



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

JOSÉ CLAUDIO GARCIA LIRA NETO

**ANÁLISE DA EFICÁCIA DA CANELA (*Cinnamomum verum*) NA REDUÇÃO DOS
NÍVEIS GLICÊMICOS DE PESSOAS COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2:
ENSAIO CLÍNICO ALEATORIZADO**

FORTALEZA

2020

JOSÉ CLAUDIO GARCIA LIRA NETO

ANÁLISE DA EFICÁCIA DA CANELA (*Cinnamomum verum*) NA REDUÇÃO DOS
NÍVEIS GLICÊMICOS DE PESSOAS COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2: ENSAIO
CLÍNICO ALEATORIZADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Enfermagem. Área de Concentração: Enfermagem na Promoção da Saúde.

Orientadora: Dra. Marta Maria Coelho Damasceno.

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- L745a Lira Neto, José Claudio Garcia.
Análise da eficácia da canela (*Cinnamomum verum*) na redução dos níveis glicêmicos de pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 / José Claudio Garcia Lira Neto. – 2020.
165 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Fortaleza, 2020.
Orientação: Prof. Dr. Marta Maria Coelho Damasceno.
1. Canela. 2. Diabetes Mellitus tipo 2. 3. Glicemia. 4. Hemoglobina glicada. 5. Ensaio clínico. I. Título.
CDD 610.73
-

JOSÉ CLAUDIO GARCIA LIRA NETO

ANÁLISE DA EFICÁCIA DA CANELA (*Cinnamomum verum*) NA REDUÇÃO DOS
NÍVEIS GLICÊMICOS DE PESSOAS COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2: ENSAIO
CLÍNICO ALEATORIZADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Enfermagem. Área de Concentração: Enfermagem na Promoção da Saúde.

Aprovada em: ___ / ___ / ____.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Marta Maria Coelho Damasceno (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Rosana Aparecida Spadoti Dantas
Universidade de São Paulo (USP)

Dra. Aldeidia Pereira de Oliveira
Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Dr. Miguel Nasser Hissa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Anya Pimentel Gomes Fernandes Vieira Meyer
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/CE)

Dedico esse trabalho à minha mãe, Yara Lira, por cuidar de mim com tanto amor, carinho e paciência. Por me ensinar sobre a importância da educação e por ser exemplo de compromisso, dedicação e responsabilidade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, minha força espiritual, que me conduz pelos caminhos certos para o meu crescimento profissional e pessoal.

Aos meus pais, por acreditarem nas minhas aventuras e embarcarem nos meus sonhos, ensinando-me, dando-me amor e exercendo tanta paciência. Junto deles, ressalto a importância e o incentivo dos meus irmãos, Diego e Arthur, que independentemente da situação, estão comigo, apoiando-me.

À minha querida orientadora, Profa. Dra. Marta Maria Coelho Damasceno, que incansavelmente me ensinou, me apoiou e me fez ir mais longe. Graças a sua personalidade vanguardista, eu pude aprender mais sobre a ciência. Muito obrigado por essa experiência enriquecedora e gratificante, de grande importância para o meu crescimento como ser humano e profissional.

À Dra. Márcia Ciol, da Universidade de Washington, que me auxiliou na parte de concepção do projeto e estatística, e me ensinou, por tantas vezes, sobre pesquisa. Sua especial delicadeza e atenção no trato desta tese, bem como, os seus conselhos e sugestões foram determinantes para o desenvolvimento deste trabalho e para o resultado final alcançado. Muito Obrigado!

À minha tia, Sthael Lira, ao meu tio, João Iran, e aos meus primos, Sther e Iann, por me fazerem acreditar que eu possuo asas para voar e alcançar os meus objetivos, onde quer que eles estejam. Meu agradecimento pela acolhida e o carinho durante todo o caminho até aqui.

Ao Willyan, que nos últimos dois anos não hesitou em estar ao meu lado, mesmo em dias ruins, fazendo com que eu pudesse acreditar em mim. Cada palavra de apoio e preocupação me encorajou a seguir em frente. Sua companhia foi fundamental nesse processo. Estendo esse agradecimento também a sua família.

Aos meus familiares, que estiveram comigo em momentos de tristeza e alegria, sendo pilares para a minha vida. Vocês me ampararam, estimularam e comemoraram comigo as vitórias alcançadas.

À Taynara, Nádia, Victória, Daniele, Milena, Isaac, Marciele e Geovana, e Thatiana Maranhão, do Curso de Enfermagem da UESPI, que tanto me ajudaram na coleta dos dados.

Ao Dr. Roberto Júnior, pelo apoio na minha trajetória até o doutorado, e pelas inúmeras ajudas durante a construção e execução desse projeto. Você é uma grande inspiração para mim.

Ao Dr. Márcio Araújo, Dra. Hérica Vasconcelos e Dra. Aldeídia Oliveira, pelas valiosas contribuições para a construção dessa proposta.

Às Enfermeiras, aos Agentes Comunitários de Saúde e toda a equipe de saúde de cada Unidade de Saúde visitada, que possibilitaram a execução desse estudo em seus postos de trabalho.

Às minhas amigas Raquel Porto, Carla Lorena, Bruna Cavalcante, Jéssica Nogueira, Pia Molina, Nádyá Santos, Gerdane Celene, Kênya Coelho, Marina Holanda, Mariana Grassi e Sharon Rodriguez. De qualquer lugar do mundo, vocês me mostram como ser uma pessoa melhor. Agradeço a vocês por cada palavra de força e por cada abraço em momentos difíceis.

Aos membros do Grupo de Pesquisa “O cuidado na prevenção e controle das condições crônicas de saúde”.

À Prefeitura Municipal, à Secretaria Municipal de Saúde e aos pacientes com diabetes tipo 2, da cidade de Parnaíba, Piauí.

Às professoras do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, da Universidade Federal do Ceará.

Aos amigos e amigas da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, escritório regional das Américas, em Washington D.C., Estados Unidos. Estagiar nessa organização, com vocês, foi indescritível.

To all of my friends from winter, spring and summer' class of the International Student House. Love and miss y'all from the bottom of my heart.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio que me proporcionou seguir adiante com esse trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo financiamento do projeto em tela.

E, por fim, a todos que contribuíram direta e indiretamente para a conclusão deste trabalho. Muito obrigado!

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.” (Leonardo da Vinci).

RESUMO

Este estudo teve como objetivo analisar a eficácia da canela (*Cinnamomum verum*) na redução dos níveis glicêmicos de pessoas com Diabetes *Mellitus* do tipo 2, em comparação ao placebo. Trata-se de um ensaio clínico aleatorizado, triplo cego, controlado por placebo, desenvolvido em cinco Unidades Básicas de Saúde, na cidade de Parnaíba – PI. A população do estudo foi constituída de adultos e idosos, de ambos os sexos, com diagnóstico para Diabetes *Mellitus* do tipo 2. Após os devidos cálculos, o tamanho amostral foi de 154 pessoas. Os critérios de inclusão foram: pessoas em uso de antidiabéticos orais, com HbA1c $\geq 6,0\%$; e os critérios de exclusão: pessoas com alergia à canela, em uso de insulina ou com diagnóstico de complicações severas que pudessem comprometer a análise. Os participantes foram distribuídos em dois grupos (experimental e controle) e aleatorizados por um programa de computador. A alocação foi feita de 1:1, em grupos paralelos, de acordo com os valores de HbA1c. Os pacientes do grupo experimental receberam frascos contendo cápsulas com canela e foram orientados a tomar 3 g por dia, durante 90 dias. Os do grupo controle receberam frascos contendo cápsulas idênticas às do grupo experimental, mas com celulose microcristalina (placebo), sendo orientados a tomar a mesma quantidade de cápsulas por dia, durante 90 dias. Variáveis socioeconômicas, clínicas, relacionadas ao estilo de vida, laboratoriais e antropométricas foram avaliadas. O test t foi utilizado para comparar as médias das variáveis numéricas e o teste qui-quadrado foi utilizado para comparar as distribuições nas categorias dos dois grupos. A amostra final foi de 140 pessoas, sendo a maioria composta por participantes do sexo feminino (69%), de cor parda (57%) e média de idade de 60 anos. Após 90 dias, a média de glicemia venosa de jejum diminuiu 10 mg/dL no grupo experimental e aumentou 21 mg/dL no grupo controle ($p=0,001$). Os valores de HbA1c caíram 0,2% no grupo canela e aumentaram 0,4% no grupo placebo ($p=0,001$). Reduções estatisticamente significantes também foram observadas nos níveis de triglicérides e índice HOMA-IR, no grupo experimental. A canela, na concentração ofertada, mostrou-se eficaz para reduzir os níveis glicêmicos. No entanto, ainda não é possível fazer generalizações, visto que as análises realizadas podem ser influenciadas por inúmeras variáveis. Recomenda-se que outros estudos sejam realizados, bem como a avaliação do custo-efetividade da intervenção.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus* tipo 2. Canela. Glicemia. Hemoglobina Glicada. Ensaio Clínico.

ABSTRACT

This study aimed to analyze the effectiveness of cinnamon (*Cinnamomum verum*) in reducing blood glucose levels in people with type 2 diabetes *mellitus*, compared with placebo. It is a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial, developed in five Basic Health Units, in the city of Parnaíba - PI. The study population consisted of adults and the elderly, of both sexes, diagnosed with type 2 diabetes *mellitus*. After due calculations, the sample size was 154 people. Inclusion criteria were people using oral antidiabetics, with HbA1c $\geq 6.0\%$; and the exclusion criteria: people with allergies to cinnamon, using insulin, or diagnosed with severe complications that could compromise the analysis. Participants were divided into two groups (experimental and control) and randomized by a computer program. The allocation was made 1: 1 in parallel groups, according to the HbA1c values. The patients in the experimental group received bottles containing capsules with cinnamon and were instructed to take three grams per day, for 90 days. Those in the control group received bottles containing capsules identical to those of the experimental group, but with microcrystalline cellulose (placebo), and were instructed to take the same number of capsules per day, for 90 days. Socioeconomic, clinical, lifestyle-related, laboratory and anthropometric variables were assessed. The t-test was used to compare the means of the numerical variables, and the chi-square test was used to compare the distributions in the categories of the two groups. The final sample consisted of 140 people, the majority of whom were female (69%), brown (57%), and had an average age of 60 years. After 90 days, the mean fasting venous blood glucose decreased by 10 mg / dL in the experimental group and increased by 21 mg / dL in the control group ($p = 0.001$). HbA1c values fell by 0.2% in the cinnamon group and increased by 0.4% in the placebo group ($p = 0.001$). Statistically significant reductions were also observed in triglyceride levels and HOMA-IR index, in the experimental group. Cinnamon, in the concentration offered, proved to be effective in reducing glycemic levels. However, it is not yet possible to make generalizations, since the analyzes performed can be influenced by numerous variables. It is recommended that other studies be carried out, as well as the evaluation of the cost-effectiveness of the intervention.

Keywords: Type 2 Diabetes *Mellitus*. Cinnamon. Blood Glucose. Glycated Hemoglobin. Clinical Trial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma das etapas percorridas na coleta de dados	55
Figura 2 – Distribuição dos valores de glicemia venosa de jejum nos grupos experimental e controle, após o acompanhamento de 90 dias	63
Figura 3 – Comparação das diferenças dos valores de glicemia venosa de jejum (final – inicial), nos grupos experimental e controle, após o acompanhamento de 90 dias	64
Figura 4 – Distribuição dos valores de HbA1c nos grupos experimental e controle, após o acompanhamento de 90 dias	65
Figura 5 – Comparação das diferenças dos valores de HbA1c (final – inicial), nos grupos experimental e controle, após o acompanhamento de 90 dias	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos valores médios de HbA1c em pessoas com Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, segundo o grupo. Parnaíba – PI, 2019.....	37
Tabela 2 – Cronograma de recrutamento, alocação, intervenção e avaliação dos tratamentos	52
Tabela 3 – Distribuição dos participantes estratificados conforme as Unidades Básicas de Saúde. Parnaíba – PI, 2019.	53
Tabela 4 – Distribuição das características socioeconômicas dos participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 perdidos para seguimento de 90 dias, no início do estudo. Parnaíba – PI, 2019. (n= 20).....	54
Tabela 5 – Características socioeconômicas dos participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, por grupo de alocação, no início do estudo. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140).....	58
Tabela 6 – Características clínicas e relacionadas ao estilo de vida dos participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, por grupo de alocação, no início do estudo. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)	59
Tabela 7 – Comparação das médias de pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, e a diferença entre as duas, em participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140).....	61
Tabela 8 – Classificação da pressão arterial dos participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, no início e no final do estudo, conforme grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140).....	62
Tabela 9 – Medidas de tendência central dos valores de glicemia venosa de jejum, no início e no final do estudo, e a diferença entre as duas, em participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140).....	62
Tabela 10 – Medidas de tendência central dos valores de HbA1c, no início e no final da intervenção, e a diferença entre as duas, em participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)	64
Tabela 11 – Categorização da glicemia venosa de jejum e HbA1C dos participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, no	

	início e no final do estudo, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140).....	66
Tabela 12 –	Associação entre a média dos desfechos primários no <i>baseline</i> e a diferença dos valores, em percentual, apresentados pelos participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)	67
Tabela 13 –	Medidas de tendência central das variáveis laboratoriais dos participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, no início e no final do estudo, por grupo de intervenção. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)	68
Tabela 14 –	Categorização das variáveis lipídicas dos participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, no início e no final do estudo, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140).....	72
Tabela 15 –	Associação entre a média dos valores de colesterol, HOMA-IR e insulina, no <i>baseline</i> , e a diferença dos valores, em percentual, apresentados pelos participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)	73
Tabela 16 –	Medidas de tendência central das variáveis antropométricas dos participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, no início e no final do estudo, por grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)	74
Tabela 17 –	Associação entre a média dos valores antropométricos no <i>baseline</i> e a diferença dos valores, em percentual, apresentados pelos participantes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CC	Circunferência da Cintura
CP	Circunferência do Pescoço
CT	Colesterol Total
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
DP	Desvio Padrão
ESF	Equipe Saúde da Família
GC	Grupo Controle
GE	Grupo Experimental
GVJ	Glicemia Venosa de Jejum
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Colesterol de Alta Densidade
HOMA-IR	Índice HOMA
IAC	Índice de Adiposidade Corporal
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Colesterol de Baixa Densidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIC	Práticas Integrativas e Complementares
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SUS	Sistema Único de Saúde
TG	Triglicerídeos
UBS	Unidade Básica de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	HIPÓTESES	22
3	OBJETIVOS	23
3.1	Geral	23
3.2	Específicos	23
4	FUNDAMENTOS TEÓRICOS SOBRE A INCORPORAÇÃO DAS PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES NO PLANO DE TRATAMENTO DO PACIENTE COM DIABETES <i>MELLITUS</i> DO TIPO 2	24
5	O DISCURSO DA LITERATURA SOBRE AS PESQUISAS COM O USO DAS PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES	27
6	AS PESQUISAS DESENVOLVIDAS SOBRE O USO DA FITOTERAPIA EM DIABETES <i>MELLITUS</i> DO TIPO 2	29
7	MÉTODOS	35
7.1	Tipo de estudo	35
7.2	Local e Período	35
7.3	População e Amostra	36
7.3.1	<i>Critérios de inclusão</i>	37
7.3.2	<i>Critérios de exclusão</i>	38
7.3.3	<i>Critérios de descontinuidade</i>	38
7.4	Intervenção	39
7.4.1	<i>Produtos da intervenção</i>	39
7.4.2	<i>Grupo Experimental</i>	40
7.4.3	<i>Grupo Controle</i>	40
7.4.4	<i>Armazenamento</i>	41
7.4.5	<i>Detalhes da intervenção</i>	41
7.5	Eventos Adversos	41
7.6	Desfechos	42
7.6.1	<i>Desfechos Primários</i>	42
7.6.2	<i>Desfechos Secundários</i>	42
7.7	Aleatorização	42
7.8	Cegamento	43
7.9	Coleta de Dados	44

7.9.1	<i>Etapas Iniciais</i>	44
7.9.2	<i>Variáveis do estudo</i>	45
7.9.2.1	<i>Variáveis Socioeconômicas</i>	45
7.9.2.2	<i>Variáveis Clínicas</i>	46
7.9.2.3	<i>Variáveis relacionadas ao estilo de vida</i>	48
7.9.2.4	<i>Variáveis Antropométricas</i>	49
7.9.2.5	<i>Variáveis Laboratoriais</i>	50
7.9.3	<i>Etapas Finais</i>	52
7.10	Análise Estatística	56
7.11	Aspectos Éticos	56
8	RESULTADOS	58
8.1	Análise das variáveis socioeconômicas, clínicas e relacionadas ao estilo de vida	58
8.2	Análise dos desfechos primários	62
8.3	Análise dos desfechos secundários	67
9	DISCUSSÃO	76
9.1	Análise das variáveis socioeconômicas, clínicas e relacionadas ao estilo de vida	76
9.2	Análise dos desfechos primários	83
9.3	Análise dos desfechos secundários	87
9.4	Limitações do Estudo	95
9.5	Implicações para a prática clínica da Enfermagem	96
10	CONCLUSÃO	98
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS	99
	REFERÊNCIAS	100
	APÊNDICES	127
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	128
	APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	133
	ANEXOS	139
	ANEXO A – MINIEXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)	140
	ANEXO B – CERTIFICADO DE ANÁLISE (<i>Cinnamomum verum</i>)	141
	ANEXO C – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE EAGs EM ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS OU PRODUTOS BIOLÓGICOS (ANVISA)	145

ANEXO D – CARTA DE ANUÊNCIA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PARNAÍBA - PI	155
ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	156
ANEXO F – REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO NA REBEC	162
ANEXO G – PROTOCOLO DE PESQUISA (PUBLICAÇÃO – MEDICINE)	163

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) pode ser definido como um distúrbio metabólico, de origem multifatorial, desencadeador de diversos problemas cardiovasculares, demências, dentre outros, e, até mesmo, de câncer, modelando o sistema imunológico e colocando o paciente diagnosticado com a doença em um grupo de risco.

Organizações nacionais e internacionais estudiosas do assunto trazem importantes dados epidemiológicos que ajudam a compreender por que a doença ainda é (e continuará sendo, conforme projeções) um dos fenômenos mais impactantes no cenário de saúde global. Assim, reportam que somente nas duas últimas décadas o diabetes saltou de 151 para 463 milhões de casos, e sua prevalência ampliou-se em 4,7% naqueles com idades entre 20 e 79 anos (IDF, 2019).

No Brasil, quase 20 milhões de pessoas convivem com a doença, colocando o país em quinto lugar no *ranking* daqueles com maior número de casos. Considera-se, ainda, que esses dados podem estar subestimados, posto que uma grande parcela da população não tem acesso a serviços de saúde (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020a; SBD, 2019a; IDF, 2019).

Parte dessa população corresponde àqueles que vivem no nordeste brasileiro, região com alta prevalência de casos da doença, sendo 7,3%, segundo os dados do relatório *Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico* (VIGITEL). O mesmo relatório estimou ainda que, em um dos estados mais carentes dessa região e do país, o Piauí, 6,3% da população possuía diagnóstico para diabetes (BRASIL, 2019).

Sabe-se que o DM2 é uma enfermidade originada pela diminuição da produção de insulina pelo pâncreas, comprometendo a homeostase da glicose sanguínea circulante.

Desse modo, o diagnóstico médico é confirmado por uma glicemia venosa de jejum maior ou igual a 126 mg/dL, medida em dois dias diferentes. Após a confirmação, segue-se a necessidade da adoção, no cotidiano, de uma série de mudanças que incluem o uso de antidiabéticos orais ou insulina, o planejamento alimentar e a atividade física (SBD, 2019a).

O conjunto desses três elementos tem como objetivo principal manter a glicose sanguínea em níveis normais ou desejáveis¹ (SDB, 2019a), prevenindo, por conseguinte, as inúmeras complicações decorrentes da glicose sanguínea mal controlada e, conseqüentemente,

¹ As metas de controle glicêmico estabelecidas pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019/2020 são de < 100 mg/dL para glicemia pré-prandial, < 160 mg/dL para glicemia pós-prandial e < 7,0 % para hemoglobina glicada.

contribuindo para a redução dos custos com as internações hospitalares. Rosa *et al.* (2018) apontam que as internações por diabetes associadas a alguma doença cardiovascular representaram quase metade do total das registradas no Brasil. Ademais, salientam que as internações de adultos por diabetes foram 19% maiores do que por outras doenças.

No que diz respeito à mortalidade por diabetes no nordeste brasileiro, as taxas em pessoas com 60 anos ou mais são maiores do que nas outras regiões, correspondendo a 263,4 casos/100 mil habitantes (SBD, 2019b).

A exposição dos dados acerca dessa Doença Crônica Não Transmissível (DCNT) pode ser resumida e complementada de modo a reiterar que o DM2 tem como características ser de alta prevalência global e gerar complicações advindas do mau controle; melhor especificando, a neuropatia, a nefropatia, a retinopatia etc. Esse agrupamento de complicações, por sua vez, prejudica a qualidade de vida no amplo sentido que a expressão comporta, onera os custos com internações hospitalares e contribui para o aumento das comorbidades e taxas de mortalidade.

Sobre a problemática em torno da atenção em diabetes, os profissionais de saúde do Brasil continuam enfrentando diversos obstáculos em suas práticas clínicas. A depender da região onde estão lotados, pouco podem fazer pelos pacientes em virtude da escassez de recursos humanos e materiais, como também do atendimento em locais que, muitas vezes, nem a planta física favorece a qualidade da atenção dispensada.

Assim, com o intuito de definir e priorizar as ações e investimentos necessários no sentido de preparar o país para enfrentar e deter a evolução das DCNT, o governo brasileiro lançou, em 2011, o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil (2011-2022) (BRASIL, 2011). Em seus eixos de atuação está ressaltada a importância no desenvolvimento de pesquisas de avaliação de eficácia de estratégias para o auxílio no tratamento de enfermidades crônicas.

Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas (ONU), por meio da Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável, estabeleceram metas que visam incentivar ações para melhorar cuidados e fortalecer os sistemas de saúde, dentre as quais se destacam: 1) Até 2030, reduzir em um terço a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis via prevenção e tratamento; e 2) Apoiar a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas e medicamentos para as doenças transmissíveis e não transmissíveis, que afetam principalmente os países em desenvolvimento e, em particular, proporcionar o acesso a medicamentos para todos (ONU, 2015).

No entanto, em 2018, a Comissão Independente de Alto Nível da Organização Mundial da Saúde sobre DCNT, em seu relatório *Time to Deliver*, ressaltou que, apesar das políticas elaboradas, os investimentos no Brasil permanecem pequenos e insuficientes, e que estruturas e recursos para implementá-las ainda são consideravelmente escassos para doenças como o diabetes (WHO, 2018).

Da leitura do conteúdo dos planos e relatórios elaborados depreende-se um olhar fortemente alinhado com o tripé promoção da saúde, prevenção de doenças e reabilitação, como também com as políticas do Sistema Único de Saúde (SUS).

A promoção da saúde constitui-se a área de concentração do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Ceará. Define-se como promoção da saúde “o processo de capacitação da comunidade para atuar na melhoria de sua qualidade de vida e saúde, incluindo uma maior participação no controle desse processo” (WHO, 1986). Ou seja, isso faz com que a saúde seja construída de maneira mais autônoma, através da apreensão do empoderamento e pautando-se no cuidado de cada um consigo mesmo e suas coletividades, a partir da obtenção de condições que garantam o alcance de saúde por todos (BRASIL, 2002).

Na direção do conceito apresentado, pode-se inserir um problema multifatorial que insiste em desafiar os profissionais da atenção em diabetes. Trata-se da dificuldade dos pacientes de manter os níveis de glicemia dentro da faixa de normalidade. Dessa forma, diferentes ferramentas de promoção da saúde podem ser utilizadas para incentivar a aceitação de tratamentos não medicamentosos que possam auxiliar no controle glicêmico e, conseqüentemente, na melhoria da sua qualidade de vida.

Nesse contexto, dentre as ferramentas disponíveis uma vem ganhando destaque ao redor do mundo, conhecida como Práticas Integrativas e Complementares (PIC). Em alinhamento às recomendações da OMS, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) vem tentando ampliar e contribuir para a promoção da saúde das pessoas através da implementação das PIC.

Essas práticas envolvem mecanismos naturais, com importantes benefícios à prevenção de agravos e recuperação da saúde, por meio de produtos e técnicas eficazes e seguras, além de contemplar uma abordagem para pacientes pautada em princípios, como a escuta ativa, o vínculo e a integração entre o meio ambiente e a sociedade (BRASIL, 2006; BRASIL, 2012a).

No Brasil, a inserção dessas práticas tem ganhado força e espaço não só pelas inúmeras evidências que apresentam, mas, também, pelo custo, qualidade, versatilidade e variedade de recursos que possuem, resultando em uma possibilidade para ajudar o gerenciamento de enfermidades crônicas (BRASIL, 2016).

Até 2019, o Sistema Único de Saúde oferecia, de forma integral e gratuita, 29 procedimentos de PIC à população, tais como a apiterapia, acupuntura, cromoterapia, geoterapia, homeopatia, meditação/yoga, osteopatia, fitoterapia, dentre outras, considerando sua inserção na atenção básica, de média e alta complexidade. A literatura mostra que as PIC têm sido utilizadas para o auxílio no tratamento de enfermidades como o câncer de mama, fibromialgia, doenças cardiovasculares e, também, para o diabetes (GREENLEE *et al.*, 2014; LEVINE *et al.*, 2017; SANCHEZ-VIDAÑA *et al.*, 2017; PARK; HAN, 2017; YILDIRIM; MARAKOĞLU, 2018; ZHANG *et al.*, 2019).

Dentre as PIC disponíveis, uma desponta pela ampla gama de produtos e aplicações no cenário brasileiro, a fitoterapia. Essa prática está bem amparada pela Portaria Interministerial nº 2.960/2008, que cria o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, com o objetivo de garantir à população o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2016). Ademais, para a enfermagem, a formulação de diretrizes como essa é essencial para incluir e respaldar o uso dessa prática pelos profissionais da área.

No rol das plantas medicinais e fitoterápicos disponíveis e utilizados no auxílio do tratamento para DM2, já existem evidências de que o uso da “pata de vaca” (*Bahuinia sp*), da azeitona roxa (*Syzygium jambolanum* DC.), da romã (*Punica granatum* L.), do albedo do maracujá amarelo (*Passiflora edulis*) e do gengibre (*Zingiber officinale*), por exemplo, demonstra resultados promissores na redução dos níveis glicêmicos. Alguns desses fitoterápicos, inclusive, têm sido foco de investigações desenvolvidas por pesquisadores cearenses e piauienses (FEIJÓ *et al.*, 2012; SANTOS; NUNES; MARTINS, 2012; CHANG *et al.*, 2013; MEDAGAMA *et al.*, 2014; ARAÚJO *et al.*, 2017; CARVALHO, 2018).

Igualmente, outro produto que merece atenção é a canela (*Cinnamomum verum*). Estudiosos vêm desenvolvendo pesquisas utilizando a canela como adjuvante no gerenciamento do DM2, com desfechos positivos (MAHLUJI *et al.*, 2013; ARABLOU *et al.*, 2014; MOZZAFFARI-KHOSRAVI *et al.*, 2014; AZIMI *et al.*, 2015; ANDERSON *et al.*, 2015; CRAWFORD *et al.*, 2016; SAHIB, 2016; SENGSUK *et al.*, 2016).

No entanto, não há unanimidade acerca do assunto, posto que alguns estudos apontaram controvérsias no que toca a sua eficácia para a redução de níveis antropométricos, glicêmicos ou lipídicos em pessoas com DM2, aumentando a necessidade de maiores elucidacões (AZIMI *et al.*, 2015; COSTELLO *et al.*, 2016).

Até o momento, não se tem conhecimento de produções nacionais que investigaram o uso da canela em pessoas com DM2. Porém, reitera-se a utilidade em investigá-la para o tratamento do diabetes, uma vez que a canela é facilmente encontrada no mercado brasileiro e

cada vez mais apreciada em preparações culinárias, podendo ser encapsulada e ingerida sem maiores complicações.

Também é imprescindível que investigações dessa natureza sejam realizadas em regiões com características tão distintas do resto do país, como o nordeste brasileiro. Com cultura e hábitos próprios, os pacientes dessas terras, apesar de possuírem dificuldades similares, possuem formas de enfrentamento distintas daqueles de outras partes do país, em especial quanto às questões econômicas, apresentando uma alta dependência da oferta de serviços públicos.

Portanto, devido ao impacto do diabetes na saúde pública mundial, e na busca por soluções que pudessem ser inseridas na Atenção Primária à Saúde (APS), uma vez que é o principal campo de acompanhamento e prestação de cuidados dos enfermeiros para com as pessoas que possuem a doença, intencionou-se desenvolver esse estudo.

No que se refere aos dispositivos de acesso para tratamento do diabetes pelo SUS, sobretudo no nordeste brasileiro, os principais são as Unidades Básicas de Saúde (UBS). Nelas, os pacientes são acompanhados por equipes multiprofissionais, mas têm como referências os enfermeiros. Esses profissionais são um dos protagonistas nos cuidados de pessoas com diabetes, notadamente pelo gerenciamento e apoio ao autocuidado, facilitando a emancipação e o empoderamento destas pessoas.

Há não muito tempo, esses profissionais estavam ligados a tarefas meramente técnico-administrativas, com limitadas possibilidades de atuação. No entanto, tendo em vista o potencial de sua formação, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) lançou, em 2018, o documento “Ampliação do papel dos enfermeiros na Atenção Primária à Saúde”, subsidiando os profissionais a buscarem novas formas de ampliar o cuidado e incorporá-las às suas práticas clínicas, baseados por evidências robustas e integradas à legalidade de suas ações, o que deixa claro e respalda a proposta em tela (OPAS, 2018).

Embora existam vários produtos que contenham canela e reivindicuem um efeito regulador da glicose, a evidência de eficácia da canela no Diabetes *Mellitus* permanece limitada e ainda é fraca. Portanto, é necessário aumentar essa base de evidências com pesquisas de alta qualidade, a fim de fornecer às partes interessadas na área da saúde, como consumidores, profissionais de saúde e financiadores, acesso aos melhores indícios sobre o uso de canela para diabetes. Ao fazer isso, as políticas e práticas de saúde podem ser melhor direcionadas.

