

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DANYA KALED CHARKIEH

UTILIZAÇÃO DE *Quassia amara* L., FITOTERÁPICOS E PLANTAS
MEDICINAIS NO CONTROLE GLICÊMICO DE INDIVÍDUOS COM DIABETES
MELLITUS: REVISÃO DE ESCOPO E OVERVIEW

CURITIBA

2022

DANYA KALED CHARKIEH

UTILIZAÇÃO DE *Quassia amara* L., FITOTERÁPICOS E PLANTAS
MEDICINAIS NO CONTROLE GLICÊMICO DE INDIVÍDUOS COM DIABETES
MELLITUS: REVISÃO DE ESCOPO E OVERVIEW

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Helena Hiemisch Lobo Borba

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

CURITIBA

2022

Charkieh, Danya Kaled

Utilização de *Quassia amara* L., fitoterápicos e plantas medicinais no controle glicêmico de indivíduos com *diabetes mellitus* [recurso eletrônico] : revisão de escopo e *overview* / Danya Kaled Charkieh – Curitiba, 2022.

1 recurso online: PDF.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2022.

Orientador: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

1. *Quassia amara*. 2. Fitoterapia. 3. Diabetes. I. Borba, Helena Hiemisch Lobo. II. Pontarolo, Roberto. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 583.75

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **DANYA KALED CHARKIEH** intitulada: **UTILIZAÇÃO DE *Quassia amara* L., FITOTERÁPICOS E PLANTAS MEDICINAIS NO CONTROLE GLICÊMICO DE INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS: REVISÃO DE ESCOPO E OVERVIEW**, sob orientação da Profa. Dra. HELENA HIEMISCH LOBO BORBA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Agosto de 2022.

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Presidente da Banca Examinadora

THALITA GILDA SANTOS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

INAJARA ROTTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Aos meus pais e meu irmão.
Jamais teria conseguido sem vocês.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida, sorte, saúde, força e demais dons.

Aos meus pais e meu irmão, que sempre me ajudaram em tudo que precisei.

Aos meus amigos, que tanto me apoiaram e divertiram.

À minha segunda revisora, Aline, por toda a ajuda na condução da pesquisa.

À professora Milena, que me incentivou a começar o mestrado.

À professora Helena, minha fantástica orientadora, que com muita paciência e carinho tanto me guiou e auxiliou no decorrer deste trabalho.

Ao professor Pontarolo, meu coorientador, que desde a graduação sempre me ajudou muito em meu aprendizado.

Ao programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPR pela oportunidade.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para este trabalho.

Muito obrigada a todos!

“- Então não preciso dizer mais nada - disse Celeborn - Mas não despreze a tradição que vem de anos longínquos; talvez as velhas avós guardem na memória relatos sobre coisas que alguma vez foram úteis para o conhecimento dos sábios." (TOLKIEN, J. R. R. **O Senhor dos Anéis**: A Sociedade do Anel. 2. ed. São Paulo: Martins Fontes, 2000. p. 398.)

RESUMO

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) cuja prevalência tem aumentado devido a diversos fatores. Entre os tratamentos têm-se aqueles com base em plantas medicinais, destacando-se a *Quassia amara* L. (QA), uma árvore de pequeno porte que cresce na região amazônica. Há poucos estudos sobre essa planta e dentre os estudos disponíveis são poucos os que avaliam seu potencial como auxiliar na terapia de DM2. Dessa forma, foi conduzida uma revisão de escopo, na qual foram pesquisados em banco de dados artigos originais avaliando QA no tratamento de DM2, utilizando termos previamente definidos, além de busca manual. Os estudos foram avaliados por dois revisores independentes e seus dados extraídos também de forma independente. Ao término da revisão de escopo, foram encontrados dois estudos que atendiam aos critérios de pesquisa. Os dados obtidos dos artigos encontrados foram analisados e evidenciou-se a escassez de resultados robustos na literatura científica que demonstrem a eficácia e segurança do uso de QA em DM2. Ambos os estudos analisados foram conduzidos em ratos diabéticos e evidenciaram efeito benéfico do tratamento com QA para diminuição da glicemia. Ademais, para avaliar a evidência disponível acerca do uso de fitoterápicos e plantas medicinais no tratamento do diabetes *mellitus* foi conduzida uma *overview*. Foram realizadas buscas por revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA) nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science com termos relacionados à fitoterapia e diabetes e complementadas por busca manual. A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores independentes e a qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2. Foram incluídas 26 RSMA, sendo a maioria de qualidade metodológica baixa. Embora algumas das plantas analisadas, como a *Momordica charantia* L. ou a *Trigonella foenum-graecum* L., tenham mostrado resultados positivos sobre os níveis glicêmicos dos pacientes, ainda não há evidências robustas quanto às doses efetivas e seguras para que seja possível recomendar o uso dessas espécies na prática clínica.

Palavras-chave: *Quassia amara* L.; revisão de escopo; *overview*; fitoterapia; diabetes.

ABSTRACT

Type 2 diabetes *mellitus* (T2DM) is a chronic non-communicable disease (NCD) whose prevalence has increased due to several factors. Among the treatments are those based on medicinal plants, highlighting the *Quassia amara* L. (QA), a small tree that grows in the Amazon region. There are few studies assessing the effects of this plant in T2DM therapy. Thus, a scoping review was conducted, in which original articles were searched in databases (Pubmed, Scopus and Web of Science) evaluating QA in the treatment of T2DM, using previously defined terms and manual search. The studies were evaluated by two independent reviewers and their data were also independently extracted. At the end of the scoping review, two studies met the eligibility criteria and were included. Data from these studies were analyzed and a lack of robust results in the scientific literature demonstrating the efficacy and safety of the use of QA in T2DM was observed. Both studies assessed diabetic rats and showed a beneficial effect of QA treatment in lowering blood glucose levels. Furthermore, to assess the available evidence on the use of herbal medicines in the treatment of diabetes *mellitus*, an overview was conducted. Searches for systematic reviews with meta-analysis (SRMA) were performed in PubMed, Scopus and Web of Science databases with terms related to herbal medicine and diabetes and complemented by manual search. The selection of articles was performed by two independent reviewers and the methodological quality of the included systematic reviews was evaluated using the AMSTAR-2 tool. In total, 26 SRMA were included, most of them of low methodological quality. Although some of the plants analyzed, such as *Momordica charantia* L. or *Trigonella foenum-graecum* L., have shown positive results on the glycemic levels of patients, there is still no robust evidence regarding effective and safe doses to recommend the use of these species in clinical practice.

Keywords: *Quassia amara* L.; scoping review; overview; phytotherapy; diabetes.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – QA.....	29
FIGURA 2 – NOVA PIRÂMIDE DE HIERARQUIA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	32
FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DA REVISÃO DE ESCOPO	40
FIGURA 4 – FLUXOGRAMA DA OVERVIEW	43

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – CRITÉRIOS LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO DE DM–SBD	22
QUADRO 2 – CARACTERÍSTICAS IMPORTANTES DOS AGENTES ANTIDIABÉTICOS-SBD	24
QUADRO 3 – ESTUDOS POR PAÍS DE ORIGEM, ANO DE PUBLICAÇÃO E AVALIAÇÃO AMSTAR2	45
QUADRO 4 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	52
QUADRO 5 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DOS NÍVEIS GLICÊMICOS REFERENTES AOS ESTUDOS INCLUÍDOS	58

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – FORMULAÇÕES DE INSULINAS DISPONÍVEIS NO BRASIL - SBD .	23
TABELA 2 – TIPOS DE REVISÕES PARA SÍNTESE DE CONHECIMENTO	30

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ADO – Agentes antidiabéticos orais

AMSTAR-2 – *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*

DCNT – Doença crônica não transmissível

DM – Diabetes *mellitus*

DM1 – Diabetes *mellitus* tipo 1

DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

GJ – Glicemia em jejum

HbA1C – Hemoglobina glicada

OMS – Organização Mundial da Saúde

PA – Pressão arterial

QA – *Quassia amara* L.

RSMA – Revisão sistemática com meta análise

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

TOTG – Teste oral de tolerância à glicose

LISTA DE SÍMBOLOS

$\bar{X}$ - Média aritmética.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 OBJETIVOS	17
1.1.1 Objetivo geral	17
1.1.2 Objetivos específicos	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 DIABETES	18
2.1.1 Epidemiologia	19
2.1.2 Classificação do diabetes e fisiopatologia da doença	19
2.1.2.1 Fisiopatologia do diabetes	19
2.1.2.2 Classificação do diabetes	19
2.1.3 Diagnóstico	21
2.1.4 Tratamento farmacológico	22
2.1.4.1 Tratamento do DM1	22
2.1.4.2 Tratamento do DM2	23
2.2 FITOTERAPIA	26
2.3 FITOTERÁPICOS E PLANTAS MEDICINAIS NO MANEJO DO DIABETES MELLITUS	28
2.3.1 <i>Quassia amara</i> L.	28
2.4 REVISÕES PARA SÍNTESE DE CONHECIMENTO	30
2.4.1 Revisão de escopo	32
2.4.2 Overview	33
2.4.3 Meta-análise	33
2.4.4 AMSTAR-2	33
3 MATERIAL E MÉTODOS	35
3.1 REVISÃO DE ESCOPO	35
3.1.1 Pergunta de pesquisa	35
3.1.2 Estratégia de busca	35
3.1.3 Critérios de elegibilidade	35
3.1.4 Seleção dos estudos	36
3.1.5 Extração dos dados	36
3.1.6 Análise e apresentação dos resultados	36
3.2 OVERVIEW	37

3.2.1 Pergunta de pesquisa	37
3.2.2 Estratégia de busca	37
3.2.3 Critérios de elegibilidade	37
3.2.4 Seleção dos estudos	38
3.2.5 Extração dos dados	38
3.2.6 Avaliação da qualidade metodológica	38
3.2.7 Análise e apresentação dos resultados	38
4 RESULTADOS	40
4.1 REVISÃO DE ESCOPO	40
4.2 <i>OVERVIEW</i>	42
4.2.1 Análise dos resultados encontrados	47
5 DISCUSSÃO	64
6 CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	69
APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA - REVISÃO DE ESCOPO	76
APÊNDICE 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA - <i>OVERVIEW</i>	79
APÊNDICE 3 – MOTIVOS DE EXCLUSÃO DOS ARTIGOS – REVISÃO DE ESCOPO	81
APÊNDICE 4 – MOTIVOS DE EXCLUSÃO DOS ARTIGOS – <i>OVERVIEW</i>	83

1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) que tem apresentado um aumento de incidência na população devido a diversos fatores como sedentarismo, má alimentação e o envelhecimento da população. Trata-se de um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente em decorrência de deficiências na produção ou na ação da insulina. Classifica-se o distúrbio em subtipos de acordo com sua etiologia. O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) apresenta causas multifatoriais e corresponde a cerca de 90 a 95% de todos os casos da doença. A terapia consiste em mudança do estilo de vida e hábitos alimentares aliada a medicamentos de ação hipoglicemiante. Embora existam diversos medicamentos para manejar os níveis glicêmicos em pacientes com DM2, terapias alternativas, como por exemplo plantas medicinais, ainda são empregadas pelos pacientes em virtude de diversos fatores: acessibilidade, recomendação de familiares, para evitar os efeitos adversos de fármacos industrializados, entre outros (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; HUSAIN et al., 2011; KAUR et al., 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; TABATABAEI-MALAZY; LARIJANI; ABDOLLAHI, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019; ZHENG; LEY; HU, 2018).

Durante a maior parte da história foram utilizadas plantas para tratamentos de saúde e ainda se depende de compostos isolados de plantas para grande parte das terapias convencionais. Isso se deve parcialmente à grande variedade de espécies ao redor do mundo que, em sua maior parte, contam com importantes e conhecidas propriedades terapêuticas (ANTONIO; TESSER; MORETTI-PIRES, 2014; CARVALHO et al., 2018; DUTRA et al., 2016; EKOR, 2014; FLECK, 2014; JÜTTE et al., 2014).

Entre as plantas tradicionalmente utilizadas no tratamento de DM destaca-se a *Quassia amara* L. (QA), uma árvore de pequeno porte, de altura entre dois e seis metros, que cresce na região amazônica. Alguns de seus nomes populares na medicina tradicional são: amargo, pau-amargo, pau de suriname, pau quássia, quina de caiena. O chá ou maceração em água fria das cascas é utilizado na medicina popular, como auxiliar em distúrbios gástricos e diabetes, como tônico e no tratamento de malária (BADILLA et al., 1998; HUSAIN et al., 2011; TOMA et al., 2003). Há poucos estudos sobre essa planta e dentre os estudos disponíveis são

poucos os que avaliam seu potencial como auxiliar na terapia de DM2. Dessa forma, foi conduzida uma revisão de escopo visando mapear as publicações disponíveis acerca da utilização da espécie *Q. amara* no controle glicêmico de indivíduos com DM2, identificar as lacunas na literatura e direcionar futuras pesquisas com QA. Ademais, para complementar a avaliação de evidências disponíveis a respeito do uso de fitoterápicos e plantas medicinais no manejo do DM, foi conduzida uma *overview*.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão de escopo acerca da utilização de *Quassia amara* L. no controle glicêmico de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e uma *overview* sobre o uso de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais no controle glicêmico de indivíduos com diabetes *mellitus*.

1.1.2 Objetivos específicos

- Mapear as evidências disponíveis sobre o uso de QA no controle glicêmico de pacientes com DM2;
- Identificar lacunas na literatura científica a respeito do uso de QA no manejo do DM2;
- Avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas com meta-análises investigando o uso de fitoterápicos e plantas medicinais no manejo do DM.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DIABETES

O diabetes *mellitus* (DM) é uma das doenças mais antigas de que se tem registro. No século 19, em um papiro datado de cerca de 1500 anos antes de Cristo, encontrava-se descrita uma doença cuja principal característica era a diurese excessiva. No ano 200 depois de Cristo, o médico grego Areteus observou os mesmos sintomas de sede exacerbada e micção abundante e frequente em alguns de seus pacientes e nomeou tal doença como diabetes (do grego: "que passa por"). Posteriormente, "*mellitus*" (do latim, "[doce] como mel") foi adicionado ao nome, auxiliando na diferenciação entre o diabetes relacionado à insulina (diabetes *mellitus*) e o diabetes relacionado ao hormônio antidiurético (diabetes *insipidus*) (CHIQUETE; GONZÁLEZ; PANDURO, 2001; DA CONCEIÇÃO; DA SILVA; BARBOSA, 2017; DE ALVARENGA et al., 2017; GOLAN et al., 2014; LIMA REIS, 2019).

O DM é uma doença metabólica multifatorial caracterizada por persistência de níveis elevados de glicemia sanguínea. Porém, também apresenta alterações nos metabolismos de carboidratos, lipídios e proteínas, causadas em decorrência das alterações na liberação ou na ação da insulina pancreática (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; GOLAN et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Há uma alta correlação entre o desenvolvimento de diabetes e a presença de maus hábitos alimentares e sedentarismo; portanto, recomenda-se aos pacientes que pratiquem atividades físicas e melhorem seus hábitos alimentares para assim obter melhores resultados no controle da doença (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; CHEN; MAGLIANO; ZIMMET, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Esta doença, quando não controlada, pode causar diversas complicações associadas à exposição crônica de elevadas concentrações de glicose sanguínea. Estas complicações atingem vários órgãos do indivíduo diabético, comprometendo a imunidade do paciente e prejudicando o processo de cicatrização. Pacientes com DM apresentam saúde mais fragilizada que indivíduos sem DM. Diabetes mal controlado também é causa de retinopatia, nefropatia, neuropatia, cegueira, hipertensão arterial, amputação de membros inferiores e insuficiência renal. Os

casos e a gravidade das complicações aumentam conforme mais tempo se passa com a doença mal controlada. Desta forma, é necessário o constante monitoramento e controle da glicemia, dos níveis lipídicos e da pressão arterial (PA) de pacientes com DM (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; DAVIES et al., 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

2.1.1 Epidemiologia

Estima-se que em 2021, no mundo, 537 milhões de pessoas apresentavam a doença, com 44% não diagnosticados. Considerada uma doença crônica não transmissível (DCNT), sua prevalência aumenta conforme a faixa etária. Com a transformação demográfica do Brasil acompanhando a tendência europeia de maior prevalência de indivíduos de maior faixa etária na população, o envelhecimento demográfico brasileiro aumenta o aparecimento de DCNTs, entre elas o DM2, além de elevar as taxas de morbidade e mortalidade desses pacientes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; CHEN; MAGLIANO; ZIMMET, 2012; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; ZHENG; LEY; HU, 2018).

2.1.2 Classificação do diabetes e fisiopatologia da doença

2.1.2.1 Fisiopatologia do diabetes

A fisiopatologia do diabetes tipo 1 é caracterizada por ação autoimune, na qual há destruição das células beta-pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, resultando em baixos níveis de insulina no sangue. A fisiopatologia do diabetes tipo 2 é caracterizada por resistência à insulina e deficiência parcial de secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas, além de alterações na secreção de incretinas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; GOLAN et al., 2014; RODACKI et al., 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

2.1.2.2 Classificação do diabetes

O diabetes *mellitus* é classificado de acordo com a sua etiologia:

- a) Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1): Ocorre por falha na secreção de insulina devido à destruição das células beta-pancreáticas em processo autoimune e é responsável por cerca de 5 a 10% dos casos de diabetes. Também é chamada de diabetes insulino-dependente, pois seu tratamento é dependente de insulina para o controle glicêmico devido à ausência de insulina endógena em decorrência da destruição autoimune das células beta-pancreáticas. É mais comum se manifestar na infância e na adolescência, porém também pode se desenvolver em adultos, que podem apresentar uma forma da doença de progresso mais lento. Sem o controle da doença, DM1 pode causar severa hipoglicemia e cetoacidose;
- b) Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2): Também chamada de diabetes insulino-resistente é caracterizada pela resistência e/ou ineficiência da insulina por diversos fatores. Está frequentemente associada à síndrome metabólica, um conjunto de fatores de risco que aumentam as chances de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares. Os mecanismos de desencadeamento do distúrbio são variados e pouco conhecidos. Constitui cerca de 90 a 95% de todos os casos de diabetes e tanto para sua prevenção quanto para o controle da doença são necessárias mudanças alimentares e de estilo de vida, com prática regular de exercícios físicos, constante monitoramento da glicemia e o uso de hipoglicemiantes e antihiperglicemiantes orais. Quando não controlado, o DM2 é grande causador de retinopatia, enfarte agudo do miocárdio, entre outros danos sistêmicos. Inicialmente não apresenta sintomas evidentes, o que dificulta o diagnóstico precoce da doença;
- c) Diabetes gestacional: Caracteriza-se por um período de resistência à insulina devido a alterações hormonais da gestação. Usualmente se normaliza após o parto, mas a presença de diabetes gestacional aumenta a probabilidade de que o bebê apresente diabetes e obesidade ao crescer. Essa ocorrência também indica probabilidade de que a própria gestante venha a desenvolver diabetes futuramente. Os seguintes fatores de risco indicam a possibilidade de que a gestante desenvolva diabetes gestacional:
- idade superior a 35 anos;
 - obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez;
 - excesso de gordura corporal;

- histórico familiar;
- excesso de líquido amniótico;
- hipertensão ou pré eclâmpsia;
- malformações;
- morte fetal ou neonatal;
- síndrome de ovários policísticos;
- baixa estatura.

Outros tipos de diabetes: Formas menos comuns de DM, que se apresentam de maneiras bastante variadas dependendo da alteração que provocou o distúrbio. Nesta categoria se encontram defeitos genéticos que resultam em alterações nas células beta-pancreáticas ou na ação da insulina, doenças no pâncreas exócrino, endocrinopatias, diabetes iatrogênico ou causado por agentes químicos (medicamentos), infecções, formas incomuns de DM autoimune e outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; GOLAN et al., 2014; GRUNDY et al., 2005; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

2.1.3 Diagnóstico

O DM é diagnosticado por meio de exames laboratoriais como glicemia em jejum (GJ), teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). Níveis alterados de insulina também podem indicar a possibilidade de diabetes, embora não sejam critério para concluir o diagnóstico. Os níveis de glicose sanguínea quantificados nos exames laboratoriais devem se encontrar dentro do intervalo considerado normoglicêmico para que o diagnóstico seja negativo. Níveis levemente mais elevados do que o valor de referência são considerados níveis de pré-diabetes, em que o risco de desenvolver diabetes é elevado. O QUADRO 1 apresenta os níveis glicêmicos para diagnóstico de diabetes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; CHEN; MAGLIANO; ZIMMET, 2012; DAVIES et al., 2018; GOLAN et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; ZHENG; LEY; HU, 2018).

QUADRO 1 – CRITÉRIOS LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO DE DM – SBD

Critérios	Normal	Pré-DM	DM2
Glicemia de jejum (mg/dl)*	< 100	100 a 125	> 125
Glicemia 2h após TOTG (mg/dl)**	< 140	140 a 199	> 199
HbA1c (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	> 6,4

DM2: diabetes tipo 2; GJ: glicemia de jejum; TOTG: teste de tolerância oral à glicose; HbA1c: hemoglobina glicada. * Considera-se como jejum a cessação de ingestão calórica por ≥ 8 horas. ** Carga oral equivalente a 75g de glicose anidra diluída em água.

FONTE: COBAS et al. (2022).

Segundo as Diretrizes da SBD de 2022, o diagnóstico de DM deve ser definido por meio da identificação de hiperglicemia, utilizando testes laboratoriais de GJ, TOTG e HbA1c. Caso identificados resultados diferentes da normalidade, deve-se repetir os exames para confirmação do resultado de hiperglicemia persistente que caracteriza a doença. O exame de HbA1c é de grande auxílio no diagnóstico correto pois detecta níveis elevados de glicemia em até 3 meses anteriores ao exame, dessa forma, mesmo que a GJ esteja dentro dos níveis normoglicêmicos no momento do exame, pode-se identificar hiperglicemia contínua por meio do resultado da HbA1c (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; COBAS et al., 2022; DAVIES et al., 2018; GOLAN et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

2.1.4 Tratamento farmacológico

2.1.4.1 Tratamento do DM1

O tratamento do DM1 é realizado por meio de reposição de insulina exógena para simular a secreção de insulina que se observa em indivíduos sem o distúrbio. As formulações disponíveis para o tratamento estão dispostas na TABELA 1 (FILHO et al., 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

TABELA 1 – FORMULAÇÕES DE INSULINAS DISPONÍVEIS NO BRASIL - SBD

TIPO	NOME	INÍCIO	PICO	DURAÇÃO
Insulinas Basais				
Insulina intermediária	NPH	2-4h	4-10h	10-18h
Análogo de ação longa	Glargina U100	2-4h	-	20-24h
Análogo de ação intermediária	Detemir	1-3h	6-8h	18-22h
Análogo de ação ultra-longa	Glargina U300	6h	-	36h
	Degludeca	<4h	-	42h
Insulinas Prandiais				
Insulina Rápida	Regular (Humulin R/Novolin R)	30-60 min	2-3h	5-8h
Análogo de ação ultra-rápida	Asparte (Novorapid)	5-15 min	30min-2h	3-5h
	Lispro (Humalog)			
	Glulisina (Apidra)			
	Fast Aspartate (Fiasp)	2-5 min	1-3h	5h
	Inalada (Afrezza)	imediatamente	10-20 min	1-2h
Insulinas Pré-Misturadas				
NPH/Regular	70% NPH/30% R (Humulin 70/30)	30min-1h	3-12h	10-16h
NPL/Lispro	75% NPL/25% Lispro (Humalog Mix 25)	5-15 min	1-4h	
	50% NPL/50% Lispro (Humalog Mix 50)			
NPA/Asparte	70% NPA/ 30% Aspart (NovoMix 70/30)			

FONTE: FILHO et al. (2022).

2.1.4.2 Tratamento do DM2

O tratamento convencional para DM2 pode ser feito por meio de agentes antidiabéticos orais (ADO), injeções subcutâneas de análogos do GLP-1 ou insulina injetável (FILHO et al., 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Os ADO incluem fármacos sensibilizadores de insulina, secretagogos de insulina, inibidores da alfa-glicosidase, entre outros. As características dos ADO podem ser observadas no QUADRO 2 (DAVIES et al., 2018; GOLAN et al., 2014).

