimentação, exercício físico, monitoramento glicêmico e uso medicamentoso. O primeiro passo para a aquisição dessas habilidades é conhecer as estratégias possíveis para o manejo da doença (BAQUEDANO et al., 2010). Sabe-se que existe uma correlação positiva entre o nível de conhecimento sobre o DM e a adoção das práticas de autocuidado (SOUSA; ZAUSZNIIEWSKI, 2005).

O uso de plantas medicinais também tem tido impacto positivo e vem ganhando cada vez mais espaço no SUS com a implantação efetiva das PICS – Práticas Integrativas e Complementares em Saúde no SUS. As práticas foram institucionalizadas por meio da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC). São elas:

Medicina Tradicional Chinesa/Acupuntura, Medicina Antroposófica, Homeopatia, Plantas Medicinais e Fitoterapia, Termalismo Social/Crenoterapia, Arteterapia, Ayurveda, Biodança, Dança Circular, Meditação, Musicoterapia, Naturopatia, Osteopatia, Quiropraxia, Reflexoterapia, Reiki, Shantala, Terapia Comunitária Integrativa, Yoga, Apiterapia, Aromaterapia, Bioenergética, Constelação familiar, Cromoterapia, Geoterapia, Hipnoterapia, Imposição de mãos, Ozonioterapia e Terapia de Florais. Entre as principais diretrizes da PNPIC está o aumento da resolutividade dos serviços de saúde, que ocorre a partir da integração – ao modelo convencional de cuidado – de racionalidades com olhar e atuação mais ampliados, agindo de forma integrada e/ou complementar no diagnóstico, na avaliação e no cuidado (BRASIL, 2006).

Dentre as alternativas para tratamento adjuvante do DM destaca-se a *Bauhinia Forficata*, por se (RENISUS) que foi publicada pelo Ministério da Saúde em 2009 e tem a finalidade de orientar pesquisas e estudos. O projeto “Estudos orientados de revisão, análise, sistematização de informações científicas e publicações na área de medicamentos e insumos estratégicos para o SUS” está sendo desenvolvido em etapas, de acordo com os recursos disponíveis, e em parceria com grupos colaboradores constituídos por pesquisadores, pós-graduandos e graduandos, com expertise na área de plantas medicinais, de Instituições de Ensino das diversas regiões do país (BRASIL, 2021).

## 1.1 DIABETES MELLITUS NO ÂMBITO DAS DOENÇAS CRÔNICAS

As Doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam hoje para o Brasil o maior índice de morbimortalidade e são responsáveis por mais de 50% dos óbitos do mundo (DUNCAN et al., 2011). Por este motivo estão no rol de prioridades de enfrentamento na maioria dos países. No Brasil, são responsáveis pelos maiores gastos com atenção em saúde no Sistema Único de Saúde (MARINHO et al., 2012).

Dentre as DCNT destaca-se o DM, síndrome de etiologia múltipla, consequente à falta de insulina e/ou à incapacidade da insulina de atuar adequadamente. Caracterizado por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. O DM e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) são responsáveis pela primeira causa de mortalidade e de hospitalizações no Sistema Único de Saúde (SUS) e representam, ainda, mais da metade do diagnóstico primário em pessoas com insuficiência renal crônica, submetidas à diálise (ROSA, 2008; SCHMIDT et al., 2011).

O DM não é considerado apenas uma doença, mas sim, um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos envolvendo todos os substratos energéticos (carboidratos, proteínas e lipídios) caracterizados principalmente pela hiperglicemia, resultante da deficiência de secreção ou da ação da insulina ou de ambas (SBD, 2019). Atualmente, esta doença representa um importante problema de saúde pública com alta morbidade, mortalidade e repercussões econômicas significativas (ADA, 2015).

A classificação proposta pela ADA (2015) e recomendada pela SBD (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019) inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. Ainda há duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Essas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (DCVs).

### **1.1.1 Diabetes Mellitus Tipo 1**

O DM1, forma presente em 5% a 10% dos casos, é o resultado da destruição de células beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Na maioria dos casos, essa destruição de células beta é mediada por autoimunidade, porém existem casos em que não há evidências de processo autoimune, sendo, portanto, referidos como forma idiopática de DM1 (SBD,2019).

A American Diabetes Association (ADA) define o DM1 como a destruição autoimune das células  $\beta$ , geralmente levando à deficiência absoluta de insulina (ADA, 2019). A forma lentamente progressiva ocorre em adultos, sendo referida como diabetes autoimune latente do adulto (LADA, acrônimo em inglês, de *Latente Autoimmune Diabetes in Adults*) (SBD,2019). O DM1 idiopático corresponde à minoria dos casos e caracteriza-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta e não associação a haplótipos do sistema HLA (WHO,2015; ADA, 2019; SBD, 2019).

### **1.1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2**

O DM2 é a forma presente em 90% a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina. Em geral, ambos os defeitos estão presentes quando a hiperglicemia se manifesta, porém, pode haver predomínio de um deles. A maioria dos

pacientes com essa forma de DM apresenta sobrepeso ou obesidade, e cetoacidose raramente se desenvolve de modo espontâneo, ocorrendo apenas quando se associa a outras condições, como infecções. O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos (WHO,2015; ADA, 2015; SBD, 2015).

### **1.1.3 Outros Tipos Específicos de DM**

Pertencem a essa classificação formas menos comuns de DM cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados. A apresentação clínica desse grupo é bastante variada e depende da alteração de base. Estão incluídos nessa categoria defeitos genéticos na função das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino e outras condições (WHO, 2015; ADA, 2015; SBD, 2015).

### **1.1.4 Diabetes Mellitus Gestacional**

Trata-se de qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. Entretanto, aquelas pacientes de alto risco e que na consulta inicial de pré-natal já preenchem os critérios para diabetes fora da gestação serão classificadas não como diabetes gestacional, mas como DM. Similar ao DM2, o DM gestacional associa-se tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta (WHO,2015; ADA, 2015; SBD 2015)

### **1.1.5 Classes Intermediárias no Grau de Tolerância à Glicose**

É o estágio intermediário entre a homeostase normal da glicose e o DM, e pode ser dividido em duas categorias: glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída. “A categoria glicemia de jejum alterada refere-se às concentrações de glicemia de jejum inferiores ao critério diagnóstico para DM, porém mais elevadas que o valor de referência normal” (SBD, 2015). “A tolerância à glicose diminuída representa uma anormalidade na regulação da glicose no estado pós-sobrecarga” (SBD,2015). Ambas as condições, glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída, são categorias que aumentam o risco para o desenvolvimento do DM. O termo "pré-diabetes" também é utilizado para designar essas condições (SBD,2015).

## 1.2 TRATAMENTO DM 2

O principal foco do tratamento para o DM consiste em manter os níveis glicêmicos controlados para evitar complicações micro e macro vasculares, as metas devem ser individualizadas e a medida da hemoglobina glicada é um dos parâmetros mais utilizados para identificar se o controle está sendo efetivo (PITITTO et al., 2022; ADA, 2021). Evidências encontradas em grandes ensaios clínicos randomizados (UKPDS, ADVANCE e DCCT) que testaram a eficácia do controle glicêmico intensivo no Diabetes tipo 2 (DM2), mostraram que, reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) para abaixo de 7%, promove diminuição dos desfechos microvasculares (retinopatia, doença renal e neuropatia) (SILVA FILHO et al., 2022)

As medidas de controle não farmacológicas consistem em manter uma alimentação equilibrada, praticar atividade física regular, reduzir o consumo nocivo de álcool e cessação do tabagismo. As mudanças no estilo de vida são essenciais para a obtenção do bom controle glicêmico e são decisivas para o sucesso da terapia farmacológica (RAMOS et al., 2022).