Levando em consideração o conteúdo abordado, salienta-se que a execução e aplicabilidade da proposta encontra apoio nos pilares do SUS e, sem dúvida, pretende promover

a canela como adjuvante no controle do DM2, podendo ser disponibilizada, em um futuro próximo, pelo Ministério da Saúde, caso os resultados sejam positivos.

Além disso, através da elucidação da eficácia da canela na redução dos níveis glicêmicos, lipídicos e antropométricos, o produto poderá contribuir para a minimização de adversidades ligadas a patologias de cunho metabólico, de pessoas que ainda não possuem DCNT. Também poderá permitir melhores alocações de recursos direcionados ao gerenciamento do diabetes, produzindo efeitos promotores de saúde, minimizando os custos e aumentando a disponibilização orçamentária a outras necessidades e acrescentando ferramentas e estratégias na planificação da prática de enfermagem.

2 HIPÓTESES

- **Hipótese nula (H₀):** O uso diário de canela em pó (*Cinnamomum verum*), nas concentrações de 3 g, por 90 dias, tem o mesmo efeito que o placebo na redução dos níveis glicêmicos (HbA1c e glicemia venosa de jejum) de pessoas com Diabetes *Mellitus* tipo 2.
- **Hipótese alternativa (H₁):** O uso diário de canela em pó (*Cinnamomum verum*), nas concentrações de 3 g, por 90 dias, tem melhor efeito que o placebo na redução dos níveis glicêmicos (HbA1c e glicemia venosa de jejum) de pessoas com Diabetes *Mellitus* tipo 2.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Analisar a eficácia de 3 g de canela (*Cinnamomum verum*), por dia, durante 90 dias, na redução dos níveis glicêmicos de pessoas com Diabetes *Mellitus* tipo 2, em comparação ao placebo.

3.2 Específicos

- Investigar a eficácia da canela (*Cinnamomum verum*) na redução dos níveis lipídicos (colesterol total, LDL e triglicérides) e aumento do HDL de pessoas com Diabetes *Mellitus* tipo 2, quando comparada ao placebo;
- Investigar a eficácia da canela (*Cinnamomum verum*) na redução dos valores antropométricos (peso, circunferência da cintura, circunferência do pescoço, índice de massa corporal e índice de adiposidade central) em pessoas com Diabetes *Mellitus* tipo 2, quando comparada ao placebo;
- Investigar a eficácia da canela (*Cinnamomum verum*) na influência dos níveis de insulina e índice HOMA-IR em pessoas com Diabetes *Mellitus* tipo 2, quando comparada ao placebo.

4 FUNDAMENTOS TEÓRICOS SOBRE A INCORPORAÇÃO DAS PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES NO PLANO DE TRATAMENTO DO PACIENTE COM DIABETES *MELLITUS* DO TIPO 2

O Diabetes *Mellitus* (DM) pode ser caracterizado como um conjunto complexo de alterações metabólicas, que tendem a ser duradouras e que requerem cuidados de saúde com estratégias multifatoriais de redução de riscos, além do controle glicêmico (SBD, 2019b). Enfermidades crônicas como o DM2, sua apresentação mais comum, não ocorrem isoladamente e possuem uma etiologia compartilhada comum a muitas outras doenças e distúrbios, tais como a obesidade e a dislipidemia, que incidem com mais notoriedade em pessoas com baixas condições socioeconômicas e educacionais, podendo ser classificadas como sindêmicas (MENDENHALL *et al.*, 2017; KHAN; UDDIN; SRINIVASAN, 2018).

Por ser multifacetado, o DM2 vem causando, ao longo dos anos, custos onerosos e sobrecarga para pacientes, governos e serviços de saúde, com aumento do número de hospitalizações por fatores evitáveis e redução da qualidade de vida dos pacientes, especialmente naqueles que vivem em contextos socioeconômicos e culturais específicos, exigindo um conjunto de estruturas físicas e humanas para melhorar a compreensão dos fatores de risco, de modo a melhor projetar e implementar programas de prevenção e intervenção contra as comorbidades relacionadas (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017; CARPENTER; DICHIACCHIO; BARKER, 2019).

Apesar disso, não é difícil encontrar cenários com medidas de baixo impacto que desconsideram contextos ambientais e as condições de vida da população, bem como a necessidade do alcance de metas para um gerenciamento adequado da moléstia. Embora haja transformações globais reconhecidas, ligadas às práticas alimentares e padrões de atividade física, isso não garante que estas medidas, superficialmente traçadas para um grande número de pessoas, sejam eficazes no manejo do diabetes (MENDENHALL *et al.*, 2017; MASUPE *et al.*, 2018).

Na APS, alicerce do gerenciamento da doença, a orientação dos profissionais de saúde considera, para além dos fatores supracitados, o controle de açúcar e peso e a adesão ao tratamento farmacológico. Mais uma vez, questões físicas e emocionais dificilmente são integradas ao rol das ações ofertadas e o paciente tende a descontinuar o plano de tratamento prescrito (BORGES; LACERDA, 2018; MASUPE *et al.*, 2018).

Para além disso, a literatura destaca alguns pontos que geram inércia clínica quando se trata do DM2, a saber: a deficiência de profissionais capacitados; escassez de medidas, tais

como o autocuidado apoiado; falta de educação em diabetes; carência na estrutura física das unidades de atendimento; pouco diálogo e trabalho conjunto de equipes multiprofissionais; a falta constante de medicações hipoglicemiantes; e a escassez de investimentos em outras práticas e tecnologias que sejam resolutivas no tratamento do diabetes (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017; COWIE, 2019).

A partir disso, é imperioso questionar: o que se faz indispensável para a mudança desse panorama? Que abordagens são necessárias, de maneira especial, no trabalho ofertado pela enfermagem?

A enfermagem, que tem suas atividades de cuidado distribuídas por todos os níveis de atenção em saúde, não pode ter sua base de atuação limitada à evolução traçada por outras categorias profissionais e, desse modo, precisa ampliar o escopo de suas ações. Nessa direção, incluir novas possibilidades de tratamento para o diabetes e que podem ser prescritas no plano de cuidados disposto pelos enfermeiros é, sem dúvida, imprescindível. Dentre os novos campos de atuação que o enfermeiro faz parte, destaca-se o das PIC.

Muito relacionadas ao conhecimento empírico, tais práticas têm sido foco da implementação de políticas governamentais e investigações ao redor do mundo, especialmente por se constituírem como intervenções acessíveis e que podem ser eficazes para mitigar problemas como o diabetes, como mostra o documento “Estratégias da OMS sobre medicina tradicional 2014-2023”, com o objetivo de subsidiar medidas para a implementação dessas práticas em seus estados membros (BELACHEW; TADESSE; GUBE, 2017; WHO, 2013).

As PIC podem ser descritas como um produto ou prática que é usada junto à (complementar), ou no lugar de (alternativa) outro cuidado em saúde. O campo das PIC contempla sistemas médicos complexos e recursos terapêuticos, os quais são também denominados pela OMS de medicina tradicional e complementar/alternativa. A medicina tradicional, por exemplo, engloba as práticas da medicina chinesa, medicina ayurveda hindu, medicina unani árabe, como também as diversas formas de medicina indígena (BRASIL, 2006; MANZINI; MARTINEZ; DE CARVALHO, 2008; NAHAS, 2009; RAHAM; AZIZ, 2020). Estas estão agrupadas em cinco domínios distintos: métodos manipulativos e baseados no corpo, tratamentos biológicos, intervenções mente-corpo, terapias energéticas e sistemas médicos alternativos (STRAUS, 2000; MBIZO *et al.*, 2018).

Na última década, a procura por PIC aumentou exponencialmente. Uma das razões para isso talvez seja porque um terço da população mundial ainda não tem acesso a qualquer produto farmacêutico para tratamentos de saúde. Em muitos países, alguns tipos de PIC representam a principal fonte de terapêutica, e às vezes a única. Apesar disso, governos,

profissionais de saúde e o público em geral estão enfrentando questões acerca da segurança, eficácia, qualidade, disponibilidade e regulamentação das PIC, sendo necessário melhorar ainda mais a acessibilidade e aceitabilidade desses serviços (BODEKER *et al.*, 2005; WHO, 2013).

Outras possíveis causas de sua expansão é que estas práticas são culturalmente aceitas e mais baratas que os tratamentos médicos usualmente prescritos. As PIC também se destacam como uma das principais ferramentas de contenção frente ao incessante aumento das doenças crônicas. Até 2012, dados da OMS mostraram que, pelo menos, 100 milhões de europeus utilizavam algum tipo de PIC, sendo o mercado destas práticas ainda maior em regiões como a África, a Oceania, a América do Norte e a Ásia (WHO, 2013).

No Brasil, a inserção de PIC não é tão recente. Desde 1985 já existem regulamentações a fim de institucionalizar a assistência destas práticas na rede pública de saúde. Contudo, apenas em maio de 2006 foi aprovada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, no SUS. Essa Política autorizou a utilização de práticas como a homeopatia, fitoterapia e o termalismo social ou crenoterapia (uso de águas minerais) pelo SUS, além de recomendar a implantação e implementação das ações e serviços relativos às PIC nas unidades federativas e seus municípios (BRASIL, 2006).

Hoje, o país é referência no assunto, mas ainda carece de investimentos do governo e conhecimento especializado por profissionais que atuam na assistência.

5 O DISCURSO DA LITERATURA SOBRE AS PESQUISAS COM O USO DAS PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES

Vários são os estudos que têm indicado o uso das PIC para tratamento de doenças crônicas específicas, tais como ansiedade, doenças osteomusculares, hipertensão, câncer, dislipidemia, doenças cardiovasculares e diabetes (BRAUN *et al.*, 2012; ZENCIRCI, 2013; WARREN *et al.*, 2012; LEONG; SMITH; ROWLAND-SEYMOUR, 2015; FALCI; SHI; GREENLEE, 2016; ABDULLAH *et al.*, 2018; MOURA *et al.*, 2019).

No contexto do DM2, estudiosos têm descrito que diferentes PIC são eficazes no gerenciamento da enfermidade. A exemplo disso, um estudo desenvolvido na China, com 38 pacientes diagnosticados com DM2, mostrou que a realização de massoterapia por 30 dias foi capaz de diminuir os níveis de glicemia dos participantes investigados (YU *et al.*, 2006).

Na Índia, uma pesquisa utilizando a acupuntura em pessoas com DM2 mostrou resultados positivos na redução da glicemia venosa de jejum após a intervenção com tal prática (KUMAR; MOOVENTHAN; MANJUNATH, 2017). A acupuntura também foi objeto de pesquisadores chineses, em um ensaio clínico que tinha como objetivo comparar o uso da acupuntura associada à metformina com o uso isolado da metformina, na redução de peso de pacientes obesos com DM2. Durante três semanas, o uso da acupuntura associada à metformina foi capaz de reduzir, significativamente, o peso corporal, índice de massa corporal (IMC), a glicemia venosa de jejum (GVJ), índice HOMA, os triglicérides (TG), o LDL e aumentar o HDL (FIROUZJAEI *et al.*, 2016).

Outro estudo, dessa vez utilizando a ioga, investigou se essa prática teria influência na variabilidade glicêmica de adultos e idosos com DM2. Durante duas semanas, nove participantes utilizaram um monitor contínuo da glicose. Os resultados mostraram que, após uma semana de intervenção, a ioga diminuiu a variabilidade glicêmica e manteve os pacientes dentro do alvo glicêmico. Além disso, os pesquisadores ainda apontaram que isso ajudaria a reduzir o estresse oxidativo, marcadores pró-inflamatórios e complicações cardiovasculares associadas ao DM2, de maneira mais sustentável e econômica (VIJAYAKUMAR *et al.*, 2019).

Pesquisa realizada com 20 mulheres com DM2, com o propósito de investigar a prática de ioga em um grupo intervenção versus os cuidados de rotina para diabetes, num grupo controle, mostrou que, após 12 semanas (com três sessões de ioga por semana), o grupo que praticava ioga teve uma redução significativa na GVJ, colesterol total (CT), TG, LDL e um aumento significativo nos níveis de HDL (MONDAL; KUNDU; SAHA, 2018). Outros estudos, também utilizando a ioga para o tratamento do DM2, obtiveram desfechos satisfatórios,

indicando o uso dessa PIC (GURUDUT; RAJAN, 2017; THIND *et al.*, 2017; BOCK *et al.*, 2018; JAYAWARDENA *et al.*, 2018; SCHMID *et al.*, 2018).

6 AS PESQUISAS DESENVOLVIDAS SOBRE O USO DA FITOTERAPIA EM DIABETES MELLITUS DO TIPO 2

Além dos registros das práticas supracitadas, uma merece especial atenção, a fitoterapia, que pode ser conceituada como uma terapêutica utilizada para tratar doenças ou como agente promotor de saúde que utiliza plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem o emprego de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal. Geralmente, ao ser utilizada, pode-se incluir toda a parte da planta, como uma infusão, ou ainda, retirando-se seu extrato (BRASIL, 2006; FALZON; BALABANOVA, 2017).

O Brasil possui grande potencial para o desenvolvimento dessa terapêutica, pois apresenta a maior diversidade vegetal do mundo, ampla sociodiversidade e tem culturalmente estabelecido o uso de plantas medicinais de modo empírico, bem como tecnologia para validar cientificamente esse conhecimento (BRASIL, 2006). Além do mais, é um dos 34 Estados-membros do *International Regulatory Cooperation for Herbal Medicine* (IRCH), que busca usar a inserção dessas PIC em todo o mundo.

Pesquisadores de países como a China, o México, a Índia, o Paquistão, Sri Lanka, as Filipinas, o Peru, o Marrocos, a Jordânia, o Irã, entre outros, têm conduzido inúmeras investigações acerca de produtos fitoterápicos potenciais para tratamento do DM2 (HARDY *et al.*, 2001; GROVER; YADAV; VATS, 2002; JIA; GAO; TANG, 2003; MUKHERJEE *et al.*, 2006; SHORJAI *et al.*, 2011; RAMIREZ *et al.*, 2012; KADIR *et al.*, 2012; DIALLO *et al.*, 2012; LAWAG *et al.*, 2012; KATEMO *et al.*, 2012; AFIFI, KASABRI, 2013; BUSSMANN *et al.*, 2013; RASHIDI *et al.*, 2013; MATA *et al.*, 2013; ZARSHENAS; KHADEMIAN; MOEIN, 2014; ZIA-UR-REHMAN; MIRAJAB; MUSHTAQ, 2014; MARWAT *et al.*, 2014; KABIR *et al.*, 2014; MOOTOOSAMY; MAHOMOODALLY, 2014; PICOT; SUBRATTY; MAHOMOODALLY; PROTAB; AUMEERUDDY, 2014; EZURUIKE; PRIETO, 2014; MOHAMMED; IBRAHIM; ISLAM, 2014; JAMILA; MOSTAFA, 2014; HASHEMPUR *et al.*, 2015).

Dentre os fitoterápicos mais usualmente descritos, destacam-se o chá verde, o melão amargo, a babosa, o cardamomo, o açafrão, o café, a noz, o maracujá, o alho, o gengibre e a canela. Acrescenta-se que, a lista de produtos com fins terapêuticos para o diabetes, com apelo popular, é extensa, e a seguir serão abordados alguns dos fitoterápicos investigados (RÍOS *et al.*, 2015; AZIZI-FINI; ADIB-HAJBAGHERY; GHAREHBOGHLOU, 2016; SUKSOMBOON; POOLSUP; PUNTHANITISARN, 2016).

Estudos que utilizaram o chá verde na dieta dos pacientes com DM2 no intuito de avaliar as propriedades hipoglicêmicas obtiveram resultados controversos. Uma revisão sistemática e metanálise sobre o assunto mostrou que o chá pode reduzir a resistência insulínica e melhorar o controle glicêmico, quando utilizado em doses adequadas (YU *et al.*, 2017). Pesquisadores brasileiros também encontraram resultados similares, mostrando que o chá verde pode controlar os níveis glicêmicos e lipídicos (FERREIRA *et al.*, 2017). Na contramão desses achados, pesquisadores iranianos apontaram que, após oito semanas de uso diário desse chá, o produto não foi capaz de diminuir os valores glicêmicos, mas conseguiu reduzir o peso, o IMC e a circunferência da cintura dos participantes (MOUSAVI *et al.*, 2013).

Quando se avaliou o uso de nozes em pessoas com DM2, não foram observados efeitos significativos na redução de valores glicêmicos em específico (RABIEI *et al.*, 2018). Por outro lado, as nozes tendem a diminuir fatores de risco cardiometabólicos propagadores de doenças como o diabetes, a aterosclerose, a hipertensão arterial sistêmica e a dislipidemia (PAN *et al.*, 2013; ZIBAEENEZHAD *et al.*, 2017). Ainda que fossem eficazes para o controle glicêmico, seu uso seria limitado às pessoas com melhores condições econômicas.

Outras investigações foram conduzidas com um produto bem comum no Brasil, o café. Uma revisão sistemática, que envolveu mais de um milhão de pessoas, revelou que, por suas propriedades termogênicas, antioxidantes e anti-inflamatórias, o café é eficaz na redução de níveis ponderais e glicêmicos, sendo inversamente associado ao risco do DM2 (NORDESTGAARD; THOMSEN; NORDESTGAARD, 2015). Outro estudo, desta vez conduzido por um pesquisador brasileiro, aponta que a ingestão de três a quatro copos de café, por dia, reduz o risco de diabetes (SANTOS; LIMA, 2016). Na literatura, também foram encontradas outras investigações que suportam tais achados (REBELO; CASAL, 2017; CARLSTROM; LARSSON, 2018).

Uma revisão sistemática que investigou o uso do “melãozinho” (*Momordica charantia*) mostrou, por meio de 10 ensaios clínicos randomizados, que o produto parece melhorar o controle glicêmico de pessoas com DM2 (PETER *et al.*, 2019). Apesar disso, a literatura não é unânime e outras pesquisas revelaram que esse fitoterápico tem pouco ou nenhum efeito sobre os índices glicêmicos de pessoas com diabetes (FUANGCHAN *et al.*, 2011; OOI; YASSIN; HAMID, 2012; YIN *et al.*, 2014).

Ainda acerca dos fitoterápicos utilizados para o controle glicêmico, autores apontam que o alho, quando combinado com antidiabéticos, melhora o controle dos níveis glicêmicos e auxilia no manejo da dislipidemia. Na mesma direção, uma metanálise que reuniu nove ensaios clínicos randomizados mostrou que, quanto mais se incorpora o alho na dieta,

melhor seu efeito no desempenho do controle glicêmico e lipídico (ASHRAF *et al.*, 2005; ASHRAF; KHAN; ASHRAF, 2011; WANG *et al.*, 2017).

Por sua vez, o gengibre (*Zingiber officinale*) parece ter um efeito poderoso e promissor na diminuição dos níveis glicêmicos e lipídicos de pessoas com DM2. É o que mostra um estudo realizado no Irã, com 70 pacientes. Após utilizarem 1,6 g do produto, por 12 semanas, os participantes apresentaram queda nos valores de GVJ, hemoglobina glicada, índice HOMA, TG e CT (ARABLOU *et al.*, 2014).

Em diferentes doses e tempo de utilização, o gengibre mostrou-se eficaz no tratamento do diabetes, e os pesquisadores têm indicado esse fitoterápico como um adjuvante significativo a ser inserido na terapêutica dos pacientes com a enfermidade (MOZZAFFARI-KHOSRAVI *et al.*, 2014; SHIDFAR *et al.*, 2015; ARZATI *et al.*, 2017; ZHU *et al.*, 2018; HUANG *et al.*, 2019; RAHIMLOU *et al.*, 2019). Vale dizer que, estudos com o gengibre, no Brasil, têm sido conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisa que o autor do trabalho em tela faz parte.

Conforme citado, diferentes fitoterápicos têm sido investigados, mas os resultados ainda são controversos, carecendo de pesquisas detalhadas (OOI; LOKE, 2013; LAN *et al.*, 2015; ZHANG; ZHANG; CHI, 2016; ARAÚJO *et al.*, 2017; KARAMAN *et al.*, 2018).

Um outro produto natural também vem despertando a curiosidade de cientistas por seus resultados positivos no tratamento do diabetes, a canela (*Cinnamomum verum*). Segundo Azimi *et al.* (2015), a canela é capaz de reduzir não só a glicemia venosa de jejum de pessoas com diabetes, mas tem ação no colesterol e na antropometria.

Estudo recente, desenvolvido por pesquisadores iranianos, mostrou que 1 g de canela por dia, durante três meses, melhorou os valores glicêmicos, lipídicos e antropométricos de pessoas com DM2 (ZARE *et al.*, 2019).

Não restam dúvidas que os profissionais de saúde que lidam com pacientes diagnosticados com DM2 precisam agir, em especial, com foco no controle e gerenciamento dos níveis glicêmicos, lipídicos e antropométricos. Essa tríade de fatores, quando desarmônica, compromete a eficácia de qualquer terapêutica para o controle do diabetes, o que desencadeia complicações e comorbidades (SBD, 2017).

Como foco da presente investigação, a seguir serão descritas maiores informações sobre a canela.

Cinnamomum verum J. Presl, 1825 é uma especiaria conhecida pelo nome comum de “canela verdadeira” ou “canela”, muitas vezes sendo designada pelo seu sinônimo taxonômico *Cinnamomum zeylanicum*. Trata-se de uma espécie composta por pequenas árvores

perenifólias, oriundas da família Lauraceae, nativa do Sri Lanka, da qual se obtém, por intermédio de sua casca, a canela.”

Comumente utilizada há milhares de anos, a canela está presente em diversas preparações culinárias, e seu extrato ou sua infusão têm ganhado destaque por suas propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e antioxidantes, assim como hipoglicemiantes, além de estar sendo relatada na literatura como eficaz para tratar resfriados, espasmos musculares, artrites e gastrites. Além disso, como é rica em compostos antioxidantes, como o cinamaldeído, sua ingestão por seres humanos pode ser útil no combate aos danos da hiperglicemia, como a neuropatia diabética e até hiperlipidemia, tendo sido indicada para o tratamento do diabetes (ALDALLAL, 2013; SAHIB, 2016; SANTOS; SILVA, 2018).

Kirkham *et al.* (2009) elencam os potenciais mecanismos associados à canela, sendo eles: diminuição da inflamação nas células através da ação antioxidante da canela, permitindo a captação de glicose; diminuição e retardo do esvaziamento gástrico; inibição da ATPase intestinal, reduzindo a glicose; estimulação das células beta-pancreáticas, melhorando a secreção de insulina; diminuição da resistência insulínica com menos episódios de hiperglicemia e hipoglicemia e menor glicação, entre outros.

O primeiro ensaio clínico randomizado conduzido com pessoas diagnosticadas com DM2 que testou a canela foi realizado no Paquistão, em 2003. Este estudo mostrou que o pó da canela (*C. cassia*), quando em doses de 1, 3 ou 6 g, durante 40 dias, reduziu entre 18 e 29% os níveis de glicemia venosa de jejum, de 23 a 30% os de triglicérides, de 7 a 27% os de LDL e até 26% dos níveis de CT (KHAN *et al.*, 2003).

Nessa direção, uma metanálise feita por pesquisadores americanos, que reuniu oito ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, mostrou que a canela diminuiu significativamente a glicemia venosa de jejum em pessoas com diabetes (DAVIS; YOKOYAMA, 2011). Mais tarde, revisão sistemática também resumiu as propriedades medicinais da canela, indicando a diminuição da glicose sanguínea, do colesterol sérico e até da pressão arterial, sugerindo que o produto possui mecanismos de proteção cardiovascular (RANASINGHE *et al.*, 2013). No entanto, os pesquisadores ressaltaram a necessidade de ensaios clínicos de maior duração.

A hipótese de que a canela melhora o controle da glicemia e os níveis lipídicos em pessoas com DM2 fez com que pesquisadores de diferentes nacionalidades investigassem o efeito do seu uso, por meio de ensaios clínicos randomizados, demonstrando que a suplementação, em curto prazo, pode controlar: GVI, hemoglobina glicada (HbA1c), CT, TG, LDL e até os níveis pressóricos, sendo uma possível alternativa para a sua utilização no controle

do DM2 (ZIEGENFUSS *et al.*, 2006; BAKER *et al.*, 2008; AKILEN *et al.*, 2010; LETINSKY; KELSBERG, 2011; LU *et al.*, 2012; VAFA *et al.*, 2012; MAGISTRELLI; CHEZEM, 2012; RANASINGHE *et al.*, 2012; AKILEN *et al.*, 2013; ALLEN *et al.*, 2013; ANDERSON *et al.*, 2015).

No Irã, pesquisadores avaliaram os efeitos da canela e mostraram que houve uma redução significativa dos níveis glicêmicos e metabólicos. Essa redução pode estar relacionada aos polímeros polifenólicos encontrados, que funcionam como antioxidantes, potencializando a ação da insulina, úteis no controle da intolerância à glicose e do diabetes (HAGHIGHIAN *et al.*, 2011).

A canela disponível no mercado pode apresentar as principais variações quanto à sua espécie, sendo estas *Cinnamomum verum* e *Cinnamomum cassia*. Embora relacionadas, as espécies supracitadas não são obtidas da mesma planta e devem ser tratadas como alimentos distintos. Estudiosos consideram que só há uma canela verdadeira, popularmente conhecida como “canela-do-ceilão”, originada da planta *Cinnamomum zeylanicum*, que é a espécie *Cinnamomum verum*. A diferença entre a *C. verum* e a *C. cassia* é que esta última possui maiores níveis de cumarina do que no tipo *verum*, que em excesso pode trazer riscos à saúde. Além disso, parte das canelas que estão disponíveis no mercado descrevem em seus rótulos informativos a presença do açúcar. Por isso, faz-se importante assegurar o uso do produto *in natura* (CHEN; SUN; FORD, 2014; RANASINGHE *et al.*, 2017).

Quanto à sua segurança, estudos com animais demonstraram que não há toxicidade significativa da canela no fígado, nos rins e pâncreas (RANASINGHE *et al.*, 2012). Ensaio clínico randomizado com humanos não relataram qualquer evento adverso significativo quando a canela foi usada em doses de 1-6 g por dia (MEDAGAMA; BANDARA, 2014). Ainda nesse sentido, um ensaio clínico realizado no Sri Lanka buscou avaliar a segurança em médio e longo prazo, bem como as propriedades farmacodinâmicas da canela, em adultos saudáveis, durante três meses. Testes de toxicidade foram realizados e biomarcadores de função hepática e renal foram avaliados antes e depois da intervenção. Como resultados, os pesquisadores não registraram outros efeitos além dos sintomas dispépticos em apenas dois dos 30 participantes. Uma redução significativa na pressão arterial sistólica/diastólica, CT e LDL também foi observada no final dos três meses de acompanhamento (RANASINGHE *et al.*, 2017).

Contudo, antes de se advogar para o uso regular da canela, é preciso considerar que ainda existem lacunas acerca do assunto, como mostra uma revisão com 11 ensaios clínicos, revelando efeitos modestos desse produto na glicemia, exigindo que maiores investigações, tais como ensaios clínicos fase II e III, controlados e aleatorizados, em médio e longo prazo, sejam

realizadas para que evidências mais robustas surjam, definindo o valor do uso da canela em pó na terapia clínica tradicional do DM2 (COSTELLO *et al.*, 2016; RANASINGHE *et al.*, 2017).

Ao mesmo tempo, resgata-se a justificativa posta anteriormente acerca da necessidade da realização de estudos dessa natureza no Brasil, especialmente no que diz respeito ao uso da canela. Isso porque trata-se de um país com dimensões continentais, que se diferencia em termos socioculturais, étnicos e econômicos daqueles que já estudaram o efeito dessa especiaria em pessoas com DM2.

Ademais, os resultados do estudo poderão mobilizar outros profissionais a investigarem o custo-efetividade da canela (e possíveis outros produtos que ainda merecem elucidação) como terapia para o DM2, além de contribuir, em caso de efeito positivo, para a Relação Nacional de Fitoterápicos (RENAFITO), com indicação para controle glicêmico, lipídico, ponderal e até pressórico.

As PIC como a canela são úteis, especialmente por se apresentarem como um método terapêutico simples, despojados tecnologicamente, mais barato e com igual ou maior eficácia, em termos terapêuticos, que dos meios comumente empregados pela medicina convencional. Outrossim, estimulam a autonomia do paciente, colocando-o como sujeito proativo de seu tratamento, considerando o aspecto saúde e não doença (MANZINI; MARTINEZ; CARVALHO, 2008).

Apesar dos avanços no entendimento coletivo do uso de canela em pacientes com diabetes, pouco se sabe sobre a utilização dela em pacientes com múltiplas condições crônicas. Notavelmente, é escassa a produção do uso desse fitoterápico em combinações de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, dislipidemia, diabetes e obesidade – condições de crescente prevalência e importância à saúde pública.

Além do mais, o uso das PIC tem o potencial de melhorar a prestação de serviços de saúde em países menos desenvolvidos, como o Brasil. No entanto, para que isso seja possível, o entendimento dos praticantes e usuários de PIC deve ser aprimorado, com foco em questões relacionadas à segurança, regulamentação e práticas baseadas em evidências, para que a recomendação dos produtos seja realizada (ROY; GUPTA; GHOSH, 2015; KRETCHY *et al.*, 2016; BELACHEW; TADESSE; GUBE, 2017; JOSEPH *et al.*, 2019).

7 MÉTODOS

7.1 Tipo de estudo

Este é um estudo experimental, do tipo ensaio clínico aleatorizado, triplo cego, controlado por placebo. O estudo seguiu as recomendações do *Standart Protocol Item: recommendations for interventional trials* (SPIRIT©) (CHAN *et al.*, 2013).

7.2 Local e Período

O estudo foi realizado entre outubro de 2018 e dezembro de 2019, em Unidades Básicas de Saúde (UBS), na cidade de Parnaíba, interior do estado do Piauí. No período de um ano, o pesquisador principal visitou as UBS, teve reuniões com os gestores para a apresentação da pesquisa, desenvolveu um protocolo de pesquisa e selecionou os coletadores. Em seguida, foi realizada a coleta dos dados. A escolha justifica-se por ser a cidade onde reside o aluno de doutorado que desenvolveu a pesquisa e por não se ter estudos dessa natureza e com o objeto de pesquisa traçado. Parnaíba é a segunda maior cidade do Piauí, localizada na região litorânea, contando com 16 UBS, com cobertura de 85% a 90% da população.