QUADRO 2 – CARACTERÍSTICAS IMPORTANTES DOS AGENTES ANTIDIABÉTICOS - SBD

	EFICÁCIA	HIPOG.	PESO	INJETÁVEL	CUSTO	EFEITOS ADVERSOS IMPORTANTES
Metformina	ALTA	NÃO	NEUTRO	NÃO	BAIXO	Diarreia, náuseas, deficiência de vitamina B12, acidose láctica em pacientes com IRC
ISGLT2	MÉDIA	NÃO	PERDA	NÃO	MÉDIO	Infecção genitourinária, cetoacidose (rara), depleção de volume, gangrena de Fournier (rara)
GLP-1 RA	ALTA	NÃO	PERDA	SIM	ALTO	Náuseas, vômitos, diarreia, relatos de tumores de células C de tireoide em ratos, relatos de pancreatite sem relação causal definida, reações no sítio de aplicação.
IDPP4	MÉDIA	NÃO	NEUTRO	NÃO	MÉDIO	Relatos de pancreatite sem relação causal definida, dor articular, saxagliptina associada ao aumento de risco de IC
Pioglitazona	ALTA	NÃO	GANHO	NÃO	BAIXO	Retenção hídrica, ganho de peso, aumento do risco de insuficiência cardíaca, aumento do risco de fraturas, associação com Ca de bexiga (em ratos)
Sulfonilureias	ALTA	SIM	GANHO	NÃO	BAIXO	Ganho de peso e hipoglicemia. Gliclazida MR tem menor risco de hipoglicemia
Insulina	ALTA	SIM	GANHO	SIM	BAIXO	Ganho de peso e hipoglicemia

FONTE: FILHO et al. (2022).

As biguanidas são fármacos sensibilizadores de insulina e a maior representante da classe é a metformina, derivada da planta *Galega officinalis* L., fármaco de primeira escolha para o tratamento de DM2. Atua ao moderar a produção hepática de glicose e aumentar a sensibilidade a insulina endógena, o que resulta em aumento da captação da glicose nas células musculares (DA CONCEIÇÃO; DA SILVA; BARBOSA, 2017; DAVIES et al., 2018; FILHO et al., 2022; GOLAN et al., 2014; RENA; HARDIE; PEARSON, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

As tiazolidinedionas são fármacos sensibilizadores de insulina. A única representante da classe no Brasil é a pioglitazona, que aumenta a sensibilidade da insulina no fígado, músculo e tecido adiposo. É eficaz e segura e tem a vantagem de não induzir hipoglicemia (DA CONCEIÇÃO; DA SILVA; BARBOSA, 2017; DAVIES et al., 2018; GOLAN et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

As sulfonilureias e as glinidas são fármacos secretagogos de insulina. Seus maiores representantes são, respectivamente, glibenclamida e nateglinida. A glibenclamida aumenta a secreção pancreática de insulina com ação

hipoglicemiante prolongada ao longo do dia, enquanto a nateglinida apresenta tempo de ação mais curto. Fármacos desta classe causam como efeitos adversos ganho de peso e hipoglicemia (DA CONCEIÇÃO; DA SILVA; BARBOSA, 2017; DAVIES et al., 2018; FILHO et al., 2022; GOLAN et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Os inibidores da alfa-glicodase, como o acarbose, exerce seus efeitos antidiabéticos através da desaceleração e da diminuição da taxa de absorção de glicose mediada pela inibição da degradação de carboidratos complexos no trato gastrointestinal. Devido a seu mecanismo de ação, fármacos desta classe são frequentemente associados a efeitos adversos como flatulência, distensão, desconforto abdominal e diarreia (FILHO et al., 2022; GOLAN et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

As incretinas são hormônios secretados pelo trato gastrointestinal em consequência da alimentação e cuja função fisiológica principal consiste na regulação da glicemia. No tratamento de DM2 é possível encontrar duas classes de terapias com incretinas: Agonistas do receptor GLP-1 e inibidores de DPP-4. O GLP-1 estimula a síntese e secreção de insulina induzida por glicose nas células beta-pancreáticas e inibe a liberação de glucagon pelas células alfa. Todos os agonistas do receptor de GLP-1 em uso terapêutico, como a liraglutida, são administrados por injeção subcutânea e apresentam como principal vantagem clínica a perda de peso associada ao tratamento prolongado, com efeitos adversos de náusea, vômitos e diarreia. Quanto aos inibidores de DPP-4, como por exemplo a sitagliptina, são administrados por via oral e atuam prevenindo a degradação das incretinas GLP-1 o que resulta em um aumento dos níveis endógenos e ampliação do tempo de atuação destes hormônios (DA CONCEIÇÃO; DA SILVA; BARBOSA, 2017; FILHO et al., 2022; GOLAN et al., 2014).

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose (SGLT2), como por exemplo a dapaglifozina, atuam inibindo os SGLT2, aumentando a excreção urinária de glicose. Dessa maneira, diminuindo o grau de glicose no plasma em um sistema independente de insulina (DAVIES et al., 2018; FILHO et al., 2022).

2.2 FITOTERAPIA

Desde o início da civilização foram utilizadas plantas para tratar as mais diversas condições de saúde. Com o advento da revolução industrial e práticas modernas de síntese e produção de fármacos, os tratamentos convencionais substituíram os tratamentos tradicionais baseados em ervas. Contudo, tem havido um ressurgimento das terapias tradicionais para tratar as mais diversas doenças, em parte em virtude da crença de que "se é natural é bom" e o equivocado pensamento de que tais tratamentos não possuem efeitos colaterais, ao contrário das terapias convencionais. Encontram-se em uso para tratamento do DM2 vários fitoterápicos cujos efeitos, terapêuticos ou adversos, foram pouco explorados. Entre as plantas medicinais destaca-se a QA, uma planta nativa do norte brasileiro que foi amplamente estudada quanto ao seu uso terapêutico para malária, porém, apesar de seu uso tradicional no diabetes, as evidências de eficácia e segurança para o tratamento desta doença são escassas (ANTONIO; TESSER; MORETTI-PIRES, 2014; CARVALHO et al., 2018; DUTRA et al., 2016; EKOR, 2014; FLECK, 2014; JÜTTE et al., 2014).

"Fitoterapia" é uma palavra derivada dos termos gregos "*phyton*", significando "planta", e "*therapeia*", significando "tratamento". Dessa forma, qualquer tratamento utilizando plantas é considerado assim uma fitoterapia (ROSA; BARCELOS; BAMPI, 2012).

Fitoterápicos e plantas medicinais são bem aceitos de forma geral devido à sua aparente inocuidade, fácil obtenção e preços acessíveis. Farmacopeias em grande parte se constituem de informações das plantas utilizadas tradicionalmente na região. Seus usos tradicionais são conhecidos e reportados de acordo com o conhecimento popular e pesquisas das universidades locais, padronizando sua identificação e padrões mínimos de qualidade aceitável para as referidas plantas (ANTONIO; TESSER; MORETTI-PIRES, 2014; BRASIL, 2006; CARVALHO et al., 2018; DUTRA et al., 2016; MARTINS et al., 2019).

No Brasil, onde a automedicação é comum e amplamente praticada, seja devido à miscigenação de diversos povos com suas diversas culturas e tradições ou devido à biodiversidade, proporcionando variadas opções para tratamentos naturais, o uso de plantas medicinais para tratamentos é muito popular. Também há a disseminada convicção de que a fitoterapia, por utilizar plantas para tratar as

condições que afligem os pacientes, é inócua e, portanto, mais segura que os tratamentos convencionais que por vezes apresentam muitos efeitos adversos. O desejo por tratamentos menos agressivos que complementam, ou até substituem, as terapias convencionais levam os pacientes a buscar tratamentos tradicionais (ANTONIO; TESSER; MORETTI-PIRES, 2014; CARVALHO et al., 2018; DUTRA et al., 2016; EKOR, 2014; FLECK, 2014; MARTINS et al., 2019; ROSA; BARCELOS; BAMPI, 2012).

Não obstante, muitos fitoterápicos e plantas medicinais possuem efeitos adversos e interações medicamentosas ainda não amplamente estudadas e documentadas, o que pode comprometer a obtenção dos efeitos terapêuticos desejados (CARVALHO et al., 2018; DUTRA et al., 2016; EKOR, 2014; JÜTTE et al., 2014; ROSA; BARCELOS; BAMPI, 2012).

Conforme Portaria nº 971 (BRASIL, 2006), fitoterapia é caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal. A RDC nº 26 (BRASIL, 2014) traz em seu texto as definições de "fitoterápico" e de "produto tradicional fitoterápico", de modo que:

São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade. (BRASIL, 2014, p.1).

E:

São considerados produtos tradicionais fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização [não podendo] se referir a doenças, distúrbios, condições ou ações consideradas graves, não podem conter matérias-primas em concentração de risco tóxico conhecido e não devem ser administrados pelas vias injetável e oftálmica. (BRASIL, 2014, p.1-2).

Além disso, essa RDC define que:

Não se considera medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico aquele que inclua na sua composição substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas, sejam elas sintéticas, semissintéticas ou naturais e nem as associações dessas com outros extratos, sejam eles vegetais ou de outras fontes, como a animal. (BRASIL, 2014, p.2).

E estabelece que chás medicinais estão inclusos na definição de produto tradicional fitoterápico e sujeitos às mesmas restrições (BRASIL, 2006, 2014).

2.3 FITOTERÁPICOS E PLANTAS MEDICINAIS NO MANEJO DO DIABETES MELLITUS

De acordo com a SBD (2019), embora a mudança de estilo de vida seja um dos pilares do tratamento do DM, o paciente sempre deverá utilizar ao menos um medicamento para auxiliar no controle glicêmico. Uma vez que grande número de medicamentos é originário de substâncias encontradas em plantas, é esperado que sejam encontrados diversos fitoterápicos que possivelmente apresentam efeito benéfico para controle da glicemia. Entretanto, muitas dúvidas podem surgir quanto à efetividade, segurança, farmacocinética e mecanismos de ação desses produtos, sendo pertinente a avaliação das evidências disponíveis quanto à planta medicinal em questão para determinar a viabilidade de seu uso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

2.3.1 *Quassia amara* L.

Pertencente à família Simaroubaceae, a espécie *Q. amara* é amplamente disseminada em climas equatoriais, devido aos seus usos terapêuticos e uso como planta ornamental (FIGURA 1). A espécie QA foi levada ao redor do mundo e plantada em diversos lugares, tornando difícil estabelecer sua região de origem (BADILLA et al., 1998; GILBERT; FAVORETO, 2010; TOMA et al., 2003).

É uma árvore de pequeno porte, de altura entre dois e seis metros, que cresce na região amazônica. É tida como a planta mais amarga conhecida, pois possui substâncias amargas em todas as suas principais partes. Alguns de seus nomes populares na medicina tradicional são: amargo, pau-amargo, pau de suriname, pau quássia, quina de caiena. Tem-se registro de seu uso medicinal a partir de 1714 no Suriname, onde o nativo chamado Quassi a utilizava para

tratamento de febres, sendo seu nome utilizado pelo botânico Lineu para nomear como "*Quassia*" o gênero desta planta em 1762. O termo "*amara*" vem do latim, significando "amargo", devido ao notável amargor do extrato de lenho desta espécie. Suas propriedades têm sido estudadas na Europa desde 1764. Tanto lenho como folhas são utilizados para fins medicinais, e seu uso depende do fim pretendido. Possui sinonímia de *Quassia officinalis* Rich e apresenta como principais componentes químicos quassinóides (triterpenos biodegradados) e alcalóides. Devido à elevada presença dos quassinóides simalikalactona D e de quassimarina nas folhas, estas são mais frequentemente utilizadas para tratamento de malária. Devido à presença elevada dos quassinóides quassina e neoquassina em seu lenho, tal parte é preferida para uso como inseticida. O chá ou maceração em água fria das cascas é utilizado na medicina popular como auxiliar em distúrbios gástricos e diabetes tipo 2, como tônico e no tratamento de malária. Comercialmente disponível em casas de produtos naturais e em meios de comércio eletrônico, seu lenho é comercializado como planta medicinal em forma de cápsulas, pó ou em pedaços (AJAIYEIOBA et al., 1999; BERTANI et al., 2007; FERREIRA et al., 2013; GARCIA-BARRANTES; BADILLA, 2011; GILBERT; FAVORETO, 2010; HOUËL et al., 2009; HUSAIN et al., 2011; LAMEIRA; MEDEIROS; RODRIGUES, 2022; MAURO, 2015; PARVEEN et al., 2003; TOMA et al., 2003; VIEIRA et al., 2014).

FIGURA 1 - QA



FONTE: LAMEIRA; MEDEIROS; RODRIGUES (2022).

2.4 REVISÕES PARA SÍNTESE DE CONHECIMENTO

Pesquisas científicas devem apresentar seus resultados de forma a propiciar a discussão e o entendimento destes; deve comunicar, porém, se mal conduzida irá comunicar de forma errônea. Portanto, pesquisas devem ser bem conduzidas, de forma criteriosa, garantindo qualidade dos resultados obtidos e conclusões geradas. Em consequência do aumento de informações disponíveis, bem como do aumento da facilidade de acesso a uma gama diversificada de fontes de conhecimento na última década, tornou-se difícil para um profissional se manter atualizado em sua área de atuação. Neste sentido, revisões para síntese do conhecimento visam reunir informações de pesquisas individuais com intuito de melhor informar os profissionais, propiciando melhores práticas e tomadas de decisão. Tais revisões devem seguir um processo de pesquisa estruturado que requer métodos rigorosos para garantir que os resultados sejam confiáveis e significativos para os usuários finais (AROMATARIS; MUNN, 2020; CANTO, 2020; FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2019).

Segundo Canto (2020), conforme pode ser observado na TABELA 2, há cinco tipos de revisões para síntese de conhecimento:

- Revisão de escopo;
- Revisão rápida;
- Revisão de revisões (*overview*);
- Meta-análise em rede;
- Revisão sistemática.

TABELA 2 - TIPOS DE REVISÕES PARA SÍNTESE DE CONHECIMENTO

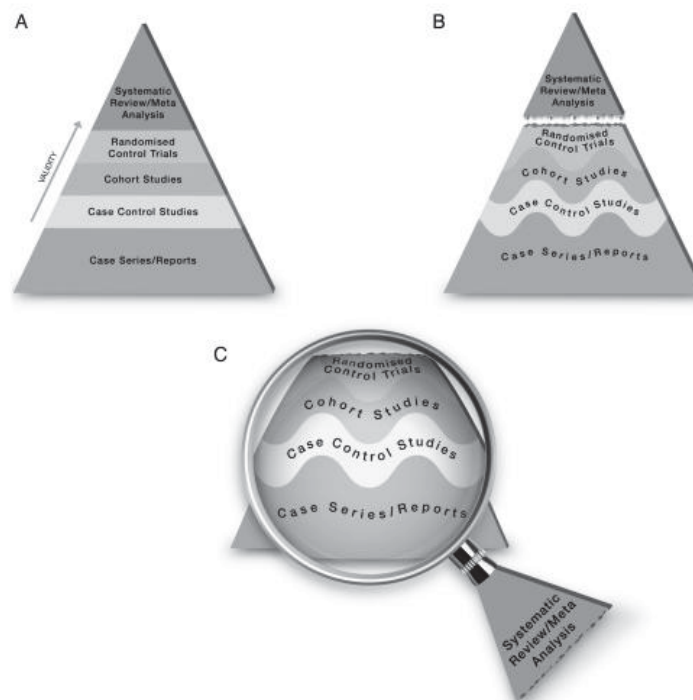
Tipo de Revisão	Descrição
Revisão de Escopo (<i>Scoping Review</i>)	Fornece uma avaliação preliminar do tamanho do potencial e escopo da literatura de pesquisa disponível. Destina-se a identificar a natureza e a extensão das evidências de pesquisa, geralmente incluindo pesquisas em andamento [15, 16].
Revisão Rápida (<i>Rapid Review</i>)	Usadas para adequar métodos de acordo com as necessidades dos tomadores de decisão quando há restrições de tempo e recursos. Geralmente solicitadas para decisões urgentes [17].
Revisão de Revisões (<i>Overview</i>)	Integra e sintetiza as informações das RSs existentes sobre uma determinada situação clínica, considerando todas as intervenções disponíveis para o tratamento ou a prevenção dessa situação clínica [14].
Meta-análise em rede (<i>Network Meta-analysis</i>)	Extensão da meta-análise de pares em que três ou mais tratamentos podem ser comparados simultaneamente. As meta-análises de rede são particularmente úteis se houver falta de estudos comparativos que examinem determinada indicação ou se uma multiplicidade de intervenções está disponível para tratar uma condição particular [18].
Revisão Sistemática (<i>Systematic Review</i>)	Procura sistematicamente buscar, avaliar e sintetizar evidências de pesquisa, aderindo frequentemente às diretrizes sobre a condução de uma revisão [13].

FONTE: CANTO (2020).

As revisões sistemáticas visam fornecer uma síntese abrangente e imparcial de estudos relevantes em um único documento usando métodos rigorosos e transparentes. Em outras palavras, uma revisão sistemática visa sintetizar e resumir o conhecimento existente, buscando por "todas" as evidências relevantes para responder a uma pergunta. Em virtude do rigor metodológico, as revisões sistemáticas são consideradas estudos de alto nível, tendo sido posicionadas no topo da pirâmide de evidências científicas (AROMATARIS; MUNN, 2020; CANTO, 2020; FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2019).

Tradicionalmente, pirâmides de hierarquia de evidência apresentam em sua base desenhos de estudos com menor nível de evidência (por exemplo, estudos de casos) e, conforme se avança ao topo da pirâmide, desenhos de estudos com resultados mais confiáveis, que possuem maior nível de evidência (revisões sistemáticas com meta-análise). Porém, apenas o desenho de estudo não é suficiente para garantir a qualidade das evidências obtidas, uma vez que limitações metodológicas do estudo, imprecisão, inconsistências podem afetar a qualidade de evidências obtidas. Neste sentido, Murad et al. (2016) propuseram um novo formato da pirâmide da evidência tradicional, de modo que as linhas retas que separam os tipos de estudo na pirâmide foram alteradas para linhas onduladas, refletindo as oscilações na qualidade de evidência entre os desenhos de estudos. Murad et al. (2016) também apontam que uma meta-análise de estudos de alta qualidade não é equiparável a uma meta-análise de estudos de qualidade inferior e, portanto, as revisões sistemáticas devem ser removidas do topo da pirâmide e serem consideradas como uma lente através da qual se devem avaliar outros desenhos de estudos (FIGURA 2) (FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2019; MURAD et al., 2016; SAMPAIO; MANCINI, 2007).

FIGURA 2 - NOVA PIRÂMIDE DE HIERARQUIA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS



FONTE: MURAD et al. (2016).

LEGENDA: (A) Pirâmide tradicional de evidências. (B) Primeira modificação da pirâmide; Linhas entre desenhos de estudo são modificadas de forma a ficarem onduladas e revisões sistemáticas são recortadas do topo. (C) Pirâmide revisada: revisões sistemáticas são uma lente através do qual a evidência é visualizada/aplicada.

2.4.1 Revisão de escopo

Revisão de escopo é uma forma de revisão para síntese de evidência utilizada para mapear as evidências disponíveis sobre determinado tópico de pesquisa. Diferente das revisões sistemáticas, a avaliação da qualidade dos estudos incluídos não é obrigatória, e o objetivo é mostrar o panorama do corpo de evidência científica disponível sobre determinado tema. Uma vez que identifica escassez de estudos e lacunas na literatura, pode anteceder as revisões sistemáticas no intuito de melhor direcionar as perguntas de pesquisa para estas últimas (AROMATARIS; MUNN, 2020; CANTO, 2020; FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2019; HIGGINS et al., 2022; SAMPAIO; MANCINI, 2007).

2.4.2 Overview

Overview, também chamada de revisão guarda-chuva (*umbrella review*), ou revisão sistemática de revisões sistemáticas, é uma forma de revisão para síntese de evidência que sintetiza informações reunidas por revisões sistemáticas conduzidas sobre determinado tópico de pesquisa. Resume os resultados de diferentes revisões sistemáticas sobre o mesmo tema e avalia a qualidade metodológica dessas revisões por meio de ferramentas apropriadas, a exemplo do AMSTAR-2 (*A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*) (AROMATARIS; MUNN, 2020; CANTO, 2020; HIGGINS et al., 2022; SAMPAIO; MANCINI, 2007; SHEA et al., 2017).

Uma *overview* bem conduzida oferece a possibilidade de abordar uma ampla gama de questões relacionadas a um tema de interesse, proporcionando uma visão ampla que permite destacar se a base de evidências em torno de um tópico ou questão é consistente ou se existem descobertas contraditórias ou discrepantes. Por meio de uma *overview* é possível avaliar e considerar se os revisores que abordam questões de revisão semelhantes observam independentemente resultados semelhantes e chegam a conclusões semelhantes (AROMATARIS; MUNN, 2020; CANTO, 2020; HIGGINS et al., 2022).

2.4.3 Meta-análise

Meta-análise trata-se de um componente quantitativo frequentemente incluso em revisões sistemáticas. Apresenta a capacidade de aumentar o poder estatístico dos resultados encontrados na revisão sistemática, integrando os resultados de dois ou mais estudos independentes sobre uma mesma questão de pesquisa, combinando-os em uma medida de efeito final passível de interpretação (FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2019; HIGGINS et al., 2022; SAMPAIO; MANCINI, 2007).

2.4.4 AMSTAR-2

AMSTAR-2 trata-se de uma ferramenta que tem como objetivo avaliar a qualidade metodológica de uma revisão sistemática com meta-análise. Em outras

palavras, verifica se o estudo secundário foi conduzido de maneira apropriada para a reunião das evidências primárias. Pode ser utilizada tanto pelos próprios autores do estudo, para que possam confirmar se o executaram adequadamente, ou mesmo por outros investigadores, para ponderar a qualidade e a reprodutibilidade da pesquisa avaliada.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 REVISÃO DE ESCOPO

Foi conduzida uma revisão de escopo seguindo as recomendações do Instituto Joanna Briggs e da Colaboração Cochrane, que orientam a execução dos processos de revisão para síntese de conhecimento (AROMATARIS; MUNN, 2020; HIGGINS et al., 2022).

3.1.1 Pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa foi elaborada com base no acrônimo PCC para revisões de escopo (População, Conceito e Contexto). A população da pesquisa se refere a humanos ou animais com DM2, o conceito é o uso de QA para o controle dos níveis glicêmicos e o contexto é aberto. A pergunta de pesquisa elaborada foi: Quais as evidências disponíveis na literatura científica quanto ao uso de *Quassia amara* no controle glicêmico de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2?

3.1.2 Estratégia de busca

A estratégia de busca contemplou descritores referentes à planta (*Quassia amara*; quassina [e outros compostos majoritários do extrato de QA]; nomes populares da *Quassia amara*), e ao diabetes, de modo que os sinônimos da planta foram combinados entre si por meio do operador booleano OR e os *queries* referentes à planta e ao diabetes foram combinados utilizando-se o operador AND. A estratégia de busca completa encontra-se disponível no APÊNDICE 1. As buscas foram conduzidas em dezembro de 2020 - e atualizadas em agosto de 2021 - nas bases Pubmed, Scopus e Web of Science, sem aplicação de filtros. Uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos também foi realizada.

3.1.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos originais que abordassem o uso de QA e seus principais componentes (quassinóides como a quassina ou a simalikalactona D) para

o controle glicêmico em humanos ou animais com DM2. Artigos publicados na forma de resumo ou em caracteres não romanos (e.g., Chinês, Japonês) foram excluídos.

3.1.4 Seleção dos estudos

Após remoção das duplicatas, dois revisores independentes realizaram a primeira triagem, com leitura de títulos e resumos, selecionando os artigos a serem lidos na íntegra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. As divergências na seleção entre os dois revisores foram resolvidas em reuniões de consenso. Em seguida, os mesmos revisores, de modo independente, realizaram a leitura na íntegra dos artigos incluídos na triagem, selecionando os estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade. As discrepâncias entre os dois revisores na etapa de elegibilidade foram resolvidas em reunião de consenso. No caso de ausência de consenso, um terceiro revisor foi consultado.

3.1.5 Extração dos dados

Os estudos incluídos na etapa de elegibilidade tiveram os dados extraídos. A extração dos dados foi realizada utilizando-se o software Microsoft Excel por meio de planilha elaborada pelos revisores, contendo as seguintes informações: autores do estudo; ano de publicação; periódico em que o artigo foi publicado; país em que o estudo foi realizado; tipo de estudo; objetivos do estudo; método para induzir diabetes (em caso de estudos envolvendo animais); extrato utilizado; grupos experimentais; duração dos experimentos; resultados do estudo; conclusão do estudo. Esta etapa também foi realizada por dois revisores de maneira independente, sendo os dados extraídos comparados em reunião de consenso.

3.1.6 Análise e apresentação dos resultados

Os dados obtidos foram analisados de forma qualitativa e apresentados de forma descritiva.

3.2 OVERVIEW

Similarmente ao processo de condução da revisão de escopo, a presente *overview* também foi executada seguindo as recomendações do Instituto Joanna Briggs e da Colaboração Cochrane (AROMATARIS; MUNN, 2020; HIGGINS et al., 2022).