Atualmente existe uma extensa lista de medicações que são utilizadas para o tratamento do DM 2 e assim como os demais tratamentos visam a manutenção de um bom controle glicêmico, a prescrição também deve considerar as metas individualizadas. O Sistema Único de Saúde através da RENAME – RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS atualmente disponibiliza os seguintes fármacos para o tratamento (BRASIL, 2022).

Quadro 1- Fármacos utilizados para o tratamento do DM 2

<b>Denominação genérica</b>	<b>Concentração Composição</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Componente</b>
Cloridrato de Metformina	500mg	Comprimido	Básico
Cloridrato de Metformina	850mg	Comprimido	Básico
Dapaglifozina	10mg	Comprimido	Especializado
Glibenclamida	5mg	Comprimido	Básico
Gliclazida	30mg	Comprimido de liberação	Básico

Gliclazida	60mg	Comprimido de liberação prolongada	Básico
Gliclazida	80mg	Comprimido	Básico
Insulina Análoga de Ação Prolongada	100 unidades internacionais/mL	Solução Injetável com Sistema de Aplicação	Especializado
Insulina Análoga de Ação Prolongada	300 unidades internacionais/mL	Solução Injetável com Sistema de Aplicação	Especializado
Insulina Análoga de Ação Rápida	100 unidades internacionais/mL	Solução Injetável com Sistema de Aplicação	Especializado
Insulina Humana NPH	100 unidades internacionais/mL	Suspensão Injetável	Básico
Insulina Humana Regular	100 unidades internacionais/mL	Solução Injetável	Básico

Fonte: BRASIL, 2022

### 1.3 PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - PNPIC

Importante ressaltar que a partir da incorporação das práticas integrativas e complementares efetivadas através da publicação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) em 2006 tratamentos adjuvantes no controle do DM 2 vem ganhando destaque (BRASIL, 2006). Entre os principais **objetivos da PNPIC** está o aumento da resolutividade dos serviços de saúde, que ocorre a partir da integração entre o modelo convencional de cuidado – de racionalidades – e um olhar e uma atuação mais ampliados, agindo de forma integrada e/ou complementar no diagnóstico, na avaliação e no cuidado ((BRASIL, 2006).

O uso de plantas medicinais tem sido apontado como uma alternativa eficaz e de baixo custo, auxiliando no controle da glicemia e prevenindo o aparecimento de complicações, especialmente quando associado ao uso de antidiabéticos orais corretamente, pratica de atividade física regular e alimentação saudável (NEGRI, 2005; SOUZA et al., 2018).

Dentre as espécies de interesse como adjuvante no tratamento do DM2 destaca-se a *Bauhinia forficata*, por fazer parte da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse

ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) e pela sua relevância terapêutica como hipoglicemiante (MARTINS et al, 2022).

#### 1.4 BAUHINIA FORFICATA

Popularmente conhecida no Brasil como pata-de-vaca devido formato de sua folha a *Bauhinia forficata* é uma espécie pertencente ao gênero *Bauhinia* e subfamília *Fabaceae* utilizada sob a forma de chás e outras preparações fitoterápicas (SILVA et al., 2012; PIZZOLATTI et al., 2003). Seus principais constituintes químicos são saponinas, taninos, terpenóides e flavonoides, substâncias estas responsáveis por seu efeito hipoglicemiante (OLIVEIRA; SOUZA, 2022). É bem aceito que o conteúdo de flavonoides das plantas é responsável por seus efeitos benéficos é considerado um dos principais componentes responsáveis pela atividade biológica da *Bauhinia forficata* (PINAFO et al., 2019). A pata-de-vaca é encontrada em diversas regiões do Brasil, incluindo a Região Sul e é considerada uma importante planta medicinal brasileira, sendo que todas as partes dessa planta são utilizadas para diferentes aplicações terapêuticas, a relevância de seu uso se dá pela grande disponibilidade na flora brasileira e seu baixo custo (JUNG et al, 2021).

#### 1.5 JUSTIFICATIVA

- ✓ O Diabetes é uma condição crônica de alta prevalência e que afeta todos os continentes
- ✓ Má adesão a terapia medicamentosa é um problema comum
- ✓ Cerca de 4 a cada 10 pessoas afirmam já terem deixado de tomar os medicamentos prescritos
- ✓ 4 em cada 5 pessoas com diabetes (81%) vivem em países de baixa e média renda.
- ✓ O diabetes causou 6,7 milhões de mortes em 2021 – 1 a cada 5 segundos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do uso de *Bauhinia forficata* como adjuvante no tratamento em indivíduos diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os efeitos do uso de *Bauhinia forficata* no controle glicêmico de indivíduos com diabetes tipo 2;
- Avaliar os efeitos do uso de *Bauhinia forficata* no perfil lipídico de indivíduos com diabetes tipo 2;
- Descrever os efeitos do uso de *Bauhinia forficata* nos parâmetros inflamatórios de indivíduos com diabetes tipo 2.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo caracterizou-se como uma revisão sistemática, seguindo as recomendações do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (PAGE et al., 2021).

#### 3.2 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Biomedicina Translacional localizado na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

#### 3.3 PICO

A prática baseada em evidências (PBE) propõe que os problemas clínicos que surgem na prática assistencial, de ensino ou pesquisa, sejam decompostos e, a seguir, organizados utilizando-se a estratégia PICO representando um acrônimo para População/Pacientes, Intervenção, Comparação e “*Outcomes*” (desfecho) (DONATO; DONATO, 2019), podendo ser acrescentado o S, que se refere ao desenho de estudo (*study design*). Sendo assim, esta pesquisa teve a seguinte definição:

- **P:** Indivíduos diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2;
- **I:** Uso de *Bauhinia forficata*;
- **C:** Grupo controle sem uso de *Bauhinia forficata*;
- **O:** Glicemia, hemoglobina glicada;
- **S:** Ensaios clínicos randomizados e quasi-experimental.

##### 3.3.1 Critério de inclusão do estudo

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados com indivíduos diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 que utilizaram *Bauhinia forficata*.

### 3.3.2 Critério para a exclusão do estudo

Foram excluídos estudos com indivíduos em idade inferior a 18 anos, gestantes, lactantes, portadores de doença renal crônica, e neoplasia maligna.

### 3.4 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Uma estratégia de busca foi desenvolvida utilizando os seguintes termos: “*Bauhinia forficata*” e “*diabetes mellitus*” e seus sinônimos consultados no *Medical Subject Headings* (MeSH). Um filtro sensível foi criado pela combinação destes diferentes sinônimos para a identificação de estudos através dos operadores booleanos “OR” e “AND”. Posteriormente, estas foram pesquisadas nas bases de dados via OVID por publicações relevantes até outubro de 2022. A pesquisa foi limitada a estudos em humanos, mas sem restrição de idioma. As listas de referências dos estudos foram conferidas.

### 3.5 TRIAGEM DOS RESUMOS ELEGÍVEIS

Dois revisores (LD e MIR) de forma independente selecionaram os resumos dos artigos resultantes das pesquisas nas bases de dados. O processo de triagem foi conduzido através do software ‘Rayyan’ (<https://rayyan.qcri.org/>). Um terceiro revisor (LBC) foi responsável pela resolução de quaisquer divergências na seleção dos estudos incluídos.

### 3.6 LEITURA NA INTEGRA DOS ESTUDOS

Após triagem dos resumos, os estudos selecionados foram lidos na integra por dois revisores (LD e MIR), que decidiram, de forma independente, sobre a inclusão dos estudos na pesquisa com base nos critérios de inclusão. Um terceiro revisor (LBC) foi responsável por resolver quaisquer discordâncias na seleção dos estudos incluídos.