No concernente às atividades de acompanhamento aos pacientes com diabetes, as UBS incorporam o controle e o monitoramento de enfermidades como área de atuação estratégica, conforme Portaria nº 2.488/2011, que dispõe sobre a Política Nacional de Atenção Básica, com atividades desenvolvidas em consonância com os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil. Nos últimos anos, os pacientes têm sido acompanhados e cadastrados pelo software de Estratégia de Informatização da Atenção Básica (e-SUS AB), que permite a coleta integrada e simplificada dos dados, e que se configura por ser uma estratégia do Departamento de Atenção Básica para reestruturar as informações da AB em nível nacional.

O gerenciamento do DM2 pelas equipes da Estratégia Saúde da Família (ESF) inclui o diagnóstico, o tratamento, o acompanhamento, o monitoramento do controle glicêmico, a dispensação de medicamentos, bem como atividades educativas de forma coletiva.

Como um dos principais atores na condução das ações desenvolvidas pelas ESF, o enfermeiro tem papel crucial no manejo do DM2 e, por meio da consulta de enfermagem, utiliza a metodologia da assistência de enfermagem para identificar situações de risco de saúde/doença e prescrever e implementar cuidados que contribuam para a promoção, prevenção, proteção, recuperação e reabilitação do indivíduo, família e comunidade.

O acompanhamento de pessoas com DM2 pelas ESF abrange os fatores clínico-comportamentais, alimentares e/ou ambientais, com a finalidade de prevenir danos evitáveis, tais como o agravamento das condições de saúde, efeitos colaterais das medicações prescritas, promoção da saúde para mitigação de condições secundárias, entre outros. O atendimento é ofertado por meio de consultas previamente programadas, com foco no cuidado continuado, no controle da hiperglicemia e hipoglicemia, diminuição de riscos e complicações comuns da doença (retinopatia, nefropatia, neuropatia, pé diabético, alterações micro e macrovasculares, entre outras) (BRASIL, 2013).

Quanto ao uso das PIC, as políticas sobre o assunto ainda são relativamente recentes, e o governo brasileiro vem discutindo medidas para implementação em áreas como a APS, de acordo com o nível de evidência de cada produto. Portanto, para os profissionais que trabalham nas UBS, ainda não existem, até o momento, protocolos ou guias clínicos sobre o uso de PIC, especialmente sobre o uso da canela. A cidade de Parnaíba, assim como o restante do país, ainda carece de pesquisas que analisem a eficácia de propostas para a melhoria da prática clínica no âmbito das Doenças Crônicas Não Transmissíveis, especialmente o DM2.

7.3 População e Amostra

A população do estudo foi constituída de adultos e idosos, de ambos os sexos, com diagnóstico de DM2, acompanhada nas UBS da cidade de Parnaíba, Piauí.

O tamanho de amostra proposto foi baseado na literatura existente, a qual relata estudos do uso da canela para controlar DM2 desenvolvidos em outros países. Alguns estudos utilizaram doses de canela muito menores e apenas um utilizou uma dose muito maior do que as 3 g propostas neste estudo.

Além disso, muitos estudos não usaram HbA1c como desfecho ou, se usaram, não relataram os resultados de forma que pudéssemos usá-los no cálculo de tamanho de amostra. Ao final, selecionou-se como base o estudo de Vafa *et al.* (2012), que utilizou 3 g de canela contra um grupo controle, por um período de oito semanas (um pouco menor do que este estudo), e que fez uso da HbA1c, em porcentagem, como desfecho principal. A tabela abaixo mostra os valores de HbA1c (%) encontrados no estudo:

Tabela 1 – Distribuição dos valores médios de HbA1c em pessoas com Diabetes *Mellitus* tipo 2, segundo o grupo. Parnaíba – PI, 2019.

Medidas de HbA1c	Média (Desvio Padrão)	
	Controle	Intervenção
<i>Baseline</i> (inicial)	7.28 (0.56)	7.35 (0.51)
8 semanas (final)	7.18 (0.74)	6.90 (0.77)
Diferença	-0.10 (0.72)	-0.44 (0.65)

Fonte: Vafa *et al.* (2012).

O tamanho do efeito observado no estudo de Vafa *et al.* (2012) foi calculado sobre a diferença de HbA1c (%) para cada pessoa, entre o valor inicial e final, resultando em:

$$\left\{ \frac{\text{média das diferenças no grupo canela} - \text{média das diferenças no grupo controle}}{\left\{ \frac{(\text{DV grupo canela})^2 + (\text{DV grupo controle})^2}{2} \right\}^{1/2}} \right\} = \frac{-0.44 - (-0.10)}{\left\{ \frac{(0.72^2 + 0.65^2)}{2} \right\}^{1/2}} = 0.4957 \cong 0.50.$$

Utilizou-se um nível de significância de 0.05 e um poder de 0.8 (correspondente a 80%). Os cálculos foram feitos em GPower 3.0, com a escolha do teste t para amostras independentes, resultando em 128 pacientes (64 em cada grupo). Em geral, durante um estudo, existem perdas de acompanhamento por vários motivos. Embora não esperássemos que houvesse uma grande perda, assumimos uma margem de segurança de 20%, de modo que precisaríamos recrutar, aproximadamente, 154 pessoas.

7.3.1 Critérios de inclusão

Para serem incluídos na amostra, os indivíduos tinham que possuir as seguintes características:

- Homens e mulheres, com idades entre 18 e 80 anos;
- Ter diagnóstico de DM2;
- Estar em uso de antidiabéticos orais;
- Ter HbA1c $\geq 6,0\%$ ²;

² Exames realizados antes da entrada dos sujeitos na pesquisa.

- Estar com as funções cognitivas preservadas, conforme o Miniexame do Estado Mental (MEEM) (ANEXO A).

7.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo aqueles:

- Com alergia à canela (segundo informações coletadas);
- Que fazem uso de outro fitoterápico;
- Em uso de insulino terapia;
- Com diagnóstico de doença hepática alcoólica, cirrose, função hepática basal anormal, insuficiência cardíaca, hepática ou respiratória;
- Mulheres em aleitamento, gravidez ou em uso de anticoncepcionais;
- Com distúrbios hemorrágicos e que estão tomando derivados cumarínicos (por exemplo, Varfarina);
- Pessoas com qualquer distúrbio da tiroide ou doença de Cushing³.

7.3.3 Critérios de descontinuidade

Um participante poderia ser descontinuado do estudo, a qualquer momento, se houvesse apresentação de algum dos critérios de exclusão ou se o participante expressasse seu desejo em sair. A seguir está uma lista de possíveis razões para a retirada dos participantes do estudo:

- Retirada do consentimento;
- Evento adverso ou evento adverso grave, que em acordo com o paciente, fosse preciso descontinuar-lo do estudo;
- Pedido do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP);
- Pacientes que autorreferiram alteração do antidiabético prescrito e/ou posologia durante o período de intervenção;
- Pacientes que apresentaram processos alérgicos à canela;

³ A ocorrência dessas alterações poderia comprometer a mensuração da circunferência do pescoço.

Todas as pessoas estavam livres para desistir da participação a qualquer momento, por qualquer motivo, especificado ou não, e não perderiam seus direitos de terem cuidados de saúde garantidos, como regulamenta o SUS.

7.4 Intervenção

7.4.1 Produtos da intervenção

A canela adquirida *in natura* foi do tipo *Cinnamomum verum*, ou “canela verdadeira” (*Cinnamomum verum* J. Presl, 1825). Para a produção da canela encapsulada, utilizou-se, primeiramente, as cascas da canela para processamento, de onde se extraiu o pó seco e, em seguida, o produto foi diluído em água destilada por meio do aparelho Soxlet, para a obtenção do extrato a 0,1%. Depois, o extrato foi liofilizado para obtenção do pó. A liofilização não altera a estrutura físico-química da matéria-prima, permitindo sua conservação e alta estabilidade microbiológica, além de manter as características nutricionais. Testes físico-químicos e microbiológicos foram realizados pelo laboratório fabricante (Florien) (ANEXO B).

Após a aquisição da canela em pó, os processos de pesagem, encapsulamento e repetição de testes de controle de qualidade foram realizados por uma farmácia (Botica) que possui selo verde de qualidade e Diplomação SINAMM.

Ressalta-se que a utilização da canela em território brasileiro está autorizada e, portanto, a exigência de “acesso ao patrimônio genético”, disposta na Medida Provisória 2186-16/2001, não se aplica a esse produto. Essa especiaria tem uso amplamente difundido em regiões de todo o mundo.

Para fins de acondicionamento adequado, as cápsulas foram armazenadas em recipientes plásticos hermeticamente fechados, em temperatura ambiente e tiveram um prazo de validade superior ao período da intervenção. Todo o desenvolvimento da intervenção com a canela em pó recebeu assessoramento de farmacêuticos e pesquisadores da Universidade Federal do Ceará e Universidade Federal do Piauí.

As cápsulas de placebo, por sua vez, continham celulose microcristalina, e foram produzidas e encapsuladas pelo mesmo laboratório e farmácia supracitados. As cápsulas tinham o mesmo tamanho, cor e formato das cápsulas de canela. A identificação foi feita, previamente, pelos frascos, que antes da etiquetagem tinham a identificação de qual produto se tratava.

Os frascos contendo canela ou placebo eram iguais, assim como as etiquetas e cores das cápsulas, para evitar viés de contaminação. Apesar disso, seguindo as recomendações

disponibilizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nas etiquetas estava escrito a seguinte informação “este frasco pode conter placebo”. Além disso, os frascos continham as seguintes declarações: “Manter fora do alcance das crianças” e “Droga com base em plantas, uso em investigação”. Durante a intervenção, as métricas de análise foram as mudanças nos marcadores biológicos, a partir da comparação com o início do estudo (*baseline*), marcadores antropométricos, pressóricos e clínicos.

7.4.2 Grupo Experimental

No Grupo Experimental (GE), os participantes receberam cápsulas contendo canela em pó. Cada cápsula tinha o equivalente a 750 mg de canela. Nesse grupo, todos os participantes receberam um frasco contendo 120 cápsulas de canela, no dia em que o participante entrou no estudo (T0), 30 dias após o início do seguimento (T30) e 60 dias após o início do seguimento (T60), entregues em dia e horário agendados, na mesma UBS em que os participantes eram acompanhados. Os frascos estavam lacrados e devidamente etiquetados com informações sobre a posologia, instruções de uso, via de administração, cuidados com armazenamento, a validade e outros dados recomendados pela ANVISA.

Os participantes foram orientados a tomar duas cápsulas 30 minutos antes do café da manhã e outras duas cápsulas 30 minutos antes do almoço ou jantar, durante 90 dias. As cápsulas deveriam ser tomadas com água.

A dose de 3 g/dia do produto foi escolhida ainda durante a elaboração do projeto de pesquisa, pois não existiam evidências de que dosagens maiores eram eficazes para atenuar variáveis glicêmicas (KHAN *et al.*, 2003; MANG *et al.*, 2006; TALAEI *et al.*, 2017). Ademais, o tempo de intervenção também foi baseado na literatura disponível sobre o tema (ZARE *et al.*, 2019).

7.4.3 Grupo Controle

No Grupo Controle (GC), os participantes receberam cápsulas contendo celulose microcristalina (placebo). Cada cápsula tinha o equivalente a 750 mg de placebo. Todos os participantes desse grupo receberam um frasco contendo 120 cápsulas de placebo, nos tempos T0, T30 e T60, entregues em dia e horário agendados, na mesma UBS em que os participantes eram acompanhados. Os frascos estavam lacrados e devidamente etiquetados com informações sobre a posologia, instruções de uso, via de administração, cuidados com armazenamento, a

validade e outros dados recomendados pela ANVISA.

Os participantes foram orientados a tomar duas cápsulas 30 minutos antes do café da manhã e outras duas cápsulas 30 minutos antes do almoço ou jantar, durante 90 dias. As cápsulas deveriam ser tomadas com água.

7.4.4 Armazenamento

As cápsulas foram armazenadas na casa do pesquisador principal, em temperatura ambiente, 15 a 30°C. Os pacientes foram instruídos a armazenar a medicação na embalagem original (frascos plásticos e protegidos da luz) à temperatura ambiente. Os participantes foram orientados também a não retirar os sachês de sílica que cada frasco continha.

7.4.5 Detalhes da intervenção

A cada 25 dias, os participantes foram orientados a comparecer nas UBS onde eram atendidos para receberem um novo frasco contendo as cápsulas para o grupo ao qual foram designados – isso porque intencionava-se evitar a descontinuidade do tratamento. Para os participantes que não puderam comparecer, um contato telefônico era realizado, objetivando-se que o pesquisador pudesse agendar a entrega do frasco em domicílio.

7.5 Eventos Adversos

Em um ensaio clínico, um evento adverso é qualquer ocorrência médica ou psicológica desagradável em um paciente participante de uma investigação clínica, que pode ou não ter relação causal com a administração das intervenções usadas no ensaio clínico.

O *Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System* (FAERS) foi consultado, e com base nos dados encontrados no *public dashboard* de 2006-2019, foram analisados os principais eventos adversos que poderiam estar ligados ao uso da canela, dentre eles: falta de apetite, falta de sono, erupções cutâneas e dor no estômago. No entanto, não existem evidências suficientes que comprovem que tais efeitos estejam estritamente ligados ao uso da canela. Caso um dos eventos adversos fosse reportado durante a coleta de dados e os participantes expressassem o desejo de não participar mais da pesquisa, esses seriam descontinuados.

Informações sobre a ocorrência de eventos adversos foram registrados ao longo do estudo, mês a mês. Exemplos de eventos adversos foram explicitados aos participantes para que os próprios pudessem caracterizar os relatos, caso houvesse algum. Quando o evento adverso era grave, a duração (datas e horários de início e término), gravidade/grau, desfecho, tratamento e relação com a intervenção do estudo foram registrados em um instrumento específico para isso (ANEXO C).

7.6 Desfechos

7.6.1 Desfechos Primários

- Níveis glicêmicos (HbA1c e GVJ) após três meses de uso das cápsulas recebidas (canela ou placebo).

7.6.2 Desfechos Secundários

- Níveis de insulina e de HOMA-IR;
- Níveis lipídicos (LDL, HDL, TG e CT);
- Medidas antropométricas (peso, circunferência da cintura, circunferência do pescoço, IMC e índice de adiposidade corporal).

7.7 Aleatorização

Nesse estudo, os participantes foram distribuídos em dois grupos e a sequência de aleatorização foi realizada de acordo com um código gerado pelo *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0 para Mac (IBM Corporation, Armonk, NY), e estratificada por UBS, com uma alocação de 1:1 em grupos paralelos, com base nos valores de HbA1c.

A aleatorização foi feita por um membro do grupo de pesquisa que não teve contato com os participantes e não fez parte da coleta de dados. Do total, 80 números aleatórios foram para o grupo experimental e 80 números aleatórios foram para o grupo controle, em uma planilha no Excel. Um número foi designado para cada paciente, sendo registrado nos três frascos que cada paciente recebeu. O registro dos números de cada paciente foi feito tanto de

forma escrita como eletrônica. Os registros impressos foram armazenados em uma pasta contendo os documentos dos participantes do estudo. Os registros eletrônicos foram digitados em uma planilha no Excel.

7.8 Cegamento

Esse estudo foi do tipo triplo cego, no qual foram “cegados” os participantes da pesquisa, os responsáveis pela coleta dos dados e a responsável pela análise estatística. O cegamento é um fator importante e tem a finalidade de evitar vieses de aferição e cointervenção, minimizando, também, as fontes de viés pós-aleatorização (HULLEY *et al.*, 2015). Os procedimentos abaixo foram aplicados para garantir a tripla ocultação dos dados do estudo:

- O acesso à lista de aleatorização foi estritamente controlado;
- As cápsulas, a embalagem e a rotulagem dos tratamentos de teste e controle foram idênticas, para manter o sigilo sobre o tipo de tratamento;
- As concentrações de canela ou placebo em cada cápsula eram as mesmas, para minimizar a quebra do sigilo sobre o tipo de tratamento;
- O tratamento recebido por cada pessoa foi revelado apenas após a conclusão do estudo.

Durante a pesquisa, o cegamento só poderia ser quebrado em emergências, quando o conhecimento do grupo de tratamento do paciente fosse necessário. Nesses casos, os participantes eram desvinculados da intervenção do estudo, se necessário, por segurança. Se o participante precisasse se submeter a uma cirurgia de emergência e se fosse solicitada alguma informação sobre as intervenções de tratamento, também haveria quebra do sigilo.

Se fosse preciso a quebra do sigilo, um formulário de desvio de protocolo deveria ser preenchido para qualquer evento que exigisse desvendar a atribuição do participante. As informações contidas no formulário eram:

- A identificação do participante;
- A razão da “quebra”;
- O integrante do estudo responsável pela quebra do cegamento;
- Uma lista de pessoas que não estavam mais cegas.

Ressalta-se, porém, que não houve quebra do cegamento.

7.9 Coleta de Dados

Os dados foram coletados em UBS da cidade de Parnaíba – PI, no período de julho a dezembro de 2019. Os dados dos desfechos foram coletados pelo pesquisador principal e por uma equipe treinada para isso.

7.9.1 Etapas Iniciais

O projeto de pesquisa foi enviado à Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Parnaíba – PI, a fim de se obter autorização formal para a realização do estudo nas UBS do município (ANEXO D). Também foi enviado o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual do Piauí e cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC).

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, realizou-se uma reunião com os gestores de saúde da cidade (secretário de saúde e coordenador da Atenção Básica), para apresentação detalhada dos objetivos e métodos do estudo.

Em seguida, foram listadas todas as 16 UBS da zona urbana da cidade e realizado um sorteio para a seleção das mesmas. Do total, cinco UBS foram previamente selecionadas. O número das UBS foi alcançado com base no quantitativo de pacientes com DM2 acompanhados em cada uma delas. Cada UBS tinha, em média, 50 pacientes com diagnóstico de DM2. Após o sorteio, as UBS eram visitadas conforme a ordem de saída no sorteio e a necessidade para se alcançar a amostra mínima calculada (Ex.: a primeira a sair no sorteio foi a UBS “A”; se nela alcançássemos apenas 30 participantes, íamos para a UBS “B” – a segunda a sair no sorteio realizado, e assim por diante, até atingirmos a quantidade mínima de participantes, conforme o cálculo amostral).

Reuniões foram agendadas com os enfermeiros e Agentes Comunitários de Saúde (ACS) de cada uma delas, para que se pudesse apresentar os objetivos e métodos do estudo.

O recrutamento ocorreu sempre um mês antes do início da intervenção, em cada uma das UBS. Os pacientes potencialmente elegíveis receberam uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), em suas residências, entregue pelo ACS, para que tivessem tempo de ler e se informar do que se tratava o estudo. Aqueles que não sabiam ler foram esclarecidos pelos ACS sobre o objetivo da pesquisa. Os pacientes foram orientados a não assinar o TCLE até que encontrassem com o pesquisador principal, para sanar possíveis dúvidas.

Ainda durante a entrega dos termos, os pacientes foram instruídos a comparecer às respectivas UBS onde eram atendidos, em dia e horário acordados com a equipe de saúde, mantendo um jejum de no mínimo 10 horas e a estarem com roupas leves.

Na data agendada, os pacientes que compareceram à UBS receberam esclarecimentos acerca do estudo e puderam tirar dúvidas com o pesquisador responsável, em uma sala reservada. Aqueles que se interessaram em participar passaram por uma triagem, conforme critérios de inclusão e exclusão, e então foram convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após a sua leitura em voz alta.

Os pacientes elegíveis foram convidados a seguirem para uma entrevista individual, na qual foram coletados dados socioeconômicos, clínicos e relacionados ao estilo de vida. Além desses, medidas antropométricas foram mensuradas. Por último, em outra sala, ainda na UBS, uma coleta sanguínea foi realizada por um laboratório contratado para tal.

No primeiro momento, a coleta dos dados teve o intuito de formar a linha de base (*baseline*) para que se pudesse comparar e analisar a eficácia do produto aplicado. Passados 90 dias da primeira coleta, o pesquisador retornou às UBS participantes para uma nova coleta de dados (variáveis clínicas, relacionadas ao estilo de vida, antropométricas e laboratoriais).

7.9.2 Variáveis do estudo

As variáveis do estudo foram agrupadas de acordo com as características socioeconômicas, clínicas, relacionadas ao estilo de vida, antropométricas e laboratoriais. Os dados coletados foram registrados em um instrumento previamente elaborado e testado pelos enfermeiros da equipe do projeto (APÊNDICE B). As questões foram abertas, fechadas ou pré-categorizadas.

As variáveis dependentes (desfecho) foram aquelas relacionadas às mudanças dos níveis glicêmicos. Os níveis lipídicos e a antropometria foram avaliados de maneira secundária. Já as variáveis independentes (explanatórias) foram as socioeconômicas, clínicas e as relacionadas ao estilo de vida.

7.9.2.1 Variáveis Socioeconômicas

Idade: Foi computada em anos completos;

Sexo: Categorizado em feminino e masculino;

Cor: Foi considerada a cor da pele autorreferida: amarela, branca, negra ou parda;

Anos de estudo: Foram computados em anos completos;

Escolaridade: Foram consideradas as seguintes opções: analfabeto (0 a 2 anos de estudo), Ensino Fundamental (ou até 4 anos de estudo), Ensino Médio (ou até 11 anos de estudo), Ensino Superior ou Pós-Graduação (ou mais de 12 anos de estudo);

Trabalho: Foram consideradas as seguintes opções: desempregado, trabalhador formal/informal, aposentado ou do lar;

Somatório da renda familiar: Foi considerado o valor bruto dos vencimentos mensais da família, em reais, e os valores foram transformados em salários mínimos, conforme o ano equivalente (2019);

Situação conjugal: Foram consideradas as seguintes opções: solteiro, casado/união estável ou viúvo;

Com quem mora: Foram consideradas as seguintes respostas: familiares, companheiro ou sozinho.

7.9.2.2 Variáveis Clínicas

Histórico familiar para diabetes: Resposta dicotômica (sim ou não);

Tempo de diagnóstico de DM: Relativo à data de obtenção do diagnóstico da doença e foi categorizado em anos: < 5 anos, de 5 a 10 anos, de 11 a 20 anos ou, > 20 anos;

Tratamento farmacológico utilizado: Antidiabéticos orais, considerando dose e quantidade das tomadas e confirmado pela prescrição médica. Foram classificados conforme a classe (Sulfonilureias, Biguanidas, Estatinas, entre outras).

Internação por intercorrências com o diabetes nos últimos 30 dias antes do início da intervenção: Resposta dicotômica (sim ou não);

Frequência de acompanhamento na UBS: Foram consideradas as seguintes opções: mensal, trimestral, semestral, outras;

Local de aquisição dos medicamentos: Foram consideradas as seguintes opções: UBS, farmácia popular, secretaria municipal de saúde, recurso próprio ou outros;

Periodicidade na realização dos exames de glicemia venosa: Foram consideradas as seguintes opções: trimestral, semestral, anual;

Periodicidade na realização da HbA1c: Foram consideradas as seguintes opções: trimestral, semestral, anual, nunca realizou;

Periodicidade na realização do lipidograma: Foram consideradas as seguintes opções: trimestral, semestral, anual, nunca realizou;

Orientação sobre tratamento do diabetes na UBS: Corresponde às orientações dadas por profissionais de saúde sobre as medicações para o diabetes. Resposta dicotômica (sim ou não);

Tipo de orientação: Foram consideradas as seguintes opções: palestras, orientações dos profissionais e outras;

Profissional responsável pela orientação do tratamento farmacológico: Foram consideradas as seguintes opções: médico da ESF, enfermeiro da ESF ou outros;

Recebeu orientação sobre tratamento não farmacológico na UBS: Resposta dicotômica (sim ou não);

Profissional responsável pela orientação do tratamento não farmacológico: Foram consideradas as seguintes opções: médico da ESF, enfermeiro da ESF ou outros (nutricionista, fisioterapeuta, educador físico);

Recebeu orientação sobre a utilização de prática integrativa e complementar para o controle glicêmico: Resposta dicotômica (sim ou não);

Recebeu orientação sobre a utilização de prática integrativa e complementar para o controle lipídico: Resposta dicotômica (sim ou não);

Recebeu orientação sobre a utilização de prática integrativa e complementar para perda de peso: Resposta dicotômica (sim ou não);

Faz uso de produtos naturais considerados hipoglicemiantes: Foram considerados produtos como a soja, o maracujá ou outros que não fossem a canela;

Pressão arterial (PA): A aferição da pressão arterial foi realizada com esfigmomanômetros aneroides *Tycos* e manguitos da marca Welch Allyn® (United States), com a largura da borracha correspondente a 40% da circunferência do braço; e o comprimento envolvendo pelo menos 80%. Foram utilizados ainda estetoscópios biauriculares (Littmann® Classic III, United States) para a técnica auscultatória. A técnica da verificação pressórica e os valores foram retirados da *VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial* (2016). Para serem considerados hipertensos, os participantes deveriam apresentar valores de pressão arterial (PA) superiores a 139/89 mmHg;

Eventos adversos: Resposta dicotômica (sim ou não), complementada por descrição do evento. Reações alérgicas, dores estomacais ou intestinais, prurido, cefaleias, entre outros, foram considerados.

Os dados referentes à frequência de acompanhamento nas UBS, realização de exames como a glicemia venosa de jejum, HbA1c e o lipidograma ou utilização de produtos naturais considerados hipoglicemiantes, buscavam a obtenção de respostas num período anterior ao início da coleta de dados dessa pesquisa.

7.9.2.3 Variáveis relacionadas ao estilo de vida

Exercício físico: Resposta dicotômica (sim ou não). Foram consideradas as atividades físicas/práticas corporais no lazer, no tempo livre, para transporte, no trabalho, nas tarefas domésticas, nos esportes e exercícios planejados que compusessem ao menos 150 minutos de atividade aeróbica de intensidade moderada, ou pelo menos a soma de 75 minutos de atividade aeróbica intensa por semana (BRASIL, 2014);

Uso de álcool: Resposta dicotômica (sim ou não). Foram considerados usuários de álcool aqueles que excederam uma “dose padrão” por semana. Uma “dose padrão” equivale a: 40 ml de pinga, uísque ou vodka (dois *shots*); 85 ml de vinho do Porto, vermute ou licores (metade de uma taça); 140 ml de vinho de mesa (uma taça) ou 350 ml de cerveja ou chope (uma lata de cerveja), de acordo com o *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) (WHO, 2001);

Uso de tabaco: Resposta aberta. Foram considerados “fumantes” aqueles que utilizaram mais de um cigarro por semana (GIGLIOTTI; LARANJEIRA, 2005).

7.9.2.4 Variáveis Antropométricas

Todos os sujeitos foram submetidos a um exame antropométrico detalhado com orientações para se manterem, durante as medidas, descalços e em uso de roupas leves.

Peso: Foi avaliado em quilos (kg), usando uma balança portátil digital (Tec-Silver Techline[®]), com capacidade de 150 kg e precisão de 0,1 kg;

Altura: Foi medida em metros (m), utilizando uma fita inelástica com precisão de 0,1 cm, e, a fim de assegurar a precisão da estatura, os participantes da pesquisa foram orientados a se posicionar eretos e imóveis, com as mãos espalmadas sobre as coxas e com a cabeça ajustada ao plano de Frankfurt (ponto mais baixo da margem orbitária ao ponto mais alto da margem do meato acústico externo);

Índice de Massa Corporal (IMC): Foi calculado através da razão entre o peso (kg) e a altura (m) ao quadrado (kg/m^2) (WHO, 1995);

Classificação do IMC: De acordo com os valores do IMC, os adultos foram considerados eutróficos quando tinham IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 ; com sobrepeso, aqueles com valores situados entre 25,0 e 29,9 kg/m^2 ; e obesos, aqueles com valores $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Nos idosos (≥ 60 anos), os valores de IMC foram considerados da seguinte forma: eutróficos eram aqueles com valores entre 22-27 kg/m^2 ; e com sobrepeso, aqueles com $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg}/\text{m}^2$ (WHO, 1995);

Índice de Adiposidade Corporal (IAC): Foi calculado pela fórmula $100\% (\text{circunferência do quadril}) / (\text{altura} \times \sqrt{\text{altura}}) - 18$, e adotados os seguintes pontos de corte: 25,0% para os homens e 35,0% para as mulheres (WHO, 1995);

Circunferência da Cintura (CC): Foi medida por meio da utilização de uma fita inelástica, com precisão de 0,5 cm no ponto médio entre a última costela e a borda superior da crista ilíaca no final do movimento expiratório. Foram considerados elevados os valores ≥ 90 cm e ≥ 80 cm nos homens e nas mulheres, respectivamente (WHO, 1995);

Circunferência do Pescoço (CP): Foi medida na metade do pescoço, entre a coluna cervical média e a região mediana do pescoço anterior, até 1 mm, com fita inelástica, com os sujeitos

em pé. Nos homens com proeminência laríngea (pomo de Adão), foi medido logo abaixo da proeminência. Ao fazer essa leitura, foi solicitado ao sujeito olhar para frente, com os ombros para baixo. Foi tomado cuidado para não envolver os músculos do ombro/pescoço (trapézio) na medição. Indivíduos com qualquer distúrbio da tireoide ou doença de Cushing seriam excluídos. A CP foi considerada elevada quando os homens apresentaram valores ≥ 39 cm, e ≥ 35 cm para as mulheres (VASQUES *et al.*, 2010).

7.9.2.5 Variáveis Laboratoriais

O sangue dos participantes foi coletado nas UBS que integraram a pesquisa, por meio de venopunção, e a coleta enviada para o laboratório de hematologia clínica contratado para o estudo. Os exames de GVJ, HbA1c, TG, CT, LDL e HDL foram realizados no laboratório.