3.2.1 Pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa foi elaborada com base no acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, Desfechos [*Outcomes*] e Desenho de estudo [*Study design*]). Nesta *overview* a população se refere a pacientes com DM (tipo 1 ou tipo 2), a intervenção é o uso de fitoterápicos ou plantas medicinais, a comparação contempla placebo ou outros tratamentos ativos, o desfecho é a redução dos níveis glicêmicos e ocorrência de reações adversas e o desenho de estudo pesquisado corresponde a revisões sistemáticas com meta-análises. A pergunta de pesquisa elaborada foi a seguinte: Quais os efeitos dos fitoterápicos e plantas medicinais no controle glicêmico de pacientes com diabetes *mellitus* (tipo 1 ou tipo 2)?

3.2.2 Estratégia de busca

As buscas foram conduzidas em dezembro de 2021 nas bases de dados Pubmed, Scopus e Web of Science. A estratégia de busca contemplou descritores referentes aos fitoterápicos e plantas medicinais, diabetes e hiperglicemia, combinados por meio dos operadores booleanos OR e AND. A estratégia de busca completa encontra-se no APÊNDICE 2.

3.2.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos de revisão sistemática com meta-análise avaliando a eficácia e/ou a segurança de fitoterápicos e plantas medicinais no manejo de pacientes humanos com DM (tipo 1 ou tipo 2). Estudos publicados na forma de resumo e estudos publicados em caracteres não romanos foram excluídos.

3.2.4 Seleção dos estudos

Dois revisores independentes realizaram a leitura de títulos e resumos dos artigos recuperados nas bases de dados aplicando os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos (etapa de triagem). Para resolução das divergências na seleção, os dois revisores realizaram reuniões de consenso. Os artigos incluídos na etapa de triagem foram lidos na íntegra pelos dois revisores, de maneira independente, sendo selecionados aqueles que cumpriram os critérios de elegibilidade. Discrepâncias entre os revisores na etapa de elegibilidade foram resolvidas em reunião de consenso e, quando necessário, um terceiro revisor foi consultado.

3.2.5 Extração dos dados

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos utilizando o software *Microsoft Excel* e planilha elaborada pelos revisores, contendo as seguintes informações: autor, ano; tipo de estudos incluídos na revisão sistemática; número de estudos incluídos; tipo de meta-análise (MA); método empregado para MA; modelo empregado para MA; medida de efeito empregada para MA; avaliação de heterogeneidade; software empregado; tipo de DM; número de pacientes; média de idade; distribuição por sexo; fitoterápico ou planta avaliada; comparador(es); desfecho(s) avaliado(s) (relacionados à glicemia); resultados; ferramenta utilizada para avaliação da qualidade dos estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas; conclusões.

3.2.6 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos foi analisada através da ferramenta AMSTAR-2 que tem como objetivo avaliar a qualidade metodológica de uma revisão sistemática com meta-análise.

3.2.7 Análise e apresentação dos resultados

Os dados obtidos foram analisados de forma qualitativa. A apresentação dos resultados obtidos foi realizada de forma narrativa e por meio de gráficos, quadros e tabelas.

4 RESULTADOS

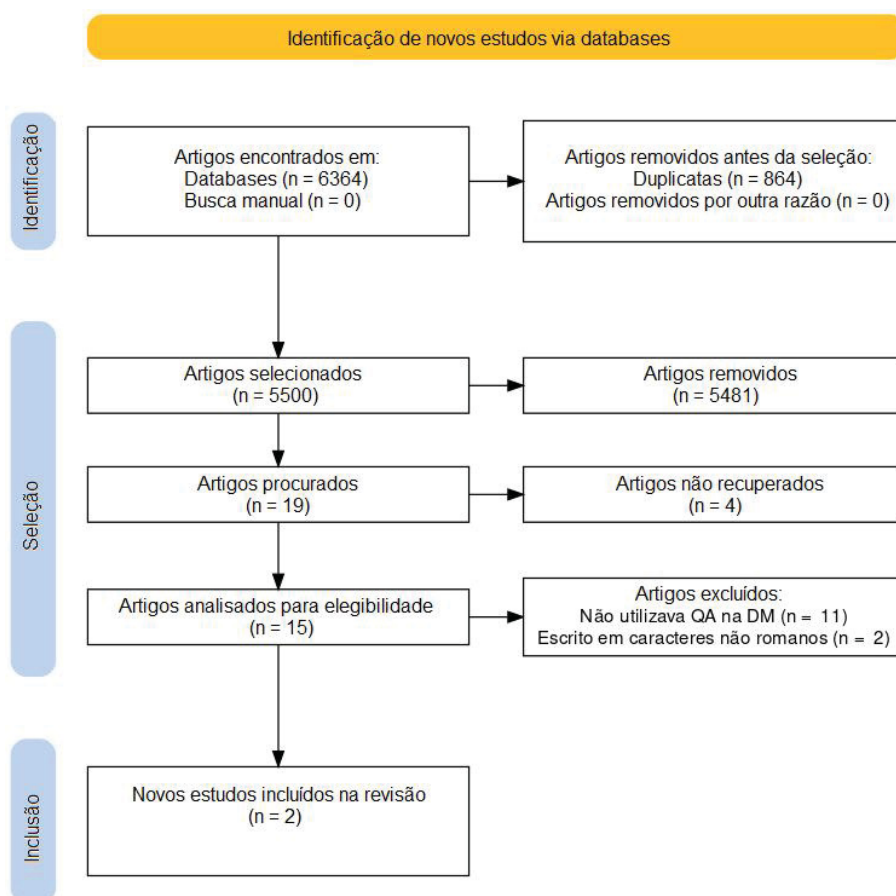
4.1 REVISÃO DE ESCOPO

Foram recuperados 6364 artigos das bases de dados, permanecendo 5500 estudos após a remoção das duplicatas, os quais tiveram os títulos e resumos avaliados. Na etapa de triagem foram selecionados 15 artigos para leitura na íntegra, dos quais apenas dois atenderam aos critérios de inclusão e tiveram os dados extraídos (FIGURA 3).

Os artigos excluídos após a leitura na íntegra e os respectivos motivos de exclusão podem ser encontrados no APÊNDICE 3.

Nenhum estudo foi recuperado por meio de busca manual.

FIGURA 3 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO DE ESCOPO



FONTE: A autora (2022).

Com relação aos dois estudos incluídos, um foi realizado no Brasil por Ferreira et al. (2013) e um foi realizado na Índia por Husain et al. (2011). Os dois estudos foram feitos *in vivo* usando ratos diabéticos.

O estudo conduzido por Ferreira et al. (2013) teve como objetivo testar o efeito hipoglicêmico do pó de lenho da QA e avaliou os efeitos do extrato aquoso de QA sobre os níveis glicêmicos de ratos diabéticos e de ratos normoglicêmicos, comparando com os efeitos da metformina e com os parâmetros observados no grupo controle com solução salina. Os ratos normoglicêmicos e os ratos com diabetes induzido por aloxana foram distribuídos aleatoriamente em três grupos experimentais (grupos controle, QA e metformina), com seis ratos em cada grupo. Depois de receber glicose por via oral, o grupo controle mostrou um aumento acentuado nos níveis de glicemia durante a primeira hora, enquanto os grupos QA e metformina não mostraram tal aumento, sendo observada diferença estatisticamente significativa para QA e metformina em relação ao grupo controle ($p < 0,01$) (Valores de glicose sanguínea aos 60 minutos: Controle $239,17 \pm 36,52$; QA $108 \pm 12,73$; Metformina $102 \pm 16,19$). Duas horas após receberem glicose, todos os grupos haviam retornado aos níveis basais de glicemia. Com base nos resultados encontrados, os autores supõem que o extrato aquoso do pó de lenho da QA possua mecanismo de ação semelhante à metformina, porém é necessário conduzir mais estudos com a planta para averiguar o mecanismo de ação do extrato aquoso.

O estudo conduzido por Husain et al. (2011) teve como objetivo avaliar a eficácia de um extrato metanólico padronizado de madeira do caule de QA e comparar os efeitos de diferentes doses de extrato de QA com os efeitos da glibenclamida. Os autores realizaram testes em ratos normoglicêmicos e ratos com diabetes induzido por nicotinamida-estreptozotocina. Os ratos utilizados no estudo foram separados em cinco grupos de teste: controle normoglicêmico, controle diabético, diabético QA 100mg/kg, diabético QA 200mg/kg e diabético glibenclamida 10mg/kg. A QA aumentou significativamente a tolerância à glicose em comparação com o veículo em ratos normoglicêmicos do grupo controle. Os níveis médios de glicose no sangue de todos os grupos antes da administração de glicose não diferiram significativamente entre si. Após a administração oral de glicose, os níveis de glicemia nos grupos tratados com QA e glibenclamida foram significativamente mais baixos do que no grupo controle, sendo observada diferença estatisticamente significativa para QA e glibenclamida em relação ao grupo controle ($p < 0,01$).

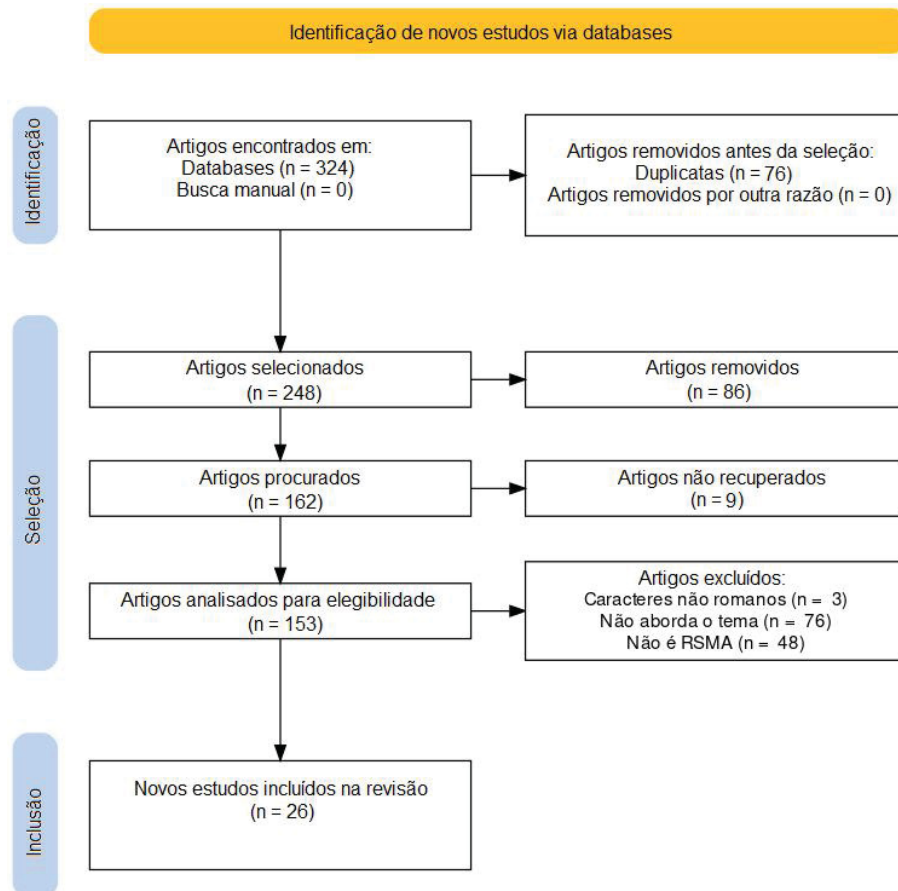
(Glicemia após 14 dias: Controle normoglicêmico $79,77 \pm 3,62$; Controle diabético $349,17 \pm 11,28$; Diabético QA 100mg/kg $143,03 \pm 3,5$; Diabético QA 200mg/kg $105,15 \pm 5,99$; Diabético Glibenclamida 10mg/kg $88,71 \pm 2,53$). Ao contrário da glibenclamida, a QA não causou hipoglicemia em ratos normoglicêmicos. Os efeitos da QA foram dependentes da dose, e os efeitos máximos foram observados na primeira hora após administração oral de glicose. QA (100mg/kg e 200mg/kg) e glibenclamida (10mg/kg) reduziram significativamente a glicose no sangue com um efeito dose-dependente. A QA não normalizou o nível de insulina plasmática de ratos com DM, já a glibenclamida aumentou significativamente o nível de insulina no plasma em comparação com o controle. Além disso, a administração de QA diminuiu significativamente o nível de colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG) em ambas as doses (100mg/kg e 200mg/kg), no entanto, o nível de LDL foi reduzido apenas com a dose de 200 mg/kg de QA. Não houve efeito estatisticamente significativo sobre o nível de HDL de ratos tratados com QA. A glibenclamida reduziu significativamente o nível de CT, TG e LDL, enquanto o nível de HDL foi aumentado em comparação com o grupo controle diabético. O conteúdo de glicogênio hepático do grupo controle diabético foi significativamente menor do que o do grupo controle normal. Ambas as doses de QA e o tratamento com glibenclamida reverteram esse efeito. A indução de DM causou uma redução notável no peso em comparação com o controle. Este efeito foi reversível em ratos tratados com QA e glibenclamida em comparação com o grupo controle diabético. Os resultados sugerem que o extrato metanólico de QA pode ser de interesse para estudos adicionais sobre seus efeitos no perfil lipídico e nos níveis de glicemia.

4.2 OVERVIEW

Durante as buscas foram recuperados 324 artigos e, após a remoção das duplicatas, 248 estudos foram triados pela leitura de títulos e resumos. No total, 153 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra, dos quais 26 atenderam todos os critérios de elegibilidade e tiveram os dados extraídos (FIGURA 4).

Os artigos excluídos e os motivos de exclusão podem ser encontrados no APÊNDICE 4.

FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DA OVERVIEW



FONTE: A autora (2022).

Os estudos foram conduzidos em dez países diferentes; dos 26 estudos incluídos, onze foram realizados na China (ZHOU et al., 2021; SUN et al., 2020; YANG et al., 2019; TIAN et al., 2019; ZHANG et al., 2016, 2019a, 2019b; HUANG et al., 2019; GUI et al., 2016; LIU et al., 2004; JIN et al., 2019), quatro na Coreia do Sul (RYUK et al., 2017; KIM et al., 2011; PARK et al., 2021; LEE et al., 2017), três no Irã (JALILI et al., 2020; POURMASOUMI et al., 2019; DARYABEYGI-KHOTBEHSARA et al., 2017), dois em Uganda (DEYNO et al., 2019; PETER et al., 2019), um no Brasil (CARVALHO et al., 2021), um nos Estados Unidos (ALLEN et al., 2013), um na Austrália (LEACH; KUMAR, 2012), um na Malásia (OOI; LOKE, 2013), um em Cingapura (NEELAKANTAN et al., 2014) e um na Índia (SUVARNA et al., 2021). Todos os estudos foram escritos em inglês e publicados entre 2004 e 2021. Dos 26 estudos incluídos, 24 analisaram somente ensaios clínicos randomizados e dois analisaram ensaios clínicos tanto randomizados como não randomizados. A população mínima avaliada nos estudos foi 123 e a máxima 8302. Metade dos

estudos incluídos (13 estudos) (SUVARNA et al., 2021; SUN et al., 2020; YANG et al., 2019; HUANG et al., 2019; JIN et al., 2019; DARYABEYGI-KHOTBEHSARA et al., 2017; RYUK et al., 2017; LEE et al., 2017; GUI et al., 2016; ALLEN et al., 2013; OOI; LOKE, 2013; KIM et al., 2011; LIU et al., 2004) tiveram como objetivo analisar somente diabetes tipo 2, dois estudos (NEELAKANTAN et al., 2014; LEACH; KUMAR, 2012) avaliaram DM1 e DM2, oito estudos (ZHOU et al., 2021; CARVALHO et al., 2021; PARK et al., 2021; JALILI et al., 2020; TIAN et al., 2019; ZHANG et al., 2019b, 2019b; POURMASOUMI et al., 2019) analisaram quaisquer tipos de diabetes e/ou suas complicações e três estudos (DEYNO et al., 2019; PETER et al., 2019; ZHANG et al., 2016) avaliaram DM2 e pré-diabetes.

Com relação à qualidade metodológica dos estudos incluídos, a maioria apresentou qualidade baixa. No QUADRO 3 está descrita a qualidade metodológica de cada estudo incluído juntamente com o ano de publicação e o país de origem do estudo.

Dentre os nove estudos que apresentaram qualidade criticamente baixa seis foram conduzidos na China (ZHOU et al., 2021; YANG et al., 2019; TIAN et al., 2019; HUANG et al., 2019; ZHANG et al., 2016; GUI et al., 2016), um nos Estados Unidos (ALLEN et al., 2013), um na Índia (SUVARNA et al., 2021) e um na Coreia do Sul (LEE et al., 2017).

QUADRO 3 - ESTUDOS POR PAÍS DE ORIGEM, ANO DE PUBLICAÇÃO E AVALIAÇÃO AMSTAR2

Autor	Ano de publicação	País de origem do estudo	Qualidade metodológica do estudo
Zhou, B.; Xia, H.; Yang, L.; Wang, S.; Sun, G. Carvalho, M. F.; Lucca, A. B. A.; Ribeiro, E. Silva V. R.; Macedo, L. R.; Silva, M.	2021	China	Criticamente baixa
Park, S. H.; Chung, S.; Chung, M. Y.; Choi, H. K.; Hwang, J. T.; Park, J. H.	2021	Brasil	Baixa
Suvarna, R.; Shenoy, R. P.; Hadapad, B. S.; Nayak, A. V.	2021	Coréia do Sul	Baixa
Sun, L.; Di, Y. M.; Lu, C.; Guo, X.; Tang, X.; Zhang, A. L.; Xue, C. C.; Fan, G.	2021	India	Criticamente baixa
Jalili, C.; Moradi, S.; Babaei, A.; Boozari, B.; Asbaghi, O.; Lazaridi, A. V.; Hojjati Kermani, M. A.; Miraghajani, M.	2020	China	Baixa
Yang, L.; Chen, J.; Lu, H.; Lai, J.; He, Y.; Liu, S.; Guo, X.	2020	Irã	Baixa
Deyno, S.; Eneyew, K.; Seyfe, S.; Tuyiringire, N.; Peter, E. L.; Muluje, R. A.; Tolo, C. U.; Ogwang, P. E.	2019	China	Criticamente baixa
Tian, J.; Jin, D.; Bao, Q.; Ding, Q.; Zhang, H.; Gao, Z.; Song, J.; Lian, F.; Tong, X.	2019	Uganda	Moderada
Zhang, L.; Yang, L.; Shergis, J.; Zhang, L.; Zhang, A. L.; Guo, X.; Qin, X.; Johnson, D.; Liu, X.; Lu, C.; Xue, C. C.; Mao, W.	2019	China	Criticamente baixa
Zhang, L.; Shergis, J. L.; Yang, L.; Zhang, A. L.; Guo, X.; Zhang, L.; Zhou, S.; Zeng, L.; Mao, W.; Xue, C. C.	2019	China	Baixa
Huang, F. Y.; Deng, T.; Meng, L. X.; Ma, X. L. Pourmasoumi, M.; Hadi, A.; Najafgholizadeh, A.; Kafeshani, M.; Sahebkar, A.	2019	China	Baixa
Peter, E. L.; Kasali, F. M.; Deyno, S.; Mtwewa, A.; Nagendrappa, P. B.; Tolo, C. U.; Ogwang, P. E.; Sesazi, D.	2019	Irã	Criticamente baixa
Jin, D.; Tian, J.; Bao, Q.; Zhang, H.; Ding, Q.; Lian, F.; Xiao-Lin, T.	2019	Uganda	Baixa
Daryabeygi-Khotbehsara, R.; Golzarand, M.;	2017	China	Alta
		Irã	Baixa

Ghaffari, M. P.; Djafarian, K.				
Ryuk, J. A.; Lixia, M.; Cao, S.; Ko, B. S.; Park, S.	2017	Coréia do Sul	Baixa	
Lee, S. W.; Nam, M. H.; Lee, B. C.	2017	Coréia do Sul	Criticamente baixa	
Zhang, Y.; Liu, W.; Liu, D.; Zhao, T.; Tian, H.	2016	China	Criticamente baixa	
Gui, Q. F.; Xu, Z. R.; Xu, K. Y.; Yang, Y. M.	2016	China	Criticamente baixa	
Neelakantan, N.; Narayanan, M.; De Souza, R. J.; Van Dam, R. M.	2014	Cingapura	Baixa	
Allen, R. W.; Schwartzman, E.; Baker, W. L.; Coleman, C. I.; Phung, O. J.	2013	EUA	Criticamente baixa	
Ooi, C. P.; Loke, S. C.	2013	Malásia	Alta	
Leach, M. J.; Kumar, S.	2012	Austrália	Alta	
Kim, S.; Shin, B. C.; Lee, M. S.; Lee, H.; Ernst, E.	2011	Coréia do Sul	Baixa	
Liu, J. P.; Zhang, M.; Wang, W. Y.; Grimsgaard, S.	2004	China	Alta	

FONTE: A autora (2022).

4.2.1 Análise dos resultados encontrados

Buscando determinar a eficácia da utilização de formulações poliervas (*Gymnema sylvestre* R. Br., *Syzygium cumini* L., *Pterocarpus marsupium* Roxb., *Rubia cordifolia* L., *Trigonella foenum-graecum* L., *Momordica charantia* L., *Tribulus terrestris* L., *Aloe vera* L., *Curcuma longa* L., entre outras) para o tratamento de DM2, Suvarna et al. (2021) identificaram escassez de estudos de alta qualidade avaliando a utilização das mesmas. Embora os estudos encontrados apresentem leve efeito sobre os marcadores glicêmicos, são necessários mais estudos de alta qualidade e de longo prazo para determinar eficácia e segurança do uso em DM2.

Tian et al. (2019) sugerem que o uso de medicamentos tradicionais chineses (*Astragalus membranaceus* Bge., *Coptis chinensis* Franch, *Trichosanthes kirilowii* Maxim., *Ligustrum lucidum* Ait, *Dendrobium officinale* Kimura et Migo, *Eclipta prostrata* L., *Panax ginseng* C. A. Meyer, *Lycium chinense* Mill., *Rhus chinensis* Mill. e *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.) para o tratamento de DM2 pode ser benéfico, porém, mais estudos de longo prazo devem ser conduzidos para validar estes resultados.

Almejando responder o questionamento do mérito da utilização de medicamentos à base de ervas chinesas (*Coptis chinensis* Franch, *Rehmannia glutinosa* Libosch., *Panax ginseng* C.A.Mey., *Pueraria lobata* Willd., *Astragalus membranaceus* Bge., *Trichosanthes kirilowii* Maxim., *Bupleurum chinense* DC., *Rheum rhabarbarum* L., *Lycium chinense* Mill., *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc., *Dioscorea opposita* Thunb., entre outros) em conjunto ao tratamento convencional para DM2, Jin et al (2019) conduziram uma revisão sistemática identificando que o uso destas substâncias em conjunto à terapia convencional apresenta bons resultados para pacientes com DM2. Os autores alertam que, devido às limitações do estudo, são necessários estudos mais rigorosos avaliando a utilização desta terapia como adjuvante no tratamento de DM2 antes que se possa determinar com certeza a eficácia e a segurança de sua implementação na prática clínica.

Liu et al. (2002) avaliaram os efeitos de medicamentos tradicionais chineses (*Astragalus membranaceus* Bge., *Coptis chinensis* Franch, *Rehmannia glutinosa* Libosch., *Bauhinia forficata* Link, *Scutellaria baicalensis* Georgi., *Ligustrum lucidum* Ait, *Trichosanthes kirilowii* Maxim., *Rhus chinensis* Mill., *Pueraria lobata* Willd., entre outras) em pacientes com DM2 e, embora alguns dos medicamentos avaliados

tenham apresentado certo efeito, os autores indicam que não é possível recomendar sua utilização devido à baixa qualidade metodológica dos estudos encontrados.

Lee et al. (2017) investigaram as evidências da eficácia de acupuntura com ervas (*Astragalus membranaceus* Bge., *Salvia miltiorrhiza* Bge., *Angelica sinensis* L.) para tratamento de DM2. As evidências encontradas foram promissoras, porém limitadas, apresentando efeitos estatisticamente significativos nos marcadores glicêmicos. Todavia, devido à baixa população amostral e à heterogeneidade dos métodos empregados em cada estudo, mais estudos são necessários para se determinar a viabilidade de acupuntura com ervas para o tratamento de DM2.

Em suas duas revisões sistemáticas de 2019, Zhang et al. identificaram que a combinação da terapia tradicional chinesa com o tratamento convencional mostrou bons resultados, com menos efeitos adversos, em pacientes com nefropatia diabética; também verificaram que combinar *Astragalus membranaceus* Bge. com a terapia convencional gerou resultados positivos quando comparado à terapia convencional isolada, embora sejam necessários mais estudos para validar estes resultados.