### 3.7 SELEÇÃO DE ESTUDOS EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois revisores (LD e MIR) realizaram a extração dos dados de forma independente. Os dados serão tabulados em planilha com informações sobre os estudos como:

autor/ ano, título e objetivo, delineamento do estudo, critérios de seleção dos participantes, critérios de diagnóstico, número de participantes, idade, grupos avaliados e número de participantes em cada grupo, intervenção utilizada, dose, forma de administração e tempo do uso e demais desfechos avaliados de cada estudo incluído.

### 3.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Todos os estudos incluídos foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica. Para os ensaios clínicos randomizados utilizou-se a segunda versão da ferramenta de risco de viés Cochrane para estudos randomizados (RoB2). Para os ensaios clínicos não randomizados foi utilizada a ferramenta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomised Studies- of Interventions).

Para os ensaios clínicos randomizados uma pontuação baseada na ferramenta Cochrane Collaboration para avaliar o risco de viés (RoB2) para cada estudo incluído foi utilizada (HIGGINS et al., 2019). A análise de risco de viés consiste em analisar as informações dos estudos para viés decorrentes do processo de randomização; Viés devido a desvios de intervenção pretendida; Viés devido à falta de dados de resultados; Viés na medida do resultado e viés na seleção do resultado relatado.

Os estudos não randomizados foram avaliados pela ferramenta ROBINS-I essa ferramenta é baseada em domínios e estruturada através de perguntas norteadoras o julgamento de cada domínio, também direcionada à avaliação de desfechos individualmente. Para avaliação com a ROBINS-I, também é necessário definir o efeito de interesse para o desfecho avaliado, entre o efeito de alocação para intervenção (análogo a análise por intenção de tratar) ou efeito de iniciar e aderir a um protocolo. A ROBINS-I avalia sete domínios de viés: Viés por confundimento, Viés na seleção dos participantes, Viés na classificação das intervenções, Viés por desvio das intervenções pretendidas, Viés por dados faltantes, Viés na medida dos desfechos, Viés na seleção dos resultados reportados (STERNE et al., 2016).

As opções de julgamento de cada domínio são: baixo risco de viés, moderado risco de viés, grave risco de viés, crítico risco de viés ou sem informação.

### 3.9 ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados foram expressos por meio de tabelas e gráficos. Foram feitos

gráficos floresta, demonstrando os efeitos das intervenções para os diferentes desfechos. Para variáveis contínuas, foram utilizados diferença padronizada de média com intervalos de confiança de 95%. As análises foram realizadas utilizando o software RevMan (versão 5.4).

A heterogeneidade do estudo foi determinada utilizando a estatística de  $I^2$ , na qual de 0% a 30%: pode não ser importante; 40% a 60%: pode representar heterogeneidade moderada; 50% a 90%: pode representar uma heterogeneidade substancial e 75% a 100%: considerável heterogeneidade. Quando presente heterogeneidade foi utilizado para cálculo das estimativas o modelo de efeito randômico. Na ausência de heterogeneidade, foi utilizado o modelo de efeito fixo de Mantel-Haenszel (DEEKS; HIGGINS; ALTMAN, 2022).

Foi realizada uma síntese descritiva dos resultados quando não foi possível realizar a metanálise devido as diferenças metodológicas entre os estudos.

### 3.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência encontrada nos estudos incluídos foi avaliada usando o software GRADEpro (GRADEpro, 2021). A abordagem GRADE considera cinco domínios: o desenho do estudo, o risco de viés, a inconsistência e imprecisão, o viés de publicação, além do tamanho e tendência no efeito de cada estudo (SCHÜNEMANN et al., 2013).

### 3.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

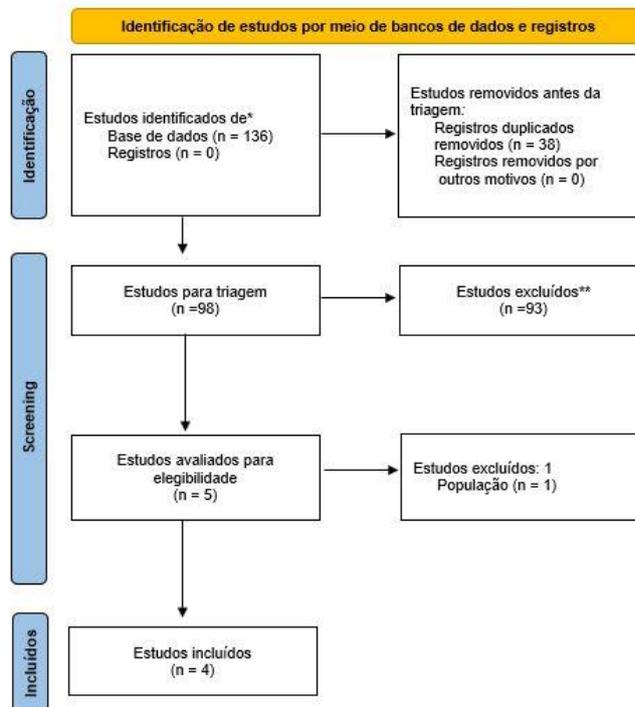
Por ser uma revisão sistemática não houve necessidade de encaminhar-se o projeto para apreciação do Comitê de Ética (CEP). Todavia, foi realizado o registro no PROSPERO (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews) (<http://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>) com a finalidade de oficializar a execução do estudo a nível mundial, sob o protocolo CRD42022370143.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 RESULTADOS DA PESQUISA EM BASES DE DADOS

Por meio das bases de dados, foram identificados 136 registros, não sendo identificado nenhum registro adicional por meio de outras fontes. Destes 38 estudos foram excluídos como duplicados. Foram incluídos para leitura de títulos e resumos os 98 estudos restantes, sendo excluídos 93 deles por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. Os cinco artigos restantes foram incluídos para leitura na íntegra e, desses, um estudo foi excluído por não avaliar população com diabetes mellitus (Tai P., 2015). Foram incluídos nesta revisão sistemática quatro estudos, sendo dois ensaios clínicos randomizados (TONELLI et al., 2022 e RUSSO et al., 1990) e dois quase-experimental (MARIANGEL et al., 2019 e TOLOZA-ZAMBRANO et al., 2015). O processo de seleção de estudos encontrados em bancos de dados é mostrado na Figura 1.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Dados da pesquisa, 2022

**Tabela 1-** Características dos estudos incluídos

Autor (ano)	País	Delineamento	Objetivos	N		Idade (anos)		Administração	Dose		Conclusão
				Intervenção	Controle	Intervenção	Controle		Intervenção	Controle	
Tonelli et al., 2022	Brasil	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Investigar o efeito de cápsulas contendo grânulos de extrato padronizado de folhas de <i>B. forficata</i> como tratamento adjuvante no controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo2.	45	35	59 ±9	62 ±9	Capsula	Extrato padronizado de <i>B. forficata</i> (300 mg de grânulos, rendendo 2% do conteúdo total de flavonóides)	Celulose microcristalina (MCC), dióxido de silício coloidal e 0,1% de CHE,	O uso adjuvante de cápsulas contendo extrato padronizado de <i>B. forficata</i> pode auxiliar no controle metabólico e inflamatório de pacientes com diabetes tipo 2.
Russo et al., 1990	Brasil	Ensaio clínico randomizado duplo-cego <i>cross over</i>	Avaliar efeito hipoglicemiante do uso de extratos das folhas de <i>Bauhinia Forficata</i> em pacientes diabéticos	8	8	Mediana: 58	Mediana: 58	Chá – três vezes ao dia durante oito semanas.	<i>B. forficata</i> 1-g de saquinhos de chá	Imperata brasiliensis (sapé) 1g de saquinhos de chá	As infusões preparadas a partir das folhas <i>B. forficata</i> não apresentaram efeito hipoglicemiante em indivíduos diabéticos tipo 2.
Mariangel et al.,	Chile	Estudo quasi-experimental	Avaliar os efeitos do chá de <i>B.</i>	25	NA	62	NA	Chá- duas vezes ao dia	0,4% de folhas de <i>B.</i>	NA	O chá de <i>B. forficata</i> como terapia