Glicemia venosa de jejum (GVJ): Foi mensurada em jejum obtido de 10 a 12 horas, sendo definida como normal ou elevada de acordo com o Posicionamento Oficial nº 1/2019 da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019), que considera normais os valores < 100 mg/dL, e elevados valores ≥ 100 mg/dL. Método laboratorial utilizado: Enzimático Automatizado *Biosystems*;

Hemoglobina glicada (HbA1c): Foram considerados como meta glicêmica os valores em torno de 7%, de acordo o Posicionamento Oficial nº 1/2019 da SBD (2019). Valores acima de 7% foram considerados elevados. Método laboratorial utilizado: HPLC (Cromatografia líquida de alta performance);

Triglicérides (TG): Foi considerado normal ou elevado de acordo com as recomendações da *VI Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose* (2017), sendo normais os valores < 150 mg/dL, e elevados os valores ≥ 150 mg/dL. Método laboratorial utilizado: Enzimático Automatizado *Biosystems*;

Colesterol Total (CT): Foi considerado normal ou elevado de acordo com as recomendações da *VI Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose* (2017), sendo normais os valores < 190 mg/dL, e elevados os valores ≥ 190 mg/dL. Método laboratorial utilizado: Enzimático Automatizado *Biosystems*;

Low Density Lipoprotein (LDL): Foi considerado normal ou elevado de acordo com as recomendações da *VI Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose* (2017), sendo normais os valores < 100 mg/dL, e elevados os valores ≥ 100 mg/dL – considerando risco cardiovascular intermediário. Método: Equação de Friedewald;

High Density Lipoprotein (HDL): Foram considerados desejáveis ou baixos de acordo com as recomendações da *VI Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose* (2017), sendo desejáveis os valores > 40 mg/dL, e baixos os valores ≤ 40 mg/dL. Método laboratorial utilizado: Cinético Automatizado *Biosystems*;

HOMA-IR: Foi calculado por intermédio da fórmula: Glicemia (mmol) x Insulina (ui/ml) \div 22,5, onde o ponto de corte foi de 2,5. Para se obter o valor em mmol, a glicemia foi multiplicada por 0,0555. Método laboratorial utilizado: Quimiluminescência;

Insulina: Foi calculada por meio das amostras do soro. Valores de referência: 2,6 a 24,9 uUI/mL.

As amostras de sangue foram coletadas após 10 a 12 horas de jejum. A coleta foi realizada por profissionais do laboratório contratado para tal função. O material biológico foi coletado em tubos a vácuo, com anticoagulante. Para alguns exames, além do anticoagulante, foi necessária a adição de um conservante. A exemplo disso, tem-se a dosagem de glicose, que é realizada no plasma obtido pela adição de EDTA e fluoreto de sódio.

Foram coletados 10 ml de sangue de cada participante. A venopunção, manipulação e análise das amostras biológicas foram realizadas por profissionais treinados e a análise foi conduzida em um laboratório de análises clínicas com selo de qualidade da CONTROLLAB, intermediado pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, e o selo de qualidade do Programa Nacional de Controle de Qualidade. A centrifugação das amostras foi realizada em temperatura ambiente e a 3000 rpm, durante 10 minutos, para separar o soro das células sanguíneas.

O armazenamento e transporte dos materiais biológicos seguiu a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (RDC/ANVISA) nº 306/2004. Os pesquisadores não incluíram os resultados das amostras de sangue durante o estudo nos prontuários médicos dos pacientes, uma vez que os dados fazem parte do estudo em tela e não do acompanhamento médico regular, o que poderia influenciar no seguimento da

intervenção. Cuidados para se evitar erros durante a coleta sanguínea foram considerados para que não houvesse a necessidade de uma nova coleta.

A coleta dos exames laboratoriais listados acima foi realizada em dois momentos. A primeira foi realizada antes de se iniciar a intervenção com as cápsulas de canela ou placebo, no T0, como forma de *baseline*. A segunda coleta foi realizada 90 dias depois do início da intervenção. Após a realização dos exames coletados no T90, os participantes foram convidados a comparecer às respectivas UBS em que eram acompanhados, onde foram apresentados os resultados dos exames e comparados com os realizados previamente. Depois de 30 dias do término da intervenção, o pesquisador retornou aos locais onde foram investigadas as condições de saúde dos participantes, principalmente para verificar se eles apresentaram algum evento adverso.

7.9.3 Etapas Finais

A Tabela 2 sumariza as entradas, intervenções e o cronograma de avaliação, todos em conformidade com os itens de protocolo SPIRIT.

Tabela 2 – Cronograma de recrutamento, alocação, intervenção e avaliação dos tratamentos

	Período do estudo					
	Recrutamento	Alocação	T0	T30	T60	T90
Recrutamento						
Critérios de elegibilidade	X					
Consentimento informado	X					
Alocação		X				
Teste de HbA1c	X					
Intervenções						
Grupo experimental (3g/canela)			X	X	X	
Grupo controle (3g/placebo)			X	X	X	
Avaliação						
Eventos adversos				X	X	X
Testes laboratoriais			X			X
Variáveis antropométricas			X			X
Variáveis clínicas			X			X
Variáveis socioeconômicas			X			
Variáveis relacionadas ao estilo de vida			X			X

Fonte: elaborada pelo autor (2019).

A intervenção se deu em cinco UBS, com sete ESF diferentes. Em uma das UBS selecionadas participaram as três ESF atuantes. Como dito anteriormente, as UBS foram

selecionadas por meio de sorteio e foram avaliados critérios de acesso (se os participantes tinham acesso a atendimento médico ou de enfermagem) e estrutura (salas de enfermagem e do médico, se os participantes tinham acesso a medicamentos, eram monitorados quanto à glicemia capilar, ou mesmo se tinham possibilidades de realizar exames laboratoriais, através do encaminhamento da UBS) para incluí-las.

Durante o recrutamento, o pesquisador só encerrava as atividades em uma UBS após o esgotamento de pessoas potencialmente elegíveis e que demonstravam interesse em participar da pesquisa. Logo após, o pesquisador passava para a próxima UBS sorteada, seguindo assim até atingir um número igual ou superior ao da amostra calculada. Para uma melhor visualização, a seguir será apresentada a estratificação dos participantes nas UBS, no início e no término da intervenção (TABELA 3).

Tabela 3 – Distribuição dos participantes estratificados conforme as Unidades Básicas de Saúde. Parnaíba – PI, 2019.

Unidade Básica de Saúde	Participantes		
	T0	T90	Perdas
Unidade 1	57	51	06
Unidade 2	07	-	07
Unidade 3	45	40	05
Unidade 4	14	14	-
Unidade 5	37	35	02
Total	160	140	20

Fonte: elaborada pelo autor (2019).

Nesse estudo, 198 pessoas foram recrutadas e avaliadas quanto aos critérios de elegibilidade. Dessas, 160 foram aleatorizadas e alocadas em dois grupos (experimental e controle). A Tabela 4 mostra as características das 20 pessoas que não completaram o seguimento de 90 dias. A maioria dos participantes perdidos era do grupo controle, de cor parda, alfabetizados, aposentados, casados e moravam com os familiares. Destaca-se que os dados são próximos aos dos participantes que completaram o seguimento.

Tabela 4 – Distribuição das características socioeconômicas dos participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2 perdidos para seguimento de 90 dias, no início do estudo. Parnaíba – PI, 2019. (n= 20)

Variável	Sumário
Idade , média (DP)	64,2 (10,8)
Renda familiar mensal (R\$) , média (DP)	2.231,00 (10,812)
Grupo de aleatorização , (n)	
Experimental	45% (09)
Controle	55% (11)
Sexo , (n)	
Masculino	50% (10)
Feminino	50% (10)
Cor da pele , (n)	
Parda	50% (10)
Negra	25% (05)
Branca	25% (05)
Escolaridade , (n)	
Analfabeto	15% (03)
Ensino Fundamental completo	35% (07)
Ensino Médio completo	40% (02)
Ensino Superior completo	10% (02)
Tipo de trabalho , (n)	
Aposentado(a)	55% (11)
Do lar	25% (05)
Formal/informal	15% (03)
Desempregado(a)	05% (01)
Situação conjugal , (n)	
Casado(a)	70% (14)
Viúvo(a)	Continua...
Solteiro(a)	10% (02)
Com quem mora , (n)	
Familiares ou amigos	70% (14)
Companheiro(a)	30% (06)

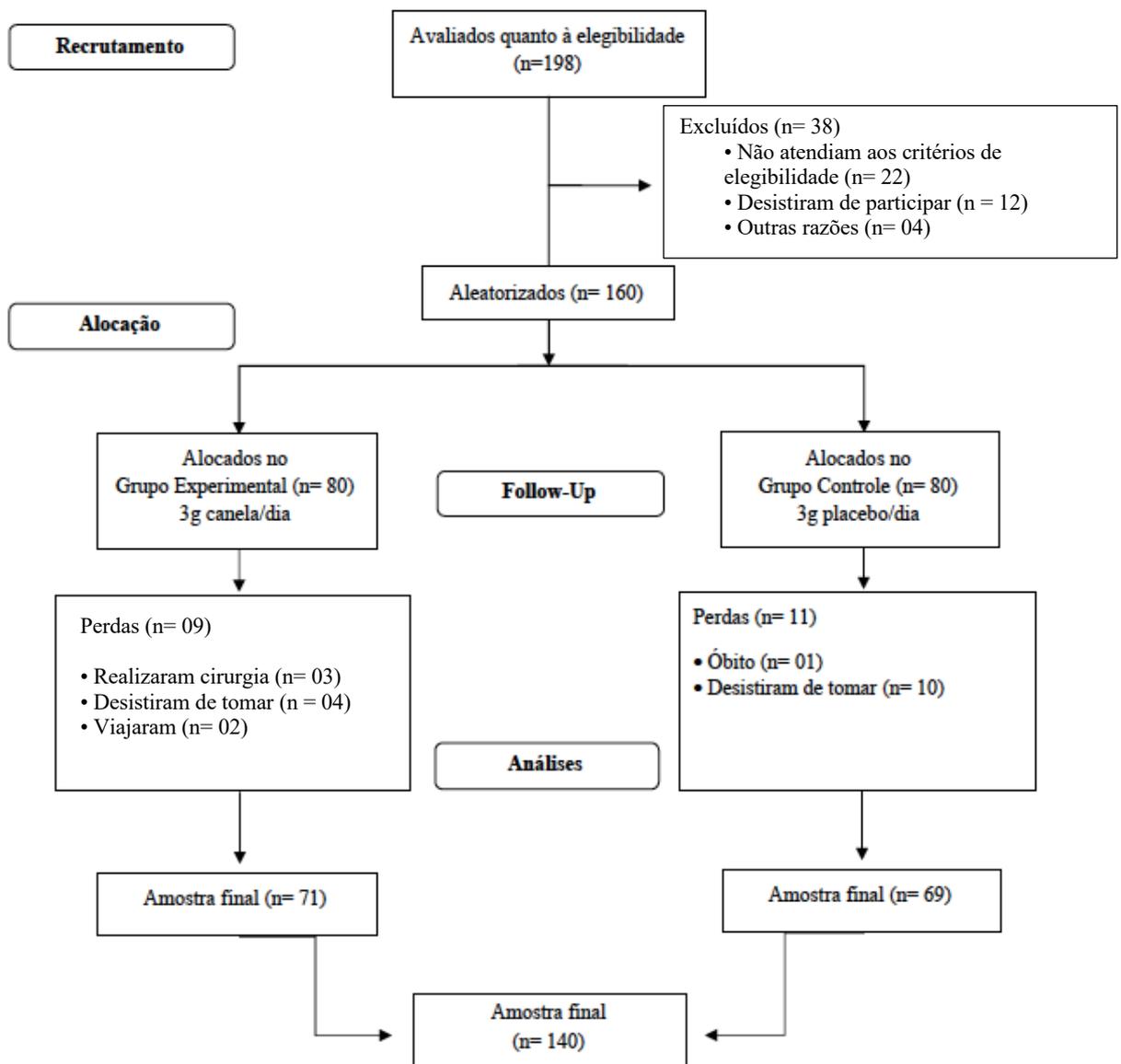
Fonte: dados da pesquisa (2019).

Cabe destacar as razões pelas quais as pessoas desistiram ou foram descontinuadas do estudo. No GE, das nove perdas, três foram por motivo de realização de intervenção cirúrgica (mastectomia, miomectomia e revascularização do miocárdio) no período do estudo, o que fez com que as pessoas descontinuassem a ingestão das cápsulas – duas dessas cirurgias já estavam agendadas, mas os pacientes não informaram a necessidade da realização das mesmas ao serem questionados sobre a necessidade de intervenção cirúrgica no período da coleta dos dados;

quatro apenas pararam de tomar as cápsulas e desistiram do estudo, mas não apresentaram razões para isso, e duas pessoas viajaram no período da intervenção e não se apresentaram para buscar os frascos com as cápsulas.

Já no GC, das 11 perdas, dez foram por desistência (cinco por polifarmácia) e uma pessoa foi a óbito. Ressalta-se que a morte do participante durante o período de intervenção não esteve relacionada à ingestão da cápsula de placebo ofertada, mas sim por complicações cardiorrespiratórias apresentadas, conforme informações coletadas.

Figura 1 – Fluxograma das etapas percorridas na coleta de dados



Fonte: elaborada pelo autor (2019).

7.10 Análise Estatística

As análises deste estudo foram realizadas por protocolo. Todas as variáveis foram analisadas descritivamente, com sumários numéricos e visuais. Os dois grupos foram comparados para verificar se houve diferenças em variáveis socioeconômicas e clínicas entre eles, no início do estudo. As medidas das variáveis numéricas foram comparadas usando o teste t para grupos independentes e as distribuições das variáveis categóricas foram comparadas usando o teste qui-quadrado.

Para a análise de HbA1c (em %) e GVJ (em mg/dL), a mudança de valor do início para o final do estudo foi considerada como desfecho primário, e as médias dos dois grupos foram comparadas através do teste t para grupos independentes. Para preservar um nível de significância de 0,05 no estudo, utilizou-se o ajustamento de Bonferroni, e considerou-se o valor 0,025 como nível de significância para cada teste. A análise seguiu o princípio de intenção-de-tratamento, isto é, o participante foi analisado no grupo ao qual foi alocado, independentemente de ter completado o tratamento como prescrito.

Análises secundárias incluíram testes de médias (teste t) para variáveis secundárias numéricas, testes de proporções para variáveis secundárias binárias e teste qui-quadrado para variáveis categóricas com mais de duas categorias. Apesar de continuarmos a usar o nível de significância de 0,05, estes testes foram interpretados com cautela, pois o estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para todos esses testes, sendo estes considerados exploratórios.

Antes das análises estatísticas, avaliaram-se a quantidade e tipo de valores perdidos. No entanto, foram realizadas também a análise com os dados completos. As análises estatísticas foram feitas nos softwares SPSS versão 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e Stata/SE 15.0 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA) para a análise de dados. Os gráficos foram elaborados em RStudio.

7.11 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, da Universidade Estadual do Piauí, sob o número: 3.447.415 (ANEXO E), e registrado na REBEC, sob a identificação: RBR-2KKB6D (ANEXO F). Para a condução deste estudo, foram respeitadas as normas contidas na Resolução do Conselho Nacional de Saúde, nº. 466/2012, Resolução nº. 510/2016 e Resolução nº 580/2018. Alguns tópicos foram ajustados e outros

podem ser esclarecidos por meio do protocolo publicado na revista *Medicine* (Baltimore), em 2020 (ANEXO G).

8 RESULTADOS

8.1 Análise das variáveis socioeconômicas, clínicas e relacionadas ao estilo de vida

Das 140 pessoas que estiveram até o final do estudo, 71 estavam no Grupo Experimental e 69 no Grupo Controle. A maioria dos participantes estava na sexta década de vida, era do sexo feminino (69,2%), de cor parda (57,1%), com até nove anos de estudo (52,1%), aposentados (50,0%), casados (75,0%), que viviam com familiares (66,4%) e tinham renda média de R\$1.954,50 (TABELA 5).

Tabela 5 – Características socioeconômicas dos participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, por grupo de alocação, no início do estudo. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

Variável	Grupo Experimental (n= 71)	Grupo Controle (n= 69)	p-valor*
Idade , média (desvio padrão)	61,7 (11,7)	60,8 (10,8)	0,66
Mediana (mínimo, máximo)	63,0 (29, 87)	61,0 (36, 79)	
Sexo , % (n)			
Feminino	71,8 (51)	66,7 (46)	
Masculino	28,2 (20)	33,3 (23)	0,58
Cor da pele , % (n)			
Parda	56,3 (40)	58,0 (40)	
Branca	29,6 (21)	29,0 (20)	
Negra	11,3 (08)	11,6 (08)	1,00
Amarela	2,8 (02)	1,4 (01)	
Escolaridade , % (n)			
Analfabeto	11,3 (08)	13,0 (09)	
Ensino Fundamental completo	53,5 (38)	50,7 (35)	
Ensino Médio completo	23,9 (17)	30,4 (21)	0,61
Ensino Superior completo	11,3 (08)	5,8 (04)	
Tipo de trabalho , % (n)			
Aposentado(a)	50,7 (36)	49,3 (34)	
Do lar	25,4 (18)	17,4 (12)	
Formal/informal	22,5 (16)	26,1 (18)	0,26
Desempregado(a)	1,4 (01)	7,2 (05)	
Situação conjugal , % (n)			
Casado(a)	63,7 (51)	67,5 (54)	
Solteiro(a)	18,8 (15)	12,5 (10)	0,58
Viúvo(a)	17,5 (14)	20,0 (16)	
Com quem mora , % (n)			

Familiares	67,6 (48)	65,2 (45)	
Companheiro(a)	25,4 (18)	31,9 (22)	0,42
Sozinho	7,0 (05)	2,9 (02)	
Renda familiar mensal (R\$), média (DP)**	1.873 (1.327)	2.036 (1.592)	0,51

Legenda: DP= desvio padrão.

*p-valor do teste t para amostras independentes para médias de variáveis numéricas; **Valor do salário mínimo de 2019.

Fonte: dados da pesquisa (2019).

Características clínicas e relacionadas ao estilo de vida dos participantes também foram quantificadas. De modo geral, mais da metade dos participantes do estudo tinha diagnóstico de diabetes há mais de cinco anos, possuía familiares com a doença e tomava, principalmente, Metformina e/ou Glibenclamida. Outros resultados detalhados podem ser encontrados na Tabela 6.

Tabela 6 – Características clínicas e relacionadas ao estilo de vida dos participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, por grupo de alocação, no início do estudo. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

Variável	Grupo Experimental (n= 71)	Grupo Controle (n=69)	p-valor*
História familiar de diabetes, % Sim (n)	64,8 (46)	71,0 (49)	0,27
Tempo de diagnóstico de diabetes, % (n)			
Menos de 5 anos	28,2 (20)	33,3 (23)	
De 5 a 10 anos	40,8 (29)	40,6 (28)	0,68
De 11 a 20 anos	19,7 (14)	20,3 (14)	
Mais de 20 anos	11,3 (08)	5,8 (04)	
Tratamento utilizado, % (n)			
Metformina + Glibenclamida	45,1 (32)	31,9 (22)	
Metformina	40,8 (29)	46,4 (32)	
Glibenclamida	7,0 (05)	17,4 (12)	0,26
Glimepirida + Metformina	4,2 (03)	2,9 (02)	
Glimepirida	2,8 (02)	1,4 (01)	
Hospitalização **, % Sim (n)	-	2,9 (02)	0,24
Frequência de acompanhamento da doença, % (n)			
Mensal	25,4 (18)	33,3 (23)	
Trimestral	26,8 (19)	14,5 (10)	0,26
Semestral	16,9 (12)	23,2 (16)	
Anual	31,0 (22)	29,0 (20)	
Local de aquisição de medicamentos, % (n)			
Unidade Básica de Saúde	47,9 (34)	37,7 (26)	
Farmácia popular	28,2 (20)	27,5 (19)	0,68

Recurso próprio	23,9 (17)	34,8 (24)	
Periodicidade de realização da glicemia venosa de jejum, % (n)			
Trimestral	22,5 (26)	23,2 (16)	
Semestral	31,0 (22)	27,5 (33)	0,95
Anual	45,1 (32)	47,8 (33)	
Nunca realizou	1,4 (01)	1,4 (01)	
Periodicidade de realização da HbA1c, % (n)^Σ			
Trimestral	7,0 (05)	4,3 (03)	
Semestral	18,3 (13)	17,4 (12)	0,60
Anual	26,8 (19)	37,7 (26)	
Nunca realizou	47,9 (34)	40,6 (28)	
Periodicidade de realização do lipidograma, % (n)			
Trimestral	12,7 (9)	10,1 (07)	0,79
Semestral	35,2 (25)	30,4 (21)	
Anual	47,9 (34)	56,5 (39)	
Nunca realizou	4,2 (03)	2,9 (02)	
Recebeu educação em diabetes, % Sim (n)	57,7 (41)	53,6 (37)	0,73
Tipo de educação em diabetes, % (n)			
Orientação de profissionais da saúde	92,7 (38)	84,5 (32)	
Palestras	7,3 (03)	10,8 (04)	0,25
Outras ações	-	4,7 (01)	
Profissional responsável pelo o tratamento, % (n)			
Outro Profissional***	35,2 (25)	24,6 (17)	
Médico da Unidade Básica de Saúde	29,6 (21)	40,6 (28)	0,39
Nenhum ^x	19,7 (14)	23,2 (16)	
Enfermeiro da Unidade Básica de Saúde	15,5 (11)	11,6 (08)	
Recebeu orientação de tratamento não farmacológico, % Sim (n)	25,4 (18)	30,4 (21)	0,32
Profissional responsável pela orientação do tratamento não farmacológico, % (n)			
Médico da Unidade Básica de Saúde	50,0 (09)	47,6 (10)	
Enfermeiro da Unidade Básica de Saúde	33,3 (06)	19,0 (04)	0,45
Outro profissional	16,7 (03)	33,4 (07)	
Pratica exercício físico, % Sim (n)	29,6 (21)	34,8 (24)	0,32
Usa álcool, % Sim (n)	12,7 (09)	11,6 (08)	0,52
Usa tabaco, % Sim (n)	5,6 (04)	8,7 (06)	0,35

*p-valor do teste t para amostras independentes para médias de variáveis numéricas e p-valor do teste exato para tabela de contingência para todas as outras variáveis (categóricas).

** nos últimos 30 dias antes de iniciar o estudo.

*** fisioterapeuta, nutricionista ou educador físico.

^Σ não realizou ou não recorda ter realizado antes deste estudo.

^x não recebeu orientação do profissional médico, enfermeiro, nutricionista, fisioterapeuta ou educador físico, mas recebeu orientação de algum profissional de nível técnico-administrativo.

Fonte: dados da pesquisa (2019).

A PA também foi avaliada, e na Tabela 7, observa-se que os participantes do GC tiveram uma melhor redução quanto à pressão arterial sistólica (-6,07), em relação àqueles do GE. No entanto, ao se observar a pressão arterial diastólica, os sujeitos do GE mostraram uma redução maior, embora pouco expressiva, que os do GC.

Tabela 7 – Comparação das médias de pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, e a diferença entre as duas, em participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

Categorias	Grupo Experimental (n= 71)	Grupo Controle (n= 69)	p- valor*
Pressão Arterial Sistólica, mmHg			
Início do estudo, média (DP)	130,00 (21,6)	134,39 (21,5)	
Final do estudo, média (DP)	128,18 (15,2)	128,32 (15,2)	0,06
Diferença (final-inicial), mmHg	-1,82 (16,8)	-6,07 (12,4)	
Pressão Arterial Diastólica, mmHg			
Início do estudo, média (DP)	81,21 (11,7)	81,40 (11,5)	
Final do estudo, média (DP)	77,17 (09,1)	77,37 (09,0)	0,08
Diferença (final – inicial), mmHg	-4,04 (10,6)	-4,03 (10,2)	

*p-valor do teste t para amostras independentes.
Fonte: dados da pesquisa (2019).

Na Tabela 8, é possível identificar que o número de participantes com pressão elevada caiu nos dois grupos. No entanto, não houve diferença estatística entre os grupos, antes ou depois da intervenção, na proporção de participantes com pressão elevada. Também não houve diferença entre os grupos na distribuição de mudanças de pressão elevada de antes para depois.

Tabela 8 – Classificação da pressão arterial dos participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, no início e no final do estudo, conforme grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

Categorias	Grupo Experimental (n= 71)	Grupo Controle (n= 69)	p-valor*
Pressão elevada (início do estudo), % sim (n)	12,7 (09)	20,3 (14)	0,26
Pressão elevada (final do estudo), % sim (n)	7,0 (05)	10,1 (07)	0,56
Mudança de estado, % (n)			
Pressão não elevada (antes e depois)	84,5 (60)	73,9 (51)	
Pressão elevada antes, mas não depois	8,5 (06)	15,9 (11)	0,42
Pressão não elevada antes, mas sim depois	2,8 (02)	5,8 (04)	
Pressão elevada (antes e depois)	4,2 (03)	4,3 (03)	

*p-valor do teste qui-quadrado (exato).

Fonte: dados da pesquisa (2019).

8.2 Análise dos desfechos primários

Nesse estudo, os desfechos principais estiveram centrados na mensuração dos níveis de GVJ e HbA1c, após o uso de canela ou placebo por 90 dias. Na Tabela 10, é possível verificar que as médias das diferenças de GVJ são distintas entre os dois grupos (experimental e controle), sendo, portanto, estatisticamente diferentes.

Tabela 9 – Medidas de tendência central dos valores de glicemia venosa de jejum, no início e no final do estudo, e a diferença entre as duas, em participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

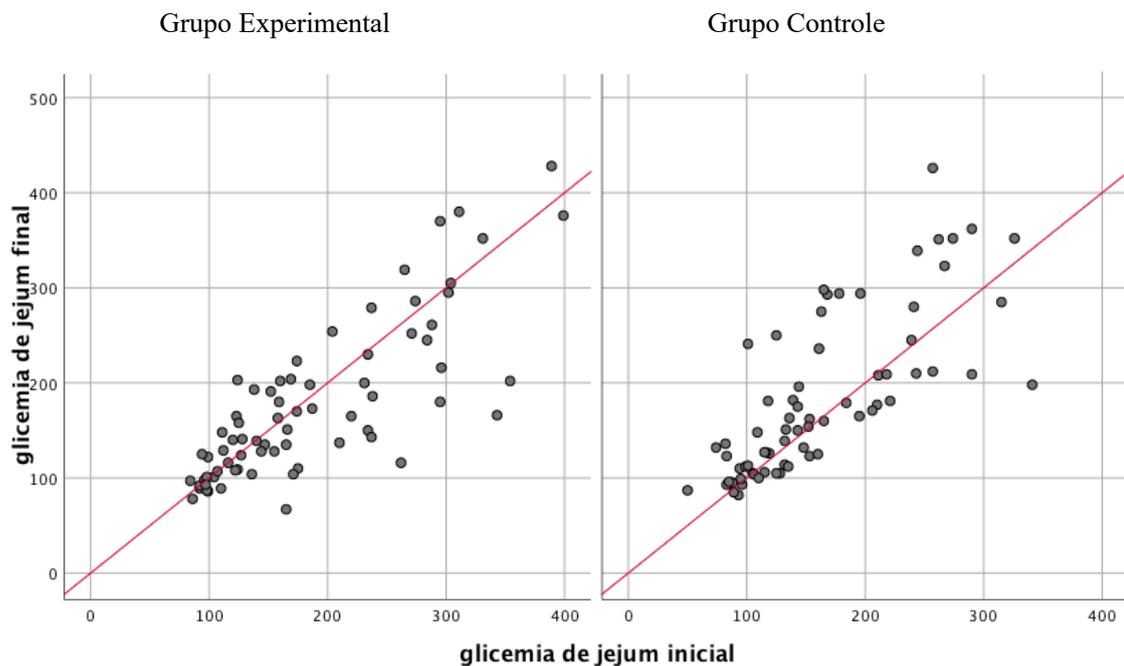
Variável	Grupo Experimental (n= 71)	Grupo Controle (n= 69)	p-valor*
Glicemia venosa de jejum (inicial), mg/dL			
Média (DP)	186 (83)	162 (69)	0,06
Mediana (mínimo, máximo)	165 (84, 399)	143 (50, 341)	
Glicemia venosa de jejum (final), mg/dL			
Média (DP)	176 (83)	183 (84)	0,61
Mediana (mínimo, máximo)	151 (67, 428)	162 (82, 426)	
Diferença (final – inicial), mg/dL			
Média (DP)	-10 (52)	21 (55)	0,001
Mediana (mínimo, máximo)	-3 (-177, 79)	9 (-143, 169)	

Legendas: DP = desvio padrão; *p-valor do teste t para amostras independentes.

Fonte: dados da pesquisa (2019).

Na Figura 2, as retas em vermelho representam os pontos onde os dois valores de glicemia são iguais. Abaixo da reta, os pontos representam indivíduos que tiveram valor final menor do que o inicial (melhora). Acima da reta, os pontos representam indivíduos que tiveram valor final maior do que o inicial (piora). Embora os grupos apresentem pessoas com melhoras e pioras de GVJ, os aumentos dos valores de GVJ, no grupo experimental, foram relativamente menores do que as diminuições. Já no grupo controle, as diminuições de GVJ apresentaram-se menores do que os aumentos. No entanto, quando observamos os desvios padrão das diferenças e os mínimos e máximos, fica claro que existe grande variação entre as pessoas.