Zhou et al (2021) identificaram que Goji berry (*Lycium barbarum polysaccharide*) se mostra promissor como tratamento natural complementar para DM, embora sejam necessários mais estudos com maior população amostral para confirmar sua eficácia e segurança ao longo prazo e prover maior suporte teórico ao uso no tratamento de DM2.

Carvalho et al. (2021) consideraram que Blueberry (*Vaccinium angustifolium* Aiton e *Vaccinium myrtillus* L.) pode ser utilizado como adjuvante às terapias padrão hipolipemiantes e anti-hipertensivas, porém, não há evidências suficientemente fortes quanto ao seu uso para diminuir os níveis glicêmicos em pacientes com DM2.

Yang et al. (2019) sugerem que o uso de Gegen (*Pueraria lobata* Willd.) e suas fórmulas é benéfico ao tratamento de DM2, controlando os níveis glicêmicos e lipídicos dos pacientes.

Ryuk et al. (2017) encontraram que a utilização de Gegen (*Pueraria lobata* Willd., *Coptis chinensis* Franch, *Scutellaria baicalensis* Georgi., *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) em conjunto com metformina gerou bons resultados no tratamento de DM2, porém, não é possível afirmar com absoluta certeza que seu uso seja recomendável devido ao viés observado nos estudos incluídos.

Ao buscar evidências quanto ao uso de *Panax ginseng* C. A. Meyer para DM, Park et al. (2021) verificaram que *P. ginseng* pode ser utilizado como tratamento complementar para síndrome metabólica, hiperlipidemia, diabetes e hipertensão. Porém, os autores não reportaram os resultados obtidos dos marcadores avaliados, mencionando que os mesmos não apresentaram efeito estatisticamente significativo, o que gerou dúvida quanto à confiabilidade deste resultado.

Gui et al. (2016) avaliaram o uso terapêutico de Ginseng (*Panax ginseng* C.A.Mey.) para o tratamento de DM2 e sugerem que a utilização deste tratamento apresenta melhores resultados em pacientes que ainda não tenham aderido ao tratamento convencional, não apresentando resultados significativos quando utilizado em conjunto à terapia convencional. Porém, ainda é necessário conduzir mais estudos para poder determinar padronização de dose e a segurança e eficácia em longo prazo.

Ao avaliar as evidências quanto à utilização de Ginseng vermelho (*Panax ginseng* C. A. Meyer) para o tratamento de DM2, Kim et al. (2011) não encontraram evidências fortes e confiáveis indicando que o uso de Ginseng vermelho resulte em efeitos significativos sobre os níveis glicêmicos dos pacientes. Foram encontrados poucos estudos com alta variabilidade de métodos de intervenção, de modo que os autores sugerem que mais estudos bem padronizados, de alta qualidade metodológica e de longo prazo sejam conduzidos para determinar a dose, segurança e eficácia do tratamento de DM2 com Ginseng vermelho.

Deyno et al. (2019) encontraram evidências de que a canela (*Cinnamomum cassia* (L.) Presl e *Cinnamomum verum* JS Presl) pode ser benéfica para pacientes com DM2 ao reduzir GJ e resistência à insulina nos pacientes avaliados nos estudos incluídos. Porém, os autores apontam que não houve redução significativa em HbA1c e nos níveis lipídicos, sendo necessário mais ensaios avaliando o uso de canela para o tratamento de DM2, com uma padronização do extrato a ser utilizado para diminuir a heterogeneidade obtida.

Analisando os efeitos da utilização de canela (*Cinnamomum cassia* (L.) Presl e *Cinnamomum verum* JS Presl) sobre os perfis glicêmicos dos pacientes, Allen et al. (2013) observaram resultados estatisticamente significativos para pacientes com DM2 com relação aos resultados de GJ. Não foi observado efeito estatisticamente significativo sobre os níveis de HbA1c, de modo que os autores sugerem a

condução de mais estudos de longo prazo para determinação de dose e duração dos efeitos.

A revisão sistemática conduzida por Leach e Kumar em 2012, investigando o uso de canela (*Cinnamomum cassia* (L.) Presl) para tratamento de DM2, não revelou evidências fortes que indiquem eficácia da planta no tratamento. Os resultados obtidos nos ensaios utilizando canela para o tratamento de DM2 não foram estatisticamente significativos. Além disso, também se aponta que os estudos incluídos na revisão apresentavam alto risco de viés.

Sun et al. (2020) encontraram benefícios associados ao uso de Shanyao (*Dioscorea opposita* Thunb.) para DM, embora mais estudos sejam necessários para definir eficácia e segurança.

Jalili et al. (2020) identificaram que o uso de alcachofra (*Cynara scolymus* L.) pode diminuir os níveis de GJ, porém, devido ao baixo número de estudos disponíveis, não se pode afirmar que sua utilização seja completamente eficaz e segura.

Huang et al. (2019) não observaram diferenças significativas que indicassem benefício do uso de gengibre (*Zingiber officinale* Rosc.) para diminuição de GJ no DM2, embora tenham observado diminuição nos níveis de HbA1c com o uso suplementar de gengibre, indicando que em longo prazo seu uso possa ser benéfico em pacientes com DM2. Contudo, são necessários ensaios de longo prazo para se obter confirmação.

Pourmasoumi et al. (2019) apontaram que, embora *Crocus sativus* L. tenha demonstrado potencial como tratamento ao reduzir marcadores de risco vasculares, a qualidade metodológica dos estudos avaliados na revisão sistemática não foi alta, sendo assim necessário conduzir ensaios de maior qualidade metodológica para respaldar os resultados obtidos.

Peter et al. (2019) verificaram que o uso de *Momordica charantia* L. pelo tempo mínimo de quatro semanas diminuiu GJ, glicose pós-prandial e HbA1c em pacientes com DM2, embora a baixa qualidade dos estudos incluídos nesta revisão, além da falta de uma padronização apropriada do uso da planta, torne necessária a condução de mais estudos de maior qualidade para estabelecer dose, eficácia e segurança.

Daryabeygi-Khotbehsara et al. (2017) observaram que *Nigella sativa* L. apresenta efeitos benéficos aos níveis glicêmicos e lipídicos de pacientes com DM2,

sugerindo que seu uso como adjuvante à terapia convencional possa ser benéfico. Porém, ainda são necessários mais estudos de longo prazo para avaliação de eficácia e segurança e determinação de uma dose padronizada.

Na revisão sistemática avaliando o uso de *Aloe vera* L. para o tratamento de DM2, Zhang et al. (2016) não obtiveram resultados robustos quanto aos benefícios da utilização no tratamento devido à baixa quantidade de estudos encontrados e às poucas evidências de segurança no uso prolongado dessa terapia, embora o tratamento demonstre ter efeito benéfico em pacientes com DM2.

Buscando responder se feno-grego (*Trigonella foenum-graecum* L) possui ação benéfica sobre os níveis glicêmicos, Neelakantan et al. (2014) conduziram uma revisão sistemática identificando resultados estatisticamente significativos, indicando que o uso de feno-grego diminui os níveis glicêmicos dos pacientes com DM. Os estudos incluídos apresentaram alta heterogeneidade e baixa qualidade metodológica, avaliando diferentes populações e utilizando diferentes métodos e doses. Os autores sugerem estudos padronizados de longo prazo, com alta qualidade metodológica, para que se possa determinar com certeza a dose, a eficácia e a segurança de feno-grego para diminuição de níveis glicêmicos em pacientes com DM.

Ooi e Loke (2013) encontraram efeito estatisticamente significativo do uso de batata doce (*Ipomoea batatas* (L.) Lam.) (4g/dia) por mais de três meses sobre os níveis de HbA1c. Porém, não houve evidências da eficácia e segurança do uso de batata doce como complemento à terapia convencional em longo prazo, além das diversas variações regionais na planta, o que pode influenciar a dose, eficácia e segurança, fazendo-se necessário conduzir mais estudos com a mesma.

O QUADRO 4 traz as características dos estudos incluídos e no QUADRO 5 são apresentados os resultados das meta-análises referentes aos estudos incluídos, bem como as principais conclusões dos autores. Conforme demonstrado no QUADRO 5, os estudos apresentaram alta heterogeneidade e a confiança de cada estudo foi variável.

QUADRO 4 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS

Estudo, ano	Nº estudos	Nº pacientes	Idade	Método	Modelo	Heterogeneidade	DCNT	Intervenção	Comparadores	Desfechos avaliados	Análise de qualidade
Zhou et al, 2021	6	459	20-73	NR	Randômico	I ²	População saudável em 4 estudos, diabetes (não especificado) e diabetes gestacional nos demais	<i>Lycium barbarum polysaccharide</i> (LBP)	Sem tratamento em 1 estudo e placebo em 5 estudos	Colesterol total, Triglicérides, LDL e HDL Glicemia de jejum	JADAD
Carvalho et al, 2021	18	902	27,6 ± 6,5 a 76,2 ± 5,2	NR	Randômico/fixo	I ²	DM2, síndrome metabólica ou obesidade, sujeitos saudáveis e pacientes com osteoartrite de joelho	Blueberry (<i>Vaccinium</i> spp.)	Placebo	PAS, PAD, TG, CT, LDL, HDL, GJ, insulina de jejum, HOMA-IR, HbA1c, IMC, circunferência da cintura e peso.	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
						Cochran Q					
Park et al, 2021	23	1213	NR	Inverso da variância	Fixo	I ²	Adultos saudáveis, pacientes com diabetes, hiperlipidemia, hipertensão, obesidade	<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	Placebo	Glicose (jejum, pós-prandial, área embaixo da curva), Insulina (jejum, pós-prandial, área embaixo da curva), HbA1c, PA [sistólica (PAS) e diastólica (PAD)], gordura corporal (peso, IMC, 5 de gordura corporal e circunferência da cintura), CT, TG, LDL e HDL	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs

Suvarna et al., 2021	14	1436	$\bar{X} = 40$ ± 20 a 63,3 $\pm$ 7,88 anos	Inverso da variância	Randômico	I ²	DM2	Formulações poli-herbais (Polyherbal formulations)	Placebo ou metformina	G.J. Glicose pós- prandial, HbA1c, Insulina em jejum, CT, TG, LDL e HDL	Os revisores abstrairam as característic as de cada estudo e avaliaram as característic as metodológic as dos estudos, mas não usaram um sistema de pontuação para avaliar a qualidade.
Sun et al, 2020	53	4905	45-74	NR	Randômico	I ²	DM2	<i>Dioscoreae rhizome</i> (<i>Dioscorea opposita</i> Thunb.)	Terapia farmacológica convencional ou mudança de estilo de vida ou dieta	G.J. Glicose pós- prandial, HbA1c, Insulina, IMC, TG, CT, LDL, HDL	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
Jailili et al, 2020	9	512	35-58	DerSimonian and Laird	Randômico	I ² Cochran Q	Doença hepática gordurosa não alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica, DM2, hipercolesterolemia e síndrome metabólica	<i>Cynara scolymus</i>	Placebo	G.J. Insulina em jejum, HOMA IR, HbA1c	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
Yang et al, 2019	38	1184	43,8- 73	NR	Randômico	I ²	DM2	<i>Pueraria lobata</i>	Agentes antidiabéticos, Insulina ou Placebo	HbA1c, G.J. glicose pós-prandial, eventos adversos, insulina em jejum, resistência a insulina (HOMA-IR), HOMA-beta, marcadores inflamatórios, qualidade de vida, TG, CT, LDL, HDL	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs

Deyno et al, 2019	16	1098	NR	Inverso da variância	Randômico	I ²	Pré-diabetes e DM2	Canela	Placebo	Glicemia em jejum, Insulina, HbA1c, LDL, HDL, TC, IMC, HOMA-IR, Alanina aminotransferase (ALT), e Aspartato aminotransferase (AST)	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
				DerSimonian and Laird							
Tian et al, 2019	26	4863	NR	Mantel Haenzel	Randômico/fixo	I ²	Pré-diabetes, neuropatia diabética, nefropatia diabética, diabetes tipo 2, retinopatia diabética	Terapia Tradicional Chinesa (TTC)	Placebo ou fármacos convencionais (Metformina, Glibenclâmida, cápsulas Jiangtangshu)	Tolerância à glicose, glicemia em jejum, taxa de desenvolvimento de diabetes a partir de pré-diabetes, HbA1c, microalbuminúria/albumina urinária de 24h	JADAD
Zhang et al, 2019	20	2719	20-79 anos, $\bar{x}$ = 55,1 anos	NR	Randômico	Cochrane Q	Nefropatia diabética e DM2	Terapia de ervas medicinais chinesas	Placebo (captopril em um estudo)	Albuminúria/proteinúria, filtração glomerular, mortalidade, eventos adversos, progressão para doença renal terminal, função renal, glicemia em jejum, HbA1c	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
						I ²					
Zhang et al, 2019	66	4785	18-84 anos, $\bar{x}$ = 53,5 anos	NR	Randômico	Cochrane Q	Doença renal secundária ao DM	<i>Astragalus membranaceus</i>	Terapias convencionais	Mortalidade, nº pacientes que desenvolveram doença renal terminal, albuminúria, proteinúria, função renal e efeitos adversos. Qualidade de vida, níveis glicêmicos, PA, níveis lipídicos.	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
						I ²					
Huang et al., 2019	8	454	$\bar{x}$ = 45,2 a 55,2 anos	NR	Randômico/fixo	Cochrane Q	DM2	<i>Ziziber officinale</i>	Placebo e não suplementação de gengibre na dieta	GJ e HbA1c	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
						I ²					

Pourmasoumi et al., 2019	11	622		Média de quase 49	NR	Randômico/fixo	I ²	Síndrome metabólica, DM2, esquizofrenia, transtorno depressivo, doenças saudáveis, doença coronária arterial, sobrepeso, edema macular diabético	<i>Crocus sativus</i>	Placebo ou xícaras de chá sem ervas, placebo em conjunto à olanzapina	TC, TG, HDL, LDL, GJ, Insulina, HbA1c, Pressão Arterial, IMC, Medida da Cintura, Peso	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
Peter et al, 2019	10	1045		$\bar{X}$ = 41,31 a 63,5 anos	Inverso da variância	Randômico/fixo	I ²	Pré-diabetes e DM2	<i>Momordica charantia</i>	Placebo ou agentes hipoglicemiantes no grupo controle	GJ, glicose pós-prandial, HbA1c, colesterol, IMC, efeitos adversos, ALT, AST, creatinina	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
Jin et al, 2019	12	2004		18-62	Inverso da variância	Randômico/fixo	I ²	DM2	Ervas medicinais chinesas + agentes antidiabéticos	Agentes antidiabéticos + placebo ou apenas agentes antidiabéticos	GJ, Glicose pós-prandial, HbA1c, IMC e efeitos adversos	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
Daryabeygi-Khotbehsara et al., 2017	7	505		Intervenção $\bar{x}$ = 47,5±2,2 anos; Controle $\bar{x}$ = 49,0±3,8 anos	NR	Randômico/fixo	I ²	DM2	<i>Nigella sativa</i>	Placebo ou tratamento padrão	GJ, HbA1c, TG, CT, LDL e HDL	JADAD
Ryuk et al., 2017	5	499		30-80	Mantel Haenzel	Randômico/fixo	I ²	DM2	Gegen Qinlian (terapia tradicional chinesa) + metformina	Metformina	GJ e glicose pós-prandial	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs

Lee et al., 2017	7	628	$\bar{x} = 47 \pm 6$ a 62,4 $\pm$ 10,7 anos	NR	Randômico	I ²	DM2	Acupuntura Herbal	Placebo, terapia farmacológica convencional, medicina tradicional chinesa ou mudança de estilo de vida	GJ, Glicose pós-prandial, HbA1c, TG, CT, HDL e LDL	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
Zhanget al., 2016	5	415	NR	Inverso da variância	Randômico/fixo	Cochrane Q I ²	Pré-diabetes e DM2	<i>Aloe vera</i>	Placebo	GJ, insulina, HbA1c, TG, CT, LDL, HDL	NR
Gui et al., 2016	8	390	$\bar{X} = 44,56$ +10,4 8 a 63,7+ 10,28	DerSimonian and Laird Mantel Haenzel	Randômico/fixo	Cochrane Q I ²	DM2 ou tolerância a glicose reduzida	Ginseng	Placebo ou metformina ou medicação usual	GJ, glicose pós-prandial, HbA1c, insulina em jejum, insulina pós-prandial, resistência a insulina, TG, CT, LDL e HDL	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
Neelakantan et al., 2014	10	278	$\bar{X} = 22$ a 54,4 anos, media na de 43,1 anos	DerSimonian and Laird	Randômico	Cochrane Q I ²	Pacientes saudáveis, pacientes com DM1, pacientes com DM2	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Placebo ou nenhum tratamento	GJ, Glicose pós-prandial, Insulina em jejum, HbA1c e eventos adversos	CONSORT
Allen et al, 2013	10	543	>40 anos	DerSimonian and Laird	Randômico	I ²	DM2	Canela	Placebo ou outro controle	GJ, HbA1c, TG, CT, LDL e HDL	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
Ooi, Loke, 2013	3	140	>55 anos	NR	Randômico	I ²	DM2	Batata doce	Placebo	GJ, Glicose pós-prandial, HbA1c, eventos adversos, Insulina sérica, peptídeo-C ou sensibilidade a insulina (HOMA-IR), peso ou IMC, TG, CT, LDL, HDL	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs

Leach, Kumar, 2012	10	577	$\bar{X}$ = 52-63 anos	Inverso da Variância Mantel Haenzel	Randômico	I ²	DM1 e DM2	Canela	Placebo	GJ, glicemia pós-prandial, HbA1c, efeitos adversos, insulina sérica, HOMA-IR, qualidade de vida relacionada a saúde, morbidade (qualquer causa), custo de tratamento (nenhum estudo avaliou qualidade de vida, morbidade ou custo)	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
Kim et al., 2011	4	123	$\bar{X}$ = 50,94 a 64±2 anos	Inverso da variância	Randômico	I ²	DM2	Ginseng vermelho	Placebo ou nenhum tratamento (1 estudo)	GJ, insulina em jejum, sensibilidade à insulina (HOMA-1SI), HbA1c, TOTG	The Cochrane risk-of-bias tool for RCTs
Liu et al., 2004	66	8302	Média de 53 anos	Inverso da Variância Mantel Haenzel	Randômico/fixo	I ²	DM2	Ervas medicinais chinesas	Intervenções farmacológicas ou não (placebo, agentes antidiabéticos e alterações de dieta e estilo de vida) ou ervas medicinais com drogas hipoglicemiantes vs drogas hipoglicemiantes	Mortalidade (diabetes ou qualquer causa), qualidade de vida, complicações do diabetes (neuropatia, retinopatia, nefropatia, disfunções sexuais), controle glicêmico (GJ e HbA1c), peso ou IMC, insulina em jejum, eventos adversos (toxicidade hepática, danos renais), custos de tratamento	JADAD

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: CT - Colesterol total; DM1 – Diabetes tipo 1; DM2 – Diabetes tipo 2; GJ - Glicemia de jejum; HbA1c - Hemoglobina glicada; HDL - Lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR - Resistência à insulina; HOMA-1SI - Sensibilidade à insulina; IMC - Índice de Massa Corporal; LDL - Lipoproteína de baixa densidade; MD - *Mean difference*; NR - Não reportado; OD - *Odds ratio*; PA - Pressão arterial; PAD - Pressão arterial diastólica; PAS - Pressão arterial sistólica; RCTs – *Randomized controlled trials* (Ensaio clínicos randomizados); RR - *Risk ratio*; SMD - *Standardized mean difference*; TG - Triglicerídeos; TOGT - Teste oral de tolerância à glicose; WMD - *Weighted mean difference*; $\bar{X}$ - Média aritmética.

QUADRO 5 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DOS NÍVEIS GLICÊMICOS REFERENTES AOS ESTUDOS INCLuíDOS

Autor, ano	Nº de pacientes	Fitoterápico ou planta medicinal avaliado	Comparador(es)	Resultado da Meta-Análise	Conclusões
Zhou et al, 2021	459	<i>Lycium barbarum polysaccharide</i> (LBP)	Sem tratamento em 1 estudo e placebo em 5 estudos	<u>GJ</u> SMD -0,71 (-1,37, -0,04); p=0,000 $I^2=89,4\%$	Em resumo, a meta-análise descobriu que a LBP pode regular o metabolismo da glicose e lipídios, pode diminuir os níveis séricos de TG, LDL e glicose no sangue e aumentar o nível sérico de HDL. Goji pode servir como uma droga potencial e um alimento dietético saudável para prevenir e tratar DCNTs. No entanto, ainda é necessário uma população amostral maior e ensaios de intervenção de alta qualidade de longo prazo para fornecer mais suporte teórico.
Carvalho et al, 2021	902	Blueberry (<i>Vaccinium</i> spp.)	Placebo	<u>GJ</u> MD 0,0003 mmol/L (-0,1045, 0,1051), p = 0,9956, $I^2 = 27,08\%$ <u>Insulina</u> MD -0,8550 mU/L (-1,8318, 0,1218), p = 0,0862, $I^2=0$	Blueberry pode ser considerado um agente adjuvante às terapias padrão hipolipemiantes e supressoras da pressão arterial, conforme verificado pela redução significativa nos níveis de CT, LDL e PAD. Ensaios clínicos bem desenhados com um grande tamanho de amostra são necessários para superar as limitações na literatura existente para avaliar os potenciais benefícios clínicos da ingestão de blueberry.
Park et al, 2021	1213	<i>Panax ginseng</i> C.A.Mey.	Placebo	Glicose abaixo da curva diminuiu em 1,77 mmol/L*hr (-2,97, -0,57) $I^2=0\%$ e insulina abaixo da curva diminuiu em 101,11 pmol/L*hr (-160,85, -41,38) $I^2=0\%$ com diferença estatisticamente significativa (p=0,0004 e p=0,0009). Não houve diferença estatisticamente significativa em GJ, Insulina em jejum, Glicose pós-prandial, Insulina pós-prandial ou HbA1c entre <i>P. ginseng</i> e placebo (dados não foram informados pelos autores).	Alterações significativas foram encontradas em marcadores relacionados à glicemia, resistência à insulina, pressão arterial e lipídios no sangue. Com base nesses achados, a suplementação com <i>P. ginseng</i> poderia ser adotada como terapia adjuvante para diabetes, hipertensão e hiperlipidemia.
Suvarna et al., 2021	1436	Formulações políervas (<i>Polyherbal formulations</i>)	Placebo ou metformina	Formulações políervas vs. placebo <u>GJ</u> SMD -0,59 (-0,91, -0,27) p=0,0003 $I^2=83\%$ <u>Glicose pós-prandial</u> SMD -0,69 (-1,18, -0,21) p=0,005 $I^2=88\%$ <u>HbA1c</u> SMD -0,46 (-0,88, -0,04) p=0,03 $I^2=87\%$ <u>Insulina em jejum</u> SMD 0,12 (-0,24, 0,48) p=0,52 $I^2=16\%$ Formulações políervas vs. metformina <u>GJ</u> SMD -0,29 (-0,99, 0,41) p=0,42 $I^2=86\%$ <u>Glicose pós-prandial</u> SMD -0,33 (-0,66, 0,00) p=0,05 $I^2=0\%$ <u>HbA1c</u> SMD -0,59 (-0,99, -0,20) p=0,003 $I^2=56\%$	Formulações políervas têm um efeito de redução do açúcar no sangue em pacientes com DM2. A eficácia das formulações políervas ainda precisa ser validada devido à falta de estudos randomizados de boa qualidade. Ensaios clínicos randomizados controlados avançados e bem desenhados com um tamanho de amostra maior são necessários para determinar a melhor eficácia terapêutica de formulações políervas no controle de glicemia sanguínea e nível de lipídios em pacientes diabéticos.