2019		(pré e pós intervenção)	<i>forficata</i> no perfil lipídico quando utilizado como terapia complementar em pacientes diabéticos tipo 2.					durante de 12 semanas.	<i>forficata</i> , com concentração de 4,30 mg/dose de trigonelina e 1,02 mg/dose de rutina, em 200mL de água.		complementar em pacientes diabéticos tipo 2 pode ajudar a reduzir os níveis de alguns parâmetros do perfil lipídico.
Toloza-Zambrano et al., 2015	Chile	Estudo quasi-experimental (pré e pós intervenção)	Avaliar o efeito da infusão sobre os níveis de glicemia de jejum e %HbA1c em diabéticos.	15	NA	58 ± 8	NA	Chá- três vezes ao dia durante 12 semanas.	Extrato seco foi redissolvido em água bidestilada a uma concentração de 1,0 mg/ml (0,1%).	NA	Os resultados identificaram a presença de flavonoide rutina e do alcaloide trigonelina nas infusões de folhas de <i>B. forficata</i> . Além disso, o efeito hipoglicemiante leve de uma infusão de folhas de <i>B. forficata</i> foi demonstrado em pacientes diabetes mellitus tipo 2.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Legenda: Não se aplica.

## 4.2 DESFECHOS AVALIADOS

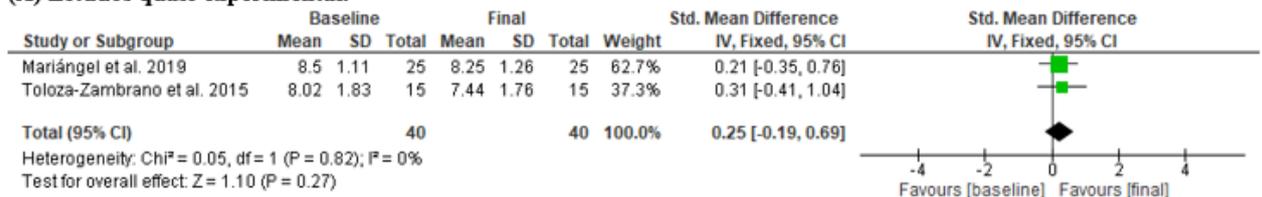
Todos os estudos incluídos avaliaram controle glicêmico e hemoglobina glicada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 após o uso de *Bauhinia forficata*. Os estudos de Russo et al., 1990, Mariángel et al., 2019 e Toloza-Zambrano et al., 2015 utilizaram o chá como forma de oferta da planta para avaliar os efeitos no controle glicêmico, enquanto Tonelli et al., 2022 usou o extrato seco em capsula (300 mg) as concentrações e tempo de cada estudo estão descritos na tabela 1.

### 4.2.1 Hemoglobina Glicada

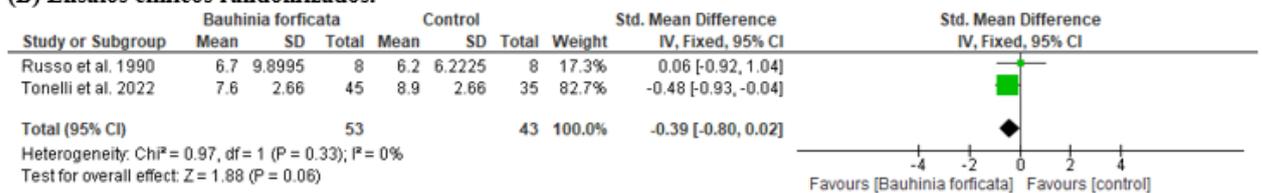
A hemoglobina glicada foi avaliada por todos os estudos incluídos. Nos estudos quasi-experimentais os estudos de Mariángel et al., 2019 e Toloza-Zambrano et al., 2015, avaliaram os níveis séricos dos participantes comparando antes e após a intervenção. A metanálise foi realizada com modelo de efeito fixo, mostrando não haver diferença significativa na HbA1c com a DMP: 0,29; IC95% de -0,19 a 0,69 p= 0,27; I<sup>2</sup>= 0% para dois estudos, com 40 participantes (Figura 2a). Os ensaios clínicos de Tonelli et al., 2022 e Russo et al., 1990 avaliaram os níveis séricos de hemoglobina glicada após a intervenção comparando com grupo controle. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos DMP: -0,39; IC95% de -0,80 a 0,02 p= 0,06; I<sup>2</sup>= 0% para dois estudos, com 96 participantes (Figura 2b).

**Figura 2-**Gráfico de floresta da metanálise avaliando hemoglobina glicada (HbA1c%)

**(A) Estudos quasi-experimental.**



**(B) Ensaios clínicos randomizados.**



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

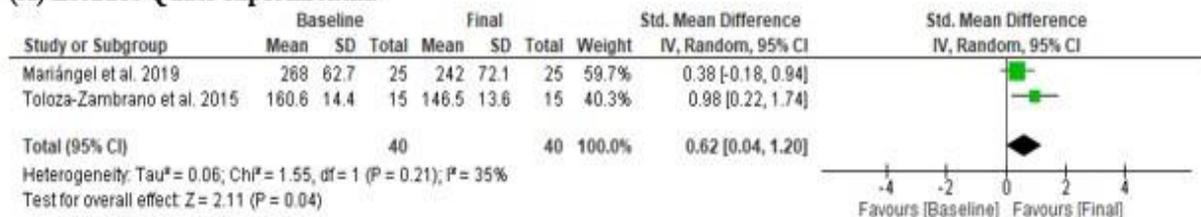
### 4.3.2 Glicemia

Os estudos de Mariángel et al., 2019 e Toloza-Zambrano et al., 2015, avaliaram os níveis glicêmicos antes e após a intervenção foi encontrado redução significativa dos valores quando comparados os participantes antes e após os três meses da intervenção, DMP: 0,62; 95% IC: 0,04 a 1,20;  $P = 0,04$ ;  $I^2 = 35\%$ ; dois estudos, 40 participantes (Figura 3A).

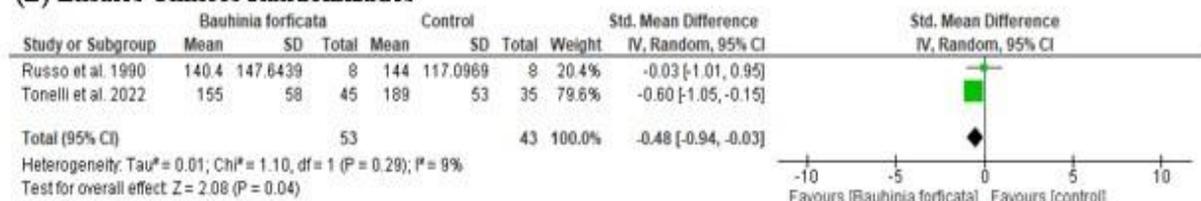
Os valores séricos referentes a glicose foram avaliados nos estudos de Tonelli et al., 2022 e Russo et al., 1990, foi encontrado redução significativa dos valores quando comparados grupo que recebeu a intervenção ao grupo controle DMP: -0,48; 95% IC: -0,94 a -0,03;  $P = 0,04$ ;  $I^2 = 9\%$ ; dois estudos, 96 participantes (Figura 3B).