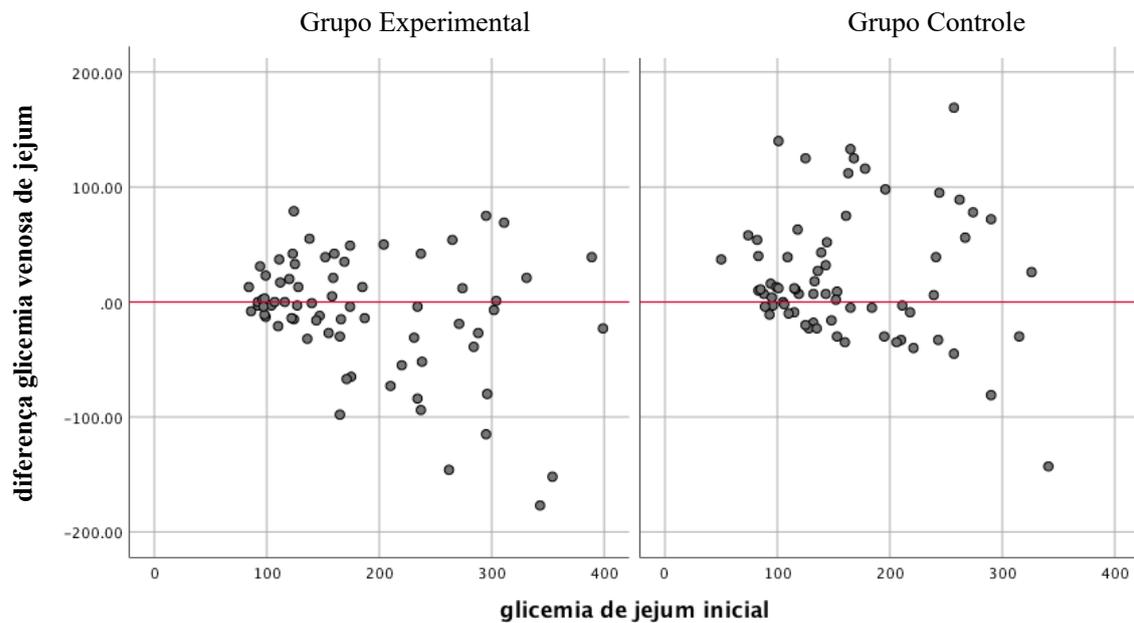
Figura 2 – Distribuição dos valores de glicemia venosa de jejum nos grupos experimental e controle, após o acompanhamento de 90 dias



Fonte: elaborada pelo autor (2019).

Também é possível perceber que quando os valores iniciais são menores em magnitude, as diferenças concentram-se em volta de zero, sem muita dispersão; mas quando os valores iniciais são maiores, existe uma variação grande na resposta à intervenção. Isso acontece nos dois grupos, embora em direções diferentes (FIGURA 3).

Figura 3 – Comparação das diferenças dos valores de glicemia venosa de jejum (final – inicial), nos grupos experimental e controle, após o acompanhamento de 90 dias



Fonte: elaborada pelo autor (2019).

A Tabela 10 apresenta as médias, medianas, desvios padrão, mínimos e máximos para HbA1c inicial, final e a diferença entre os dois tempos. Valores negativos de diferença significam redução da HbA1c.

Tabela 10 – Medidas de tendência central dos valores de HbA1c, no início e no final da intervenção, e a diferença entre as duas, em participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

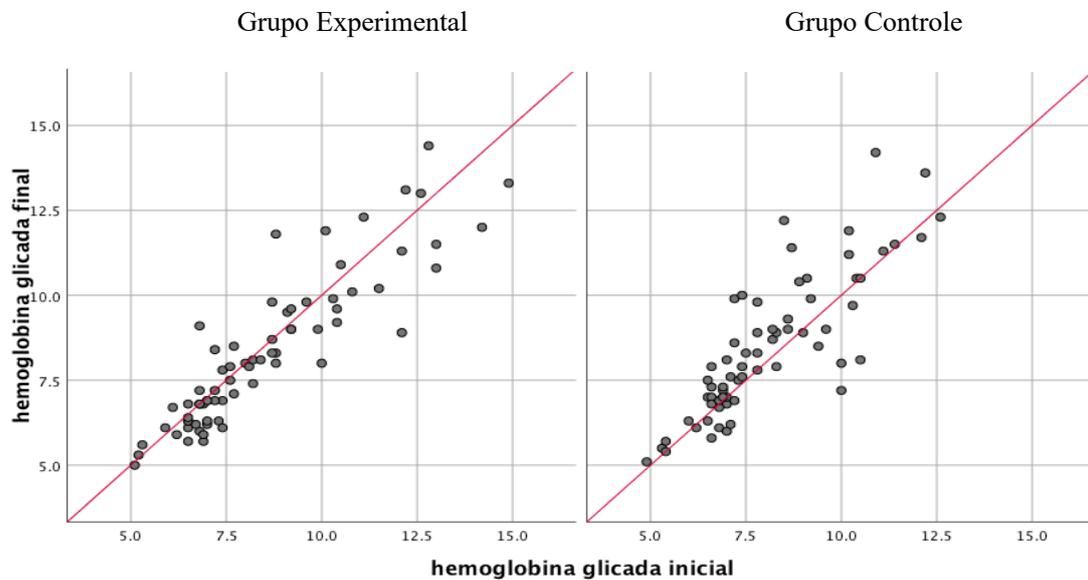
Variável	Grupo Experimental (n= 71)	Grupo Controle (n= 69)	p-valor*
HbA1c (inicial) %			
Média (DP)	8,5 (2,3)	8,0 (1,8)	0,15
Mediana (mínimo, máximo)	7,7 (5,1, 14,9)	7,4 (4,9, 12,6)	
HbA1c (final) %			
Média (DP)	8,3 (2,2)	8,4 (2,1)	0,80
Mediana (mínimo, máximo)	8,0 (5,0, 14,4)	7,9 (5,1, 14,2)	
Diferença (final – inicial) %			
Média (DP)	-0,2 (1,0)	0,4 (1,1)	0,001
Mediana (mínimo, máximo)	-0,2 (-3,2, 3,0)	0,2 (-2,8, 3,7)	

Legendas: HbA1c = hemoglobina glicada; DP = desvio padrão; *p-valor do teste t para amostras independentes.
Fonte: dados da pesquisa (2019).

De acordo com o teste t, as médias das diferenças (final – inicial) de HbA1c são diferentes entre os dois grupos ($p=0,001$), com o grupo experimental apresentando uma redução, e o grupo controle apresentando um aumento. Novamente, observou-se que existe grande variação entre as pessoas, mas os participantes do grupo experimental tiveram os valores finais de HbA1c mais bem reduzidos, em comparação ao grupo controle, o que pode ser visto na Figura 4.

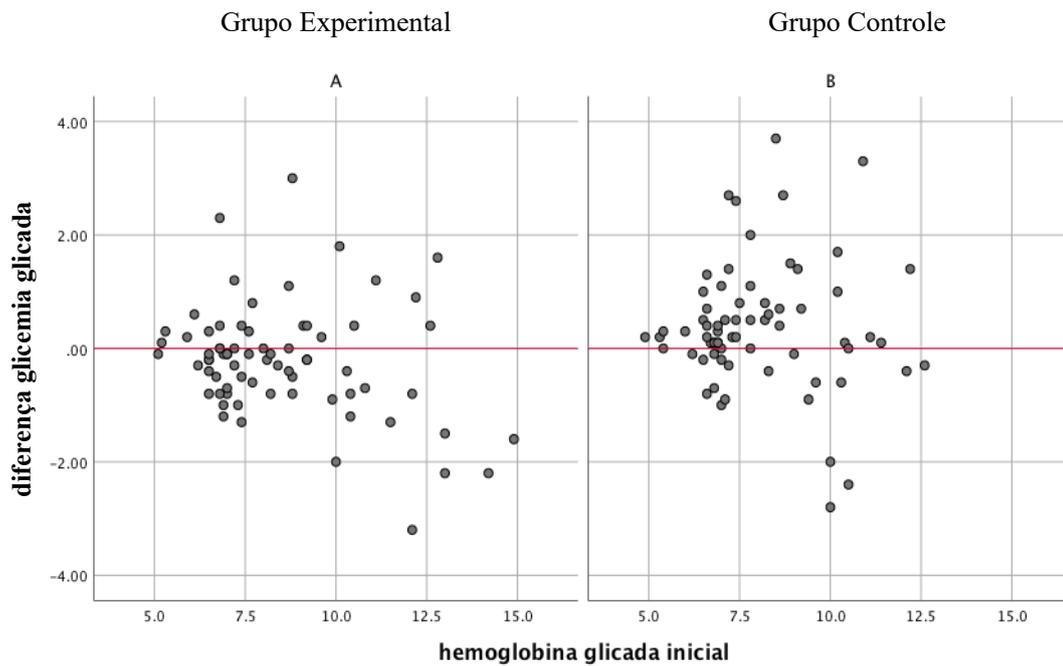
Por sua vez, na Figura 5, observou-se que a maior dispersão nas diferenças ocorre quando os valores iniciais de HbA1c já são de grande magnitude. É possível perceber que aqueles que estão no grupo experimental possuem maior diferença negativa (diminuição dos níveis de HbA1c), em relação aos do grupo controle.

Figura 4 – Distribuição dos valores de HbA1c nos grupos experimental e controle, após o acompanhamento de 90 dias



Fonte: elaborada pelo autor (2019).

Figura 5 – Comparação das diferenças dos valores de HbA1c (final – inicial), nos grupos experimental e controle, após o acompanhamento de 90 dias



Fonte: elaborada pelo autor (2019).

A Tabela 11 mostra que não houve diferença significativa entre os dois grupos nas proporções de GVJ elevada ou de HbA1c elevada, nos dois tempos.

Tabela 11 – Categorização da glicemia venosa de jejum e HbA1C dos participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, no início e no final do estudo, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

Categorias	Grupo	Grupo	p-valor*
	Experimental (n= 71)	Controle (n= 69)	
	% sim (n)	% sim (n)	
Glicemia venosa de jejum elevada (início)	64,8 (46)	60,9 (42)	0,73
Glicemia venosa de jejum elevada (final)	63,4 (45)	63,8 (44)	1,00
HbA1c elevada (início)	29,6 (21)	33,3 (23)	0,72
HbA1c elevada (final)	38,0 (27)	26,1 (18)	0,15

*p-valor do teste qui-quadrado (exato).

Fonte: dados da pesquisa (2019).

Ao se mensurar a redução dos valores médios dos desfechos primários (GVJ e HbA1c) dos participantes da pesquisa, percebeu-se que houve uma redução de 5,3% naqueles

que estavam no GE, nos níveis de GVJ; e 2,3% nos níveis de HbA1c. Já no GC, os participantes tiveram aumento dos valores de GVJ e HbA1c de 12,9% e 5,0%, respectivamente (TABELA 12).

Tabela 12 – Associação entre a média dos desfechos primários no *baseline* e a diferença dos valores, em percentual, apresentados pelos participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

Variável	Grupo Experimental (n= 71)			Grupo Controle (n= 69)		
	Valor	Diferença		Valor	Diferença	
	inicial (média)	(final – inicial)	%	inicial (média)	(final – inicial)	%
GVJ, mg/dL	186	- 10	↓ 5,3	162	+ 21	↑ 12,9
HbA1c, %	8,5	- 0,2	↓ 2,3	8,0	+ 0,4	↑ 5,0

Legendas: GVJ = glicemia venosa de jejum; HbA1c = hemoglobina glicada.
Fonte: dados da pesquisa (2019).

8.3 Análise dos desfechos secundários

Os desfechos secundários nessa pesquisa centraram-se nos valores dos níveis lipídicos (CT, LDL, HDL e TG), nas medidas antropométricas (peso, CC, CP, IMC e IAC), e na avaliação do HOMA-IR e insulina, após 90 dias de acompanhamento. A Tabela 13 mostra os resultados desses desfechos, em que apenas os TG e o índice HOMA-IR apresentaram diferenças estatisticamente significantes, com reduções no grupo experimental. O CT, LDL e o HDL também tiveram alterações importantes, embora não estatisticamente significantes.

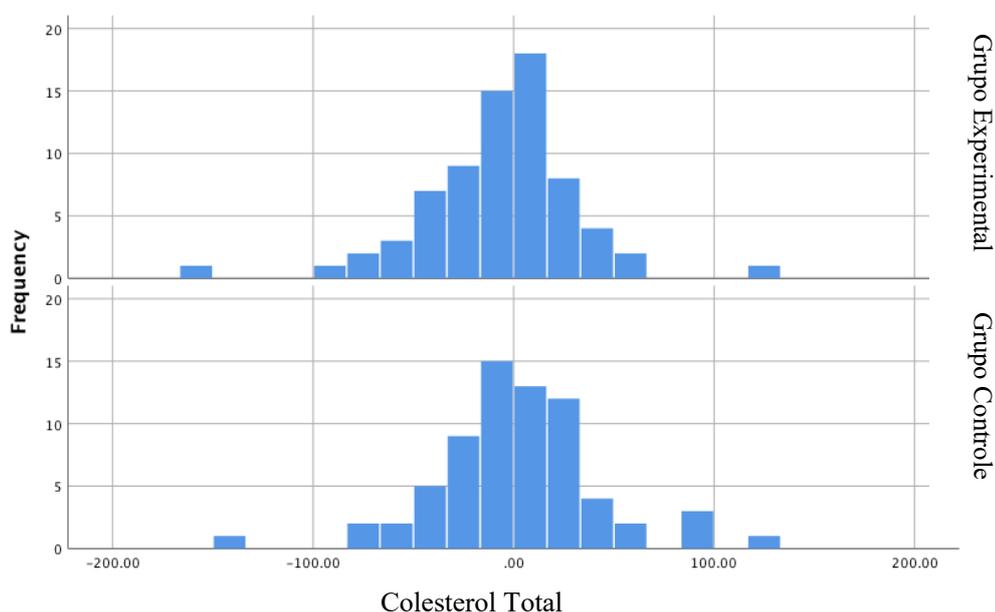
Tabela 13 – Medidas de tendência central das variáveis laboratoriais dos participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, no início e no final do estudo, por grupo de intervenção. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

Variável	Grupo Experimental (n= 71)		Grupo Controle (n= 69)		p-valor*
	Início	Final	Início	Final	
Colesterol total (mg/dL)	203 (44)	196,6 (46)	212 (43)	213,9 (46,9)	0,22
Mediana (mínimo; máximo)	200 (105; 319)	194 (94; 277)	210 (114; 300)	210 (108; 332)	
HDL (mg/dL)	52 (11)	59,7 (10)	52 (9)	58,2 (10)	0,37
Mediana (mínimo; máximo)	51 (30; 80)	58 (39; 79)	52 (30; 77)	59 (38; 81)	
LDL (mg/dL)**	116 (38)	106,3 (140,3)	119 (33)	116,4 (41,25)	0,30
Mediana (mínimo; máximo)	115 (29; 215)	106,6 (24; 180)	114 (47; 198)	113,5 (33,4; 204,4)	
Triglicérides (mg/dL)	199 (109)	185,5 (111,1)	233 (126)	251,7 (111,3)	0,03
Mediana (mínimo; máximo)	173 (57; 677)	166 (64; 512)	191 (79; 707)	199 (68; 700)	
HOMA-IR	2,87 (2,13)	2,4 (3,79)	2,61 (2,03)	2,91 (2,27)	0,006
Mediana (mínimo; máximo)	2,49 (0,30; 11,30)	2,22 (0,36; 10,7)	2,03 (0,30; 9,78)	2,02 (0,26; 10,6)	
Insulina (uUI/mL)	6,30 (4,18)	6,09 (4,78)	6,94 (4,65)	6,59 (4,79)	0,79
Mediana (mínimo; máximo)	5,40 (1,04; 17,20)	5,39 (1,7; 24,1)	5,00 (1,10; 21,80)	4,6 (1,02; 29,6)	

*p-valor do teste t para amostras independentes; **perda dos valores de três participantes no grupo experimental e sete participantes no grupo controle.
Fonte: elaborada pelo autor (2019).

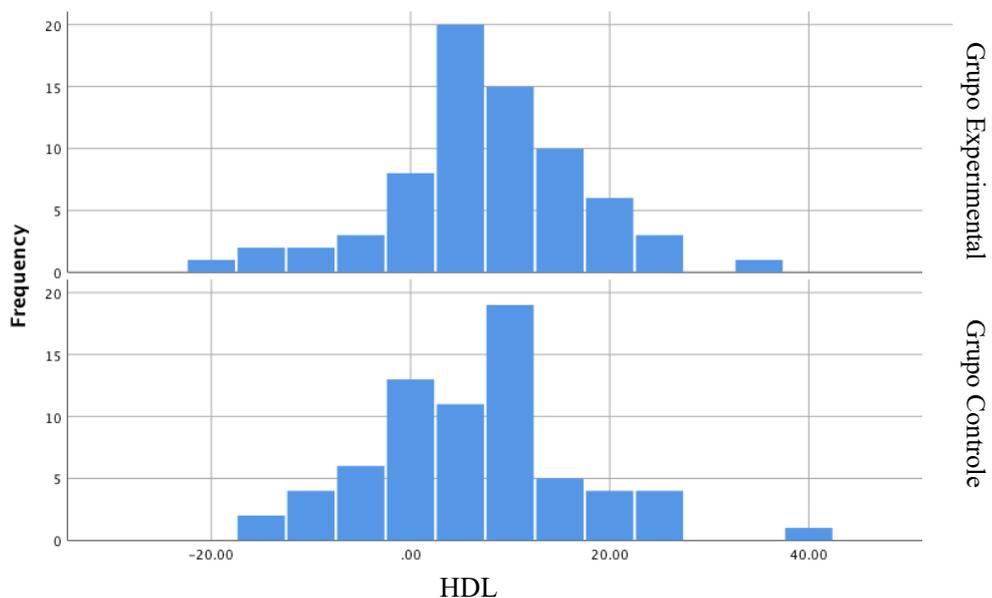
O conjunto de gráficos abaixo (Gráficos 1 ao 6) mostra histogramas para as diferenças das medidas da Tabela 13, por grupo, em que fica evidente a grande variação dos valores observados e pouca mudança nos níveis das variáveis observadas.

Gráfico 1 – Diferença das medidas de colesterol total, por grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)



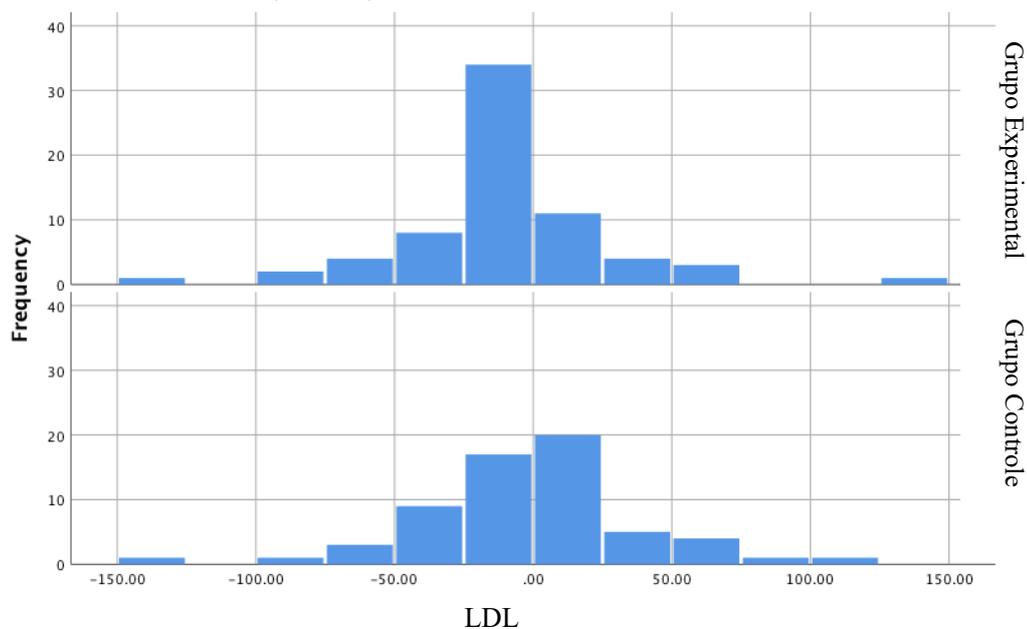
Fonte: elaborado pelo autor (2019).

Gráfico 2 – Diferença das medidas de colesterol HDL, por grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)



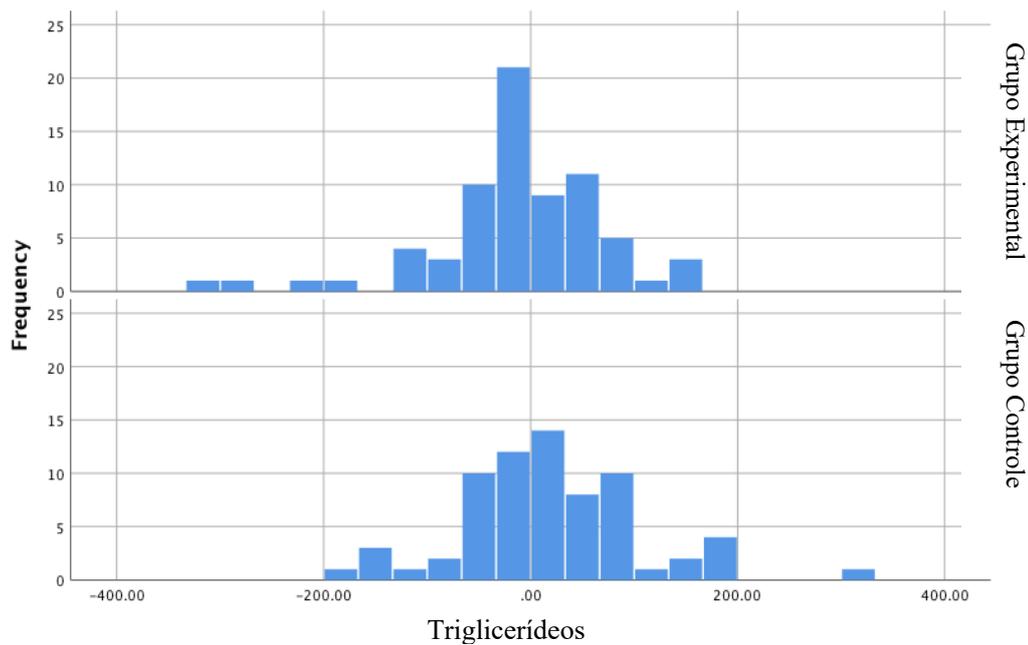
Fonte: elaborado pelo autor (2019).

Gráfico 3 – Diferença das medidas de colesterol LDL, por grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 130)



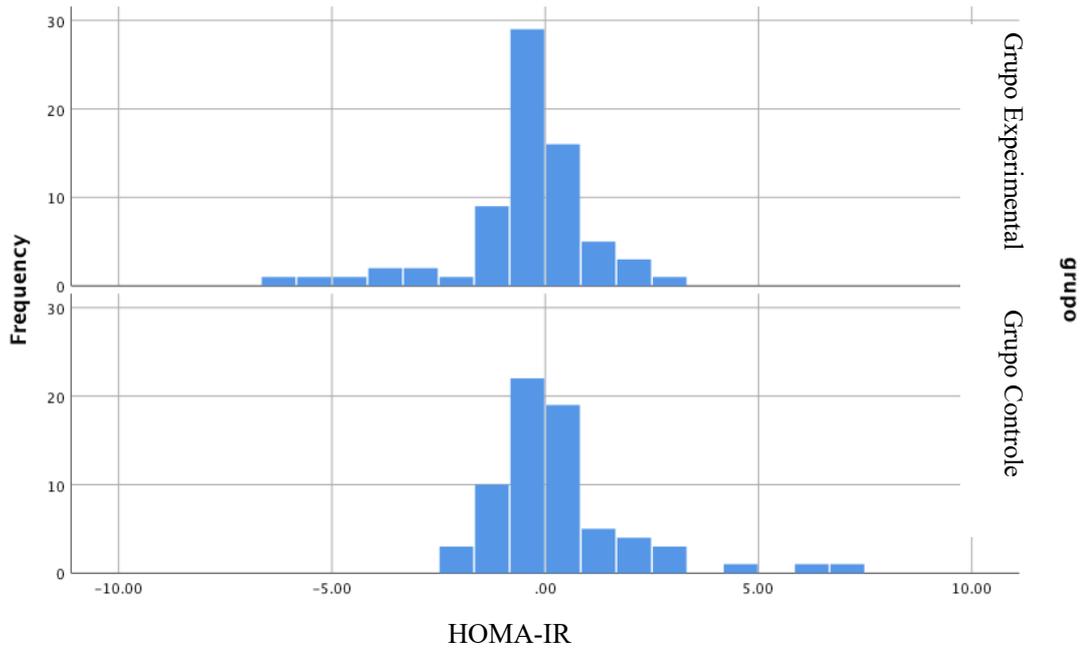
Fonte: elaborado pelo autor (2019).

Gráfico 4 – Diferença das medidas de triglicerídeos, por grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)



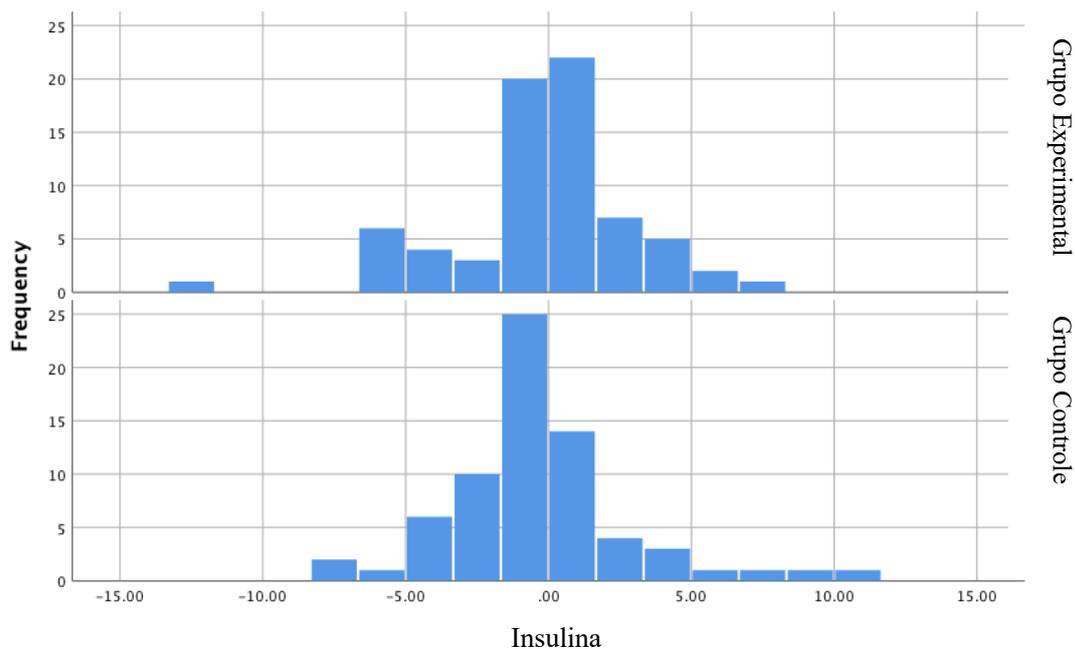
Fonte: elaborado pelo autor (2019).

Gráfico 5 – Diferença das medidas de HOMA-IR, por grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)



Fonte: elaborado pelo autor (2019).

Gráfico 6 – Diferença das medidas de insulina, por grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)



Fonte: elaborado pelo autor (2019).

A Tabela 14 mostra que em todas as medidas, a grande maioria dos participantes não mudou da categoria inicial, e houve mudanças tanto para melhor como para pior, em cada grupo. Assim, não houve uma evidência de que a intervenção com a canela fosse melhor. A

única exceção foi uma porcentagem maior de indivíduos com TG elevado no grupo controle, quando comparado com o grupo experimental, na pós-intervenção.

Tabela 14 – Categorização das variáveis lipídicas dos participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, no início e no final do estudo, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

Variáveis	Grupo Experimental (n= 71)	Grupo Controle (n= 69)	p-valor*
Colesterol total elevado, % sim (n)			
Início	60,6 (43)	72,5 (50)	0,16
Final	56,3 (40)	66,7 (46)	0,23
Mudança de categoria			
Sem mudança**	70,4 (50)	76,8 (53)	
Normal, Elevado	12,7 (9)	8,7 (6)	0,67
Elevado, Normal (desejado)	16,9 (12)	14,5 (10)	
HDL baixo, % sim(n)			
Início	15,5 (11)	11,6 (8)	0,62
Final	1,0 (1,4)	5,8 (4)	0,20
Mudança de categoria			
Sem mudança**	85,9 (61)	91,3 (63)	
Normal, Baixo	-	1,4 (1)	0,28
Baixo, Normal (desejado)	14,1 (10)	7,2 (5)	
LDL elevado, % sim (n)***			
Início	70,4 (50)	65,2 (45)	0,59
Final	52,1 (37)	60,9 (42)	0,31
Mudança de categoria			
Sem mudança**	70,4 (50)	78,3 (54)	
Normal, Elevado	5,6 (4)	8,7 (6)	0,23
Elevado, Normal (desejado)	23,9 (17)	13,0 (9)	
Triglicerídeos elevado, % sim (n)			
Início	59,2 (42)	69,6 (48)	0,22
Final	64,8 (46)	84,1 (58)	0,01
Mudança de categoria			
Sem mudança**	77,5 (55)	79,7 (55)	
Normal, Elevado	14,1 (10)	17,4 (12)	0,41
Elevado, Normal (desejado)	8,5 (6)	2,9 (2)	

*p-valor do teste qui-quadrado (exato) para proporções iniciais e finais, e do teste exato de Fisher para comparação das mudanças de categoria (feito em R Studio); **Normal nos dois tempos ou elevados (baixo, no caso do HDL) nos dois tempos; ***perda dos valores de três participantes no grupo experimental e sete participantes no grupo controle.

Fonte: elaborada pelo autor (2019).

Ao se fazer uma comparação entre as diferenças das médias (final – inicial) do CT, HDL, LDL, TG, HOMA-IR e insulina dos participantes da pesquisa, observou-se uma redução em todas as variáveis do grupo experimental, exceto o HDL, e um aumento dos valores percentuais de CT, HDL, TG e HOMA-IR, no grupo controle (TABELA 15).

Tabela 15 – Associação entre a média dos valores de colesterol, HOMA-IR e insulina, no *baseline*, e a diferença dos valores, em percentual, apresentados pelos participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

Variável	Grupo Experimental (n= 71)			Grupo Controle (n= 69)		
	Valor inicial (média)	Diferença (final – inicial)	%	Valor inicial (média)	Diferença (final – inicial)	%
CT, mg/dL	203,0	- 6,4	↓ 3,1	212,0	+ 1,9	↑ 0,89
HDL, mg/dL	52,0	+ 7,7	↑ 14,8	52,0	+ 6,2	↑ 11,9
LDL*, mg/dL	116,0	- 9,7	↓ 8,3	119,0	- 2,6	↓ 2,1
TG, mg/dL	199,0	- 13,5	↓ 6,7	233,0	+ 18,7	↑ 8,0
HOMA-IR	2,87	- 0,47	↓ 16,3	2,61	+ 0,3	↑ 11,4
Insulina, uUI/mL	6,30	- 0,21	↓ 3,3	6,94	- 0,3	↓ 5,0

Legendas: CT = colesterol total; HDL = colesterol de alta densidade; LDL = colesterol de baixa densidade; TG = triglicerídeos; HOMA-IR = índice HOMA.