Sun et al, 2020	4905	<i>Dioscoreae rhizome (Dioscorea opposita Thunb.)</i>	Terapia farmacológica convencional ou mudança de estilo de vida ou dieta	GJ MD -0,93(-1,10,-0,76) I²=84,2% Glicose pós prandial MD -1,46 (-1,736, -1,20) I²=86,2% HbA1c MD-0,84(-1,05, -0,64) I²= 88,2% Insulina em jejum MD -1,03 (-2,34, 0,29) I²=86,9%	As evidências desta revisão sugerem que pode haver benefícios clínicos adicionais associados ao uso de Shanyao para DM, seja como suplemento alimentar ou como terapia tradicional combinado com agentes hipoglicêmicos com um bom perfil de segurança.
Jalili et al, 2020	512	<i>Cynara scolymus</i>	Placebo	GJ WMD -5,28(-8,95,-1,61), p=0,000 I²=93,4% Insulina em jejum WMD -0,45 (-1,14, 0,25), p=0,002 I²=73,2% HOMA-IR WMD -0,25 (-0,57, 0,07), p=0,000 I²=90,3% HbA1c WMD -0,09 (-0,20, 0,02), p=0,000 I²=83,3	Os resultados indicaram que a alcachofra e os produtos de alcachofra podem ser potencialmente uma ingestão de suplemento suficiente na redução do nível de GJ. O pequeno número de estudos incluídos sugere que são necessários mais ensaios a serem avaliados para se ter certeza sobre o mecanismo e configurar tais desfechos.
Yang et al, 2019	1184	<i>Pueraria lobata</i>	Agentes antidiabéticos, Insulina ou Placebo	Fórmulas com Pueraria Lobata vs. Metformina GJ MD -0,21(-0,92, 0,5) I²=93% Glicose pós prandial MD -1,29(-2,84, 0,26) I²=96% HbA1c SMD-0,30 (-0,90, 0,31) I²=92% Fórmulas com Pueraria Lobata + Metformina vs. Metformina GJ MD -0,77(-1,03, 0,51) I²=91% Glicose pós prandial MD -1,11(-1,67, 0,54) I²=92% HbA1c SMD-0,82 (-1,35, 0,29) I²=95%	Tanto Gegen e suas fórmulas utilizados isoladamente quanto utilizados em conjunto de mais agentes hipoglicemiantes ou insulina podem beneficiar pacientes com DM2 em termos de controle da glicemia e regulação de lipídios no sangue. A evidência experimental apoiou que Gegen e suas fórmulas podem exercer e aumentar os efeitos antidiabéticos através da ativação de múltiplas vias.
Deyno et al, 2019	1098	Canela	Placebo	GJ WMD -0,545 (-0,910, -0,18) I²=83,6% HOMA-IR WMD-0,714(-1,388, -0,04) I²=84,4% Insulina WMD -0,964(-1,97, -0,042), I²= 55,4% HbA1c WMD -0,104 (-0,138, 0,110) I²=69,6	A canela reduziu significativamente a GJ e o HOMA-IR elevados em comparação com o placebo. No entanto, não há redução significativa nos níveis de HbA1c e perfis lipídicos entre pacientes com DM2 tratados com canela e tratados com placebo ou pacientes com pré-diabetes. A meta-regressão não forneceu evidências de alto nível de heterogeneidade. Mais pesquisas são necessárias para padronização da formulação de canela, validação clínica da formulação padronizada e outros ensaios clínicos.
Tian et al, 2019	4863	Terapia Tradicional Chinesa (TTC)	Placebo ou fármacos convencionais (Metformina, Glibenclamida, cápsulas Jiangtangshu)	TOTG RR= 0,53 (0,45, 0,63) I²=0, p=0,67 GJ [n = 1887] MD = -0,28 (-0,46, -0,10) I²= 67% p=0,004	Aplicação potencialmente significativa da TTC para o tratamento do diabetes; no entanto, a avaliação de longo prazo da TTC e experimentos rigorosamente projetados ainda são necessários para validar seus efeitos benéficos no diabetes.

Zhang et al, 2019	2719	Terapia de ervas medicinais chinesas	Placebo (captopril em um estudo)	GJ [9 estudos, n=962] MD -0,45 (-1,15, 0,25) $I^2=93\%$ $p=0,21$ HbA1c [8 estudos, n= 901] MD 0,04 (-0,17, 0,24) $I^2=59\%$ $p=0,73$	Com base em evidências de qualidade moderada a baixa, a TTC pode ter efeitos benéficos na função renal e albuminúria além dos proporcionados pelo tratamento convencional em adultos com nefropatia diabética. Outros ensaios bem conduzidos e com poder adequado com populações representativas são necessários para confirmar o efeito a longo prazo da TTC.
Zhang et al, 2019	4785	<i>Astragalus membranaceus</i>	Terapias convencionais	A. membranaceus oral: GJ [n=318] MD -0,06 (-0,31, 0,19) $I^2=0\%$ $p=0,65$ HbA1c [n=115] MD -0,05 (-0,37, 0,27) $I^2=0\%$ $p=0,74$ A. membranaceus injetável GJ [n=1497] MD -0,54 (-0,83, -0,24) $I^2=94\%$ $p=0,0004$ Glicose pós-prandial [n=318] MD 0,03 (-0,40, 0,46) $I^2=0\%$ $p=0,89$ HbA1c [n=522] MD -0,20 (-0,39, -0,02) $I^2=31\%$ $p=0,03$	O uso adjuvante de preparações de <i>A. membranaceus</i> reduziu os níveis de albuminúria, proteinúria e creatinina sérica, em comparação com terapias convencionais isoladas em pessoas com nefropatia diabética. Interações adversas ervas-drogas raramente foram relatadas. A qualidade geral da evidência foi baixa e os achados devem ser interpretados com cautela. RCTs bem desenhados são necessários para confirmar a eficácia e segurança a longo prazo das preparações de <i>A. membranaceus</i> , particularmente no que diz respeito aos resultados de mortalidade, progressão da doença e qualidade de vida.
Huang et al., 2019	454	<i>Zinziber officinale</i>	Placebo e não suplementação de gengibre na dieta	GJ WMD= 1,38 (-0,53, 3,30) $p=0,16$, $I^2=8\%$ HbA1c WMD= 0,46 (0,09, 0,84) $p=0,02$, $I^2=61\%$	Não houve diferença significativa na GJ com o consumo de gengibre. No entanto, o gengibre incorporado à dieta melhorou significativamente a HbA1c desde a linha de base até o acompanhamento, mostrando que esse medicamento natural pode ter um impacto no controle da glicose por um longo período de tempo em pacientes com DM2.
Pourmasoumi et al., 2019	622	<i>Crocus sativus</i>	Placebo, três xícaras de chá sem ervas, placebo em conjunto à olanzapina	GJ MD = -5,32 (-11,33, 0,69) $p=0,08$, $I^2=65\%$ HbA1c MD = -0,16 (-0,34, 0,01), $p=0,07$, $I^2=19\%$	Açafrão pode ser benéfico para vários fatores de risco cardiovascular. Pode ser considerado como uma terapia adjuvante juntamente com outros medicamentos convencionais que têm sido usados para tratar doenças cardiovasculares e doenças cardiovasculares em pacientes de risco.
Peter et al, 2019	1045	<i>Momordica charantia</i>	Placebo ou agentes hipoglicemiantes no grupo controle	M. charantia vs Placebo GJ MD -0,72 (-1,33,-0,12), $p=0,02$, $I^2=14\%$ Glicose pós-prandial MD -1,43 (-2,18, -0,67), $p=0,0002$, $I^2=0$ HbA1c MD -0,26 (-0,49, -0,03), $p=0,03$, $I^2=0$ M. charantia e outras ervas vs placebo (1 estudo) HbA1c MD -0,66 (-1,26, -0,06) $p=0,03$ M. charantia vs AAO GJ MD 0,76 (0,55, 0,98), $p<0,0001$, $I^2=0$	<i>M. charantia</i> por via oral na dose de 2-6g/dia por pelo menos 4 semanas reduziram os níveis elevados de GJ, glicose pós-prandial e HbA1c no DM2. No entanto, mais pesquisas são necessárias para responder a perguntas específicas sobre a segurança, eficácia, dose específica necessária para alcançar o controle glicêmico ideal e duração do tratamento.

Jin et al., 2019	2004	Ervas medicinais chinesas + agentes antidiabéticos	Agentes antidiabéticos + placebo ou apenas agentes antidiabéticos	<u>GJ</u> MD -0,69 (-0,73, -0,65) p<0,00001 I ² =55%	O tratamento com TTCs conferiu reduções clinicamente e estatisticamente significativas nos níveis de HbA1c. GJ, glicose pós-prandial e IMC em pacientes com DM2. Portanto, alguns TTCs são possivelmente benéficos quando usados como terapia de combinação de drogas para pacientes com DM2. No entanto, RCTs mais rigorosos são essenciais para permitir uma avaliação mais próxima dos potenciais benefícios e perfil de segurança dos TTCs no manejo de pacientes com DM2.
				<u>Glicose pós-prandial</u> MD -1,20 (-1,63, -0,78) p<0,00001 I ² =28%	
				<u>HbA1c</u> MD -0,33 (-0,43, -0,23) p<0,00001 I ² =49%	
Daryabeygi-Khotbehsara et al., 2017	505	<i>Nigella sativa</i>	Placebo ou tratamento padrão	<u>GJ</u> WMD -17,84 (-21,19, -14,49) p<0,001 I ² =28,5%	<i>N. sativa</i> exerce efeitos benéficos na homeostase da glicose e nos lipídios séricos, possui potencial como parte da terapia adjuvante em pacientes com DM2. Esses efeitos saudáveis em conjunto com efeitos colaterais leves pouco relatados provavelmente tornam a suplementação de <i>N. sativa</i> uma escolha adequada para gerenciar as complicações do diabetes, embora mais pesquisas sejam recomendadas para reconhecer os efeitos a longo prazo, bem como suas doses.
				<u>HbA1c</u> WMD -0,71 (-1,04, -0,39) p<0,001 I ² =89,3%	
Ryuk et al., 2017	499	Gegen Qinlian (terapia tradicional chinesa) + metformina	Metformina	<u>GJ</u> <7 e glicose pós-prandial <8,3mmol/L após 8 semanas de tratamento em cada ensaio OR 2,34 (1,63, 3,37), p<0,00001 , I ² =0	Gegen Qinlian é uma intervenção segura e eficaz para DM2, pelo menos quando usado em combinação com metformina. No entanto, estudos maiores e melhor controlados são necessários para confirmar a eficácia terapêutica do Gegen Qinlian para hiperglicemia, uma vez que cada RCT teve algum risco de viés.
Lee et al., 2017	628	Acupuntura Herbal	Placebo, terapia farmacológica convencional, medicina tradicional chinesa ou mudança de estilo de vida	<u>GJ</u> MD -1,16 (-0,63, -1,69) p<0,0001 I ² =87%	Acupuntura Herbal parece ter um efeito benéfico nos níveis de GJ, glicose pós-prandial e HbA1c em pacientes com DM2. Porém, não tem um efeito estatisticamente significativo nos perfis lipídicos. Quantidade e qualidade limitadas de evidências sobre Acupuntura Herbal como tratamento para DM2.
				<u>Glicose pós-prandial</u> MD -1,34 (-0,58, -2,09) p=0,0005 I ² =89%	
				<u>HbA1c</u> MD -0,80 (-0,25, -1,35) p=0,004 I ² =85%	
Zhang et al., 2016	415	<i>Aloe vera</i>	Placebo	<u>GJ</u> WMD -30,05 (-54,87, -5,23) p=0,02 , I ² =100%	<i>Aloe vera</i> pode reduzir os níveis de GJ, HbA1c, triglicerídeos, CT e LDL e aumentar os níveis de HDL em pré-diabetes e diabéticos precoces não tratados. Ensaio de longo prazo em larga escala, multicêntricos e controlados por placebo devem ser rigorosamente projetados para investigar os efeitos a longo prazo da suplementação de <i>Aloe vera</i> no manejo do pré-diabetes e DM2.
				<u>Insulina</u> SMD -1,71 (-4,07, 0,64) p=0,15, I ² =96%	
				<u>HbA1c</u> WMD -0,41 (-0,55, -0,27) p<0,00001 , I ² =0%	
Gui et al., 2016	390	Ginseng (<i>P. ginseng</i>)	Placebo ou metformina ou medicação usual	<u>HbA1c</u> SMD -0,148 (-0,637, 0,228) p=0,355, I ² =0%	Ginseng auxilia no controle glicêmico e é seguro, sua ação é possivelmente melhor em pacientes que não estejam utilizando tratamento farmacológico ainda; necessário estudos padronizados de maior duração para determinar dose e eficácia.
				<u>GJ</u> SMD -0,306 (-0,539, -0,074) p=0,01 I ² =0%	
				<u>Insulina pós-prandial</u> SMD -2,132 (-3,706, -0,558) p=0,008 I ² =87,62%	

Neelakantan et al., 2014	278	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Placebo ou nenhum tratamento	HOMA-IR SMD -0,397 (-0,679, -0,115) p=0,006 $I^2=11,63\%$ Glicose pós-prandial SMD -0,338 (-0,707, 0,031) $p=0,072$ $I^2=0\%$ Insulina em jejum SMD -0,615 (-1,359, 0,129) $p=0,105$ $I^2=83,08\%$	Os resultados dos ensaios clínicos apoiam os efeitos benéficos das sementes de feno-grego no controle glicêmico em pessoas com diabetes. No entanto, são necessários ensaios com maior qualidade de metodologia usando uma preparação de feno-grego bem caracterizada em dose suficiente para fornecer evidências mais conclusivas.
				GJ MD -0,96 (-1,52, -0,40) p=0,001 $I^2=80,1\%$	
				Glicose pós-prandial MD -2,19 (-3,19, -1,19) p<0,001 $I^2=71\%$ Insulina em jejum MD -1,42 (-3,04, 0,19) $p=0,08$ $I^2=62\%$ HbA1c MD -0,85 (-1,49, -0,22) p=0,009 $I^2=0\%$	
Allen et al, 2013	543	Canela	Placebo ou outro controle	GJ WMD -24,59 (-40,52, -8,67) p=0,004 $I^2=91,98\%$ HbA1c WMD -0,16 (-0,39, 0,06) $p=0,33$ $I^2=66,5\%$	O consumo de canela está associado a uma diminuição estatisticamente significativa dos níveis de GJ, CT, LDL e TG, e aumento dos níveis de HDL; no entanto, nenhum efeito significativo sobre a HbA1c foi encontrado. O alto grau de heterogeneidade pode limitar a capacidade de aplicar esses resultados ao atendimento ao paciente, porque a dose preferida e a duração da terapia não são claras.
				Batata doce 4g/dia <3 meses GJ MD -0,65 (-1,43, 0,13) $p=0,10$ $I^2=61\%$ Batata doce 4g/dia >3 meses GJ MD -0,68 (-0,84, -0,52) p<0,00001 $I^2=25\%$ HbA1c MD -0,3 (-0,57, -0,04) p=0,023 $I^2=0\%$	
Ooi, Loke, 2013	140	Batata doce	Placebo	GJ MD -0,83 (-1,67, 0,02) $p=0,06$ $I^2=82\%$ Glicose pós-prandial MD -0,39 (-0,83, 0,05) $p=0,08$ (1 estudo) HbA1c MD -0,06 (-0,29, 0,18) $p=0,63$ $I^2=0\%$ Insulina sérica MD -6,77 (-37, 23,46) $p=0,66$ $I^2=0\%$ HOMA-IR MD 0,22 (-0,70, 1,14) $p=0,64$ (1 estudo)	Não há evidências suficientes sobre o uso de batata doce para DM2. Melhorar na metodologia do ensaio, questões de padronização e controle de qualidade das preparações (incluindo outras variedades de batata doce) precisam ser abordadas. Mais ensaios observacionais e RCTs avaliando os efeitos da batata doce são necessários para orientar quaisquer recomendações na prática clínica.
Leach, Kumar, 2012	577	Canela	Placebo	GJ MD -0,83 (-1,67, 0,02) $p=0,06$ $I^2=82\%$ Glicose pós-prandial MD -0,39 (-0,83, 0,05) $p=0,08$ (1 estudo) HbA1c MD -0,06 (-0,29, 0,18) $p=0,63$ $I^2=0\%$ Insulina sérica MD -6,77 (-37, 23,46) $p=0,66$ $I^2=0\%$ HOMA-IR MD 0,22 (-0,70, 1,14) $p=0,64$ (1 estudo)	Em pessoas com DM1 ou DM2, a canela (<i>Cinnamomum cassia</i>) não é mais eficaz do que placebo ou intervenção de controle para melhorar a HbA1c ou os níveis séricos de insulina. O efeito da canela nos níveis de GJ e glicose pós-prandial é inconclusivo. A revisão não permite tirar conclusões sobre a eficácia de outras espécies, vias de administração ou tipos de preparação de canela para DM.

Kim et al., 2011	123	Ginseng vermelho (<i>P. ginseng</i>)	Placebo ou nenhum tratamento (1 estudo)	Ginseng vermelho vs placebo		As evidências da eficácia do Ginseng Vermelho no controle da glicose no DM2 não são convincentes. Os poucos estudos incluídos apresentando vários regimes de tratamento probem conclusões definitivas. Estudos mais rigorosos são necessários para esclarecer os efeitos do Ginseng Vermelho nessa condição.
				G _J WMD -0,43 (-1,16, 0,30) p=0,25, I ² =0		
				Insulina em jejum WMD -8,43 (-19,54, 2,68) p=0,14 I ² =26%		
				HbA1c WMD 0,14 (-0,14, 0,42), p=0,32 I ² =8		
Liu et al., 2004	8302	Ervas medicinais chinesas	Intervenções farmacológicas ou não (placebo, agentes antidiabéticos e alterações de dieta e estilo de vida) ou ervas medicinais com drogas hipoglicemiantes vs drogas hipoglicemiantes	Erva medicinal vs placebo		Alguns fitoterápicos apresentam efeitos benéficos no controle da glicemia em pessoas com DM2. No entanto não se pode recomendar nenhuma das ervas examinadas para uso de rotina clínica, uma vez que a maioria dos ensaios teve baixa qualidade metodológica e o benefício não foi confirmado por grandes ensaios de alta qualidade.
				G _J RR 2,03 (1,39, 2,98) I ² =0%		
				Xianzhen Pian vs placebo		
				G _J RR 2,5 (1,38, 4,54) I ² =0%		
				G _J MD -0,85 (-1,64, -0,05) p=0,04 I ² =1,36%		

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: Os resultados que apresentaram significância estatística estão destacados em vermelho. CT - Colesterol total; DM1 – Diabetes tipo 1; DM2 – Diabetes tipo 2; GJ - Glicemia de jejum; HbA1c - Hemoglobina glicada; HDL - Lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR - Resistência à insulina; HOMA-ISI - Sensibilidade à insulina; IMC - Índice de Massa Corporal; LDL - Lipoproteína de baixa densidade; MD - *Mean difference*; NR - Não reportado; OD - *Odds ratio*; PA - Pressão arterial; PAD - Pressão arterial diastólica; PAS - Pressão arterial sistólica; RCTs – *Randomized controlled trials* (Ensaio clínico randomizado); RR - *Risk ratio*; SMD - *Standardized mean difference*; TOGT - Teste oral de tolerância à glicose; TTC - Terapia Tradicional Chinesa; WMD - *Weighted mean difference*; X - Média aritmética.

5 DISCUSSÃO

Embora utilizada na medicina popular para tratamento de DM2, não se encontram muitos estudos analisando a dose, mecanismo de ação, segurança e eficácia da utilização de QA para diminuição de níveis glicêmicos dos pacientes com diabetes. Em virtude da baixa quantidade de estudos que cumpriram os critérios de inclusão da revisão de escopo, não é possível afirmar que o uso de QA para o tratamento de DM seja eficaz e seguro, tampouco é possível afirmar a dose adequada para obtenção de resultados clínicos favoráveis. Foram encontrados dois estudos, conduzidos em ratos, ambos publicados há cerca de 10 anos (Ferreira et al., 2013; Husain et al., 2011). Tampouco foi possível encontrar quaisquer ensaios clínicos analisando o uso de QA para tratamento do DM2, evidenciando a baixa produção científica a respeito deste tópico. Desta forma, a presente revisão de escopo mostrou que há grande escassez de informação referente ao uso de QA para o tratamento de DM. São necessários estudos para padronização do extrato e para estabelecer uma dosagem adequada. Uma vez obtendo as informações necessárias quanto à dose e segurança do uso de QA, estudos clínicos são necessários para confirmar a viabilidade do seu uso na terapia para DM.

Recomenda-se para estudos futuros a análise e padronização do extrato de QA e estudos de alta qualidade metodológica para avaliação de sua eficácia e segurança como adjuvante no tratamento de DM2.

A *overview* apresentada buscou encontrar evidências de eficácia do uso de fitoterápicos e plantas medicinais no tratamento de DM2. Foram incluídas 26 revisões sistemáticas com meta análise (RSMA) publicadas entre 2004 e 2021. Nota-se que há publicações acerca do tema, porém, conforme evidenciado pelos resultados da avaliação por meio da ferramenta AMSTAR2, a qualidade metodológica dos estudos disponíveis é baixa. Desta forma, como não é possível garantir a confiabilidade dos resultados destas RSMA, é difícil afirmar que o uso das plantas avaliadas nestes estudos seja seguro para implementação à prática clínica. Um dos estudos incluídos apresentou qualidade moderada (Deyno et al., 2019) e encontrou resultados promissores para a canela (*Cinnamomum cassia* (L.) Presl e *Cinnamomum verum* JS Presl) com diminuição dos níveis de GJ, porém sem alterações nos níveis de HbA1c, o que impede que se possa afirmar a eficácia deste tratamento. Dos quatro estudos que demonstraram qualidade metodológica alta,

dois encontraram ineficácia da terapia (Ooi; Loke, 2013; Leach; Kumar, 2012), um não obteve resultados conclusivos acerca da eficácia do uso de fitoterápicos (Liu et al., 2004) e apenas um encontrou resultados benéficos da planta medicinal avaliada (*M. charantia*) para tratamento de DM2 (Peter et al., 2019), embora ainda sejam necessárias mais pesquisas acerca da planta utilizada para determinar segurança, eficácia, dose ideal e duração mais adequada do tratamento.

Nota-se que, apesar do interesse a respeito da utilização de fitoterápicos no tratamento de DM2, há uma escassez de pesquisas de alta qualidade metodológica avaliando criticamente as evidências clínicas que forneçam suporte ao seu uso.

Em *overview* publicada em 2012 por Posadzki, Lee e Ernst, a qual incluiu 12 revisões sistemáticas avaliando a medicina complementar e alternativa para tratamento de diabetes, os medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais foram predominantemente usados para controle metabólico, enquanto outras formas de medicina complementar e alternativa foram empregadas principalmente para controle de sintomas e melhoria da qualidade de vida. Das 12 revisões sistemáticas analisadas, apenas uma concluiu que a intervenção realizada apresentou efeitos positivos, enquanto as demais apresentaram conclusões cautelosas ou ambíguas. Dos fitoterápicos, *Cinnamomum* spp. (canela), *Coccinia grandis* L. (Sinônimo: *Coccinia indica*), *Panax quinquefolium* L. (ginseng americano) e *Gymnema sylvestre* R. Br. foram consideradas ervas promissoras para o tratamento do DM.

Em contraste com a presente *overview*, o estudo de Posadzki, Lee e Ernst não limitou sua pesquisa a somente fitoterápicos e plantas medicinais ou apenas RSMA, porém, obteve conclusões similares para as mesmas espécies estudadas por Peter et al. (2019), Deyno et al. (2019), Zhang et al. (2016), Neelakantan et al. (2014), Allen et al. (2013) e Leach e Kumar (2012).

De acordo com os estudos conduzidos por Deyno et al. (2019), Allen et al. (2013) e Leach e Kumar (2012) os resultados referentes à eficácia da canela no DM2 são inconclusivos. Posadzki, Lee e Ernst apontaram que um estudo mencionou a diminuição dos níveis de GJ no tratamento com canela, porém, não apresentou conclusões robustas. Zhang et al. (2016) encontraram que *Aloe vera* pode apresentar efeitos benéficos, porém ainda necessita de maiores investigações para que seja possível afirmar sua eficácia. Peter et al. (2019) obtiveram conclusões positivas quanto à utilização de *Momordica charantia* L. no DM2, porém apontam que ainda é necessário buscar maiores informações acerca da segurança da planta

e doses efetivas antes que se possa considerar o uso clínico da mesma. Neelakantan et al. (2014) apontaram que *Trigonella foenum-graecum* L. apresenta efeito benéfico no DM2, entretanto ainda necessita de evidências mais conclusivas. Posadzki, Lee e Ernst (2012) encontraram um estudo que aponta que *Aloe vera* L., *Momordica charantia* L. e *Trigonella foenum-graecum* L. apresentam efeitos benéficos no DM, porém, ressaltam que este estudo apresentou alto risco de viés.

Posadzki, Lee e Ernst (2012) concluíram que não há evidências robustas de eficácia dentre as revisões sistemáticas incluídas para apoiar o uso de medicina complementar e alternativa em pacientes com DM. De maneira similar, a presente overview não obteve evidências suficientes para afirmar a eficácia das plantas analisadas no tratamento do DM2. Por fim, destaca-se que diferentemente da *overview* de 2012, a presente pesquisa aborda somente o uso de fitoterapia para tratamento de diabetes, utiliza como critério de inclusão para a pesquisa a presença de meta-análise e foi conduzida 10 anos após a *overview* de Posadzki, Lee e Ernst (2012).

Em suma, quanto ao uso de fitoterápicos e plantas medicinais para tratamento de DM2, há uma alta heterogeneidade de resultados, mesmo quando avaliando a mesma planta, o que pode ser atribuído à variabilidade de componentes em produtos naturais, às diferentes utilizações de uma mesma planta ou a problemas metodológicos dos estudos. O uso de fitoterápicos e plantas medicinais para tratamento é reconhecido pela SBD e apreciado pela população, porém, nem todas as plantas medicinais apresentam resultados significativos que justifiquem seu uso, embora estudos mais rigorosos e com melhor padronização ainda sejam necessários para avaliar a maior parte das espécies botânicas encontradas.