**Figura 3** - Gráfico de floresta da metanálise avaliando glicemia glicose (mg/dL)

#### (A) Estudos Quasi-experimental.



#### (B) Ensaios Clínicos Randomizados



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

### 4.3.3 Desfechos secundários avaliados nos estudos incluídos

O estudo de Tonelli et al., (2021) utilizou uma capsula diária durante quatro meses de extrato padronizado de *B. forficata* (300 mg de grânulos, rendendo 2% do conteúdo total de flavonóides) além da avaliação da hemoglobina glicada e glicemia também avaliou os desfechos: Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA index) em que apresentou  $p=0.002$ , perfil lipídico, foi avaliado o Colesterol total com  $p= 0.45$ , Lipoproteína de alta densidade (HDL) em que apresentou  $p= 0.33$  e o Triglicerídeos com  $p=0.35$ . Além disso, avaliaram o

Índice de Massa Corporal (IMC) em que o grupo controle obteve  $25 \pm 12$  e o grupo intervenção obteve  $26 \pm 9$  e apresentou o  $p= 0.67$ . Com relação aos parâmetros inflamatórios, foram avaliados os níveis plasmáticos de IL-6 no baseline com  $p=0.46$  e pós intervenção com  $p=0.003$ , também avaliaram os níveis plasmáticos de PCR no baseline com  $p=0.51$  e pós intervenção com  $p<0.001$ .

Russo et al., (1990) realizou seu estudo utilizando 1g de chá da *B. forficata*, três vezes ao dia nas refeições durante oito semanas. Neste estudo foi avaliado além da hemoglobina glicada e glicemia alterações no peso, não havendo diferença significativa entre os grupos ao final da pesquisa, média de peso inicial  $69.0\pm 9.4\text{kg}$  e  $68.6\pm 9.4$ .

O estudo de Mariangel et al., (2019) utilizou chá de *B. forficata* (0,4% de folhas de *B. forficata*, com concentração de 4,30 mg/dose de trigonelina e 1,02 mg/dose de rutina, em 200mL de água) duas vezes ao dia durante de três meses. Avaliaram também o perfil lipídico, avaliando o Colesterol total com  $p= 0.0027$ , e o Triglicerídeos em que apresentou  $p=0.0006$ . No baseline o peso médio foi de  $81.8\pm 15.92$  e no final o peso médio foi de  $81.6\pm 15.91$ , não havendo diferença.

O estudo de Toloza-Zambrano et al. (2015) foi realizando utilizando chá de *B. forficata* (Extrato seco foi redissolvido em água bidestilada a uma concentração de 1,0 mg/ml - 0,1%) por três vezes ao dia, após as refeições, por três meses. O peso médio basal foi de  $76.8\pm 10.2\text{kg}$  e o Índice de Massa Corporal (IMC) foi de  $27.5 \pm 2.1$ .

A Tabela 2 apresenta de forma sumarizada os desfechos avaliados nos estudos incluídos.

**Tabela 2-** Resultados dos estudos incluídos

Autor (ano)	Resultados HbA1c			Resultados HOMA index			Resultados Glicemia			Resultados secundários		
	Intervenção	Controle	P value	Intervenção	Controle	P value	Intervenção	Controle	P value	Intervenção	Controle	P value
Tonelli et al., 2021	<b>Baseline:</b> 68.7 ± 11.8 mmol/mol  <b>Final:</b> 59.1 ±13.3 mmol/mol	<b>Baseline:</b> 72.4 ± 11.8 mmol/mol  <b>Final:</b> 73.8 ±13.3 mmol/mol	<b>Baseline:</b> 0.13  <b>Final:</b> <0.001	<b>Baseline:</b> 4.8 ± 3.9  <b>Final:</b> 3.3 ±2.8	<b>Baseline:</b> 7.5 ± 5  <b>Final:</b> 6.2 ±4.5	<b>Baseline:</b> 0.015  <b>Final:</b> 0.002	<b>Baseline:</b> 178 ± 58mg/dL  <b>Final:</b> 155 ±58	<b>Baseline:</b> 197 ± 68 mg/dL  <b>Final:</b> 189 ±53	0.01	<b>Colesterol total:</b> 151 ±492mg/dL  <b>HDL:</b> 49 ±312mg/dL  <b>Triglicerídeos:</b> 101 ±412mg/dL  <b>Baseline:</b> <b>PCR:</b> 0.29±0.1 mg/L <b>IL-6:</b> 32±20pg/ml  <b>Final:</b> <b>PCR:</b> 0.20±0.10 mg/L <b>IL-6:</b> 25±15 pg/ml	<b>Colesterol total:</b> 143 ±452mg/dL  <b>HDL:</b> 43 ±222mg/dL  <b>Triglicerídeos:</b> 93±342mg/dL  <b>Baseline:</b> <b>PCR:</b> 0.28±0.11 mg/L <b>IL-6:</b> 36±28 pg/ml  <b>Final:</b> <b>PCR:</b> 0.31±0.11 mg/L <b>IL-6:</b> 43±35 pg/ml	<b>Colesterol total:</b> 0.45  <b>HDL:</b> 0.33  <b>Triglicerídeos:</b> 0.35  <b>Baseline:</b> <b>PCR:</b> 0.51 <b>IL-6:</b> 0.46  <b>Final:</b> <b>PCR:</b> <0.001 <b>IL-6:</b> 0.003
Russo et al., 1990	<b>Baseline:</b> 6.3±2.4%  <b>Final:</b> 6.7±3.5%	<b>Baseline:</b> 6.3±2.4%  <b>Final:</b> 6.2±2.2%	-	NA	NA	-	<b>Final:</b> 144±41.4 mg/dL	<b>Final:</b> 140.4±52 .2 mg/dL	-	<b>Peso</b> <b>Baseline:</b> 69.0±9.4kg  <b>Final:</b> 68.6±9.4kg	<b>Peso</b> <b>Baseline:</b> 69.0±9.4kg  <b>Final:</b> 68.7±9.4kg	-

Mariangel et al., 2019	<b>Baseline:</b> 8.5 – 1.11%  <b>Final:</b> 8.25 – 1.26%	-	0.0027	NA	NA	-	<b>Glicemia pós-prandial</b>  <b>Baseline:</b> 268 – 62.7 mg/dL  <b>Final:</b> 242 – 72.1 mg/dL	-	0.1502	<b>Baseline: Colesterol total:</b> 192 ± 33.32mg/dL <b>Triglicerídeos:</b> 218 ± 108.2mg/dL <b>Final: Colesterol total:</b> 175 ± 33.92mg/dL <b>Triglicerídeos:</b> 161 ± 64.32mg/dL	-	<b>Colesterol total:</b> 0.0027  <b>Triglicerídeos:</b> 0.0006
Toloza-Zambrano et al., 2015	<b>Baseline:</b> 8.02 ± 1.83%  <b>Final:</b> 7.44 ± 1.76%	-	0.0179	NA	NA	-	<b>Glicemia de jejum</b>  <b>Baseline:</b> 160.60 ± 14.40 mg/dL  <b>Final:</b> 146.50 ± 13.60 mg/dL	-		NA	-	NA

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

#### 4.4 AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS

A análise de risco de viés dos estudos de Tonelli et al., 2022 e Russo et al., 1990 foi realizada usando a ferramenta da *Cochrane Collaboration* RoB 2 e esta apresentada na figura 4. O estudo de Tonelli et al., 2022 apresentou baixo risco de viés em todos os domínios avaliados, já o estudo de Russo et al., 1990 apresentou alto risco de viés no domínio D1-Viés decorrente do processo de randomização pois relata ser randomizando, porém não deixam claro no texto de que forma a randomização e a alocação dos pacientes foi realizada. Para os demais domínios o estudo não deixa claro as informações, trazendo de forma incompleta dificultando a avaliação do risco da qualidade, assim a avaliação final do estudo ficou como alto risco de viés.