*perda de três participantes no grupo experimental e sete no grupo controle (n= 130).

Fonte: dados da pesquisa (2019).

Na Tabela 16, estão distribuídas as medidas antropométricas entre os dois grupos (experimental e controle), no início e final do estudo. Todas as medidas antropométricas apresentaram maior redução no grupo experimental, quando comparado ao grupo controle. Todavia, não houve diferença estatisticamente significante nas características antropométricas dos grupos.

Tabela 16 – Medidas de tendência central das variáveis antropométricas dos participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, no início e no final do estudo, por grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

Variáveis	Grupo Experimental (n= 71)		Grupo Controle (n= 69)		p-valor*
	Início	Final	Início	Final	
Peso (kg)	69,0 (12,8)	68,2 (12,9)	69,3 (12,8)	69,6 (12,9)	0,11
Mediana (mínimo; máximo)	67,2 (36,0; 98,2)	66,4 (36,6; 118,7)	69,0 (46,7; 117)	69,0 (36,6; 118,7)	
IMC (kg/m²)	29,2 (4,8)	28,8 (4,8)	29,0 (4,5)	29,2 (4,6)	0,16
Mediana (mínimo; máximo)	29,3 (18,6; 46,4)	28,4 (18,9; 46)	28,6 (19,9; 42,5)	28,6 (18,9; 46,0)	
Baixo peso, % (n)	5,6 (04)	7,1 (05)	2,9 (02)	4,3 (03)	
Peso adequado, % (n)	22,5 (16)	25,3 (18)	27,5 (19)	23,2 (16)	0,61
Sobrepeso/obesidade, % (n)	71,8 (51)	67,6 (48)	69,6 (48)	72,5 (50)	
IAC (%)	36,3 (6,4)	35,3 (5,94)	35,7 (5,7)	35,0 (5,8)	0,38
Mediana (mínimo, máximo)	36,4 (24,7; 52,3)	33,4 (22,9; 49,7)	34,8 (24,8; 52,0)	34,8 (22,9; 49,7)	
Obesidade, % (n)	77,5 (55)	71,8 (51)	76,8 (53)	71,0 (49)	1,00
CC (cm)	99,0 (12)	99,4 (10,6)	100,0 (10)	101,2 (9,9)	0,36
Mediana (mínimo; máximo)	98,0 (61; 122)	98,0 (61; 134)	100,0 (74; 133)	100,0 (74; 134)	
CP (cm)	38,0 (3)	37,5 (3,1)	37,0 (3)	36,6 (3,1)	0,68
Mediana (mínimo; máximo)	37,0 (28; 46)	37,0 (29; 48)	37,0 (31; 47)	37,0 (29; 48)	

Legenda: IMC = índice de massa corporal; IAC = índice de adiposidade central; CC = circunferência da cintura; CP = circunferência do pescoço.

*p-valor do teste t para amostras independentes para médias de variáveis numéricas e p-valor do teste exato para tabela de contingência para todas as outras variáveis (categóricas).

Fonte: dados da pesquisa (2019).

Para entender sobre a redução dos valores antropométricos, a Tabela 17 mostra que, no grupo experimental, os participantes tiveram reduções, ainda que pequenas, em todas as variáveis analisadas, exceto nos valores de CC, em que houve um aumento. Igualmente, aqueles que receberam placebo durante o acompanhamento também tiveram os níveis antropométricos reduzidos; no entanto, menores que os do grupo experimental.

Tabela 17 – Associação entre a média dos valores antropométricos no *baseline* e a diferença dos valores, em percentual, apresentados pelos participantes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, que completaram o acompanhamento de 90 dias, de acordo com o grupo de alocação. Parnaíba – PI, 2019. (n= 140)

Variável	Grupo Experimental (n= 71)			Grupo Controle (n= 69)		
	Valor inicial (média)	Diferença (final – inicial)	%	Valor inicial (média)	Diferença (final – inicial)	%
Peso, kg	69,0	- 0,8	↓ 1,15	69,3	+ 0,3	↑ 0,43
IMC, kg/m²	29,2	- 0,4	↓ 1,36	29,0	+ 0,2	↑ 0,68
IAC, %	36,3	- 1,0	↓ 2,75	35,7	- 0,7	↓ 1,96
CC, cm	99,0	+ 0,4	↑ 0,40	100,0	+ 1,2	↑ 1,20
CP, cm	38,0	- 0,5	↓ 1,31	37,0	- 0,4	↓ 1,08

Legenda: IMC = índice de massa corporal; IAC = índice de adiposidade central; CC = circunferência da cintura; CP = circunferência do pescoço.

Fonte: dados da pesquisa (2019).

9 DISCUSSÃO

Para melhor explanação dos resultados, a discussão obedeceu à mesma sequência de apresentação dos resultados.

9.1 Análise das variáveis socioeconômicas, clínicas e relacionadas ao estilo de vida

Das 140 pessoas que participaram da pesquisa, a maior parte era do sexo feminino (69,3%) e tinha média de idade superior a 60 anos. Além disso, houve maior predominância de pessoas autodeclaradas pardas, com Ensino Fundamental completo, aposentadas, casadas e que viviam com a família, com renda em torno de dois salários mínimos. A análise dos dados mostrou que a distribuição dessas características entre os grupos, em média, não diferia, e, portanto, estas eram comparáveis antes do início das intervenções. Ressalta-se que durante as análises dessas características foi possível observar homogeneidade entre os grupos.

Em relação à predominância do sexo feminino, destaca-se que resultados semelhantes foram encontrados em diferentes estudos ao redor do mundo, inclusive naqueles que também investigaram o efeito da canela em pacientes com diabetes (ALTSCHULER *et al.*, 2007; AKILEN *et al.*, 2010; TALAEI *et al.*, 2017; ZARE *et al.*, 2019). Isso pode ser explicado uma vez que, no Brasil, as mulheres têm maior longevidade e tendência à procura por serviços de saúde, o que resulta em uma maior probabilidade de serem diagnosticadas e tratadas para uma doença (PEREIRA *et al.*, 2012). Ou ainda, pode estar relacionado ao fato de as mulheres apresentarem mais multimorbidades que os homens e, portanto, tenham maiores cuidados com a saúde, como mostra a Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em 2013 (RZEWUSKA *et al.*, 2017).

No que diz respeito à média das idades, estudos realizados na Alemanha e nos Estados Unidos mostraram que os participantes se concentravam ao redor dos 60 anos (MANG *et al.*, 2006; BLEVINS *et al.*, 2007; CRAWFORD, 2009). Estudo de base populacional sobre a saúde do idoso no Brasil mostrou que essa população apresenta prevalência aproximadamente seis vezes maior de diabetes, quando comparados aos adultos de 18 a 59 anos (PASSOS *et al.*, 2005). Apesar dos autores não apresentarem motivos para a ocorrência disso, tal fato pode ser parcialmente explicado pelo aumento da atenção aos cuidados com a saúde na terceira idade, principalmente pelo percentual elevado de complicações ligadas às doenças crônicas, como o diabetes, nesse período (SHAMSHIRGARAN *et al.*, 2017).

As características de cor de pele, escolaridade, situação laboral e conjugal foram pouco exploradas por outras investigações de mesma natureza. Um estudo publicado por enfermeiras brasileiras, que investigaram características sociodemográficas de pessoas com diabetes, em São Paulo, mostrou que a maioria dos participantes eram casados, aposentados, tinham o Ensino Fundamental – embora incompleto, e recebiam até dois salários mínimos, assim como no trabalho em tela (OTERO; ZANETTI; TEIXEIRA, 2007). Outra pesquisa, também realizada no Brasil, com mais de 12 mil pessoas, apontou que pessoas analfabetas ou com baixa escolaridade demonstraram prevalência de diabetes duas vezes maior do que aqueles com mais de 8 anos de escolaridade, revelando proximidade com os dados encontrados nesse estudo (FLOR; CAMPOS, 2017).

O que também prejudica a comparação e discussão dos dados em relação à cor da pele/etnia dos investigados é a discrepância no que diz respeito aos achados internacionais. Ademais, devem ser consideradas as diferenças existentes entre os hábitos e estilo de vida dos brasileiros para com aqueles que vivem em países desenvolvidos. Moretto *et al.* (2016) mostraram que há uma forte ligação entre a cor da pele negra/preta e parda, e as piores condições de saúde, especialmente por configurações socioeconômicas desfavoráveis, que refletem no acúmulo de comportamentos e estilo de vida pouco saudáveis, em decorrência de menor acesso à informação, à educação de qualidade e aos serviços de saúde.

Ainda sobre a ocorrência da doença entre os participantes, 64,8% daqueles que estavam no GE e 71,0% dos que estavam no GC relataram ter familiares com diabetes. Pesquisas indicam que uma história familiar de diabetes é significativamente associada ao risco da enfermidade. Para além da condição genética, a literatura tem mostrado que a obesidade e fatores de estilo de vida, como o consumo de álcool e a dieta, podem ser associados a um histórico familiar de diabetes, e esses fatores, não genéticos, explicam uma parte substancial da associação entre o histórico familiar e o risco ou a ocorrência para o DM2 (MEIGS *et al.*, 2008; SAKURAI *et al.*, 2013; KOO *et al.*, 2015; CHOI *et al.*, 2019).

Nesse sentido, um estudo coreano revelou que qualquer histórico familiar de diabetes foi significativamente associado a níveis elevados de HbA1c entre pessoas com e sem a doença. Essas associações foram independentes de fatores socioeconômicos, comportamentos de saúde e indicadores clínicos. Portanto, a avaliação do histórico familiar é essencial para a prevenção e o manejo do diabetes, principalmente naqueles com mau controle da enfermidade (LEE *et al.*, 2018).

Outro fator que influencia na dinâmica da terapêutica e do gerenciamento dessa moléstia é o tempo de diagnóstico da doença. Nesta pesquisa, a maioria dos participantes tinha

de cinco a dez anos de diagnóstico do DM2, em ambos os grupos, seguidos daqueles com menos de cinco anos. Isso mostra que a gestão da doença é relativamente nova para essas pessoas, o que pode resultar em uma baixa adesão ao regime de tratamento. Próximo dos nossos resultados, na Inglaterra e no Irã, estudos similares mostraram que o tempo de diagnóstico para o DM2 esteve, em média, entre cinco e seis anos (AKILEN *et al.*, 2010; ZARE *et al.*, 2019).

Além das grandes reduções na doença microvascular e macrovascular proporcionadas pelo controle dos níveis glicêmicos, o tempo de diagnóstico está associado ao controle concomitante de outros fatores de risco, como peso, PA e lipídios (COWIE, 2019).

Quanto ao tratamento medicamentoso prescrito, 45,1% dos participantes do GE relataram usar a associação de Metformina e Glibenclamida; e 46,4% daqueles que estavam no GC, apenas Metformina. Apesar de agirem no aumento da secreção de insulina e na redução da produção hepática de glicose, as biguanidas e sulfonilureias parecem não ser suficientes para manter os valores glicêmicos da população investigada dentro das metas de controle recomendadas pela SBD (2019b). Contudo, a investigação dessa variável se deu para que se pudesse traçar, de uma melhor maneira, que regime de tratamento medicamentoso seria complementado – uma vez que o uso da canela, nesse estudo, não substituiu a terapêutica prescrita para cada paciente.

A frequência de acompanhamento dos investigados também foi consultada. Novamente, houve uma diferença quanto às respostas dos grupos. No GE, a maior parte dos pacientes (26,8%) disse ser acompanhada trimestralmente por profissionais médicos ou enfermeiros. Já 33,3% daqueles do GC, responderam que fazem acompanhamento de forma mensal. Um bom controle metabólico pode retardar ou prevenir a progressão de complicações associadas ao DM2. Para tanto, o acompanhamento mais frequente de pacientes com a doença por uma equipe multiprofissional treinada é de grande importância e evita complicações em longo prazo (ASSUNÇÃO *et al.*, 2017).

Por sua vez, quando acompanhados por enfermeiros, pesquisas ressaltam resultados positivos, em particular, na evolução dos parâmetros laboratoriais e relatos sobre mudança e melhora dos hábitos de vida dos pacientes com diabetes (SANTOS; TORRES, 2012; TESTON *et al.*, 2018). Cabe realçar que a participação em consultas ou seguimento ambulatorial é definida à medida que os pacientes contribuem para o autocuidado, por exemplo, fazendo perguntas, expressando preocupações e afirmando preferências (DU PON *et al.*, 2020). Episódios de hospitalização pré-intervenção também foram investigados. Do total, somente 2,9% dos participantes do GC disseram ter sido hospitalizados em decorrência de complicações

do diabetes. Embora baixo, o percentual demonstra um mau controle dos participantes, possivelmente pela inércia em relação ao tratamento.

Concernente a isso, indagou-se sobre o local de aquisição das medicações antidiabéticas, a periodicidade da realização dos exames de GVI, HbA1c e o lipidograma. A maioria dos participantes recebeu as medicações nas UBS em que eram acompanhados, e fizeram exames anualmente. Todavia, chama atenção o fato de quase metade dos pacientes do GE (47,9%) e 40,6% do GC afirmarem nunca ter verificado a HbA1c. Este exame, não ofertado pelo SUS no município em que a pesquisa foi conduzida, é um dos pilares para o acompanhamento da enfermidade, a identificação de pessoas com alto risco de desenvolver a enfermidade e como critério de diagnóstico, por ser padrão ouro quanto à precisão dos valores, uma vez que é resultado da glicação irreversível não enzimática da cadeia beta da hemoglobina (SBD, 2019b).

Na capital do estado do Piauí, estudo realizado com o intuito de caracterizar a prevalência de DM e avaliar o controle da doença através da HbA1c e GVI, em um serviço privado, também mostrou que 56,6% das 251 pessoas analisadas não realizaram o exame de HbA1c para acompanhar a doença (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Todas as três medidas supracitadas (GVI, HbA1c e o lipidograma) têm associações semelhantes com complicações provenientes do DM2, em curto, médio e longo prazo. Quando não avaliadas, os profissionais de saúde não dispõem de parâmetros para guiar o tratamento e a avaliar as intervenções (DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP, 2015).

Conjuntamente com as condutas descritas, a educação em diabetes faz parte do rol de ações que precisam estar na agenda de prioridades dos profissionais promotores de saúde, dentre os quais se destaca o enfermeiro. Quando se investigou sobre a educação em diabetes, 57,7% dos participantes do GE e 53,6% dos participantes do GC confirmaram já ter recebido algum tipo de educação sobre a doença.

Investigou-se também de que maneira a educação em diabetes foi passada aos pacientes. Quase a totalidade dos investigados (92,7% no GE e 84,5% no GC) destacou orientações dos profissionais de saúde durante as consultas de acompanhamento do DM2, seguidas por palestras sobre o tema. A participação de pessoas com DCNT, tais como o DM2, em programas educativos, reduz os níveis de HbA1c, melhora o controle metabólico e estimula mudanças no estilo de vida. Isso posto, a educação em diabetes é necessária para o sucesso de intervenções terapêuticas, uma vez que se configura como uma oportunidade para esclarecimento de questões sobre a doença, auxiliando na identificação de possíveis soluções

para barreiras ligadas à adesão ao tratamento, minimizando medos, angústias e conflitos provenientes desta moléstia (TESTON *et al.*, 2018)

Nesse processo, o enfermeiro deve estabelecer um papel mediador, tornando-se sensível às demandas dos pacientes, favorecendo as tomadas de decisões compartilhadas sobre o tratamento, a partir da troca de informações que integram as evidências científicas no cuidado individual, promovendo o autocuidado apoiado. Entretanto, os enfermeiros da atenção primária caracterizam seu treinamento para a educação em diabetes como insuficiente para atender à demanda. A prática ainda é baseada em um modelo biomédico de cura, e o processo educacional utiliza métodos de transmissão e possui poucas ferramentas para a sua instrumentalização (ZHAO *et al.*, 2017; COELHO *et al.*, 2018).

Correlacionado ao exposto, ao se buscar saber qual profissional o paciente considera e identifica como o responsável pelo tratamento e gerenciamento do DM2, apenas 15,5% e 11,6%, no GE e GC, respectivamente, responderam ser os enfermeiros. Outrossim, menos da metade dos investigados, em ambos os grupos, receberam orientações para tratamentos não farmacológicos como forma de auxílio no controle da doença. Quando receberam essas orientações, os participantes enfatizaram que os enfermeiros das UBS em que recebem atendimento foram os que menos ofertaram contribuições para a inserção de outras terapias.

À vista disso, é imperioso que os enfermeiros retomem seu papel de protagonistas nos serviços de atenção à saúde, já que são a linha de frente da assistência nos mais distintos cenários de saúde. Organizações internacionais têm discutido sobre a necessidade de ampliação do papel dos profissionais de enfermagem na prática clínica. Denominados enfermeiros de práticas avançadas, estes expertos precisam integrar pesquisa, educação, prática assistencial e gestão em seus cotidianos de trabalho, aumentando assim a possibilidade de interpor medidas que maximizem cuidados em saúde, com segurança (MIRANDA NETO *et al.*, 2018).

No repertório de atuação, decisões clínicas, avaliações, diagnóstico e prescrições em seus planos de cuidado merecem ser sublinhados. A partir daí, as PIC poderiam ser consideradas como parte de esquemas suplementares de tratamento.

Outras variáveis, clínicas e relacionadas ao estilo de vida, também foram analisadas, tais como: a prática de exercício físico entre os participantes, o consumo do álcool e tabaco, episódios de hipoglicemia e hiperglicemia, bem como os valores de PA.

Com respeito à prática de exercícios físicos, apenas 29,6% dos investigados que seguiam no GE declararam-se ativos, sendo 5,2% a menos que no GC. Quando sedentárias, as pessoas diminuem as chances de melhorar indicadores de saúde significativos para o progresso

do quadro clínico do DM2. Nos ensaios clínicos analisados, afins a este, não foram encontrados registros acerca da prática de exercícios físicos, apesar desta variável ter grande influência sobre os parâmetros antropométricos e biomarcadores. Os efeitos de uma única sessão de exercício aeróbico aumentam a ação da insulina e a tolerância à glicose por mais de 24 horas, influenciando na diminuição do CT e LDL, e no aumento do HDL (COLBERG *et al.*, 2010).

Entre os pesquisados, o consumo de álcool e tabaco foi baixo. No GE, o consumo de álcool esteve presente em 12,7% dos participantes; e o uso de tabaco, em 5,6%. Por sua vez, no GC, esses valores foram de 11,6% e 8,7%, na utilização de álcool e tabaco, respectivamente. O consumo dessas substâncias contribui, sobretudo, para a prevalência a nível populacional de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares, cânceres, condições de saúde mental, entre outros (PASTOR *et al.*, 2020).

Especificamente no diabetes, o uso de álcool tem um efeito mensurável e fortemente relacionado a uma maior incidência no desenvolvimento de complicações agudas e crônicas relacionadas à enfermidade (PASTOR *et al.*, 2020). Dados epidemiológicos de uma extensa análise sugerem que o consumo de álcool, além do fumo, pode aumentar também o quadro de resistência à insulina. Associado ao sedentarismo e excesso de peso, o consumo dessas substâncias tende a diminuir a eficácia dos tratamentos para o diabetes (POLSKY; AKTURK, 2017; MUKHARJEE; MAITI, 2020).

A exposição ao tabaco, por exemplo, inicia um comprometimento imunológico relacionado a radicais livres, danos ao DNA e inflamação, gerando prejuízos teciduais e efeitos deletérios à saúde do paciente com DM (MUKHARJEE; BANK; MAITI, 2020). Ademais, o hábito de fumar amplia o risco de mortalidade e de eventos cardiovasculares nessa população (QIN *et al.*, 2013).

A solução é a adoção de um estilo de vida saudável, visto que isso leva a uma redução substancial do risco de complicações ligadas ao diabetes, mitigando resultados adversos em longo prazo. Igualmente, é necessário que sejam empregados esforços que minimizem condições de risco, tais como o consumo de álcool e tabaco, ao invés do foco apenas em biomarcadores (ZHANG *et al.*, 2020a).

A desregulação da doença também está relacionada à ocorrência de episódios de hipoglicemia e hiperglicemia. Essas variáveis foram consultadas, e apenas 8,5% e 7,1% da amostra apresentaram episódios de hipoglicemia e hiperglicemia, respectivamente, durante a intervenção. Para a obtenção desses resultados, os participantes foram orientados a mensurar, diariamente, a glicemia capilar, e registrar os valores. É necessário ressaltar que, antes da

intervenção, 23,5% dos pesquisados relataram episódios de hiperglicemia, pelo menos uma vez, durante um intervalo de 30 dias.

Flutuações dos valores glicêmicos, que podem trazer como resultado hipo ou hiperglicemias, são chamadas de variabilidade glicêmica. Estudiosos têm relacionado esses episódios a uma ocorrência aumentada de problemas cardiovasculares graves e morte (PIEBER *et al.*, 2018; ZINMAN *et al.*, 2018). Minimizar variações como essas é um aspecto importante do manejo glicêmico. Para isso, os pacientes precisam ser avaliados individualmente, com uma seleção adequada dos medicamentos para diabetes e metas glicêmicas bem estabelecidas (UMPIERREZ; KOVATCHEV, 2019). Contudo, adjuvantes – como o produto de investigação desta tese –, têm potencial para contribuir auxiliando os esforços traçados na clínica.

Outra complicação relacionada à maioria dos pacientes com DM é a hipertensão. Ambos têm em comum vários mecanismos fisiopatológicos que justificam sua coexistência e aumento dos níveis pressóricos nessa população (PETRIE; GUZIK; TOUYZ, 2018).

Os resultados encontrados neste estudo mostram que 12,7% e 20,3% dos participantes do GE e GC, respectivamente, estavam com os valores pressóricos elevados antes do início da intervenção. Após o seguimento, os valores caíram para 7,0% no GE, e para 10,1% no GC. Em relação às médias de Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) isoladas por grupo, foi possível observar que aqueles do GC tiveram maior redução da PAS, após os 90 dias; e os do GE, uma melhor redução dos níveis de PAD, embora apresentando pouca diferença em relação ao GC. Em síntese, o número de pacientes com pressão elevada diminuiu. No entanto, não se pode atribuir esse desfecho ao uso da canela, uma vez que as análises não se mostraram significantes.

Ensaio clínico realizados com pacientes com DM2 mostraram minorações dos níveis pressóricos, quando utilizaram a canela (AKILEN *et al.*, 2010; VAFA *et al.*, 2012; SENGSUK *et al.*, 2016; RANASINGHE *et al.*, 2017). Metanálise conduzida para avaliar o efeito da administração de canela, em curto prazo, na regulação da PA em pacientes com pré-diabetes e DM2, mostrou que a ingestão de canela diminuiu significativamente a PAS e PAD em 5,39 mmHg e 2,6 mmHg, respectivamente (AKILEN *et al.*, 2013).

Uma revisão sistemática que investigou o efeito da suplementação com canela nos níveis pressóricos de pessoas com DM2 encontrou que esse fitoterápico causou diminuição significativa dos valores de PAS e PAD (JAMALI *et al.*, 2020). Maiores reduções de PAS foram detectadas em ensaios clínicos que fizeram uso de ≤ 2 g de canela, com duração ≥ 12 semanas, e participantes com idade < 50 anos (MOUSAVI *et al.*, 2019). Porém, a literatura não é coincidente. Anderson *et al.* (2016) e Azimi *et al.* (2016), em estudos realizados na China e no

Irã, mostraram que quando receberam canela, os participantes tiveram elevações nos valores de pressão.

Assim, acredita-se que sejam necessários outros estudos, de maior duração, e que tenham o propósito de analisar prioritariamente a eficácia da canela no tratamento da pressão arterial, em pessoas com e sem hipertensão. Para além disso, é necessário que investigações sejam traçadas para melhor esclarecer dados socioeconômicos supramencionados.

9.2 Análise dos desfechos primários

Os desfechos primários deste estudo estiveram concentrados nos resultados dos níveis glicêmicos (GVJ e HbA1c) de pacientes com DM2, após três meses de intervenção com a canela, em comparação ao placebo.

No GE, os valores médios de GVJ diminuíram 10 mg/dL, após a intervenção com 3 g de canela. Sabendo do difícil alcance na estabilização dos níveis glicêmicos, isso nos mostra a importância desse produto como potencial adjuvante no tratamento do diabetes. Por sua vez, no GC, os níveis médios da GVJ aumentaram 21 mg/dL. Em valores percentuais, isso corresponde a uma redução de 5,3% no GE, e a um aumento de 12,9% no GC. A análise comparativa (antes e depois da intervenção) dos valores de GVJ elevada entre os participantes também foi realizada. No GE, 64,8% tinham a GVJ elevada no início do estudo ($p=0,73$). Após o seguimento, houve uma queda de 1,4%. No GC, 60,9% tinham os valores de GVJ elevados no início do estudo, e após o seguimento, houve um acréscimo de 2,9%.

De modo semelhante ao nosso estudo, a ingestão diária de 3 g de canela, durante oito semanas, foi avaliada por Vafa *et al.* (2012). Como resultados, os níveis médios de GVJ diminuíram 12,87 mg/dL. Em doses menores, um estudo americano revelou uma redução de 12,3 mg/dL na GVJ dos investigados (OTTO, 2010).

Anderson *et al.* (2016) utilizaram 0,5 g de canela por dia, durante 60 dias, e obtiveram como resultados uma diminuição de 11,89 mg/dL na média da GVJ dos participantes diabéticos. Um pesquisador americano que investigou o efeito de 10 g de canela na redução dos níveis glicêmicos em pacientes com DM2, obteve um decréscimo de apenas 2 mg/dL na GVJ, após 60 dias de acompanhamento, quando comparados com um grupo controle (ROSADO, 2010).

Na Tailândia, um estudo conduzido com 99 pacientes diagnosticados com DM2 mostrou que após o uso diário de 1,5 g de canela, por dois meses, a redução dos valores de GVJ ultrapassou 26 mg/dL, quando comparada com um placebo (SENGSUK *et al.*, 2016). Também

na Tailândia, pesquisadores realizaram seguimento de 106 participantes, por dois meses, para traçar quais resultados a utilização de 1,5 g de canela traria aos níveis de GVJ dos pacientes com diabetes. Como desfecho, houve uma diminuição de 21,8 mg/dL do valor médio dessa variável, em comparação ao grupo controle (TANGVARASITTICHAJ *et al.*, 2015).

Outro estudo, utilizando 1 g de canela por dia, mostrou que os valores médios de GVJ diminuíram de 180 mg/dL, no início do estudo, para 155 mg/dL, após 90 dias (MIRFEIZI *et al.*, 2016). Em pesquisa com 25 pacientes em Bagdá, capital do Iraque, Sahib (2016) testou 1 g de canela por dia, por três meses, em pacientes com DM2. Após o período traçado, os participantes apresentaram uma redução de 17,2% na média de GVJ. Ainda neste sentido, uma revisão com um total de 311 pacientes provenientes de cinco estudos com pacientes diabéticos e três com não-diabéticos, mostrou que reduções da GVJ chegaram até a 29% em pessoas com diabetes, e a 8,4% em não-diabéticos (KIRKHAM *et al.*, 2009).

Uma metanálise, com 18 estudos realizados de 2003 a 2018, mostrou que a canela conseguiu reduzir, em média, 19 mg/dL dos valores de GVJ (NAMAZI *et al.*, 2019). Os níveis de GVJ diminuíram em estudos que utilizaram doses de canela e tempo menores do que os utilizados neste estudo. A diminuição variou de 8,28 mg/dL a 53 mg/dL, entre pessoas com diabetes (VANSCHOONBEEK *et al.*, 2006; AKILEN *et al.*, 2010; KHAN *et al.*, 2010; HAGHIGHIAN *et al.*, 2011; LU *et al.*, 2012; ZARE *et al.*, 2019). Quando utilizadas as mesmas doses de canela (3 g, como neste estudo em tela), a redução chegou a 42,84 mg/dL (KHAN *et al.*, 2003; MANG *et al.*, 2006; PHAM; KOURLAS; PHAM, 2007; AZIMI *et al.*, 2015; TALAEI *et al.*, 2017).

A canela, independentemente do seu tipo, reduz significativamente a GVJ elevada quando comparada ao placebo, segundo uma metanálise que considerou 16 ensaios clínicos aleatorizados (DEYNO *et al.*, 2019). A suplementação com esse fitoterápico reduz os níveis séricos de glicose, auxilia a perda de peso, provoca aumento dos níveis de insulina e uma redução da resistência à insulina, através de diferentes mecanismos e efeitos antidiabéticos (NAMAZI *et al.*, 2019).

Não obstante, nem todas as investigações são consonantes, e diferentes ensaios mostraram que a canela não pode ser recomendada para auxiliar no tratamento do DM2 ou reduzir níveis de GVJ, tendo em vista os resultados não estatisticamente significantes apresentados (BLEVINS *et al.*, 2007; MARKEY *et al.*, 2011; LEACH; KUMAR, 2012).

Ressalta-se, entretanto, que poucos foram os estudos que não destacaram positivamente o papel da canela na redução dos níveis glicêmicos. Portanto, por intermédio dos

achados deste estudo e do levantamento das evidências em tela, acreditamos na suplementação da canela para a redução dos níveis de GVJ.

Particularizando para a análise da HbA1c, os dados apresentados revelam que aqueles que receberam a suplementação com canela tiveram uma diminuição de 0,2%; e os que receberam placebo, um aumento de 0,4%. A HbA1c é o melhor parâmetro de acompanhamento do diabetes e preditor de complicações crônicas (SBD, 2019b).

Mostrando semelhança aos resultados aqui obtidos, um estudo realizado no Irã, que buscou avaliar o efeito hipoglicêmico da canela em pessoas com DM2, demonstrou que a HbA1c, após três meses de suplementação, reduziu 0,27% (ZARE *et al.*, 2019). Ainda no Irã, outro estudo demonstrou que ao ingerirem cápsulas com 3 g de canela, por oito semanas, os participantes tiveram uma média de redução de 0,2% na HbA1c (AZIMI *et al.*, 2015). Na Alemanha, estudiosos também utilizaram a HbA1c como métrica na mensuração dos valores glicêmicos quando a canela foi testada. Com isso, após quatro meses do uso de 3 g de canela, a HbA1c diminuiu 0,3% (MANG *et al.*, 2006).