Recomenda-se para a condução de estudos futuros uma maior qualidade metodológica na condução de estudos clínicos e de revisões sistemáticas avaliando fitoterápicos e plantas medicinais para o tratamento de DM2.

O presente estudo apresenta algumas limitações. No que concerne à revisão de escopo, foram realizadas poucas buscas manuais e foi buscado apenas estudos clínicos, encontrando-se dois estudos que satisfaziam os critérios, e relatos de caso ou estudos etnobotânicos não foram considerados pertinentes, o que pode resultar em conhecimento adicional não mapeado referente à QA. São necessários mais estudos analisando o uso de QA e seus compostos para tratamento do DM para encontrar conclusões sólidas respaldando seu uso clínico. Com relação à *overview*,

os estudos encontrados foram muito heterogêneos e pouco robustos, impossibilitando a recomendação de uso das espécies estudadas na prática clínica.

6 CONCLUSÃO

Contemplando as evidências aqui reunidas, é possível concluir que, embora fitoterápicos e plantas medicinais sejam utilizados como terapia complementar no DM, não se encontram evidências suficientes quanto à eficácia e segurança de diversas plantas medicinais. Plantas como a QA, conforme constatado na revisão de escopo, não apresentam produção científica significativa referente ao seu uso no tratamento de DM2, não sendo possível recomendar seu uso clínico. As diversas plantas encontradas na *overview* conduzida também não apresentam evidências robustas que respaldam seu uso para tratamento de DM1 ou DM2. Mais estudos de alta qualidade precisam ser conduzidos quanto ao uso de fitoterápicos e plantas medicinais para o tratamento de DM.

REFERÊNCIAS

- AJAIYEIOBA, E. O.; ABALOGU, U. I.; KREBS, H. C.; ODULA, A. M. J. In vivo antimalarial activities of *Quassia amara* and *Quassia undulata* plant extracts in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v.67, p.321–325, 1999.
- ALLEN, R. W.; SCHWARTZMAN, E.; BAKER, W. L.; COLEMAN, C. I.; PHUNG, O. J. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. **Annals of family medicine**, v. 11, n. 5, p. 452-459, 2013.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. **Clinical Diabetes**, v. 38, n. 1, p. 10-38, 2020.
- ANTONIO, G. D.; TESSER, C. D.; MORETTI-PIRES, R. O. Phytotherapy in primary health care. **Revista de Saúde Pública**, v. 48 n. 3, p. 541–553, 2014.
- AROMATARIS, E.; MUNN, Z. **JB I Manual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. Acesso em: set., 2020.
- BADILLA, B.; MIRANDA, T.; MORA, G.; VARGAS, K. Actividad gastrointestinal del extracto acuoso bruto de *Quassia amara* (Simarubaceae). **Revista de Biología Tropical**, v. 46, n. 2, p. 203-210, 1998.
- BERTANI, S.; HOUËL, E.; BOURDY, G.; STIEN, D.; JULLIAN, V.; LANDAU, I.; DEHARO, E. *Quassia amara* L. (Simaroubaceae) leaf tea: Effect of the growing stage and desiccation status on the antimalarial activity of a traditional preparation. **Journal of Ethnopharmacology**, v.111, n.1, p.40-42, 2007.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014 - Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial da União**, 2014.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 971, de 03 de maio de 2006 - Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, 2006.
- CANTO, G. de L. **Revisões sistemáticas da literatura: guia prático**. 1.ed. Curitiba: Brazil Publishing, 2020.
- CARVALHO, A. C. B.; LANA, T. N.; PERFEITO, J. P. S.; SILVEIRA, D. The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 212, p.29-35, 2018.
- CARVALHO, M. F.; LUCCA, A. B. A.; RIBEIRO, E.; SILVA, V. R.; MACEDO, L. R.; SILVA, M. Blueberry intervention improves metabolic syndrome risk factors: systematic review and meta-analysis. **Nutrition research**, v. 91, p. 67-80, 2021.

CHEN, L.; MAGLIANO, D. J.; ZIMMET, P. Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus - Present and future perspectives. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 4, p. 228-236, 2012.

CHIQUETE, E.; GONZÁLEZ, P. N.; PANDURO, A. Perspectiva histórica de la diabetes mellitus: Comprendiendo la enfermedad. **Investigación en Salud**, v. 3, n. 99, p. 5-10, 2001.

COBAS, R.; RODACKI, M.; GIACAGLIA, L.; CALLIARI, L.; NORONHA, R.; VALERIO, C.; CUSTÓDIO, J.; SANTOS, R.; ZAJDENVERG, L.; GABBAY, M.; BERTOLUCI, M. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022)**. DOI: 10.29327/557753.2022-2, ISBN: 978-65-5941-622-6.

DA CONCEIÇÃO, R. A.; DA SILVA, P. N.; BARBOSA, M. L. C. Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro. **Rev. Virtual Quim.**, v. 9, n. 2, p. 514-534, 2017.

DARYABEYGI-KHOTBEHSARA, R.; GOLZARAND, M.; GHAFFARI, M. P.; DJAFARIAN, K. *Nigella sativa* improves glucose homeostasis and serum lipids in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Complementary therapies in medicine**, v. 35, p. 6-13, 2017.

DAVIES, M. J.; D'ALESSIO, D. A.; FRADKIN, J.; KERNAN, W. N.; MATHIEU, C.; MINGRONE, G.; ROSSING, P.; TSAPAS, A.; WEXLER, D. J.; BUSE, J. B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetes Care**, v. 41, n. 12, p. 2669-2701, 2018.

DE ALVARENGA, C. F.; DE LIMA, K. M. N.; MOLLICA, L. R.; AZEREDO, L. O.; DE CARVALHO, C. Uso de plantas medicinais para o tratamento do diabetes mellitus no Vale do Paraíba-SP. **Rev Ciên Saúde**, v. 2, n. 2, p. 36-44, 2017.

DEYNO, S.; ENEYEW, K.; SEYFE, S.; TUYIRINGIRE, N.; PETER, E. L.; MULUYE, R. A.; TOLO, C. U.; OGWANG, P. E. Efficacy and safety of cinnamon in type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes patients: A meta-analysis and meta-regression. **Diabetes research and clinical practice**, v. 156, 2019.

DUTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R. S.; CALIXTO, J. B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4-29, 2016.

EKOR, M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. **Frontiers In Pharmacology**, v. 4, p. 1-22, 2014.

FERNANDEZ-LLIMOS, F.; TONIN, F. S.; BORBA, H. H.; PONTAROLO, R. Interpretação de evidências clínicas. In: Associação Brasileira de Ciências Farmacêuticas; PEREIRA, L. R. L.; FARIAS, M. R.; CASTRO, M. S. et al. **PROFARMA Programa de Atualização em Ciências Farmacêuticas: da**

Assistência Farmacêutica à Farmácia Clínica: Ciclo 2. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2019. p. 9–58. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1).

FERREIRA, S.F.; AZEVEDO, S.C.S.F.; VARDANEGA-PEICHER, M.; PAGADIGORRIA, C.L.S.; GARCIA, R.F. Anti-hiperglycemic effect of *Quassia amara* (Simaroubaceae) in normal and diabetic rats. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.15, n.3, p.368-372, 2013.

FILHO, R.; ALBUQUERQUE, L.; CAVALCANTI, S.; TAMBASCIA, M.; VALENTE, F.; BERTOLUCI, M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022)**. DOI: 10.29327/557753.2022-10, ISBN: 978-65-5941-622-6.

FLECK, E. C. D. A abordagem historiográfica dos séculos XIX e XX sobre a atuação de médicos e boticários jesuítas na América platina no século XVIII. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 21, n. 2, p.667-685, 2014.

GARCIA-BARRANTES, P. M.; BADILLA, B. Anti-ulcerogenic properties of *Quassia amara* L. (Simaroubaceae) standardized extracts in rodent models. **J. Ethnopharmacol.**, v.134, p.904-910, 2011.

GILBERT, B.; FAVORETO, R. *Quassia amara* L. (Simaroubaceae). **Revista Fitos**, v.5, n.03, p.4-19, 2010.

GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR. A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de Farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GRUNDY, S.; CLEEMAN, J.; DANIELS, S.; DONATO, K.; ECKEL, R.; FRANKLIN, B.; GORDON, D.; KRAUSS, R.; SAVAGE, P.; SMITH JR., S.; SPERTUS, J.; COSTA, F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005.

GUI, Q. F.; XU, Z. R.; XU, K. Y.; YANG, Y. M. The Efficacy of Ginseng-Related Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. **Medicine**, v. 95, n. 6, 2016.

HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M. J.; WELCH, V. A. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)**. Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

HOUËL, E.; BERTANI, S.; BOURDY, G.; DEHARO, E.; JULLIAN, V.; VALENTIN, A.; CHAVALLEY, S.; STIEN, D. Quassinoid constituents of *Quassia amara* L. leaf herbal tea. Impact on its antimalarial activity and cytotoxicity. **Journal of Ethnopharmacology**, v.126, p.114–118, 2009.

HUANG, F. Y.; DENG, T.; MENG, L. X.; MA, X. L. Dietary ginger as a traditional therapy for blood sugar control in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 98, n. 13, 2019.

HUSAIN, G.; SINGH, P.; SINGH, R.; KUMAR, V. Antidiabetic Activity of Standardized Extract of *Quassia amara* in Nicotinamide-Streptozotocin-induced Diabetic Rats. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 12, p. 1806-1812, 2011.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 10.ed. Bruxelas, Bélgica: 2021. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>.

JALILI, C.; MORADI, S.; BABAEI, A.; BOOZARI, B.; ASBAGHI, O.; LAZARIDI, A. V.; HOJJATI KERMANI, M. A.; MIRAGHAJANI, M. Effects of *Cynara scolymus* L. on glycemic indices: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Complementary therapies in medicine**, v. 52, 2020.

JIN, D.; TIAN, J.; BAO, Q.; ZHANG, H.; DING, Q.; LIAN, F.; XIAO-LIN, T. Does Adjuvant Treatment with Chinese Herbal Medicine to Antidiabetic Agents Have Additional Benefits in Patients with Type 2 Diabetes? A System Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, 2019.

JÜTTE, R.; HEINRICH, M.; HELMSTÄDTER, A.; LANGHORST, J.; MENG, G.; NIEBLING, W.; POMMERENING, T.; TRAMPISCH, H. J. Herbal medicinal products – Evidence and tradition from a historical perspective. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 207, p.220-225, 2017.

KAUR, R.; AFZAL, M.; KAZMI, I. et al. Polypharmacy (herbal and synthetic drug combination): A novel approach in the treatment of type-2 diabetes and its complications in rats. **Journal of Natural Medicines**, v. 67, n. 3, p. 662-671, 2013.

KIM, S.; SHIN, B. C.; LEE, M. S.; LEE, H.; ERNST, E. Red ginseng for type 2 diabetes mellitus: a systematic review of randomized controlled trials. **Chinese journal of integrative medicine**, v. 17, n. 12, p. 937-944, 2011.

LAMEIRA, O. A.; MEDEIROS, A. P. R.; RODRIGUES, S. T. *Quassia amara*: Quina. In: CORADIN, L.; CAMILLO, J.; VIEIRA, I. C. G. (ed.). **Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: plantas para o futuro: região Norte**. Brasília, DF: MMA, 2022. p. 1082-1087.

LEACH, M. J.; KUMAR, S. Cinnamon for diabetes mellitus. **The Cochrane database of systematic reviews**, 2012.

LEE, S. W.; NAM, M. H.; LEE, B. C. Herbal acupuncture for type 2 diabetes: A meta-analysis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 13, n. 6, p. 3249-3256, 2017.

LIMA REIS, J. P. De Imhotep às Sulfonilureias: Uma história Brevíssima da Diabetes Mellitus. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 14, n. 3, p. 131-136, 2019.

LIU, J. P.; ZHANG, M.; WANG, W. Y.; GRIMSGAARD, S. Chinese herbal medicines for type 2 diabetes mellitus. **The Cochrane database of systematic reviews**, 2004.

MARTINS, D. T. de O.; RODRIGUES, E.; CASU, L.; BENÍTEZ, G.; LEONTI, M. The historical development of pharmacopoeias and the inclusion of exotic herbal drugs with a focus on Europe and Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v.240, 2019.

MAURO, A. L. Q. dos S. Estudo da atividade hipoglicemiante do chá do lenho da Quássia-do-Brasil, *Picrasma crenata* (Vell.) Engl. em camundongos e ratos. **Vig. Sanit. Debate**, v.3, n.1, p.116-122, 2015.

MURAD, M. H.; ASI, N.; ALSAWAS, M.; ALAHDAB, F. New evidence pyramid. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 21, n. 4, p. 125-127, 2016.

NEELAKANTAN, N.; NARAYANAN, M.; DE SOUZA, R. J.; VAN DAM, R. M. Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: A meta-analysis of clinical trials. **Nutrition Journal**, v. 13, n. 1, 2014.

OOI, C. P.; LOKE, S. C. Sweet potato for type 2 diabetes mellitus. **The Cochrane database of systematic reviews**, 2013.

PARK, S. H.; CHUNG, S.; CHUNG, M. Y.; CHOI, H. K.; HWANG, J. T.; PARK, J. H. Effects of *Panax ginseng* on hyperglycemia, hypertension, and hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Ginseng Research**, 2021.

PARVEEN, S.; DAS, S.; KUNDRA, C. P.; PEREIRA, B. M. J. A comprehensive evaluation of the reproductive toxicity of *Quassia amara* in male rats. **Reproductive Toxicology**, n.17, p.45–50, 2003.

PETER, E. L.; KASALI, F. M.; DEYNO, S.; MTEWA, A.; NAGENDRAPPA, P. B.; TOLO, C. U.; OGWANG, P. E.; SESAAZI, D. *Momordica charantia* L. lowers elevated glycaemia in type 2 diabetes mellitus patients: Systematic review and meta-analysis. **Journal of ethnopharmacology**, v. 231, p. 311-324, 2019.

POURMASOUMI, M.; HADI, A.; NAJAFGHOLIZADEH, A.; KAFESHANI, M.; SAHEBKAR, A. Clinical evidence on the effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on cardiovascular risk factors: A systematic review meta-analysis. **Pharmacological research**, v. 139, p. 348-359, 2019.

POSADZKI, P.; LEE, M. S.; ERNST, E. Complementary and alternative medicine for diabetes mellitus: An overview of systematic reviews. **Focus on Alternative and Complementary Therapies**, v. 17, n. 3, p. 142-148, 2012. 10.1111/j.2042-7166.2012.01159.x.

RENA, G.; HARDIE, D. G.; PEARSON, E. R. The mechanisms of action of metformin. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1577-1585, 2017.

RODACKI, M.; TELES, M.; GABBAY, M.; MONTENEGRO, R.; BERTOLUCI, M. Classificação do diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022)**. DOI: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-65-5941-622-6.

ROSA, R. L.; BARCELOS, A. L. V.; BAMPI, G. Investigação do uso de plantas medicinais no tratamento de indivíduos com diabetes melito na cidade de Herval D' Oeste - SC. **Revista Brasileira Pl. Med.**, v.14, n.2, p.306-310, 2012.

RYUK, J. A.; LIXIA, M.; CAO, S.; KO, B. S.; PARK, S. Efficacy and safety of Gegen Qinlian decoction for normalizing hyperglycemia in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Complementary therapies in medicine**, v. 33, p. 6-13, 2017.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n.1, p. 83-89, 2007.

SHEA, B. J.; REEVES, B. C.; WELLS, G.; THUKU, M.; HAMEL, C.; MORAN, J.; MOHER, D.; TUGWELL, P.; WELCH, V.; KRISTJANSSON, E.; HENRY, D. A. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, v. 358, 2017. 10.1136/bmj.j4008

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. CLANNAD, 2019.

SUN, L.; DI, Y. M.; LU, C.; GUO, X.; TANG, X.; ZHANG, A. L.; XUE, C. C.; FAN, G. Additional Benefit of Chinese Medicine Formulae Including *Dioscoreae rhizome* (Shanyao) for Diabetes Mellitus: Current State of Evidence. **Frontiers in endocrinology**, v. 11, 2020.

SUVARNA, R.; SHENOY, R. P.; HADAPAD, B. S.; NAYAK, A. V. Effectiveness of polyherbal formulations for the treatment of type 2 Diabetes mellitus - A systematic review and meta-analysis. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, v. 12, n. 1, p. 213-222, 2021.

TABATABAEI-MALAZY, O.; LARIJANI, B.; ABDOLLAHI, M. Targeting metabolic disorders by natural products. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**, v. 14 57, 2015.

TIAN, J.; JIN, D.; BAO, Q.; DING, Q.; ZHANG, H.; GAO, Z.; SONG, J.; LIAN, F.; TONG, X. Evidence and potential mechanisms of traditional Chinese medicine for the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes, obesity & metabolism**, v.21, n. 8, p. 1801-1816, 2019.

TOMA, W.; GRACIOSO, J.; HIRUMA-LIMA, C. et al. Evaluation of the analgesic and antiedematogenic activities of *Quassia amara* bark extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 85, n. 1, p. 19-23, 2003.

VIEIRA, S. M.; SILVA, R. L.; LEMOS, H. P.; AMORIM, R. C. das N.; SILVA, E. C. C.; REINACH, P. S.; CUNHA, F. Q.; POHLIT, A. M.; CUNHA, T. M. Gastro-protective effects of isobrucein B, a quassinoid isolated from *Picrolemma sprucei*. **Fitoterapia**, v.95, p.8-15, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.02.008>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO global report on traditional and complementary medicine 2019**. World Health Organization, 2019.

YANG, L.; CHEN, J.; LU, H.; LAI, J.; HE, Y.; LIU, S.; GUO, X. *Pueraria lobata* for Diabetes Mellitus: Past, Present and Future. **The American journal of Chinese medicine**, v. 47, n. 7, p. 1419-1444, 2019.

ZHANG, Y.; LIU, W.; LIU, D.; ZHAO, T.; TIAN, H. Efficacy of Aloe Vera Supplementation on Prediabetes and Early Non-Treated Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, v. 8, n. 7, 2016.

ZHANG, L.; SHERGIS, J. L.; YANG, L.; ZHANG, A. L.; GUO, X.; ZHANG, L.; ZHOU, S.; ZENG, L.; MAO, W.; XUE, C. C. *Astragalus membranaceus* (Huang Qi) as adjunctive therapy for diabetic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. **Journal of ethnopharmacology**, v. 239, 2019.

ZHANG, L.; YANG, L.; SHERGIS, J.; ZHANG, L.; ZHANG, A. L.; GUO, X.; QIN, X.; JOHNSON, D.; LIU, X.; LU, C.; XUE, C. C.; MAO, W. Chinese herbal medicine for diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. **BMJ open**, v. 9, n. 4, 2019.

ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88-98, 2018.

ZHOU, B.; XIA, H.; YANG, L.; WANG, S.; SUN, G. The effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on the glucose and lipid metabolism: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Nutrition**, p. 1-9, 2021.

APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA - REVISÃO DE ESCOPO

Estratégia de busca Pubmed

#1 "quassia"[MeSH Terms] OR "quassia*"[Title/Abstract] OR "Amargo"[Title/Abstract] OR "pau-amarelo"[Title/Abstract] OR "quina*"[Title/Abstract] OR "cuasia*"[Title/Abstract] OR "hombron"[Title/Abstract] OR "kini"[Title/Abstract] OR "quasia*"[Title/Abstract] OR "quini*"[Title/Abstract] OR "tigrill*"[Title/Abstract] OR "bitter bush"[Title/Abstract] OR "bitterwood"[Title/Abstract] OR "kwasi bita"[Title/Abstract] OR "parain*"[Title/Abstract]

#2 "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabet*"[Title/Abstract] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemi*"[Title/Abstract] OR "glycemi*"[Title/Abstract] OR "glucose"[Title/Abstract]

#1 AND #2

Estratégia de busca Web of Science (Todas as bases de dados)

#1 TS=(Quassia* OR Amargo OR pau-amarelo OR pau-quassia OR quina* OR "batakka di basta" OR "contra cruceto" OR "creceto morado" OR cruceta OR crucete OR cuasamara OR cuasia* OR "hombre grande" OR hombron OR "guabito amargo" OR "guabo amargo" OR "guavita amarga" OR "guavito amargo" OR "juavita amarga" OR kini OR limoncillo OR "palo amarillo" OR "palo de hombre" OR puesilde OR quasias* OR quini* OR tigrill* OR "udut pulu" OR wanabaka OR "wewe gifi" OR "bitter ash" OR "bitter bush" OR bitterhout OR bitterholz OR bitterwood OR "bois amer" OR couachi OR kvassia OR "kwasi bita" OR kwassi OR "quiquina de Cayenne" OR quashie-bitters OR "Surinam wood" OR ya-ko-yik OR ya-ku-yik OR quassina* OR neoquassina OR quassimarina OR simalikalactona OR hidroxiquassina OR isoparain OR nigacillactone OR quassialactol OR parain* OR iso-parain OR quassinol OR quassol*)

#2 TS=(diabet* OR hyperglycemi* OR glycemi* OR glucose)

#1 AND #2**Estratégia de busca SCOPUS**

#1 (TITLE-ABS-KEY(Quassia*) OR TITLE-ABS-KEY(Amargo) OR TITLE-ABS-KEY(pau-amarelo) OR TITLE-ABS-KEY(pau-quassia) OR TITLE-ABS-KEY(quina*) OR TITLE-ABS-KEY("batakka di basta") OR TITLE-ABS-KEY("contra cruceto") OR TITLE-ABS-KEY("creceto morado") OR TITLE-ABS-KEY(cruceta) OR TITLE-ABS-KEY(crucete) OR TITLE-ABS-KEY(cuasamara) OR TITLE-ABS-KEY(cuasias*) OR TITLE-ABS-KEY("hombre grande") OR TITLE-ABS-KEY(hombron) OR TITLE-ABS-KEY("guabito amargo") OR TITLE-ABS-KEY("guabo amargo") OR TITLE-ABS-KEY("guavita amarga") OR TITLE-ABS-KEY("guavito amargo") OR TITLE-ABS-KEY("juavita amarga") OR TITLE-ABS-KEY(kini) OR TITLE-ABS-KEY(limoncello) OR TITLE-ABS-KEY("palo amarillo") OR TITLE-ABS-KEY("palo de hombre") OR TITLE-ABS-KEY(puesilde) OR TITLE-ABS-KEY(quasia*) OR TITLE-ABS-KEY(quini*) OR TITLE-ABS-KEY(tigrill*) OR TITLE-ABS-KEY("udut pulu") OR TITLE-ABS-KEY(wanabaka) OR TITLE-ABS-KEY("wewe gifi") OR TITLE-ABS-KEY("bitter ash") OR TITLE-ABS-KEY("bitter bush") OR TITLE-ABS-KEY(bitterhout) OR TITLE-ABS-KEY(bitterholz) OR TITLE-ABS-KEY(bitterwood) OR TITLE-ABS-KEY("bois amer") OR TITLE-ABS-KEY(couachi) OR TITLE-ABS-KEY(kvassia) OR TITLE-ABS-KEY("kwasi bita") OR TITLE-ABS-KEY(kwassia) OR TITLE-ABS-KEY("quiquina de Cayenne") OR TITLE-ABS-KEY(quashie-bitters) OR TITLE-ABS-KEY("Surinam wood") OR TITLE-ABS-KEY(ya-ko-yik) OR TITLE-ABS-KEY(ya-ku-yik) OR TITLE-ABS-KEY(quassina*) OR TITLE-ABS-KEY(neoquassina) OR TITLE-ABS-KEY(quassimarina) OR TITLE-ABS-KEY(simalikalactona) OR TITLE-ABS-KEY(hidroxi-quassina) OR TITLE-ABS-KEY(isoparain) OR TITLE-ABS-KEY(nigacillactone) OR TITLE-ABS-KEY(quassialactol) OR TITLE-ABS-KEY(parain*) OR TITLE-ABS-KEY(iso-parain) OR TITLE-ABS-KEY(quassinol) OR TITLE-ABS-KEY(quassol*))

#2 (TITLE-ABS-KEY(diabet*) OR TITLE-ABS-KEY(hyperglycemi*) OR TITLE-ABS-KEY(glycemi*) OR TITLE-ABS-KEY(glucose))

#3 INDEX(medline)

#1 AND #2 AND NOT #3

APÊNDICE 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA - OVERVIEW

Pubmed

#1 phytotherap*[Title/Abstract] OR Phytotherapy[MeSH Terms] OR “herbal therapy”[Title/Abstract] OR “herb therapy”[Title/Abstract] OR “Plants, Medicinal”[MeSH Terms] OR “medicinal plant*”[Title/Abstract] OR “medicinal herb*”[Title/Abstract] OR “pharmaceutical plant*”[Title/Abstract] OR “healing plant*”[Title/Abstract] OR “medical plant”[Title/Abstract]