**Figura 4** – Avaliação de Risco de Viés dos ensaios clínicos randomizados

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Russo, 1990						
	Tonelli, 2022						

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 High  
 Some concerns  
 Low

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Os estudos de Mariangel et al., 2019 e Toloza-Zambrano et al., 2015 foram avaliados seguindo a ferramenta ROBINS-I. O estudo de Mariangel et al., 2019 não apresentou as informações necessárias para a avaliação dos domínios D1, D2 e D5, não deixa claro as informações iniciais dos participantes, não informa sobre perdas dos participantes durante o processo de seleção e nem de forma clara como foi organizada a seleção dos participantes. Para o D6 foi considerado alto risco de viés. Nos demais domínios foi considerado como baixo risco de viés. O estudo de Toloza-Zambrano et al., 2015 não apresentou as informações necessárias no D1 e apresentou alto risco de viés no D6, o estudo não informa os motivos de perdas dos participantes, apenas informa que 21 foram recrutados,

mas completam o estudo apenas 15 participantes. Para os demais domínios apresentou baixo risco de viés. A figura 5 apresenta a síntese das informações do risco de viés

**Figura 5** – Avaliação de Risco de Viés dos ensaios estudos quasi-experimentais (pré e pós-intervenção).

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Mariágel, 2019	?	?	+	+	?	X	+	X
Tolozza-Zambrano, 2015	?	+	+	+	+	X	+	X

Domains:  
 D1: Bias due to confounding.  
 D2: Bias due to selection of participants.  
 D3: Bias in classification of interventions.  
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
 D5: Bias due to missing data.  
 D6: Bias in measurement of outcomes.  
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 Serious  
 Low  
 No information

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

#### 4.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência encontrada nos estudos incluídos foi avaliada usando o software GRADEpro. Para os desfechos de hemoglobina glicada e glicose devido ao alto risco de viés (rebaixado -1) e as inconsistências (rebaixado -2) apresentadas no estudo de Russo et al., 1990 deve redução da qualidade da evidência para muito baixa.

Já para hemoglobina glicada e glicemia avaliadas nos estudos de Mariangel et al., 2019 e Tolozza-Zambrano et al., 2015 a qualidade da evidência foi considerada baixa devido ao alto risco de viés (rebaixado -1) e as e as inconsistências (rebaixado -1).

## 5 DISCUSSÃO

Essa é a primeira revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos que buscou avaliar a ação da *Bauhinia forficata* como adjuvante no tratamento de pacientes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2. Os estudos incluídos nessa revisão mostram que após o tempo da intervenção a *Bauhinia forficata* mostrou-se efetiva nos níveis de glicemia, tanto nos estudos que comparam ao grupo controle, quanto nos estudos que avaliaram níveis glicêmicos antes e após o uso do chá das folhas ou do extrato seco de *Bauhinia forficata*.

Com relação as análises de hemoglobina glicada (HbA1c %) não foram encontrados efeitos significativos, apesar de ocorrer uma tendência favorável aos grupos após o uso de *Bauhinia forficata*. Uma das possíveis explicações para essa divergência entre os níveis glicêmicos e a hemoglobina glicada consiste no tempo de intervenção e o tempo das análises antes e após o uso. Sabe-se que a hemoglobina glicada (HbA1c) é a fração da hemoglobina que se liga a glicose e tem tempo de vida médio de 90 dias. O nível de hemoglobina glicada é resultado de todas as hemácias circulantes no organismo, desde a mais velha (que circula por 120 dias) à mais jovem. Porém a glicose dos últimos 30 dias antes da dosagem da hemoglobina glicada contribui com praticamente 50% da HbA1c, enquanto os níveis glicêmicos dos últimos dois a quatro meses contribuem com aproximadamente 25%. Desta forma, que a hemoglobina glicada reflete a média ponderada dos níveis glicêmicos de 60 a 90 dias antes da realização do exame (BEM; KUNDE, 2006). O único estudo que avaliou a HbA1c por tempo superior aos 90 dias da intervenção foi o estudo de Tonelli et al., (2022) que encontrou efeito significativo na redução desse parâmetro ( $p < 0.001$ ) após quatro meses.

Há diversas hipóteses que tentam explicar os efeitos hipoglicemiantes da *Bauhinia forficata*. Evidências indicam que esses efeitos podem ocorrer em função dos compostos bioativos presentes em suas folhas, como polifenólico kampferitrina (kaempferol 3,7-di-O-alpha-L-rhamnoside), flavonoide mais abundante da planta. Além disso, a fração n-butanólica do extrato das folhas provavelmente age reduzindo a absorção intestinal de glicose, além disso, a planta também parece agir inibindo a neoglicogênese (NOGUEIRA; SABINO, 2013; CAMPOS et al., 2022). Um dos fatores cruciais que controlam o nível de glicose no sangue é a ingestão de carboidratos e uma das principais enzimas digestivas de carboidratos é  $\alpha$ -glicosidase, sendo ela também um dos principais alvos da terapia do diabetes (HABTEMARIAM1; LENTINI, 2015). Flavonóides como a rutina aglicona e a quercetina, mostraram atividade inibitória da  $\alpha$ -glicosidase na faixa micromolar por conta própria e

também por sinergismo. Em algumas preparações enzimáticas, há relatos de que a rutina exibiu uma potente atividade inibidora de  $\alpha$ -glicosidase, embora não há evidências conclusivas sobre a atividade inibitória direta das enzimas digestivas de carboidratos da rutina, um efeito provável, pois o produto de hidrólise da rutina (quercetina) possui atividade inibitória enzimática (TUNDIS et al., 2010; HABTEMARIAM, 2011; PHAM et al., 2014). O estudo incluído de Tonelli et al., (2022), avaliou a composição da *Bauhinia forficata*, verificando as características de espectro UV dos O-glicosil flavonóides derivados de kaempferol e quercetina, sendo que estes totalizavam 2% do conteúdo total de flavonoides por cápsula. Já o estudo de Toloza-Zambrano et al., 2015, observou uma diversidade de compostos hidrossolúveis com atividade antioxidante, alguns dos quais encontrados em concentrações significativas em relação ao flavonóide rutina. Os picos observados em cromatografias, correspondem também a outros compostos fenólicos (catequina, epicatequina e ácido gálico), com forte ação antioxidante.

No estudo de Moraes et al., (2010), 20 usuários com diabetes tipo 2, com idade entre 56 a 84 acompanhados em Unidades Básicas de Saúde de dois municípios do Rio Grande do Sul foram avaliados, o grupo 1 fez o uso de infusão do fitoterápico *B. forficata* e o grupo 2 não utilizou nenhum fitoterápico. Os dados obtidos demonstraram que os participantes do grupo 1 que fizeram o uso da infusão do fitoterápico *B. forficata*, obtiveram uma diminuição significativa no seu perfil glicêmico ( $t = 3.0449$ ,  $p = 0.0139$ ). A média inicial foi de 131,8 mg/dL e ao final dos 75 dias foi de 110,5mg/dL. Os participantes do grupo 2 não obtiveram alteração significativa no seu perfil glicêmico ( $t = -0.8511$ ,  $p = 0.4167$ ).