A canela também reduziu 0,83% da HbA1c em um estudo realizado com 109 pessoas nos Estados Unidos, na dose de 1 g/dia, sendo esse resultado mais que o dobro da redução apresentada pelo grupo placebo (CRAWFORD, 2009). Em doses diárias de 120 mg e 360 mg, chineses mostraram que a HbA1c reduziu 0,67% e 0,92%, após três meses (LU *et al.*, 2012). Já Sengsuk *et al.* (2016) e Mirfeizi *et al.* (2016), obtiveram atenuação de 0,4% dos valores de HbA1c, após o uso da canela. Em revisão sistemática com metanálise, que incluiu 14 estudos clínicos, a média de redução da HbA1c foi de 0,24%, em doses diárias variadas de 120 mg a 6 g (NAMAZI *et al.*, 2019).

Quando testada em ratos, a canela trouxe implicações que sugeriram que o tratamento por via oral com esse insumo poderia melhorar a regulação de insulina (QIN *et al.*, 2003). Revisão feita a partir de ensaios clínicos que utilizaram o produto no auxílio do tratamento para diabetes, mostrou que o mesmo pode ter um efeito modesto na GVJ e HbA1c; todavia, limitações como o padrão de dieta, limites geográficos ou padrões de vida podem influenciar sua eficácia (PHAM; KOURLAS; PHAM, 2007).

Pesquisadores ingleses apontaram que a administração de 2 g de canela por dia, durante 12 semanas, com as medicações prescritas para diabetes, pode reduzir significativamente os valores glicêmicos (AKILEN *et al.*, 2010). Revisão sistemática com metanálise, ao avaliar seis ensaios clínicos que objetivaram mensurar a eficácia da canela na redução dos níveis glicêmicos, mostrou redução da HbA1c e GVJ (AKILEN *et al.*, 2012). Outra

análise, realizada por Allen *et al.* (2013), envolvendo dez ensaios clínicos, encontrou conclusões positivas acerca da canela nas médias de HbA1c.

Outras investigações revelaram que a canela pode agir no esvaziamento gástrico, tendo ação sobre os mecanismos de apetite, saciedade e adiposidade, além de exercer influência direta sobre o sistema cardiovascular. Igualmente, os pesquisadores apontam que o fitoterápico em análise tem a capacidade de aumentar as concentrações de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), hormônio intestinal que aumenta a secreção de insulina de forma glicose-dependente (HLEBOWICZ *et al.*, 2009; USSHER; DRUCKER, 2012).

Qin, Panickar e Anderson (2010) operaram uma revisão que analisou o papel da canela na redução da resistência à insulina, além da prevenção de síndrome metabólica e DM2. Após análise dos trabalhos selecionados, os autores salientaram que a canela e seus componentes possuem efeitos benéficos essenciais em todas as variáveis que compõem a síndrome metabólica, incluindo sensibilidade insulínica, GVJ, lipídios, peso corporal e PA.

Inúmeros são os trabalhos que encontraram efeitos positivos da canela nos biomarcadores glicêmicos dos pacientes com DM2, dentre eles a HbA1c. Outros, todavia, não observaram benefícios do produto nessa variável (VANSCHOONBEEK *et al.*, 2006; ALTSCHULER *et al.*, 2007; BLEVINS *et al.*, 2007; PHAM; KOURLAS; PHAM, 2007; HASANZADE *et al.*, 2013; TALAEI *et al.*, 2017). Fatores como o desenho do estudo, a dose, não adesão ou a falta de continuidade dos medicamentos prescritos para diabetes, podem ter influenciado os resultados encontrados por essas pesquisas, assim como por nossa pesquisa. Uma metanálise que avaliou a eficácia da canela nos níveis de HbA1c indicou que não houve redução significativa e clinicamente considerável deste marcador biológico ao se utilizar a canela, quando comparada com o placebo (NAMAZI *et al.*, 2019).

Ressalta-se que, apesar de pequena, a redução dos níveis de HbA1c por aqueles que utilizaram a canela é significativa para desenhar um novo panorama na prática clínica dos profissionais de saúde que acompanham os pacientes com DM2. De modo geral, os participantes deste estudo, quando utilizaram a canela da forma recomendada, ingerindo diariamente as 3 g do produto, durante os 90 dias, tiveram reduções nos níveis glicêmicos investigados. Mas, tendo em vista a multiplicidade de elementos e condições ligadas ao tratamento do diabetes, isso pode ter interferido na identificação de outros valores. Sendo assim, fatores como a falta de educação sobre a enfermidade e sobre o tipo de tratamento, baixas condições socioeconômicas, falta de estímulo e acompanhamento com profissionais de saúde ou pouco gerenciamento dos aspectos ligados ao diabetes, têm grande potencial de influenciar a possibilidade de eficiência de quaisquer intervenções arquitetadas.

Adicionalmente ao exposto, é preciso reafirmar que ainda há um grande desconhecimento sobre as diretrizes, os tipos de terapias e a possibilidade de uso das PIC por profissionais que trabalham no SUS (THIAGO; TESSER, 2011; TESSER, 2012). Para alguns autores, traçar relações terapêuticas e estabelecer práticas de saúde não deve ser apenas sinônimo de complementaridade, mas, também, de integralidade, o que se compreende em enxergar o paciente, abarcando mente, espírito e corpo para se chegar ao correto diagnóstico e ao melhor tratamento. Nesse sentido, aprofundamentos sobre o tema, inclusão na rotina, planejamento de cuidados e valorização dessas práticas precisam ser ações disseminadas (TESSER; LUZ, 2008; OTANI; BARROS, 2011).

Ademais, utilizar medicinas alternativas conduz a uma nova racionalidade de tratamento, centrada no cuidado ao paciente e na promoção da saúde, pois incentiva a autonomia, facilita a melhor relação profissional-paciente e estimula mecanismos de autogestão, principalmente de pacientes crônicos, que deverão gerenciar as próprias condições de saúde por um longo tempo (GONTIJO; NUNES, 2017).

Nessa direção, para inserir as PIC nos diferentes cenários de saúde, prevenindo, tratando ou retardando o desenvolvimento de complicações do diabetes, são necessários esforços intensos para alcançar o controle glicêmico ideal. As evidências sugerem que a educação é um caminho para melhorar o cenário de uma enfermidade mal controlada, em curto e longo prazo, e os enfermeiros são peças fundamentais para o sucesso dessa mudança. Estudos relatam que os enfermeiros, em comparação aos outros profissionais de saúde, têm maior probabilidade de promover comportamentos preventivos de busca de cuidados de saúde (AZAMI *et al.*, 2018).

Assim, faz-se imperioso não só tentar inserir adjuvantes no esquema de tratamento do diabetes, mas também levar em consideração a importância de profissionais que elevem o grau de efetividade das ações ofertadas, como fazem os enfermeiros, nos diferentes níveis de atenção à saúde.

9.3 Análise dos desfechos secundários

Os desfechos secundários foram os níveis de insulina, HOMA-IR, CT, LDL, HDL, TG e medidas antropométricas, a saber: peso, CC, CP, IMC e IAC. Os resultados dos desfechos secundários são considerados como preliminares, de natureza exploratória, e resultados estatisticamente significantes serão considerados como indicadores de variáveis que possam ou devam ser estudadas mais a fundo em estudos futuros.

No que se refere às variáveis ligadas ao perfil glicêmico dos pacientes, tanto o índice HOMA-IR quanto os níveis séricos de insulina tiveram decréscimo entre os participantes do GE, sendo -0,47 e -0,21, respectivamente. No GC, o índice HOMA-IR aumentou de 2,61 para 2,9, e os níveis de insulina diminuíram de 6,94 para 6,59.

Como se sabe, o aumento ou a queda da glicemia sanguínea é acompanhada por uma elevação ou suspensão da secreção de insulina no corpo. A sincronia entre esses valores determina os níveis de glicemia considerados “normais”. Para manter um controle glicêmico adequado, maiores quantidades de insulina são necessárias, especialmente nos pacientes com DM2, pela natural resistência à ação desse hormônio. Quando há resistência à insulina, um dos modelos matemáticos mais utilizados para determinar a proporcionalidade entre insulina e glicemia é o índice HOMA-IR. A insulina, por sua vez, regula a produção hepática de glicose e a captação de glicose para prevenir hiper ou hipoglicemia. Níveis elevados de glicose ou insulina sugerem resistência à insulina (DEFRONZO, 1992; SBD, 2019b; ZHANG *et al.*, 2020b).

Portanto, investigar os níveis de insulina e apontar o estado da resistência insulínica em pessoas com DM2 serve para prever complicações geradas pela doença. Todavia, é preciso deixar claro que, quando em condições clínicas, como obesidade central – forte sinal de presença da resistência insulínica –, os resultados do HOMA-IR tornam-se questionáveis (SBD, 2019b).

Nesse sentido, estudiosos mostraram que, após o uso da canela, os níveis de insulina e de HOMA-IR diminuíram de uma melhor forma entre os que receberam a canela, em comparação àqueles que estavam no grupo placebo (ZARE *et al.*, 2019). Na mesma direção, Vanschoonbeek *et al.* (2006) também encontraram um decréscimo de 0,39 nos valores de HOMA-IR, após uso de 1,5 g de canela, durante 45 dias. Quanto à variação da insulina, em um outro estudo, os valores sofreram atenuação de 0,61 uUI/mL, após uso de 3 g de canela, por oito semanas, quando comparados com um placebo (VAFA *et al.*, 2012).

Uma revisão que buscou avaliar o comportamento de faixas metabólicas após o uso da canela, mostrou que a canela tem o potencial de promover um melhor controle da glicemia e lipídios, mas também de reduzir a resistência insulínica nos pacientes com diabetes (RANASINGHE *et al.*, 2012). Outras investigações também evidenciaram que a canela possui propriedades que minimizam a resistência insulínica e aumentam o efeito da insulina no metabolismo (RAO; GAN, 2014; AZIMI *et al.*, 2015; TANGVARASITTICHAJ *et al.*, 2015; ANDERSON *et al.*, 2016).

Mesmo em doses menores do que as utilizadas no presente estudo, observou-se que pacientes com DM2 que utilizaram a canela apresentaram diminuição de 5,91 uUI/mL e 3,24 nas médias de insulina e HOMA-IR, após 90 dias de tratamento, quando comparadas com um placebo (MIRFEIZI *et al.*, 2016).

Por outro lado, estudo realizado com 39 diabéticos, no Irã, investigou o efeito potencial da canela sobre os níveis de HOMA-IR, mas não demonstrou redução (TALAEI *et al.*, 2017). Do mesmo modo, um ensaio clínico conduzido na Suécia também não identificou melhora na resistência à insulina dos participantes, mesmo após o uso de 12 g de canela por dia (WICKENBERG *et al.*, 2014). Tais divergências foram observadas ao longo da avaliação das pesquisas que envolveram a PIC em evidência, apesar de os resultados que indicam diminuição da resistência insulínica ocorrerem em maior número.

Outro desafio no controle da doença é a estabilização dos lipídios. Quando em excesso, os lipídios são responsáveis pelo desencadeamento de complicações cardiovasculares importantes nessa população, tais como doença cardiovascular aterosclerótica. Para prevenir isso, faz-se necessária a busca pelo controle metabólico – apontado como a pedra angular do manejo do diabetes (SBD, 2019b).

Um conjunto de evidências apoia a relação entre o metabolismo do colesterol na fisiopatologia do DM2, possivelmente por meio de um efeito prejudicial na função das células beta pancreáticas e/ou na sobrevivência das mesmas. Pensando nisso, é imperioso o desenvolvimento e a implementação de novas terapias que previnam ou minimizem alterações ligadas ao incremento de lipídios que exerçam influência negativa no diabetes (BESSELING; HUTTEN, 2016). Alguns estudos têm identificado que a canela apresenta potencial de diminuir os níveis de colesterol em pessoas com DM2 (ALLEN *et al.*, 2013). Dessa forma, a fim de se conhecer mais sobre a influência da canela sobre os lipídios, os níveis de CT, HDL, LDL e TG foram avaliados.

No início do estudo, os valores de CT no GE eram de 203 mg/dL, e os do GC estavam em 212 mg/dL. Após o seguimento, os níveis desse colesterol caíram 6,4 mg/dL no GE e aumentaram 1,9 mg/dL no GC, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. O CT esteve elevado em 60,3% dos participantes do GE, antes da intervenção. Após 90 dias, houve uma queda de 4,3%. Por sua vez, o número de pessoas com o CT elevado no GC foi 1,5% menor em relação àqueles que receberam a canela.

O efeito positivo da canela sobre os valores de CT também foi descrito em estudos nos Estados Unidos, no Sri Lanka, no Irã, na China, na Alemanha, na Holanda e no Paquistão (KHAN *et al.*, 2003; MANG *et al.*, 2006; VANSCHOONBEEK *et al.*, 2006; ROSADO, 2010;

KHAN *et al.*, 2010; ANDERSON *et al.*, 2016; MIRFEIZI *et al.*, 2016; RANASINGHE *et al.*, 2017). Revisões sistemáticas e metanálises também têm indicado que a canela reduz os níveis desse colesterol em pacientes com DM2 (BAKER *et al.*, 2008; QIN; PANICKAR; ANDERSON, 2010; ALLEN *et al.*, 2013; MAIEREAN *et al.*, 2017).

Similar ao estudo em tela, mas em doses de 1 g/dia de canela, pesquisadores iranianos encontraram redução de 16,2 mg/dL no GE e 2,8 mg/dL no GC, para os valores de CT (ZARE *et al.*, 2019). No mesmo país, e também com doses de 1 g/dia de canela, Mirfeizi *et al.* (2016) encontraram uma diminuição de apenas 3,0 mg/dL nos valores de CT, em comparação com um placebo.

No que diz respeito ao HDL, o mesmo está intimamente relacionado às ações antiaterogênicas, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e antitrombóticos. Também exerce efeitos antiobesidade e sensibilizadores à insulina. Quando em níveis abaixo do recomendado, o HDL está envolvido com o agravamento das dislipidemias, sendo um fator de risco direto para as pessoas com disfunções metabólicas, uma vez que é o preditor mais potente da doença coronariana, e aumenta a progressão de outras complicações ligadas ao DM2 (LINK; ROHAGTI; LEMOS, 2008; VON ECKARDSTEIN; SIBLER, 2011; KOSTAPANOS; ELISAF, 2014).

Os pacientes que estavam no GE tiveram um maior aumento dos níveis médios desse lipídio em comparação com aqueles que estavam no GC ($p= 0,37$). Aqueles que receberam a canela tiveram seus níveis melhorados em 14,8%. Em doses de 2 g de canela, pesquisadores observaram que o produto aumentou os valores de HDL em 1,16 mg/dL, em pessoas com DM2 (AKILEN *et al.*, 2010). Os resultados foram semelhantes a outro estudo, realizado na China, e divulgado dois anos mais tarde (LU *et al.*, 2012).

Haghighian e colaboradores (2011), ao avaliarem pacientes que usaram doses de 1,5 g/dia de canela, também encontraram uma melhora nos níveis de HDL, embora pequena (apenas 0,9 mg/dL). Ainda na Ásia, estudo que utilizou 1,5 g de canela por 60 dias, em doses diárias, com pacientes diagnosticados com DM2, mostrou aumento de 10,83 mg/dL dessa lipoproteína (SENGSUK *et al.*, 2016). Na pesquisa aqui apresentada, o aumento foi de 7,7 mg/dL no GE, após o seguimento, quando comparado com um placebo.

A atenuação dos valores de LDL também foi melhor presenciada nos pacientes que receberam cápsulas de canela, neste presente estudo. No GE, esse biomarcador mostrou diminuição de 9,7 mg/dL; enquanto no GC, os valores decresceram apenas 2,6 mg/dL. Foi possível notar, ainda, que após a intervenção, houve um declínio de 18,3% dos pacientes que estavam no GE com o LDL elevado. No GC, esse valor não chegou a 5,0%.

No primeiro trabalho publicado sobre a eficácia da canela nos níveis glicêmicos e lipídicos de pacientes com DM2, os autores testaram doses de 1, 3 e 6 g/dia, por 40 dias. Especificamente sobre o LDL, os pesquisadores identificaram que a melhor dose-resposta ocorreu naqueles que receberam 3 g do fitoterápico analisado, uma vez que obtiveram a maior redução desse colesterol, sendo -30,93 mg/dL (KHAN *et al.*, 2003).

Mais parecido com os achados do estudo em tela, na Holanda, quando investigados os efeitos da suplementação de canela em 25 mulheres em estágio de pós-menopausa e que tinham DM2, os resultados mostraram que o LDL havia reduzido 8,1 mg/dL, após seis semanas, naquelas que tomavam 1,5 g/dia do produto (VANSCHOONBEEK *et al.*, 2006). As médias de redução desse colesterol variaram de -1,37 mg/dL até -21,1 mg/dL, conforme os estudos analisados (BLEVINS *et al.*, 2007; BAKER *et al.*, 2008; ROSADO, 2010; KHAN *et al.*, 2010; HAGHIGHIAN *et al.*, 2011; LU *et al.*, 2012; AZIMI *et al.*, 2015; MIRFEIZI *et al.*, 2016; ANDERSON *et al.*, 2016).

Em um estudo mais recente, que acompanhou 138 pessoas com DM2, durante três meses, e estudou a ingestão de cápsulas contendo 1 g de canela, para serem ingeridas diariamente, encontrou que o LDL teve uma diminuição de 5,7 mg/dL no GE, quando comparado ao GC (ZARE *et al.*, 2019).

Nota-se que os resultados mistos dos estudos podem comprometer a precisão das análises e discussão assertiva quanto à indicação da canela. Apesar disso, por meio das evidências já encontradas, é possível dizer que a canela ainda tem um potencial para servir como coadjuvante no controle metabólico, apesar de nem todos os estudos mostrarem o efeito na direção desejada.

Os pacientes com diabetes também apresentaram redução estatisticamente significativa dos TG, após a ingestão da canela. No GE, os valores caíram 6,7%, saindo de 199,0 mg/dL para 185,5 mg/dL (-13,5mg/dL). Em contraste, os participantes do GC registraram um aumento de 18,7 mg/dL nos TG.

Exceto as pesquisas divulgadas por Blevins *et al.* (2007), Anderson *et al.* (2016) e Ranasinghe *et al.* (2017), todas as outras que utilizaram a canela para avaliar se o produto reduz os níveis de TG evidenciaram resultados positivos (KHAN *et al.*, 2003; MANG *et al.*, 2006; VANSCHOONBEEK *et al.*, 2006; BAKER *et al.*, 2008; AKILEN *et al.*, 2010; ROSADO, 2010; KHAN *et al.*, 2010; HAGHIGHIAN *et al.*, 2011; LU *et al.*, 2012; VAFA *et al.*, 2012; AZIMI *et al.*, 2015; MIRFEIZI *et al.*, 2016; SENGSUK *et al.*, 2016; ZARE *et al.*, 2019).

Quando os níveis de TG estão aumentados, pode haver, com facilidade, o estabelecimento da hipertrigliceridemia. Isso, junto a níveis elevados de LDL e baixos valores

de HDL, gera um quadro de dislipidemia nos pacientes com DM2, facilitando a ocorrência de doenças cardiovasculares. Além disso, esse cenário contribui diretamente para a patogênese do DM2, resultando em estados mais intensos de resistência insulínica (VON ECKARDSTEIN; SIBLER, 2011; FALUDI *et al.*, 2017).

Nesse estudo, boa parte dos investigados possuía um estilo de vida sedentário, fazia alta ingestão de calorias e tinha como comorbidades a hipertensão e a dislipidemia. Essa, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, é a situação ideal para a instalação de um quadro de doença aterosclerótica e desenvolvimento de outras moléstias cardiovasculares (FALUDI *et al.*, 2017).

Pelo menos 1/3 dos participantes dessa investigação referiram utilizar estatinas para o controle dos níveis lipídicos. Ressalta-se que, ao longo do tempo, quando os níveis de colesterol permanecem inaceitavelmente elevados, há uma tendência para a inércia clínica no tratamento conjunto àquele já ofertado para o diabetes, aumentando o risco de intolerância às estatinas. Observando-se os resultados que a canela vem mostrando, o uso desse fitoterápico pode facilitar a redução de agravamentos ligados ao DM2, ajudando, principalmente, a diminuir os níveis de colesterol sanguíneo e controlando a necessidade de aumento de doses de estatinas ou outros fármacos (FALUDI *et al.*, 2017; MAIEREAN *et al.*, 2017).

Nessa população, foi indispensável avaliar as medidas antropométricas. A relação entre adiposidade e DM2 já é bem estabelecida pela literatura, e desdobramentos ligados ao acúmulo de gordura no organismo, tal como a obesidade (central ou periférica), são fatores de risco importantes no paciente com DM2, posto que resultam em um estado inflamatório e condições para a instalação de doenças cardíacas e a resistência insulínica (MORETTO *et al.*, 2016; SBD, 2019b). Foram analisados e serão discutidos aqui os resultados do peso, IMC, IAC, CC e CP, embora não tenhamos interferido nos hábitos dietéticos ou estimulado a realização de exercícios físicos nos participantes.

A respeito do peso dos participantes, observou-se que, no GE, essa medida reduziu 0,8 kg após o seguimento. No GC, houve um aumento de 0,3 kg. Do mesmo modo, os níveis de IMC reduziram de 29,2 kg/m² para 28,8 kg/m², no GE, e aumentaram de 29,0 kg/m² para 29,2 kg/m², no GC. Assim, o percentual de pessoas com sobrepeso/obesidade, no GE, caiu 4,2%; e aumentou 2,9%, no GC, embora esses resultados não tenham sido estatisticamente significantes.

Outra medida que marca a adiposidade corporal dos participantes é a IAC. Aqueles que tomaram as cápsulas de canela tiveram atenuação desse índice em 2,75%, e a prevalência

de pessoas classificadas como obesas reduziu 5,7%. Já aqueles que não tomaram a canela, apresentaram uma redução de 5,8%.

Próximo a esses achados, um estudo que usou 3 g de canela, por oito semanas, em 37 pacientes com DM2, obteve decréscimos de peso de 0,89 kg, e diminuição de 0,36 kg/m² dos níveis de IMC. Quando investigaram o IAC, os pesquisadores registraram uma queda de 0,44% dos valores (VAFA *et al.*, 2012).

O peso também não mostrou grandes reduções após a ingestão de canela por pacientes iranianos. Após ser acompanhados por oito semanas e terem tomado 3 g/dia de canela, os participantes só apresentaram redução de 300 g no peso; e 0,1 kg/m² na média do IMC (AZIMI *et al.*, 2015). Outro estudo, também executado no Irã, mostrou diminuição de 0,6 kg/m² no IMC dos participantes com DM2 (MIRFEIZI *et al.*, 2016). No mesmo país, cientistas observaram que a canela auxilia na diminuição do índice de sobrepeso/obesidade entre os pacientes com diabetes, quando comparados àqueles que receberam placebo (ZARE *et al.*, 2019).

Uma revisão sistemática e metanálise, conduzida para sumarizar os efeitos da canela sobre o peso e IMC em adultos (com e sem diabetes), incluiu 12 ensaios clínicos e mostrou que a suplementação com a canela afeta significativamente os níveis de obesidade, reduzindo 1,02 kg dos investigados e 0,51 kg/m² do IMC, podendo ser recomendada como adjuvante no manejo da obesidade (MOUSAVI *et al.*, 2020). Outra revisão, dessa vez com 21 ensaios clínicos aleatorizados, revelou que a canela foi capaz de diminuir quase 1 kg no peso e 0,4 kg/m² de IMC dos pacientes avaliados (YAZDANPANAHA *et al.*, 2020).

Apesar disso, a literatura não mostra apenas valores concordantes. Crawford (2009), ao estudar se a canela diminui valores glicêmicos em cidadãos americanos, mostrou que o IMC aumentou após 90 dias de seguimento. Consoante à pesquisa supramencionada, Mang *et al.* (2006) mostraram que os valores de IMC subiram de 29,6 kg/m² para 30,1 kg/m², mesmo com a intervenção com 3 g/dia de canela, por quatro meses. Uma metanálise de estudos que utilizaram a canela em pessoas com DM2 mostrou que a suplementação não reduziu o peso e nem o IMC dos participantes, quando comparados com os resultados obtidos nos usuários do placebo (NAMAZI *et al.*, 2019).

Em muitos dos trabalhos avaliados para uma melhor discussão dos dados, os valores de peso corporal não fizeram parte dos desfechos usados pelos pesquisadores. Isso chama atenção para a necessidade da elucidação contínua acerca das métricas de peso desses pacientes, pois o sucesso da terapia para o diabetes também depende de um bom controle dos níveis de gordura corporal (ABESO, 2016; SBD, 2019b).

Por esse ângulo, entende-se que, mensurar os valores de CC e CP aumenta a precisão de conhecimento quanto à progressão do tratamento para diabetes ou fornece recursos para antever o insucesso das terapêuticas, sejam elas estritamente farmacológicas ou acompanhadas de educação sobre diabetes.

Ao se avaliar a CC, percebeu-se que tanto os sujeitos do GE quanto do GC tiveram aumento na média dessa variável, os indivíduos no GC apresentaram elevação três vezes maior que os do GE. Os valores de CC caíram 0,35 cm e 1 cm, embora sem significância estatística, em estudos no Irã e no Sri Lanka, respectivamente (AZIMI *et al.*, 2015; RANASINGHE *et al.*, 2017). No entanto, em investigação prévia, o extrato aquoso da canela não foi capaz de diminuir os valores de CC, fazendo com que houvesse um aumento de 1,8 cm dessa medida (MANG *et al.*, 2006).

Resultados de revisões sistemáticas e metanálise mostraram que a canela diminuiu os valores de CC nos pacientes mensurados, podendo ser indicada para diminuir o percentual de gordura central, viabilizando um melhor controle dos níveis glicêmicos, lipídicos e de peso em pessoas com diabetes (JAMALI *et al.*, 2020; YAZDANPANAHI *et al.*, 2020).

Por último, a medida da circunferência do pescoço também foi investigada. A circunferência diminuiu mais no GE (-0,5 cm / ↓1,31%) do que nos participantes do GC (-0,4 cm / ↓1,08%), mas a diferença não foi estatisticamente significante. Não foram encontrados estudos que avaliaram a CP em pessoas com DM2, quando da testagem de canela. Porém, salienta-se que a CP está diretamente correlacionada à GVI, aos níveis séricos de insulina, ao HOMA-IR e à HbA1c (SANEI *et al.*, 2019). Como ferramenta simples e de fácil acesso, pode ser usada na triagem clínica de obesidade, parâmetros glicêmicos e na predição do DM2 – indicando risco para complicações associadas à enfermidade.

Diante do exposto, encontramos, neste estudo, que a canela é um potencial adjuvante para o tratamento do DM2, uma vez que reduz os níveis lipídicos e antropométricos, em comparação com um placebo. Também, reforça-se que, apesar dessas variáveis serem pouco investigadas na prática clínica, elas correspondem como os principais desencadeadores de complicações ligadas ao diabetes.

Tanto o diabetes não detectado quanto aquele com controle deficiente continuam sendo grandes oportunidades perdidas para melhorar a saúde da população brasileira e das pessoas afetadas. Embora tenha havido avanço nas últimas décadas, as projeções continuam apontando para o crescimento da enfermidade e de suas complicações, em todo o mundo. Nessa perspectiva, o reconhecimento da necessidade de cuidados mais individualizados, da identificação de preditores potencialmente modificáveis e do controle metabólico são essenciais

para aprimorar os serviços de saúde, por meio de intervenções precisas, a fim de reverter as complicações conhecidas e recorrentes.

É oportuno dizer ainda que, as principais dificuldades na otimização das terapias para a diminuição dos níveis glicêmicos, lipídicos e na antropometria em pessoas com DM2, são a inércia clínica e a não adesão ao tratamento. A inércia, pela relutância dos profissionais de saúde em planejar e implementar adequadamente uma terapia ao paciente, com avaliações constantes sobre seu quadro de saúde; já a não adesão, pela falta de conhecimento, de recursos financeiros, de acesso ou acompanhamento profissional. Esses fatores aumentam o risco de desordens relacionadas ao diabetes, e isso tem gerado onerosos custos individuais e coletivos, e uma busca por planos de gerenciamento e drogas que consigam facilitar a conquista das metas terapêuticas recomendadas (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017).

Durante o desenvolvimento deste trabalho, não foram observados e/ou registrados eventos adversos por parte dos participantes. Mesmo após a coleta dos dados, o pesquisador principal investigou se os participantes manifestaram quaisquer eventos adversos. Apesar do registro de um óbito no GC, ressalta-se que esse episódio não esteve ligado ao uso do placebo. Assim, nenhum caso de evento adverso foi considerado para essa pesquisa.

Portanto, levando em consideração a discussão apresentada, é plausível dizer que a canela tem se mostrado útil e potencialmente segura como adjuvante no gerenciamento do DM2, bem como pode ser um produto de escolha durante a prática clínica de profissionais de saúde, uma vez que mitiga parte de alterações importantes relacionadas à enfermidade.

9.4 Limitações do Estudo

Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo dessa natureza realizado no estado do Piauí. Mesmo após investigações em bases de dados e bancos de monografias, dissertações e teses, não foram encontrados registros de outras pesquisas com o mesmo objetivo desta, no Brasil. Nesse sentido, intencionou-se executar um ensaio clínico aleatorizado, a partir de um desenho robusto e minimizações de contaminação entre os grupos avaliados.

Apesar disso, é conhecido que existem limitações nesta pesquisa. Assim, as principais limitações identificadas foram: a) o período de intervenção, uma vez que os pacientes levam um tempo para se adaptar à nova medicação e incorporá-la em seus hábitos de vida. Por isso, recomenda-se um período maior para a avaliação da eficácia da canela; e b) a falta de investigação do padrão dietético.