#2 "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabet*" [Title/Abstract] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemi*" [Title/Abstract] OR "glycemi*" [Title/Abstract] OR "glucose" [Title/Abstract]

#3 (((“metanalysis” [Title/Abstract] OR “meta-analysis” [Title/Abstract] OR “meta-analytic” [Title/Abstract] OR “metanalytic” [Title/Abstract] OR systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]

#1 AND #2 AND #3

Scopus

#1 TITLE-ABS-KEY (phytotherap* OR “herbal therapy” OR “herb therapy” OR “medicinal plant*” OR “medicinal herb*” OR “pharmaceutical plant*” OR “healing plant*” OR “medical plant”)

#2 TITLE-ABS-KEY ("diabet*" OR "hyperglycemi*" OR "glycemi*" OR "glucose")

#3 TITLE-ABS-KEY (“systematic review” OR “systematic literature review” OR “systematic meta-review” OR “systematic critical review” OR “systematic mixed studies review” OR “systematic mapping review” OR “systematic cochrane review” OR “systematic search and review” OR “metanalysis” OR “meta-analysis” OR “meta-analytic” OR “metanalytic”)

#4 index(medline)

#1 AND #2 AND #3 AND NOT #4

Web of Science

#1 TS=(phytotherap* OR “herbal therapy” OR “herb therapy” OR “medicinal plant*” OR “medicinal herb*” OR “pharmaceutical plant*” OR “healing plant*” OR “medical plant”)

#2 TS=(diabet* OR hyperglycemi* OR glycemi* OR glucose)

#3 TS=(“systematic review” OR “systematic literature review” OR “systematic meta-review” OR “systematic critical review” OR “systematic mixed studies review” OR “systematic mapping review” OR “systematic cochrane review” OR “systematic search and review” OR “metanalysis” OR “meta-analysis” OR “meta-analytic” OR “metanalytic”)

#1 AND #2 AND #3

APÊNDICE 3 – MOTIVOS DE EXCLUSÃO DOS ARTIGOS – REVISÃO DE ESCOPO

Autores	Título	Motivo de exclusão
Consolini, A. E.; Ragone, M. I.	Patterns of self-medication with medicinal plants and related adverse events--a South American survey	Não aborda o tema da revisão de escopo
Darcy, P. F.	Antimalarials and Hypoglycemia	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Dhananjaya, B. L.	Drugs from nature: Plants as an important source of pharmaceutically important metabolites	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Ferreira, S. F.; Azevedo, S. C. S. F.; Vardanega-Peicher, M.; Pagadigorria, C. L. S.; Garcia, R. F.	Anti-hyperglycemic effect of Quassia amara (Simaroubaceae) in normal and diabetic rats normais e diabéticos	Duplicata
Matsui, T.; Ogunwande, I. A.; Abesundara, K. J. M.; Matsumoto, K.	Anti-hyperglycemic potential of natural products	Não aborda o tema da revisão de escopo
Mei, Z.	Traditional Chinese medicine composition useful for treating high blood pressure, hyperglycemia and hyperlipemia, comprises e.g. salvia, plantain seed, Gastrodia elata, safflower, Chinese Angelica, trogopteris dung and medlar	Escrito em caracteres não-romanos
Novello, C. R.; Ferreira, A. G.; Marques, L. C.; Cortez, D. A. G.	Quassinoids from Picrasma crenata	Não aborda o tema da revisão de escopo

Part, B.; Lamba, S. S.; Buch, K. Y.; Lewis Iii, H.; Lamba, J.	Phytochemicals as potential hypoglycemic agents	Não aborda o tema da revisão de escopo
Patel, K.; Patel, D. K.	Health benefits of quassin from quassia amara: A comprehensive review of their ethnopharmacological importance, pharmacology, phytochemis-try and analytical aspects	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Quadros dos Santos Mauro, Ana Luisa	Study of the hypoglicemic activity of the tea of the wood of Quassia-do-Brasil, Picrasma crenata (Vell.) Engl. in mice and rats	Nãoaborda o tema da revisão de escopo
Shields, M.; Niazi, U.; Badal, S.; Yee, T.; Sutcliffe, M. J.; Delgoda, R.	Inhibition of CYP1A1 by Quassinoids found in Picrasma excelsa	Não aborda o tema da revisão de escopo
Sridhar, S. N. C.; Kumari, S.; Paul, A. T.	Diabetic complications: A natural product perspective	Não aborda o tema da revisão de escopo
Tian, X.	Use of Quassia in preparing medicine for reducing blood sugar in patients suffering from hyperglycemia	Escrito em caracteres não-romanos

APÊNDICE 4 – MOTIVOS DE EXCLUSÃO DOS ARTIGOS – OVERVIEW

Autores	Título	Motivo de exclusão
	Herbal medicine	Não aborda o tema da overview
Abdelaali, B.; El Menyiy, N.; El Omari, N.; Benali, T.; Guaouguaou, F. E.; Salhi, N.; Naceiri Mrabti, H.; Bouyahya, A.	Phytochemistry, Toxicology, and Pharmacological Properties of <i>Origanum elongatum</i>	Não aborda o tema da overview
Abrams, D. I.; Trafton, J.	Is marijuana medicinal?	Não aborda o tema da overview
Salleh, N. H.; Zulkipli, I. N.; Mohd Yasin, H.; Ja'afar, F.; Ahmad, N.; Wan Ahmad, W. A. N.; Ahmad, S. R.	Systematic Review of Medicinal Plants Used for Treatment of Diabetes in Human Clinical Trials: An ASEAN Perspective	Não aborda o tema da overview
Ahmadian, R.; Bahramsoltani, R.; Marques, A. M.; Rahimi, R.; Farzaei, M. H.	Medicinal Plants as Efficacious Agents for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review of Clinical Studies	Não aborda o tema da overview
Ahangarpour, A.; Heidari, H.; Junghani, M.; Absari, R.; Khoogar, M.; Ghaedi, E.	Effects of hydroalcoholic extract of <i>Rhus coriaria</i> seed on glucose and insulin related biomarkers, lipid profile, and hepatic enzymes in nicotinamide-streptozotocin-induced type II diabetic male mice	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Watanabe, S.; Okoshi, H.; Yamabe, S.; Shimada, M.	<i>Moringa oleifera</i> Lam. in Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis	Não aborda o tema da overview
Ainehchi, N.; Farshbaf-Khalili, A.; Ghasemzadeh, A.; Hamdi, K.; Khaki, A.; Ouladsahebmadarek, E.; Delazar, A.; Bakhtyari, F.; Mazandarani, M.	The effect of herbal medicine supplementation on clinical and para-clinical outcomes in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis	Não aborda o tema da overview

Egbuna, C.; Awuchi, C. G.; Kushwaha, G.; Rudrapal, M.; Patrick-Iwuanyanwu, K. C.; Singh, O.; Odoh, U. E.; Khan, J.; Jeevanandam, J.; Kumarasamy, S.; Chukwube, V. O.; Narayanan, M.; Palai, S.; Găman, M. A.; Uche, C. Z.; Ogaji, D. S.; Ezeofor, N. J.; Mtewa, A. G.; Patrick-Iwuanyanwu, C. C.; Kesh, S. S.; Shivamallu, C.; Saravanan, K.; Tijjani, H.; Akram, M.; Ifemeje, J. C.; Olisah, M. C.; Chikwendu, C. J.	Bioactive Compounds Effective Against Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Alves-Silva, J. M.; Zuzarte, M.; Girão, H.; Salgueiro, L.	Potential of <i>Salvia officinalis</i> in the management of cardiovascular diseases	Não aborda o tema da overview
Marmitt, D. J.; Shahrajabian, M. H.; Goettert, M. I.; Rempel, C.	Clinical trials with plants in diabetes mellitus therapy: a systematic review	Não aborda o tema da overview
Amani, L.; Fadaei, F.; Ardakani, M. S.; Ardakani, M. M.; Lamardi, S. N. S.; Shirbeigi, L.	Leech therapy in skin conditions from the viewpoints of avicenna and modern medicine: Historical review, current applications, and future recommendations	Não aborda o tema da overview
Amini, M. R.; Aalaa, M.; Nasli-Esfahani, E.; Atlasi, R.; Sanjari, M.; Namazi, N.	The effects of dietary/herbal supplements and the serum levels of micronutrients on the healing of diabetic foot ulcers in animal and human models: a systematic review	Não aborda o tema da overview
Amirzargar, N.; Heidari-Soureshjani, S.; Yang, Q.; Abbaszadeh, S.; Khaksarian, M.	Neuroprotective Effects of Medicinal Plants in Cerebral Hypoxia and Anoxia: A Systematic Review	Não aborda o tema da overview
Ankica, J.; Mirjana, S.	The use of green tea in treating obesity	Não aborda o tema da overview
Arablou, T.; Aryaeian, N.	The effect of ginger (<i>Zingiber Officinale</i>) as an ancient medicinal plant on improving blood lipids	Não aborda o tema da overview

Barzkar, F.; Baradaran, H. R.; Khamseh, M. E.; Vesal Azad, R.; Koohpayehzadeh, J.; Moradi, Y.	Medicinal plants in the adjunctive treatment of patients with type-1 diabetes: a systematic review of randomized clinical trials	Não aborda o tema da overview
Aumeeruddy, M. Z.; Mahomoodally, M. F.	Ethnomedicinal Plants for the Management of Diabetes Worldwide: A Systematic Review	Não aborda o tema da overview
Saleh, M. S. M.; Jalil, J.; Zainalabidin, S.; Asmadi, A. Y.; Mustafa, N. H.; Kamisah, Y.	Genus Parkia: Phytochemical, Medicinal Uses, and Pharmacological Properties	Não aborda o tema da overview
Khazaei, H.; Pesce, M.; Patruno, A.; Aneva, I. Y.; Farzaei, M. H.	Medicinal plants for diabetes associated neurodegenerative diseases: A systematic review of preclinical studies	Não aborda o tema da overview
Barua, A.; Alam, M. S.; Junaid, M.; Akter, Y.; Afrose, S. S.; Sharmin, T.; Akter, R.; Hosen, S. M. Z.	Phytochemistry, Traditional Uses and Pharmacological Properties of Enhydra fluctuans Lour: a Comprehensive Review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Peter, E. L.; Nagendrappa, P. B.; Kaligirwa, A.; Ogwang, P. E.; Sesaazi, C. D.	The safety and efficacy of Momordica charantia L. in animal models of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis	Não aborda o tema da overview
Shabab, S.; Gholamnezhad, Z.; Mahmoudabady, M.	Protective effects of medicinal plant against diabetes induced cardiac disorder: A review	Não aborda o tema da overview
Bus, S. A.; Armstrong, D. G.; Gooday, C.; Jarl, G.; Caravaggi, C.; Viswanathan, V.; Lazzarini, P. A.	Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update)	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Bus, S. A.; Valk, G. D.; van Deursen, R. W.; Armstrong, D. G.; Caravaggi, C.; Hlaváček, P.; Bakker, K.; Cavanagh, P. R.	The effectiveness of footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in diabetes: a systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Bus, S. A.; van Deursen, R. W.; Armstrong, D. G.; Lewis, J. E.; Caravaggi, C. F.; Cavanagh, P. R.	Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão

Gupta, A.; Kumar, R.; Bhattacharyya, P.; Bishayee, A.; Pandey, A. K.	Terminalia bellirica (Gaertn.) roxb. (Bahera) in health and disease: A systematic and comprehensive review	Não aborda o tema da overview
El Maaiden, E.; El Kharrassi, Y.; Qarah, N. A. S.; Essamadi, A. K.; Moustaid, K.; Nasser, B.	Genus Ziziphus: A comprehensive review on ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological properties	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Mahmoodi, M. R.; Mohammadizadeh, M.	Therapeutic potentials of Nigella sativa preparations and its constituents in the management of diabetes and its complications in experimental animals and patients with diabetes mellitus: A systematic review	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Sepahi, S.; Ghorani-Azam, A.; Hossieni, S. M.; Mohajeri, S. A.; Khodaverdi, E.	Pharmacological Effects of Saffron and its Constituents in Ocular Disorders from in vitro Studies to Clinical Trials: A Systematic Review	Não aborda o tema da overview
Cheraghi, M.; Asadi-Samani, M.	An overview of the most important medicinal plants affecting cardiac arrhythmia in Iran	Não aborda o tema da overview
Shinjo, N.; Parkinson, J.; Bell, J.; Katsuno, T.; Bligh, A.	Berberine for prevention of dementia associated with diabetes and its comorbidities: A systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Hajizadeh-Sharafabad, F.; Varshosaz, P.; Jafari-Vayghan, H.; Alizadeh, M.; Maleki, V.	Chamomile (Matricaria recutita L.) and diabetes mellitus, current knowledge and the way forward: A systematic review	Não aborda o tema da overview
Peter, E. L.; Mtewa, A. G.; Nagendrappa, P. B.; Kaligirwa, A.; Sesaazi, C. D.	Systematic review and meta-analysis protocol for efficacy and safety of Momordica charantia L. on animal models of type 2 diabetes mellitus	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Chrubasik, S.; Meyer-Buchtela, E.; Pollak, S.	Therapy of pain with capsaicin-containing topical preparations	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Hamdan, A.; Haji Idrus, R.; Mokhtar, M. H.	Effects of Nigella Sativa on Type-2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review	Não aborda o tema da overview
Tóth, B.; Németh, D.; Soós, A.; Hegyi, P.; Pham-Dobor, G.; Varga, O.; Varga, V.; Kiss, T.; Sarlós, P.; Erőss, B.; Csopor, D.	The Effects of a Fixed Combination of Berberis aristata and Silybum marianum on Dyslipidaemia - A Meta-analysis and Systematic Review	Não aborda o tema da overview

Dai, X.; Zhang, W.; Yang, Q.; Liu, Y.; Gao, R.	Quality assessment of Chinese clinical practice guidelines for diagnosis and management of diabetic foot	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Danesh Talab, S.; Mehrafarin, A.; Naghdi Badi, H.; Khalighi-Sigaroodi, F.	Changes in growth and trigonelline/mucilage production of fenugreek (<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.) under plant growth regulators application	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Sousa, D. F.; Veras, V. S.; Freire, Vecs; Paula, M. L.; Serra, Maa; Costa, Acpi; da Conceição, S. O. Cunha M.; Queiroz, M. V. O.; Damasceno, M. M. C.; Paes, F. E. R.; Freitas, Rwfj; Araújo, M. F. M.	Effectiveness of Passion Fruit Peel Flour (<i>Passiflora edulis</i> L.) versus Turmeric Flour (<i>Curcuma longa</i> L.) on Glycemic Control: Systematic Review and Meta-Analysis	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Banerjee, M.; Khursheed, R.; Yadav, A. K.; Singh, S. K.; Gulati, M.; Pandey, D. K.; Prabhakar, P. K.; Kumar, R.; Porwal, O.; Awasthi, A.; Kumari, Y.; Kaur, G.; Ayinkamiye, C.; Prashar, R.; Mankotia, D.; Pandey, N. K.	A Systematic Review on Synthetic Drugs and Phytopharmaceuticals Used to Manage Diabetes	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
deAzevedo Pribitkin, E.	Herbal medicine and surgery	Não aborda o tema da overview
Luan, F.; Han, K.; Li, M.; Zhang, T.; Liu, D.; Yu, L.; Lv, H.	Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology of Species from the Genus <i>Ajuga</i> L.: A Systematic Review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Asgharpour Dil, F.; Ranjkesh, Z.; Goodarzi, M. T.	A systematic review of antiglycation medicinal plants	Não aborda o tema da overview
Deng, Z.; Wang, M.; Fan, Y.; Liu, M.	<i>Salviae miltiorrhizae</i> and <i>ligustrazine</i> hydrochloride injection combined with mecobalamin for treating diabetic peripheral neuropathy: A protocol for systematic review and meta-analysis	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão

Givol, O.; Kornhaber, R.; Visentin, D.; Cleary, M.; Haik, J.; Harats, M.	A systematic review of Calendula officinalis extract for wound healing	Não aborda o tema da overview
Adinortey, M. B.; Agbeko, R.; Boison, D.; Ekloh, W.; Kuatsienu, L. E.; Biney, E. E.; Affum, O. O.; Kwarteng, J.; Nyarko, A. K.	Phytomedicines Used for Diabetes Mellitus in Ghana: A Systematic Search and Review of Preclinical and Clinical Evidence	Não aborda o tema da overview
Hamza, N.; Berke, B.; Umar, A.; Cheze, C.; Gin, H.; Moore, N.	A review of Algerian medicinal plants used in the treatment of diabetes	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Boyd, A.; Bleakley, C.; Hurley, D. A.; Gill, C.; Hannon-Fletcher, M.; Bell, P.; McDonough, S.	Herbal medicinal products or preparations for neuropathic pain	Não aborda o tema da overview
Ernst, E.	Serious adverse effects of unconventional therapies for children and adolescents: a systematic review of recent evidence	Não aborda o tema da overview
Fakchich, J.; Elachouri, M.	An overview on ethnobotanico-pharmacological studies carried out in Morocco, from 1991 to 2015: Systematic review (part 1)	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Ma, H.; He, K.; Zhu, J.; Li, X.; Ye, X.	The anti-hyperglycemia effects of Rhizoma Coptidis alkaloids: A systematic review of modern pharmacological studies of the traditional herbal medicine	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Ebrahimi, F.; Farzaei, M. H.; Bahramsoltani, R.; Heydari, M.; Naderinia, K.; Rahimi, R.	Plant-derived medicines for neuropathies: a comprehensive review of clinical evidence	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Fontaine, O.; Gore, S. M.; Pierce, N. F.	Rice-based oral rehydration solution for treating diarrhoea	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Fontaine, O.; Gore, S. M.; Pierce, N. F.	WITHDRAWN: Rice-based oral rehydration solution for treating diarrhoea	Não aborda o tema da overview
Zhang, H. W.; Zhang, H.; Grant, S. J.; Wan, X.; Li, G.	Single herbal medicine for diabetic retinopathy	Não aborda o tema da overview

Ghasemian, M.; Owlia, S.; Owlia, M. B.	Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines	Não aborda o tema da overview
Wei, H.; Liu, S.; Liao, Y.; Ma, C.; Wang, D.; Tong, J.; Feng, J.; Yi, T.; Zhu, L.	A Systematic Review of the Medicinal Potential of Mulberry in Treating Diabetes Mellitus	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Gonçalves, A. C.; Nunes, A. R.; Alves, G.; Silva, L. R.	Serotonin and Melatonin: Plant Sources, Analytical Methods, and Human Health Benefits	Não aborda o tema da overview
Gong, L.; Zou, W.; Zheng, K.; Shi, B.; Liu, M.	The Herba Patriniæ (Caprifoliaceae): A review on traditional uses, phytochemistry, pharmacology and quality control	Não aborda o tema da overview
Goyal, S. K.; Samsher, ; Goyal, R. K.	Stevia (Stevia rebaudiana) a bio-sweetener: a review	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Peter, E. L.; Deyno, S.; Mtewa, A.; Kasali, F. M.; Nagendrappa, P. B.; Sesaaazi, D.; Tolo, C. U.; Ogwang, P. E.	Safety and efficacy of Momordica charantia Linnaeus in pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis protocol	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Gupta, S.; Mukherjee, M.	Diabetes mellitus and its treatment with some traditional herbs from the different districts of West Bengal: A review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Yan, B.; Wang, J.; Xue, Z.; Tian, G.	Chinese Medicinal Herbs in the Treatment of Diabetic Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis	Não aborda o tema da overview
Leone, S.; Recinella, L.; Chiavaroli, A.; Orlando, G.; Ferrante, C.; Leporini, L.; Brunetti, L.; Menghini, L.	Phytotherapeutic use of the Crocus sativus L. (Saffron) and its potential applications: A brief overview	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Nazarian-Samani, Z.; Sewell, R. D. E.; Lorigooini, Z.; Rafeian-Kopaei, M.	Medicinal Plants with Multiple Effects on Diabetes Mellitus and Its Complications: a Systematic Review	Não aborda o tema da overview
Harb, T.; Matsuyama, M.; David, M.; Hill, R. J.	Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants	Não aborda o tema da overview

Teshika, J. D.; Zakariyyah, A. M.; Zaynab, T.; Zengin, G.; Rengasamy, K. R.; Pandian, S. K.; Fawzi, M. M.	Traditional and modern uses of onion bulb (<i>Allium cepa</i> L.): a systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Tabatabaei-Malazy, O.; Shadman, Z.; Ejtahed, H. S.; Atlasi, R.; Abdollahi, M.; Larjani, B.	Quality of reporting of randomized controlled trials of herbal medicines conducted in metabolic disorders in Middle East countries: A systematic review	Não aborda o tema da overview
Sasaki, M.; Nishida, N.; Shimada, M.	A Beneficial Role of Rooibos in Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis	Não aborda o tema da overview
Hatzigiapiou, K.; Lambrou, G. I.	The Protective Role of <i>Crocus Sativus</i> L. (Saffron) Against Ischemia-Reperfusion Injury, Hyperlipidemia and Atherosclerosis: Nature Opposing Cardiovascular Diseases	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Chledzik, S.; Strawa, J.; Matuszek, K.; Nazaruk, J.	Pharmacological Effects of Scutellarin, An Active Component of Genus <i>Scutellaria</i> and <i>Erigeron</i> : A Systematic Review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Heshmat-Gahdarjani, K.; Mashayekhi, N.; Amerizadeh, A.; Teimouri Jerveani, Z.; Sadeghi, M.	Effect of fenugreek consumption on serum lipid profile: A systematic review and meta-analysis	Não aborda o tema da overview
Rocha, Dmup; Caldas, A. P. S.; da Silva, B. P.; Hermsdorff, H. H. M.; Alfenas, R. C. G.	Effects of blueberry and cranberry consumption on type 2 diabetes glycemic control: A systematic review	Não aborda o tema da overview
Hu, Z.; Xie, C.; Yang, M.; Fu, X.; Gao, H.; Liu, Y.; Xie, H.	Add-on effect of Qiming granule, a Chinese patent medicine, in treating diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Dabe, N. E.; Kefale, A. T.	Antidiabetic Effects of <i>Artemisia</i> Species: A Systematic Review	Não aborda o tema da overview
Ighodaro, O. M.; Adeosun, A. M.; Akinloye, O. A.	Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão

Ismail, M.; Alsalahi, A.; Imam, M. U.; Ooi, J.; Khaza'ai, H.; Aljaberi, M. A.; Shamsudin, M. N.; Idrus, Z.	Safety and Neuroprotective Efficacy of Palm Oil and Tocotrienol-Rich Fraction from Palm Oil: A Systematic Review	Não aborda o tema da overview
Ismail, S. M.; Hui, C. K.; Aminuddin, A.; Ugusman, A.	Piper sarmentosum as an antioxidant: A systematic review	Não aborda o tema da overview
Chen, S.; Ma, J.; Xu, L.; Niu, T.; Dong, J.; Liu, W.; Han, Q.	Safety and effectiveness of Traditional Chinese Medicinal herbs for diabetic foot: a systematic review and Meta-analysis	Não aborda o tema da overview
Izzo, A. A.; Hoon-Kim, S.; Radhakrishnan, R.; Williamson, E. M.	A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies	Não aborda o tema da overview
Demmers, A.; Korthout, H.; van Etten-Jamaludin, F. S.; Kortekaas, F.; Maaskant, J. M.	Effects of medicinal food plants on impaired glucose tolerance: A systematic review of randomized controlled trials	Não aborda o tema da overview
Zin, S. R. M.; Kassim, N. M.; Alshawsh, M. A.; Hashim, N. E.; Mohamed, Z.	Biological activities of Anastatica hierochuntica L.: A systematic review	Não aborda o tema da overview
Munhoz, A. C. M.; Frode, T. S.	Isolated Compounds from Natural Products with Potential Antidiabetic Activity - A Systematic Review	Não aborda o tema da overview
Leong, X. Y.; Thanikachalam, P. V.; Pandey, M.; Ramamurthy, S.	A systematic review of the protective role of swertiamarin in cardiac and metabolic diseases	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Khairani, A. F.; Adzdzikri, T. M.; Menggala, S. T.; Bashari, M. H.; Rohmawaty, E.; Achadiyani, A.; Kania, N.	The potential of medicinal plants as galactagogue in Indonesia: A review from medical perspective	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Rouhi-Boroujeni, H.; Heidarian, E.; Rouhi-Boroujeni, H.; Deris, F.; Rafeian-Kopaei, M.	Medicinal Plants with Multiple Effects on Cardiovascular Diseases: A Systematic Review	Não aborda o tema da overview
Kim, J. K.; Tabassum, N.; Uddin, M. R.; Park, S. U.	Ginseng: a miracle sources of herbal and pharmacological uses	Arquivo não disponível para leitura na íntegra