Os estudos incluídos também avaliam parâmetros relacionados ao colesterol e triglicerídeos. Quanto a esse tópico, o estudo de Lino et al. (2004), testou o extrato aquoso de pata de vaca em ratos diabéticos, administrando-o por via oral durante sete dias em doses de 200 mg/kg e 400 mg/kg, 48 horas após a indução experimental do diabetes tipo 2. Os autores constataram que houve uma redução de 30% da concentração plasmática de triglicerídeos, colesterol total e HDL. Quanto ao mecanismo de ação que a *B. forficata* apresentaria para reduzir esses parâmetros, as evidências em estudos experimentais em animais, apontam que os flavonoides presentes na planta atuam como redutores das atividades lipídicas (TOMITA et al., 1974; YUGARANI et al., 1992; SILVA et al., 2002).

Pontes et al., 2017 afirmam que embora a *Bauhinia forficata* mostre-se promissora para a área farmacêutica se faz necessário mais estudos associados a possíveis formas farmacêuticas que podem ser utilizadas, uma vez que o emprego de plantas medicinais

na terapia de controle da diabetes seja uma forma de facilitar a adesão dos pacientes ao tratamento. Corroborando com os achados do estudo de Pontes et al.,2017, Martins et al., 2022 reforçam que se fazem necessários estudos mais aprofundados para uma maior compreensão do seu potencial farmacológico, seja como produto natural ou medicamento fitoterápico, com a finalidade de disseminar o emprego dessa planta na terapia de controle da diabetes, uma vez que seu uso pode trazer benefícios adicionais aos indivíduos acometidos por essa doença metabólica, melhorando sua saúde e qualidade de vida.

Entre as limitações apresentadas dessa revisão sistemáticas podemos destacar as diferenças metodológicas entre os poucos estudos disponíveis hoje na literatura, onde o uso de chá apresenta diferenças entre dose ao dia e padronização da concentração das folhas e uso de extrato seco por um dos estudos, que se sabe na forma de extrato apresenta-se maior concentração dos ativos. O tempo dos estudos para avaliar os efeitos na hemoglobina glicada também é um fator limitante, assim como a qualidade metodológica onde muitas informações não são apresentadas nos estudos não deixando claro para a análise do risco de viés e assim, reduzindo a qualidade da evidência apresentando. Destaca-se ainda a importância de novos estudos corrigindo as inconsistências aqui apresentadas para que se possa efetivamente afirmar sobre o efeito adjuvante da *Bauhinia forficata* no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

## 6 CONCLUSÃO

Na presente revisão sistemática e metanálise sobre o efeito adjuvante da *Bauhinia forficata* no tratamento de pacientes com diabetes mellitus a *Bauhinia forficata* mostrou-se efetiva nos níveis de glicemia, porém ainda são necessários estudos para elucidar seus efeitos na hemoglobina glicada e outros parâmetros.

Com a ampliação do uso das Práticas Integrativas e Complementares no SUS e pelo fato da *Bauhinia forficata* ser uma das plantas encontradas na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde sugere-se a ampliação de estudos com seres humanos para garantir a consolidação do uso da mesma.

## REFERÊNCIAS

ADA, American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Suppl 1, p. S168–79, 2021.

ADA, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes — 2019. **Diabetes Care**, v. 42, n. Suppl. 1, p. 13–28, 2019.

ADA, American Diabetes Association. Approaches to glyceic treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes—2015. **Diabetes Care**, v. 38, n. Suppl. 1, p. 41-48, 2015.

BAQUEDANO, Irasema; SANTOS, Manoel; TEIXEIRA, Carla; MARTINS, Tatiane; ZANETTI, Maria Lúcia. Fatores relacionados ao autocuidado de pessoas com diabetes mellitus atendidas em serviço de urgência no México. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 1017-1023, 2010.

BEM, Andreza Fabro de; KUNDE, Juliana. The importance of glycated hemoglobin determination in the management of chronic complications associated with diabetes mellitus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, p. 185-191, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS - PNPIC-SUS: atitude de ampliação de acesso**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. (Série B. Textos Básicos de Saúde)

BRASIL, Ministério da Saúde. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36)

BRASIL. Ministério da Saúde. Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – Rennisus. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, s/d.

CAMPOS, Priscilla Maciel Sampaio; RECACHO, Bárbara de Jesus; FENDER, Maria Luiza Fender. Effects of Bauhinia forficata Link tea in the glyceic profile of diabetics' patients: a literature review. **Fitos**, v. 16, n. 1, p. 66-76, 2022.

DEEKS, Jonathan.; HIGGINS, Julian; ALTMAN, Douglas. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3. 2022.

DONATO, Helena; DONATO, Mariana. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 3, 2019.

DUNCAN, B; STEVENS, A; ISER, B; MALTA, D; SILVA, G; SCHMIDT, M. Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2009 e tendências de 1991 a 2009. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

SILVA FILHO, Ruy; ALBUQUERQUE Luciano; CAVALCANTI, Saulo, TAMBASCIA, Marcos, VALENTE, Fernando; BERTOLUCI, Marcello. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022.

GRADEPRO, GDT. GRADEpro guideline development tool [software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). 2021.

HABTEMARIAM, Solomon.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity of kaempferol-3-O-rutinoside. **Natural Product Communications**, v. 6, n. 2, p. 1934578X1100600211, 2011.

HABTEMARIAM, Solomon; LENTINI, Giovanni. The therapeutic potential of rutin for diabetes: an update. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 7, p. 524-528, 2015.

HIGGINS, Julian; SAVOVIĆ, Jelena; PAGE, Matthew; ELBERS, Roy; STERNE, Jonathan. Assessing risk of bias in a randomized trial. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**, p. 205-228, 2019.

IDF, International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas**. 9. ed. 2019

IDF, International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas**. 10. ed. 2021

JUNG, Eliane; THOMAZ, Gabriele; BRITO, Matheus; FIGUEIREDO, Natalia; KUNIGAMI, Claudete; OLIVEIRA RIBEIRO, Leilson; MOREIRA, Ricardo. Thermal-assisted recovery of antioxidant compounds from *Bauhinia forficata* leaves: Effect of operational conditions. **Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants**, v. 22, p. 100303, 2021.

LINO, Cleide; DIÓGENES, João; PEREIRA, Bruno; FARIA, Rozilaine; ANDRADE, Manoel; ALVES, Renata; SOUSA; QUEIROZ, Maria; SOUSA, Francisca; VIANA, Glauce. Antidiabetic activity of *Bauhinia forficata* extracts in alloxan-diabetic rats. **Biol Pharm Bull**, v. 27, p. 125–127, 2004.

MARIÁNGEL, Pía; LORCA, Marcia; LEON, Felipe; ROCCA, Pola; ZAPATA, Lorenzo; NAVARRETE, Edgar. Effects of *Bauhinia forficata* Link tea on lipid profile in diabetic patients. **Journal of medicinal food**, v. 22, n. 3, p. 321-323, 2019.

MARINHO, A. Um Estudo sobre as filas para transplantes por doenças crônicas no Sistema Único de Saúde Brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 10, p. 2229-2239, 2012.

MARTINS, Ana Cristina Pereira; DE MOURA, Rafael; BORGES, Karla; SAMPAIO, Nadghia. Uso empírico da *Bauhinia forficata* link para o tratamento de diabetes: Uma revisão integrativa. **Visão Acadêmica**, v. 23, n. 2, 2022.

MORAES, Emily; REMPEL, Claudete; PÉRICO, Eduardo; STROHSCHOEN, Andreia. Avaliação do perfil glicêmico de portadores de Diabetes Mellitus tipo II em UBSs que utilizam infusão de folhas de *Bauhinia forficata* Link. **Conscientiae saúde**, v. 9, n. 4, p. 569-574, 2010.