Kooti, W.; Farokhipour, M.; Asadzadeh, Z.; Ashtary-Larky, D.; Asadi-Samani, M.	The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review	Não aborda o tema da overview
Koch, W.	Dietary Polyphenols-Important Non-Nutrients in the Prevention of Chronic Noncommunicable Diseases. A Systematic Review	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Komishon, A. M.; Shishtar, E.; Ha, V.; Sievenpiper, J. L.; de Souza, R. J.; Jovanovski, E.; Ho, H. V.; Duvnjak, L. S.; Vuksan, V.	The effect of ginseng (genus <i>Panax</i>) on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Cercato, L. M.; White, P. A.; Nampo, F. K.; Santos, M. R.; Camargo, E. A.	A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment?	Não aborda o tema da overview
Kumari, V.; Kumari, P.; Samanta, S.	Amphiphilic block copolymers as potential drug delivery agent for curcumin: A review C3 - Materials Today: Proceedings	Não aborda o tema da overview
Lazarini, P. A.; Jarl, G.; Gooday, C.; Viswanathan, V.; Caravaggi, C. F.; Armstrong, D. G.; Bus, S. A.	Effectiveness of offloading interventions to heal foot ulcers in persons with diabetes: a systematic review	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Tabatabaei-Malazy, O.; Larijani, B.; Abdollahi, M.	Targeting metabolic disorders by natural products	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Heshmati, J.; Namazi, N.	Effects of black seed (<i>Nigella sativa</i>) on metabolic parameters in diabetes mellitus: a systematic review	Não aborda o tema da overview
Fan, J. Y.; Yi, T.; Sze-To, C. M.; Zhu, L.; Peng, W. L.; Zhang, Y. Z.; Zhao, Z. Z.; Chen, H. B.	A systematic review of the botanical, phytochemical and pharmacological profile of <i>Dracaena cochinchinensis</i> , a plant source of the ethnomedicine "dragon's blood"	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Eddouks, M.; Bidi, A.; El Bouhali, B.; Hajji, L.; Zeggwagh, N. A.	Antidiabetic plants improving insulin sensitivity	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Tian, J. X.; Li, M.; Liao, J. Q.; Liu, W. K.; Tong, X. L.	Xiangshaliujunzi Decoction for the treatment of diabetic gastroparesis: a systematic review	Não aborda o tema da overview

Asadi-Samani, M.; Raffieian-Kopaei, M.; Azimi, N.	Gundelia: a systematic review of medicinal and molecular perspective	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Li, J. Y.; Sun, F.; Zhou, H. F.; Yang, J.; Huang, C.; Fan, H.	A Systematic Review Exploring the Anticancer Activity and Mechanisms of Glucomannan	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Rashidi, A. A.; Mirhashemi, S. M.; Taghizadeh, M.; Sarkhail, P.	Iranian medicinal plants for diabetes mellitus: a systematic review	Não aborda o tema da overview
Liu, M.; Yun, P.; Hu, Y.; Yang, J.; Khadka, R. B.; Peng, X.	Effects of Grape Seed Proanthocyanidin Extract on Obesity	Não aborda o tema da overview
Quintans, J. S.; Antonioli, A. R.; Almeida, J. R.; Santana-Filho, V. J.; Quintans-Júnior, L. J.	Natural products evaluated in neuropathic pain models - a systematic review	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Hao, C. Z.; Wu, F.; Lu, L.; Wang, J.; Guo, Y.; Liu, A. J.; Liao, W. J.; Zheng, G. Q.	Chinese herbal medicine for diabetic peripheral neuropathy: an updated meta-analysis of 10 high-quality randomized controlled studies	Não aborda o tema da overview
Maier, H. M.; Ilich, J. Z.; Kim, J. S.; Spicer, M. T.	Nutrition supplementation for diabetic wound healing: a systematic review of current literature	Não aborda o tema da overview
Ma, L. X.; Wang, Y. Y.; Li, X. X.; Liu, J. P.	[Systematic review on methodology of randomized controlled trials of post-marketing Chinese patent drugs for treatment of type 2 diabetes]	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Madani, H.; Rahimi, P.; Mahzoni, P.	Effects of hydroalcoholic extract of Juglans regia leaves on activity of AST and ALT enzymes in alloxan- induced diabetic rats	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Hasani-Ranjbar, S.; Jouyandeh, Z.; Abdollahi, M.	A systematic review of anti-obesity medicinal plants - an update	Não aborda o tema da overview
Marmitt, D. J.; Bitencourt, S.; Silva, A. D. E.; Rempel, C.; Goettert, M. I.	The healing properties of medicinal plants used in the Brazilian public health system: a systematic review	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Tabatabaei-Malazy, O.; Larijani, B.; Abdollahi, M.	A systematic review of in vitro studies conducted on effect of herbal products on secretion of insulin from Langerhans islets	Não aborda o tema da overview

Miraj, S.	Lavandula stoechas I: A systematic review of medicinal and molecular perspectives	Não aborda o tema da overview
Shergis, J. L.; Zhang, A. L.; Zhou, W.; Xue, C. C.	Panax ginseng in randomised controlled trials: a systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Mopuri, R.; Islam, M. S.	Medicinal plants and phytochemicals with anti-obesogenic potentials: A review	Não aborda o tema da overview
Myers, E. F.	Herbal/Botanical Medicine: Where's the Evidence?	Não aborda o tema da overview
Naeini, F.; Namkhah, Z.; Ostadrahimi, A.; Tutunchi, H.; Hosseinzadeh-Attar, M. J.	A Comprehensive Systematic Review of the Effects of Naringenin, a Citrus-Derived Flavonoid, on Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease	Não aborda o tema da overview
Xu, H. B.; Jiang, R. H.; Chen, X. Z.; Li, L.	Chinese herbal medicine in treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis	Não aborda o tema da overview
Nasri, H.; Baradaran, A.; Rafieian-Kopaei, M.	Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Ismail, T.; Sestili, P.; Akhtar, S.	Pomegranate peel and fruit extracts: a review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects	Não aborda o tema da overview
Ranasinghe, P.; Jayawardana, R.; Galappaththy, P.; Constantine, G. R.; de Vas Gunawardana, N.; Katulanda, P.	Efficacy and safety of 'true' cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis	Não aborda o tema da overview
Ooi, C. P.; Loke, S. C.	Sweet potato for type 2 diabetes mellitus	Não aborda o tema da overview
Pandey, A.; Tripathi, P.; Pandey, R.; Srivatava, R.; Goswami, S.	Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Shojaii, A.; Dabaghian, F. H.; Goushegiri, A.; Fard, M. A.	Antidiabetic plants of Iran	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Ore, A.; Akinloye, O. A.	Phytotherapy as Multi-Hit Therapy to Confront the Multiple Pathophysiology in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review of Experimental	Não aborda o tema da overview

	Interventions	
Lee, N. H.; Son, C. G.	Systematic review of randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of ginseng	Não aborda o tema da overview
Chen, W.; Luo, Y. F.; Liu, J. P.	Topical herbal medicine for treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials	Não aborda o tema da overview
Chen, M.; Zheng, H.; Yin, L. P.; Xie, C. G.	Is oral administration of Chinese herbal medicine effective and safe as an adjunctive therapy for managing diabetic foot ulcers? A systematic review and meta-analysis	Não aborda o tema da overview
Pant, P.; Pandey, S.; Dall'Acqua, S.	The Influence of Environmental Conditions on Secondary Metabolites in Medicinal Plants: A Literature Review	Não aborda o tema da overview
Parikh, N. R.; Mandal, A.; Bhatia, D.; Siveen, K. S.; Sethi, G.; Bishayee, A.	Oleanane triterpenoids in the prevention and therapy of breast cancer: current evidence and future perspectives	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Park, J. H.; Lee, M. J.; Song, M. Y.; Bose, S.; Shin, B. C.; Kim, H. J.	Efficacy and safety of mixed oriental herbal medicines for treating human obesity: a systematic review of randomized clinical trials	Não aborda o tema da overview
Ulbricht, C.; Isaac, R.; Milkin, T.; Poole, E. A.; Rusie, E.; Grimes Serrano, J. M.; Weissner, W.; Windsor, R. C.; Woods, J.	An evidence-based systematic review of stevia by the Natural Standard Research Collaboration	Não aborda o tema da overview
Ooi, C. P.; Yassin, Z.; Hamid, T. A.	Momordica charantia for type 2 diabetes mellitus	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Zhang, J.; Xie, X.; Li, C.; Fu, P.	Systematic review of the renal protective effect of Astragalus membranaceus (root) on diabetic nephropathy in animal models	Não aborda o tema da overview
Leach, M. J.	Gymnema sylvestre for diabetes mellitus: a systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão

Shekelle, P. G.; Hardy, M.; Morton, S. C.; Coulter, I.; Venuturupalli, S.; Favreau, J.; Hilton, L. K.	Are Ayurvedic herbs for diabetes effective?	Não aborda o tema da overview
Yeh, G. Y.; Eisenberg, D. M.; Kaptchuk, T. J.; Phillips, R. S.	Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes	Não aborda o tema da overview
Hardy, M. L.; Coulter, I.; Venuturupalli, S.; Roth, E. A.; Favreau, J.; Morton, S. C.; Shekelle, P.	Ayurvedic interventions for diabetes mellitus: a systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Piao, C.; Zhang, Q.; Jin, D.; Shao, M.; Bi, C.; Wang, L.; Tang, C.; Lian, F.; Tong, X.	Treatment of Type 2 diabetes with Tianqi Jiangtang Capsule: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Posadzki, P.; Lee, M. S.; Ernst, E.	Complementary and alternative medicine for diabetes mellitus: An overview of systematic reviews	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Vogler, B. K.; Ernst, E.	Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Vogler, B. K.; Pittler, M. H.; Ernst, E.	The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised clinical trials	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Qiu, T.; Wu, D.; Yang, L.; Ye, H.; Wang, Q.; Cao, Z.; Tang, K.	Exploring the mechanism of flavonoids through systematic bioinformatics analysis	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Nikpayam, O.; Safaei, E.; Bahreini, N.; Saghafi-Asl, M.	The effects of okra (<i>Abelmoschus esculentus</i> L.) products on glycemic control and lipid profile: A comprehensive systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Rafieian-Kopaei, M.; Setorki, M.; Doudi, M.; Baradaran, A.; Nasri, H.	Atherosclerosis: Process, indicators, risk factors and new hopes	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Lopresti, A. L.; Smith, S. J.	Ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>) for the treatment and enhancement of mental and physical conditions: A systematic review of human trials	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
de Godoi, R. S.; Almerão, M. P.; da Silva, F. R.	In silico evaluation of the antidiabetic activity of natural compounds from <i>Hovenia dulcis</i> Thunberg	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão

Mohseni, F.; Ahmadiani, E. S.; Hekmatdoust, A.	The effect of Cumin on anthropometric measurements: A systematic review of randomized controlled clinical trials	Não aborda o tema da overview
Rouhi-Boroujeni, H.; Rouhi-Boroujeni, H.; Heidarian, E.; Mohammadizadeh, F.; Rafieian-Kopaei, M.	Herbs with anti-lipid effects and their interactions with statins as a chemical anti- hyperlipidemia group drugs: A systematic review	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Ashraf, K.; Haque, M. R.; Amir, M.; Ahmad, N.; Ahmad, W.; Sultan, S.; Ali Shah, S. A.; Mahmoud Alafeefy, A. M.; Mujeeb, M.; Bin Shafie, M. F.	An overview of phytochemical and biological activities: Ficus deltoidea Jack and other Ficus spp	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Saad, B.; Azaizeh, H.; Said, O.	Tradition and perspectives of Arab herbal medicine: A review	Não aborda o tema da overview
Sadeghi, Z.; Akaberi, M.; Sobhkhizi, A.; Sahebkar, A.; Emami, S. A.	Evaluation the ethno-pharmacological studies in Iran during 2004-2016: A systematic review	Não aborda o tema da overview
Sahu, B. P.; Meher, B.; Dey, B. K.	Exploration of bryophytes for its therapeutic potential	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Dixit, S.; Tiwari, S.	Review on plants for management of diabetes in India: An ethno-botanical and pharmacological perspective	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Alwan, I. A.; Lim, V.; Samad, N. A.; Widyawati, T.; Yusoff, N. A.	Effect of Annona Muricata L. On metabolic parameters in diabetes mellitus: A systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Naseri, L.; Akbari bazm, M.; Khazaei, M.	A review on therapeutic effects of tribulus terrestris	Escrito em caracteres não-romanos
Saller, R.; Brignoli, R.; Melzer, J.; Meier, R.	An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin	Não aborda o tema da overview
Saminathan, M.; Rai, R. B.; Dhama, K.; Tiwari, R.; Chakraborty, S.; Amarpal.; Ranganath, G. J.; Kannan, K.	Systematic review on anticancer potential and other health beneficial pharmacological activities of novel medicinal plant Morin da citrifolia (Noni)	Não aborda o tema da overview

Seetaloo, A. D.; Aumeeruddy, M. Z.; Rengasamy Kannan, R. R.; Mahomoodally, M. F.	Potential of traditionally consumed medicinal herbs, spices, and food plants to inhibit key digestive enzymes geared towards diabetes mellitus management — A systematic review	Não aborda o tema da overview
Schröder, S.; Beckmann, K.; Franconi, G.; Meyer-Hamme, G.; Friedemann, T.; Greten, H. J.; Rostock, M.; Efferth, T.	Can medical herbs stimulate regeneration or neuroprotection and treat neuropathic pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy?	Não aborda o tema da overview
Seca, A. M. L.; Grigore, A.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.	The genus <i>Inula</i> and their metabolites: From ethnopharmacological to medicinal uses	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Heirangkhongjam, M. D.; Ngaseppam, I. S.	Traditional medicinal uses and pharmacological properties of <i>Rhus chinensis</i> Mill.: A systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Adinortey, M. B.; Sarfo, J. K.; Kwarteng, J.; Adinortey, C. A.; Ekloh, W.; Kuatsienue, L. E.; Kwadwo Nyarko, A.	The Ethnopharmacological and Nutraceuical Relevance of <i>Launaea taraxacifolia</i> (Willd.) Amin ex C. Jeffrey	Não aborda o tema da overview
Daswani, P. G.; Gholkar, M. S.; Birdi, T. J.	<i>Psidium guajava</i> : A single plant for multiple health problems of rural Indian population	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Sharma, H. K.; Gogoi, B.; Nainwal, L. M.	A review on some antioxidant plant species growing in North East India	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Delaviz, H.; Mohammadi, J.; Ghalamfarsa, G.; Mohammadi, B.; Farhadi, N.	A review study on phytochemistry and pharmacology applications of <i>Juglans regia</i> plant	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Saad, B.; Zaid, H.; Shanak, S.; Kadan, S.	Anti-diabetes and anti-obesity medicinal plants and phytochemicals: Safety, efficacy, and action mechanisms	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Ebrahimi, E.; Shirali, S.; Afrisham, R.	Effect and mechanism of herbal ingredients in improving diabetes mellitus complications	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Thomas, S. C.	Phytochemical and pharmacological profiling of <i>Costus pictus</i> D. Don. A potential antidiabetic plant	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão

Sohal, T.; Sohal, P.; King-Shier, K. M.; Khan, N. A.	Barriers and Facilitators for Type-2 Diabetes Management in South Asians: A Systematic Review	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Ahmad Hamdi, A. H.; Ming, L. C.; Kassab, Y. W.	A review on safety and efficacy of products containing Longifolia	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Miraj, S.	The role of medicinal plants in the treatment of diseases: A systematic review of Calendula officinalis	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Chi, S.; She, G.; Han, D.; Wang, W.; Liu, Z.; Liu, B.	Genus Tinospora: Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Pharmacology	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Priyanka, ; Singh, R.	A systematic review on indian floral biodiversity as eminent reserves for alternative treatment strategy of diabetes mellitus	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Visen, P. K. S.; Visen, A. S.; Visen, S. S.; Buttar, H. S.; Singh, R. B.	Management of type 2 diabetes and atherosclerosis with alternative therapies	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Arulselvan, P.; Ghofar, H. A. A.; Karthivashan, G.; Halim, M. F. A.; Ghafar, M. S. A.; Fakurazi, S.	Antidiabetic therapeutics from natural source: A systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Tabatabaei-Malazy, O.; Ramezani, A.; Atlasi, R.; Larijani, B.; Abdollahi, M.	Scientometric study of academic publications on antioxidative herbal medicines in type 2 diabetes mellitus	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Zareisedehizadeh, S.; Tan, C. H.; Koh, H. L.	A review of botanical characteristics, traditional usage, chemical components, pharmacological activities, and safety of Pereskia bleo (Kunth) DC	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Tamler, R.; Mechanick, J. I.	Dietary supplements and nutraceuticals in the management of endocrine disorders	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Tan, J. N.; Mohd Saffian, S.; Buang, F.; Jubri, Z.; Jantan, I.; Husain, K.; Mohd Fauzi, N.	Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Genus Gynura: A Systematic Review	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Paydar, M.; Moharam, B. A.; Wong, Y. L.; Looi, C. Y.; Wong, W. F.; Nyamathulla, S.; Pandey, V.; Kamalidehghan, B.; Arya, A.	Centratherum anthelminticum (L.) Kuntze a potential medicinal plant with pleiotropic pharmacological and biological activities	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão

Shojaii, A.; Goushegir, A.; Hashem Dabaghian, F.; Abdollahi, M.; Fallah Huseini, H.	Herbs and herbal preparations for glycemic control in diabetes mellitus (a systematic review)	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Karim, A.; Nouman, M.; Munir, S.; Sattar, S.	Pharmacology and phytochemistry of pakistani herbs and herbal drugs used for treatment of diabetes	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Mehri, A.; Hasani-Ranjbar, S.; Larijani, B.; Abdollahi, M.	A systematic review of efficacy and safety of urtica dioica in the treatment of diabetes	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Fallah Huseini, H.; Mohtashami, R.; Sadeqi, Z.; Saidi, Y.; Fallah Huseini, A.	A review on pharmacological effects of Nigella sativa L. seeds	Escrito em caracteres não-romanos
Zareba, G.	Phytotherapy for pain relief	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Hasani-Ranjbar, S.; Larijani, B.; Abdollah, M.	A systematic review of iraninan medicinal plants useful in diabetes mellitus	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Ulbricht, C.; Bryan, J. K.; Conquer, J.; Costa, D.; Stock, T.; Tanguay-Colucci, S.; Weissner, W.	An evidence-based systematic review of amylase inhibitors by the Natural Standard Research Collaboration	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Veeraraghavan, V. P.; Hussain, S.; Balakrishna, J. P.; Mohan, S. K.	Paronychia Argentea: A critical comprehensive review on its diverse medicinal potential and future as therapeutics	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Liu, Y. H.; Tian, H. M.	Effect of astragalus membranaceus on diabetic nephropathy: A systematic review	Escrito em caracteres não-romanos
Schlienger, J. L.	May garlic have beneficial effects on cardiovascular and metabolic diseases?	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Patch, C. S.	Health benefits of herbs and spices: The past, the present, the future	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Wang, B. Y.; Niu, G. M.; Du, H.; Weng, L. X.	Different wound dressings in the treatment of diabetic foot ulcers	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Wang, H.; Deng, J. L.; Yue, J.; Li, J.; Hou, Y. B.	Prostaglandin E1 for preventing the progression of diabetic kidney disease	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão

Salleh, N. A.; Othman, F. A.; Kamarudin, N. A.; Tan, S. C.	The Biological Activities and Therapeutic Potentials of Baicalin Extracted from <i>Oroxylum indicum</i> : A Systematic Review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Pandey, A.; Singh, S.	Aloe Vera: A Systematic Review of its Industrial and Ethno-Medicinal Efficacy	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Sosnowska, J.; Balslev, H.	American palm ethnobotany: A meta-analysis	Não aborda o tema da overview
Wang, Y.; Li, J. L.; Li, N.	Phytochemistry and Pharmacological Activity of Plants of Genus <i>Curculigo</i> : An Updated Review Since 2013	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Yadav, D.; Cho, K. H.	Preventive and therapeutic aspects of selected herbal medicines in diabetes mellitus	Arquivo não disponível para leitura na íntegra
Abunab, H.; Dator, W. L.; Hawamdeh, S.	Effect of olive leaf extract on glucose levels in diabetes-induced rats: A systematic review and meta-analysis	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Coelho, G. D. P.; Martins, V. S.; do Amaral, L. V.; Novaes, R. D.; Sarandy, M. M.; Gonçalves, R. V.	Applicability of Isolates and Fractions of Plant Extracts in Murine Models in Type II Diabetes: A Systematic Review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Yang, W. Z.; Hu, Y.; Wu, W. Y.; Ye, M.; Guo, D. A.	Saponins in the genus <i>Panax</i> L. (Araliaceae): a systematic review of their chemical diversity	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Kicel, A.	An Overview of the Genus <i>Cotoneaster</i> (Rosaceae): Phytochemistry, Biological Activity, and Toxicology	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Yin, H.; Yan, X.; Yang, K. H.	[Systematic review on sodium ferulate for treatment of diabetic nephropathy]	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Yuan, K.; Li, X.; Lu, Q.; Zhu, Q.; Jiang, H.; Wang, T.; Huang, G.; Xu, A.	Application and mechanisms of triptolide in the treatment of inflammatory diseases-a review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Zare, A. R.; Omid, M.; Fallah Hoseini, H.; Yazdani, D.; Sh, R.; Irvani, N.; Oladzad, A.	A review on pharmacological effects of <i>Ferula assa-foetida</i> L.: A systematic review	Escrito em caracteres não-romanos
Devi, H. M.; Singh, N. I.	Traditional medicinal uses and pharmacological properties of <i>Rhus chinensis</i> Mill.: A systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão

Gavamukulya, Y.; Wamunyokoli, F.; El-Shemy, H. A.	Annona muricata: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Zhan, Z. G.	Advances in biosynthesis and regulation of the active ingredient of Salvia miltiorrhiza based on multi-omics approach	Escrito em caracteres não-romanos
Kadiyala, M.; Ponnusankar, S.; Elango, K.	Calotropis gigantea (L.) R. Br (Apocynaceae): A phytochemical and pharmacological review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Zhang, J.; Li, T. T.; Zhou, L. L.; Tang, L. L.; Xu, L. Z.; Wu, T. X.; Lim, D. C. E.	Chinese herbal medicine for subfertile women with polycystic ovarian syndrome	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Zhang, J.; Li, Y.; Chen, X.; Pan, Y.; Zhang, S.; Wang, Y.	Systems pharmacology dissection of multi-scale mechanisms of action for herbal medicines in stroke treatment and prevention	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Perez-Recalde, M.; Arias, I. E. R.; Hermida, E. B.	Could essential oils enhance biopolymers performance for wound healing? A systematic review	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Ouassou, H.; Bouhrim, M.; Kharchoufa, L.; Imtara, H.; Daoudi, N. E.; Benoutman, A.; Bencheikh, N.; Ouahhoud, S.; Elbouzidi, A.; Bnouham, M.	Caralluma europaea (Guss) NEBr.: A review on ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities, and toxicology	Não aborda o tema da overview
Koul, B.; Taak, P.; Kumar, A.; Kumar, A.; Sanyal, I.	Genus Psoralea: A review of the traditional and modern uses, phytochemistry and pharmacology	Não aborda o tema da overview
Ujwala, T. K.; Tomy, S.; Celine, S.; Chander, Jsju	A Systematic Review of Some Potential Anti-Diabetic Herbs Used in India Characterized by Its Hypoglycemic Activity	Não aborda o tema da overview
de Almeida, V. L.; Silva, C. G.; Silva, A. F.; Campana, P. R. V.; Foubert, K.; Lopes, J. C. D.; Pieters, L.	Aspidosperma species: A review of their chemistry and biological activities	Não aborda o tema da overview

Timotius, K. H.; Rahayu, I.	Overview of Herbal Therapy with Leave of Gynura procumbens (Lour.) Merr	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Jamali, N.; Jalali, M.; Saffari-Chaleshtori, J.; Samare-Najaf, M.; Samareh, A.	Effect of cinnamon supplementation on blood pressure and anthropometric parameters in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Ooi, C. P.; Yassin, Z.; Hamid, T. A.	Momordica charantia for type 2 diabetes mellitus	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Choi, J.; Kim, T. H.; Choi, T. Y.; Lee, M. S.	Ginseng for health care: a systematic review of randomized controlled trials in Korean literature	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Sridharan, K.; Mohan, R.; Ramaratnam, S.; Panneerselvam, D.	Ayurvedic treatments for diabetes mellitus	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão
Kessler, C. H. S.; Doering, T.	Design, effect size and power of ayurvedic studies on type 2 diabetes	Tipo do artigo não atende critérios de inclusão