NEGRI, Giuseppina. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, 2005.

NOGUEIRA Albina C. O; SABINO Claudia V. S. **Revisão do Gênero Bauhinia Abordando Aspectos Científicos da espécies Bauhinia Forficata Link e Bauhinia Variegata L. de Interesse para a Indústria Farmacêutica**. Revista Fitos, v.7, n.2, 2013. Disponível em: <http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/140>.

OLIVEIRA, Igor Rodrigues; SOUZA, Thamyres Fernanda Moura Pedrosa. Uso da bauhinia forficata no tratamento da Diabetes mellitus tipo 2. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e300111436252-e300111436252, 2022.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Cuidados inovadores para condições crônicas**: componentes estruturais de ação. Brasília, DF: Organização Mundial da Saúde/MS, 2015.

PAGE, Matthew; McKenzie, Joanne; BOSSUYT, Patrick; BOUTRON, Isabelle; HOFFMANN, Tammy; MULROW, Cynthia; SHAMSEER, Larissa; TETZLAFF, Jennifer; MOHER, David. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. **Journal of clinical epidemiology**, v. 134, p. 103-112, 2021.

PHAM, Anh Thu; MALTERUD, Karl; PAULSEN, Berit; DIALLO, Drissa; WANGENSTEEN, Helle.  $\alpha$ -Glucosidase inhibition, 15-lipoxygenase inhibition, and brine shrimp toxicity of extracts and isolated compounds from Terminalia macroptera leaves. **Pharmaceutical Biology**, v. 52, n. 9, p. 1166-1169, 2014.

PINAFO, Mariane; BENEDETTI, Philippe; GAIOTTE, Leticia; COSTA, Fabiano; SCHOFFEN, João; FERNANDES, Glauro; CHUFFA, Luiz; SEIVA, Fabio. Effects of *Bauhinia forficata* on glycaemia, lipid profile, hepatic glycogen content and oxidative stress in rats exposed to Bisphenol A. **Toxicol Rep**, v. 2, n. 6, p. 244-252, 2019.

PITITTO, Bianca; DIAS, Monike; MOURA, Fábio; LAMOUNIER, Rodrigo; CALLIARI, Sergio. Metas no tratamento do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes 2022.

PIZZOLATTI, Moacir; CUNHA, Anildo; SZPOGANICZ, Bruno; SOUSA, Eliandra; BRAZ-FILHO, Raimundo; SCHRIPSEMA, Jan. Flavonóides glicosilados das folhas e flores de *Bauhinia forficata* (Leguminosae). **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 466-469, 2003.

PONTES, Maria; LIMA, Dijaci; OLIVEIRA, Heloísa; OLIVEIRA Filho, Abrahão. *Bauhinia forficata* L. e sua ação hipoglicemiante. Archives of Health Investigation, v. 6, n. 11, 2017.

RAMOS, Silvia; CAMPOS, Letícia; STRUFALDI, Deise; GOMES, Daniela; GUIMARÃES, Débora; SOUTO, Débora; MARQUES, Marlice; SOUSA, Sabrina; de CAMPOS, Tarcila. Terapia Nutricional no Pré-Diabetes e no Diabetes Mellitus Tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022.

ROSA, Roger. Diabetes mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999-2001. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 17, n. 2, p. 131-134, 2008.

ROSA, Michelle; ROSA, Roger; CORREIA, Marcelo; ARAUJO, Denizar; BAHIA, Luciana; TOSCANO, Cristiana. Disease and economic burden of hospitalizations attributable to diabetes mellitus and its complications: a nationwide study in Brazil. **International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 2, p. 294, 2018.

RUSSO, Ewaldo; REICHEL, Angela; DE SÀ, J; FURLANETTO, Reinaldo; MOISES, R; KASAMATSU, Teresa; CHACRA, Antonio. Clinical trial of Myrcia uniflora and Bauhinia forficata leaf extracts in normal and diabetic patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 23, n. 1, p. 11-20, 1990.

SBD, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. (SBD) **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.

SBD, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. (SBD) **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2018-2019**. São Paulo: Editoea Clannad

SCHMIDT, Maria Inês; DUNCAN, Bruce; SILVA, Gulnar; MENEZES, Ana; MONTEIRO, Carlos; BARRETO, Maria; CHOR, Dora; MENEZES, Paulo. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SCHÜNEMANN, Holger; BROŽEK, Jan; GUYATT, Gordon; OXMAN, Andrew. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. **The GRADE Working Group**, 2013.

SILVA, Fatima; SZPOGANICZ, Bruno; PIZZOLATTI, Moacir; WILLRICH, Maria; DE SOUSA, Eliandra. Acute effect of Bauhinia forficata on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. **J. Ethnopharmacology**, v. 83, p. 33-7, 2002.

SILVA, Maria; MELO, Carla; VASCONCELOS, Leonardo; CARVALHO, Alyne; SOUSA, Francisca. Bioactivity and potential therapeutic benefits of some medicinal plants from the Caatinga (semi-arid) vegetation of Northeast Brazil: a review of the literature. **Rev Bras Farmacogn**, v. 22, n. 1, p. 193-207, 2012.

SOUSA, Valmi.; ZAUSZNIEWSKI, Jaclene. Toward a theory of diabetes self-care management. **Journal Theory Construction Testing**, Oxford, v. 9, n. 2, p. 61-67, 2005.

SOUZA, Bárbara; ARAÚJO, Regilda; SILVA, Oskar; FAUSTINO, Lucas; GONÇALVES, Maria; DOS SANTOS, Mirian; SOUZA, Grasielly; ROCHA, Lindalva; CARDOSO, Mônica; NUNES, Livio. Bauhinia forficata in the treatment of diabetes mellitus: a patent review. **Expert Opin Ther Pat**, v. 28, n. 2, p. 129-138, 2018.

STERNE, Jonathan; HERNÁN, Miguel; REEVES, Barbany; SAVOVIĆ, Jelena; BERKMAN, Nany; VISWANATHAN, Meera et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v. 355, n. i4919, 2016.

TOLOZA-ZAMBRANO, Pamela; AVELLO, Marcia; FERNÁNDEZ, Pola. Determinación de rutina y trigonelina en extractos de hojas de Bauhinia forficata subsp. pruinosa y evaluación

del efecto hipoglicemiante en humanos. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 14, n. 1, p. 21-32, 2015.

TOMITA, Tatsuo; LACY, Paul; MATSCHINSKY, Franz; MCDANIEL, Michael. Effect of alloxan on insulin secretion in isolated rat islets perfused in vitro. **Diabetes**, v. 23, n. 6, p. 517-524, 1974.

TONELLI, Carlos; DE OLIVEIRA, Simone; VIEIRA, Andirele; BIAVATTI, Maique; RITTER, Cristiane; REGINATTO, Flavio; CAMPOS, Angela; DAL-PIZZOL, Felipe. Clinical efficacy of capsules containing standardized extract of *Bauhinia forficata* Link (pata-de-vaca) as adjuvant treatment in type 2 diabetes patients: A randomized, double blind clinical trial. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 282, p. 114616, 2022.

TUNDIS, Rosa; LOIZZO, Monica; MENICHINI, Federica. Natural products as  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: an update. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 10, n. 4, p. 315-331, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Geneva: World Health Organization, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Information note about intake of sugars recommended in the WHO guideline for adults and children*. Geneva; 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization, 1999.

YUGARANI, T; TAN, B. K; DAS, N. P. Effects of polyphenolic natural products on the lipid profiles of rats fed high fat diets. **Lipids**, v. 27, n. 3, p. 181-186, 1992.