Outros fatores podem ter influenciado nos resultados abordados, tais como: i) a crença popular de que a canela era um produto prejudicial à saúde de pessoas com hipertensão ou diabetes, fazendo com que os participantes não quisessem aderir ao tratamento; ii) o baixo conhecimento dos participantes sobre a canela e sobre a fitoterapia; iii) a descontinuação do tratamento prescrito pelo médico – embora considerações sobre a não descontinuação da terapia farmacológica tenham sido feitas –, o que pode ter influenciado nos valores finais das variáveis laboratoriais avaliadas; iv) falta de adesão dos participantes, principalmente daqueles que estavam em polifarmácia; v) consumo excessivo, por parte dos investigados, de frutas sazonais, tais como a manga e o caju; vi) nível educacional deficiente sobre o diabetes e a necessidade de cuidados com a saúde; e vii) escassez de medicamentos antidiabéticos e/ou hipoglicemiantes disponíveis de forma gratuita pelo governo, durante o período de realização do estudo.

Uma possível explicação decorre da própria complexidade do cuidado à pessoa que possui uma condição crônica de saúde, pois requer manejo de maneira proativa, contínua e integrada ao sistema de atenção à saúde, pelos profissionais que compõem uma equipe multiprofissional e pacientes/famílias para seu controle efetivo, eficiente e de qualidade.

Nesse sentido, apesar do nosso estudo ter sido realizado de maneira sistemática, o cumprimento das etapas postas em um protocolo de pesquisa não garante, por si só, necessariamente melhores resultados, conforme os observados em outros estudos identificados sobre o tema; e os resultados deste estudo não podem ser generalizados, tendo em vista a existência de múltiplas variáveis que interferem na ocorrência de complicações ou do mau controle do diabetes.

9.5 Implicações para a prática clínica da Enfermagem

Os enfermeiros compõem um dos mais confiáveis grupos de profissionais da saúde, estando em uma posição favorável para inspirar mudanças positivas e transformar a prestação de serviços de saúde, servindo como ponte entre teoria e prática. Dessa forma, esses profissionais precisam dispor de abordagens holísticas e contextuais no desenvolvimento e implementação de intervenções para pessoas com DM2.

No que concerne à prática da enfermagem, as estratégias de promoção da saúde, no diabetes instalado, incluem o monitoramento dos parâmetros que possibilitam a avaliação do controle satisfatório da doença, principalmente dos níveis glicêmicos.

Nessa linha, práticas avançadas de gerenciamento e controle de enfermidades crônicas, como a deste estudo, são vitais para o sucesso da ciência do cuidar. Nesse trabalho,

buscamos investigar a eficácia de uma PIC, a canela, no manejo do DM2 – doença que cresce exponencialmente em todo o globo, acometendo cada vez mais os idosos, adultos, jovens e crianças.

Por intermédio dos resultados expostos, é possível dizer que o uso da canela auxilia no tratamento de pessoas com DM2, dislipidemias, ou mesmo, com obesidade. Na prática, os enfermeiros poderão orientar ou recomendar o uso desse fitoterápico para a população estudada, na dose correspondente a uma colher de chá, desde que seja uma canela sem adição de açúcares ou amido, associando esse produto a outras estratégias de promoção da saúde, tais como a avaliação da prática de atividade física, controle do peso, consumo de carboidratos etc.

Nessa direção, sublinha-se sobre a necessidade de preparo dos Enfermeiros de Práticas Avançadas para o gerenciamento do paciente com diabetes. Alinhado com o que diz o documento de *Ampliação do Papel dos Enfermeiros na Atenção Primária à Saúde*, publicado em 2018, pela OPAS/OMS, no qual o proponente dessa tese esteve envolvido, enquanto interno nesta Organização, os Enfermeiros de Práticas Avançadas se utilizam de conhecimentos especializados, habilidades complexas e competências clínicas para a prática clínica e tomada de decisão, moldadas pelo contexto e/ou local em que estão inseridos.

Isso aponta para a direção de que esses profissionais podem e devem assumir pesquisas para aumentar o escopo de ferramentas a serem incluídas em seu plano de cuidados, assim como na investigação de táticas para impedir ou diminuir o avanço de doenças como o diabetes. Essa consciência deve começar ainda na formação universitária. Por isso, sugere-se que Programas de Pós-Graduação que desejem elevar o perfil dos seus estudantes a Enfermeiros de Práticas Avançadas, disponibilizem, em suas matrizes curriculares, o desenvolvimento de conhecimentos acerca do assunto.

Além disso, os desfechos apresentados salientam que o uso de uma PIC por um enfermeiro na atenção à saúde, mais do que permite o protagonismo dos pacientes nos cuidados com a saúde, como também garante que as pessoas conheçam mais sobre elementos para melhorar a saúde e bem-estar, e previnam causas profundas de problemas ligados à enfermidade, não apenas focando no tratamento e na cura.

Dito isso, espera-se que o presente estudo possa subsidiar a atuação do enfermeiro, motivando-o a desempenhar um papel articulador no processo de trabalho realizado na Atenção Primária à Saúde, inovando as formas de cuidar ofertadas às pessoas que convivem com o diabetes, em uma equipe multidisciplinar comprometida com práticas equitativas, integrais e resolutivas.

10 CONCLUSÃO

O uso de 3 g/dia de canela, durante 90 dias, foi eficaz na redução dos níveis glicêmicos (GVJ e HbA1c) de pessoas com DM2, quando associado aos antidiabéticos orais, confirmando a hipótese alternativa e atingindo o objetivo proposto.

Para os desfechos secundários, apenas os valores de HOMA-IR e TG tiveram melhora naqueles que fizeram parte do GE. Com isso, é possível dizer que a canela auxilia na redução da resistência insulínica e beneficia a estabilização dos valores de TG. Ainda sobre o GE, após o seguimento, com exceção da insulina, todas as outras faixas laboratoriais e antropométricas tiveram melhor desempenho dos resultados, quando comparadas às apresentadas pelo GC, embora não atingindo significância estatística.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A contribuição mais relevante desta pesquisa é tornar evidente que o uso da canela na concentração ofertada é eficaz para auxiliar o tratamento de pessoas com DM2, reduzindo níveis glicêmicos, lipídicos e antropométricos. Ressalta-se que, com outros tipos de canela, pode-se não chegar aos mesmos desfechos.

Inúmeras são as variáveis que podem influenciar na ocorrência de desregulações e afetar o sucesso da terapia adjuvante, e embora nenhum evento adverso tenha sido observado, ainda são necessários testes que possam garantir a validade, acurácia e especificidade dos resultados. Estudos multicêntricos que considerem a intervenção por um período de tempo maior e que tracem relações diretas entre a medicação prescrita e a canela, por exemplo, precisam ser executadas.

Análises mais aprofundadas sobre os hábitos de vida da população investigada, tais como a dieta, o uso de álcool e tabaco, ou a prática de exercícios físicos, também devem ser consideradas. Em trabalhos futuros, seria interessante a mensuração de indicadores como o peptídeo C, glicemia pós-prandial e índices antropométricos que auxiliem na predição de benéficas ou prejuízos ligados ao DM2.

Portanto, visto o papel promissor do fitoterápico sobre os níveis glicêmicos, futuramente pode ser considerado pelo SUS, a partir de investigações mais abrangentes que considerem um tempo de estudo maior, bem como o desenvolvimento de avaliações de custo-efetividade. Sem dúvidas, isso facilitaria a tomada de decisão dessa PIC, de modo mais preciso, para a inserção na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- ABDULLAH, N.; BORHANUDDIN, B.; PATAH, A. E. A.; ABDULLAH, M. S.; DAUNI, A.; KAMARUDDIN, M. A.; SHAH, S. A.; JAMAL, R. Utilization of Complementary and Alternative Medicine in Multiethnic Population: The Malaysian Cohort Study. **Journal of Evidence-Based Integrative Medicine**, v. 23, p. 2515690X18765945, 2018.
- AFIFI, F. U.; KASABRI, V. Pharmacological and phytochemical appraisal of selected medicinal plants from Jordan with claimed antidiabetic activities. **Scientia Pharmaceutica**, v. 81, n. 4, p. 889-932, 2013.
- AGUIAR, D. F.; CAMACHO, K. G. O cotidiano do enfermeiro em pesquisa clínica: um relato de experiência. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 44, n. 2, p. 526-530, 2010.
- AKILEN, R.; PIMLOTT, Z.; TSIAMI, A.; ROBINSON, N. Effect of short-term administration of cinnamon on blood pressure in patients with prediabetes and type 2 diabetes. **Nutrition**, v. 29, n. 10, p. 1192-1196, 2013.
- AKILEN, R.; TSIAMI, A.; DEVENDRA, D.; ROBINSON, N. Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic Type 2 diabetic patients in the UK: a randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial. **Diabetic Medicine**, v. 27, n. 10, p. 1159-67, 2010.
- AL-ROWAIS, N. A. Knowledge and attitudes of primary health care physicians towards complementary and alternative medicine in the Riyadh Region, Saudi Arabia. **Forsch Komplementmed**, v. 19, n. 1, p. 7-12, 2012.
- ALDALLAL, A. A. Potential role of cinnamon in improvement of glycemic control in untreated diabetic patients. **Karbala Journal of Pharmaceutical Sciences**, n. 6, p. 85-91, 2013.
- ALLEN, R. W.; SCHWARTZMAN, E.; BAKER, W.; 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.
- ALTSCHULER, J. A.; CASELLA, S. J.; MACKENZIE, T. A.; CURTIS, K. M. The effect of cinnamon on A1c among adolescents with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, n. 4, p. 813-816, 2007.
- ALVIM, N. A. T.; FERREIRA, M. A.; CABRAL, I. E.; ALMEIDA FILHO, A. J. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da prática de cuidar realizada pela enfermeira. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 3, p. 1-9, 2006.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. **Diabetes Care**, v. 43, supl. 1, p. 111-113, 2020a.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Improving care and promoting health in populations: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. **Diabetes Care**, v. 43, supl. 1, p. 7-13, 2020b.

ANDERSON, R. A.; ZHAN, Z.; LUO, R.; GUO, X.; GUO, Q.; ZHOU, J. *et al.* Cinnamon extract lowers glucose, insulin and cholesterol in people with elevated serum glucose. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 6, n. 4, p. 332-336, 2015.

ARABLOU, T.; ARYAEIAN, N.; VALIZADEH, M.; SHARIFI, F.; HOSSEINI, A.; DJALALI, M. The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 Diabetes *Mellitus*. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 65, n. 4, p. 515-20, 2014.

ARAÚJO, M. F. M.; VERAS, V. S.; FREITAS, R. W. J. F.; PAULA, M. L.; ARAÚJO, T. M.; UCHÔA, L. R. A. *et al.* The effect of flour from the rind of the yellow passion fruit on glycemic control of people with Diabetes *Mellitus* type 2: a randomized clinical trial. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 16, n. 18, p. 1-7, 2017.

ARZATI, M. M.; HONARVAR, N. M.; SAEDISOMEOLIA, A.; ANVARI, S.; EFFATPANAH, M.; ARZATI, R. M. *et al.* The effects of ginger on fasting blood sugar, hemoglobin A1c, and lipid profiles in patients with type 2 diabetes. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 4, e57927, 2017.

ASHRAF, R.; AAMIR, K.; SHAIKH, A. R.; AHMED, T. Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 Diabetes *Mellitus*. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad**, v. 17, n. 3, p. 60-64, 2005.

ASHRAF, R.; KHAN, R. A.; ASHRAF, I. Garlic (*Allium sativum*) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 24, n. 4, p. 565-70, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016/ABESO**. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016.

ASSUNÇÃO, S. C.; FONSECA, A. P.; SILVEIRA, M. F.; CALDEIRA, A. P.; PINHO, L. Conhecimento e atitude de pacientes com Diabetes *Mellitus* da Atenção Primária à Saúde. **Revista Escola Anna Nery**, v. 21, n. 4, e20170208, 2017.

AZAMI, G.; SOH, K. L.; SAZLINA, S. G.; SALMIAH, M. S.; AAZAMI, S.; MOZAFARI, M. *et al.* Effect of a nurse-led diabetes self-management education program on glycosylated hemoglobin among adults with Type 2 Diabetes. **Journal of Diabetes Research**, v. 2018, e4930157, 2018.

AZIMI, P.; GHIASVAND, R.; FEIZI, A.; HARIRI, M.; ABBASI, B. Effects of cinnamon, cardamom, saffron, and ginger consumption on markers of glycemic control, lipid profile, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes patients. **The Review of Diabetic Studies**, v. 11, n. 3-4, p. 258-266, 2015.

AZIZI-FINI, I.; ADIB-HAJBAGHERY, M.; GHARENHBOGHLOU, Z. Herbal medicine use among patients with type 2 diabetes in Kashan, Irã, 2015. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 8, n. 2016, p. 570-575, 2015.

BAKER, W.; GUTIERREZ-WILLIAMS, G.; WHITE, C. M.; KLUGER, J.; COLEMAN, C. I. Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters. **Diabetes Care**, v. 31, n. 1, p. 41-43, 2008.

BELACHEW, N.; TADESSE, T.; ALEMAYEHU, A. Knowledge, attitude, and practice of complementary and alternative medicine among residents of Wayu Town, Western Ethiopia. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, v. 22, n. 4, p. 929-935, 2017.

BERNARDO, M. A.; SILVA, M. L.; SANTOS, E.; MONCADA, M. M.; BRITO, J.; PROENÇA, L. *et al.* Effect of cinnamon tea on postprandial glucose concentration. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, p. 1-6, 2015.

BESSELING, J.; HUTTEN, B. A. Is there a link between diabetes and cholesterol metabolism? **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 14, n. 3, p. 259-261, 2016.

BLEVINS, S. M.; LEYVA, M. J.; BROWN, J.; WRIGHT, J.; SCOFIELD, R. H.; ASTON, C. E. Effect of cinnamon on glucose and lipid levels in non insulin-dependent type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, n. 9, p. 2236-37, 2007.

BOCK, B. C.; THIND, H.; FAVA, J. L.; DUNSIGER, S.; GUTHRIE, K. M.; STROUD, L.; GOPALAKRISHNAN, G. Feasibility of yoga as a complementary therapy for patients with type 2 diabetes – the Healthy Active and in Control (HA1C) study. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 42, n. 2019, p. 125-131, 2018.

BODEKER, G.; ONG, C.K.; GRUNDY, C.; BURFORD, G.; SHEIN, K. *et al.* **WHO global atlas of traditional, complementary and alternative medicine**. Kobe, Japan: WHO, 2005.

BORGES, D. B.; LACERDA, J. T. Ações voltadas ao controle do Diabetes *Mellitus* na atenção básica: proposta de modelo avaliativo. **Saúde Debate**, v. 42, n. 116, p. 162-178, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **As cartas de promoção à saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares**. Plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica. Série A. Normas e Manuais Técnicos Cadernos de Atenção Básica, n. 31. Brasília: Ministério da Saúde, 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: Diabetes Mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: obesidade**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRAUN, L. A.; STANGUTS, C.; CASANELIA, L.; SPITZER, O.; PAUL, E.; VARDAXIS, N. J.; ROSENFELDT, F. Massage therapy for cardiac surgery patients – a randomized trial. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 144, n. 6, p. 1453-59, 2012.

BUSSMANN, R. W.; PANIAGUA-ZAMBRANA, N.; CHAMORRO, M. R.; MOREIRA, N. M.; NEGRI, M. L. D. R. C.; OLIVERA, J. Peril in the market-classification and dosage of species used as anti-diabetics in Lima, Peru. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 9, p. 37, 2013.

CARLSTROM, M.; LARSSON, S. C. Coffee consumption and reduced risk of developing type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. **Nutrition Reviews**, v. 76, n. 6, p. 395-417, 2018.

CARPENTER, R.; DICHIACCHIO, T.; BARKER, K. Interventions for self-management of type 2 diabetes: an integrative review. **International Journal of Nursing Sciences**, v. 6, n. 2019, p. 70-91, 2019.

CARVALHO, G. C. N. **Efeito do gengibre (*Zingiber officinale*) no controle glicêmico e lipêmico de pessoas com diabetes tipo 2: ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo**. 2018. 151 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

CHAN, A.W.; TETZLAFF, J.M.; ALTMAN, D.G.; LAUPACIS, A.; GOTZSCHE, P.C.; KRLEZA-JERIC, K. *et al.* SPIRIT 2013 Statement: defining standard protocol items for clinical trials. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 3, p. 200-207, 2013.

CHANG, C. L. T.; LIN, Y.; BARTOLOME, A. P.; CHEN, Y. C.; CHIU, S. C.; YANG, W. C. Herbal Therapies for Type 2 Diabetes *Mellitus*: Chemistry, Biology, and Potential Application of Selected Plants and Compounds. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1-33, 2013.

CHATTERJEE, S.; KHUNTI, K.; DAVIES, M. Type 2 diabetes. **Lancet**, v. 389, p. 2239-2251, 2017.

CHEN, P.; SUN, J.; FORD, P. Differentiation of the four major species of cinnamons (*C. burmannii*, *C. verum*, *C. cassia*, and *C. loureiroi*) using a flow injection mass spectrometric (FIMS) fingerprinting method. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 12, p. 2516-21, 2014.

CHOI, J.; CHOI, J.-Y.; LEE, S.-A.; LEE, K.-M.; SHIN, A.; OH, J. *et al.* Association between family history of diabetes and clusters of adherence to healthy behaviors: cross-sectional results from the Health Examiness-Gem (HEXA-G) study. **BMJ Open**, v. 9, n. 6, e025477, 2019.

COÊLHO, M. C. V. S.; ALMEIDA, C. A. P. L.; SILVA, A. R. V.; MOURA, L. K. B.; FEITOSA, L. G. G. C.; NUNES, L. B. Formação em educação em diabetes: significados atribuídos por enfermeiros da atenção primária. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, supl. 4, p. 1707-14, 2018.

COLBERG, S. R.; SIGAL, R. J.; FERNHALL, B.; REGENSTEINER, J. G.; BLISSMER, B. J.; RUBIN, R. R. *et al.* Exercise and type 2 diabetes – The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. **Diabet Care**, v. 33, e147-67, 2010.

COSTELLO, R. B.; DWYER, J. T.; SALDANHA, L.; BAILEY, R. L.; MERKEL, J.; WAMBOGO, E. Do Cinnamon supplements have a role in glycemic control in type 2 diabetes? a narrative review. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 116, n. 11, p. 1794-02, 2016.

COWIE, C. C. Diabetes diagnosis and control: missed opportunities to improve health. **Diabet Care**, v. 42, n. 6, p. 994-1004, 2019.

CRAWFORD, P. Effectiveness of cinnamon for lowering hemoglobin A1c in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. **Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 22, p. 507-512, 2009.

CRAWFORD, P.; THAI, C.; OBHOLZ, J.; SCHIEVENIN, J.; TRUE, M.; SHAH, S. A. *et al.* Assessment of the effect of lifestyle intervention plus water-soluble cinnamon extract on lowering blood glucose in pre-diabetics, a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 17, n. 9, p. 19, 2016.

CRISP, N.; IRO, E. Nursing Now campaign: raising the status of nurses. **Lancet**, v. 391, n. 10124, p. 920-921, 2018.

DAVIS, P.; YOKOYAMA, W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 9, p. 884-889, 2011.

DEFRONZO, R. A. Pathogenesis of Type 2 (non-insulin dependent) Diabetes *Mellitus*: a balanced overview. **Diabetologia**, v. 35, p. 389-397, 1992.

DEYNO, S.; ENEYEW, K.; SEYFE, S.; TUYIRINGIRE, N.; PETER, E. L.; MULUYE, R. A. *et al.* 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, e107815, 2019.

DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. HbA1c as a Predictor of Diabetes and as an Outcome in the Diabetes Prevention Program: A Randomized Clinical Trial. **Diabetes Care**, v. 38, p. 51-58, 2015.

DIALLO, A.; TRAORE, M. S.; KEITA, S. M.; BALDE, M. A.; KEITA, A.; CAMARA, M.; VAN MIERT, S.; PIETERS, L.; BALDE, A. M. Management of diabetes in Guinean traditional medicine: an ethnobotanical investigation in the coastal lowlands. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 144, p. 353-361, 2012.

DU PON, E.; VAN DOOREN, A.; KLEESFSTRA, N.; VAN DULMEN, S. Effects of a proactive interdisciplinary self-management program on patient self-efficacy and participation during practice nurse consultations: a randomized controlled trial in type 2 diabetes. **Journal of Clinical Medicine and Research**, v. 12, n. 7, p. 79-89, 2020.

DUGOUA, J. J.; SEELY, D.; PERRI, D.; COOLEY, K.; FORELLI, T.; MILLS, E. *et al.* From type 2 diabetes to antioxidant activity: a systematic review of the safety and efficacy of common and cassia cinnamon bark. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 85, p. 837-847, 2007.

EZURUIKE, U. F.; PRIETO, J. M. The use of plants in the traditional management of diabetes in Nigeria: pharmacological and toxicological considerations. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 2, p. 857-924, 2014.

FALCI, L.; SHI, Z.; GREENLEE, H. Multiple Chronic Conditions and Use of Complementary and Alternative Medicine Among US Adults: Results From the 2012 National Health Interview Survey. **Preventing Chronic Disease**, v. 13, e61, 2016.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M.; BIANCO, H. T.; AFIUNE NETO, A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 109, supl. 1, p. 1-76, 2017.

FALZON, C. C.; BALABANOVA, A. Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. **Primary Care**, v. 44, n. 2, p. 217-227, 2017.

FEIJÓ, A.M.; BUENO, M.E.N.; CEOLIN, T.; LINCK, C.L.; SCHWARTZ, E.; LANGE C. *et al.* Plantas medicinais utilizadas por idosos com diagnóstico de Diabetes *Mellitus* no tratamento dos sintomas da doença. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, n. 1, p. 50-56, 2012.

FERREIRA, M. A.; GOMES, A. P. O.; DE MORAES, A. P. G.; STRINGHINI, M. L. F.; MOTA, J. F.; COELHO, A. S. G. *et al.* Green tea extract outperforms metformin in lipid profile and glycaemic control in overweight women: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 22, p. 1-6, 2017.

FIROUZJAEI, A.; LI, G.-C.; WANG, N.; LIU, W.X.; ZHU, B.-M. Comparative evaluation of the therapeutic effect of metformin monotherapy with metformin and acupuncture combined therapy on weight loss and insulin sensitivity in diabetic patients. **Nutrition & Diabetes**, v. 6, n. 5, e209, 2016.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. The prevalence of Diabetes *Mellitus* and its associated factors in the Brazilian adult population: evidence from a population-based survey. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 20, n. 1, p. 16-29, 2017.

FONTENELE, R. P.; SOUSA, D. M. P.; CARVALHO, A. L. M.; OLIVEIRA, F. A. Fitoterapia na Atenção Básica: olhares dos gestores e profissionais da Estratégia Saúde da Família de Teresina (PI), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 8, p. 2385-2394, 2013.

FUANGCHAN, A.; SONTHISOMBAT, P.; SEUBNUKARN, T.; CHANOUAN, R.; CHOTCHAISUWAT, P.; SIRIGULSATIEN, V. *et al.* Hypoglycemic effect of bitter melon compared with metformin in newly diagnosed type 2 diabetes patients. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 2, p. 422-428, 2011.

GIGLIOTTI, A.; LARANJEIRA, R. Hábitos, atitudes e crenças de fumantes em quatro capitais brasileiras. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 1, p. 37-44, 2005.

GONTIJO, M. B. A.; NUNES, M. F. Práticas integrativas e complementares: conhecimento e credibilidade de profissionais do serviço público de saúde. **Trabalho Educação e Saúde**, v. 15, n. 1, p. 301-320, 2017.

GREENLEE, H.; BALNEAVES, L.G.; CARLSON, L.E.; COHEN, M.; DENG, G.; HERSHMAN, D. *et al.* Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies as supportive care in patients treat for breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 2014, n. 50, p. 346-358, 2014.

GROVER, J. K.; YADAV, S.; VATS, V. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 81, p. 81-100, 2002.

GURUDUT, P.; RAJAN, A. P. Immediate effect of passive static stretching versus resistance exercises on postprandial blood sugar levels in type 2 Diabetes *Mellitus*: a randomized clinical trial. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 13, n. 5, p. 581-587, 2017.

HAGHIGHIAN, H. K.; NAIMI, A. F.; GARGARI, B. P.; ALI-ASGHARZADEH, A.; NEMATI, A. Effect of cinnamon supplementation on blood glucose and lipid levels in type 2 diabetic patients. **Journal of Paramedical Sciences**, v. 2, n. 1, p. 2-6, 2011.

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. **Evidence Report Technology Assessment Summary**, v. 41, 2001.

HASANZADE, F.; TOLIAT, M.; EMAMI, S. A. EMAMIMOGHAADAM, Z. The effect of cinnamon on glucose of type II diabetes patients. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 3, p. 171-174, 2013.

HASHEMPUR, M. H.; HEYDARI, M.; MOSAVAT, S. H.; HEYDARI, S. T.; SHAMS, M. Complementary and alternative medicine use in Iranian patients with Diabetes *Mellitus*. **Journal of Integrative Medicine**, v. 13, n. 5, p. 319-325, 2015.

HELD, F.; LE COUTEUR, D. G.; BLYTH, F.; HIRANI, V.; NAGANATHAN, V.; WAITE, L. *et al.* Polypharmacy in older adults: Association Rule and Frequent-Set Analysis to evaluate concomitant medication use. **Pharmacological Research**, v. 116, p. 39-44, 2017.

HLEBOWICZ, J.; HLEBOWICZ, A.; LINDSTEDT, S.; BJORGELL, O.; HOGLUND, P.; HOLST, J. J. *et al.* Effects of 1 and 3 g cinnamon on gastric emptying, satiety, and postprandial blood glucose, insulin, glucose-dependent insulintropic polypeptide, glucagon-like peptide 1, and ghrelin concentrations in healthy subjects. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, p. 815-821, 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 (Baltimore)**, v. 98, n. 13, e15054, 2019.

HULLEY, S. B. *et al.* **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. 5. ed. São Paulo: Artmed, 2015;

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 9 th. ed. Geneve: IDF, 2019.

JAISWAL, K.; BAJAIT, C.; PIMPALKHUTE, S.; SONTAKKE, S.; DAKHALE, G.; MAGDUM, A. Knowledge, attitude and practice of complementary and alternative medicine: a patient's perspective. **International Journal of Medicine and Public Health**, v. 5, n. 1, p. 19-23, 2015.

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. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 14, n. 2, p. 119-125, 2020.

JAMILA, F.; MOSTAFA, E. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 154, p. 76-87, 2014.

JAYAWARDENA, R.; RANASINGHE, P.; CHATHURANGA, T.; ATAPATTU, P. M.; MISRA, A. The benefits of yoga practice compared to physical exercise in the management of type 2 Diabetes *Mellitus*: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 5, p. 795-805, 2018.

JIA, W.; GAO, W.; TANG, L. Antidiabetic herbal drugs officially approved in China. **Phytotherapy Research**, v. 17, p. 1127-1134, 2003.

JOSEPH, N.; TALWAR, C.; SIKDAR, I.; SENGUPTA, M.; ALI SAYED, D.; MAHAJAN, I. Experiences and perceptions toward integrative, complementary, and alternative medicine among conventional medicine practitioners of Mangalores, India. **Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics**, v. 42, n. 7, p. 492-502, 2019.

KABIR, M. H.; HASAN, N.; RAHMAN, M. M.; RAHMAN, M. A.; KHAN, J. A.; HOQUE, N. T. *et al.* A survey of medicinal plants used by the Deb barma clan of the Tripura tribe of Moulvibazar district, Bangladesh. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 10, p. 19, 2014.

KADIR, M. F.; BIN SAYEED, M. S.; SHAMS, T.; MIA, M. M. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by Bangladeshi traditional health practitioners in the management of Diabetes *Mellitus*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 144, p. 605-611, 2012.

KARAMAN, E.; ERKIN, O.; SENMAN, S.; YILDIRIM, Y. The use of herbal supplements by individuals with Diabetes *Mellitus*. **Journal of Pakistan Medical Association**, v. 68, n. 4, p. 587-594, 2018.

KATEMO, M.; MPIANA, P. T.; MBALA, B. M.; MIHIGO, S. O.; NGBOLUA, K. N.; TSHIBANGU, D. S. *et al.* Ethnopharmacological survey of plants used against diabetes in Kisangani City (DR Congo). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 144, p. 39-43, 2012.

KHAN, A.; SAFDAR, M.; KHAN, M. M.; KHATTAK, K. N.; ANDERSON, R. A. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, p. 3215-18, 2003.

KHAN, A.; UDDIN, S.; SRINIVASAN, U. Comorbidity Network for Chronic Disease: A Novel Approach to Understand Type 2 Diabetes Progression. **International Journal of Medical Informatics**, v. 115, p. 1-9, 2018.

KHAN, R.; KHAN, Z.; HUSSAIN, S. S. Cinnamon may reduce glucose, lipid and cholesterol level in type 2 diabetic individuals. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 9, n. 5, p. 430-433, 2010.

KIRKHAM, S.; AKILEN, R.; SHARMA, S.; TSIAMI, A. The potential of cinnamon to reduce blood glucose levels in patients with type 2 diabetes and insulin resistance. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 11, p. 1100-1113, 2009.

KOO, B. K.; KIM, S. W.; YI, K. H.; PARK, K. S.; MOON, M. K. Changing relative contribution of abdominal obesity and a family history of diabetes on prevalence of Diabetes *Mellitus* in Korean men and women aged 30-49 years from 2001 to 2010. **Journal of Diabetes**, v. 7, n. 4, p. 465-472, 2015.

KOSTAPANOS, M. S.; ELISAF, M. S. High density lipoproteins and type 2 diabetes: emerging concepts in their relationship. **World J Exp Med.**, v. 4, n. 1, p. 1-6, 2014.

KRETCHY, I. A.; OKERE, H. A.; OSAFO, J.; AFRANE, B.; SARKODIE, J.; DEBRAH, P. Perceptions of traditional, complementary and alternative medicine among conventional healthcare practitioners in Accra, Ghana: implications for integrative healthcare. **Journal of Integrative Medicine**, v. 14, n. 5, p. 380-388, 2016.

KUMAR, R.; MOOVENTHAN, A.; MANJUNATH, N. K. Immediate effect of needling at CV-12 (Zhongwan) acupuncture point on blood glucose level in patients with type 2 Diabetes *Mellitus*: a pilot randomized placebo-controlled trial. **Journal of Acupuncture and Meridian Studies**, v. 10, n. 4, p. 240-244, 2017.

LAN, J.; ZHAO, Y.; DONG, F.; YAN, Z.; ZHENG, W.; FAN, J. *et al.* Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 Diabetes *Mellitus*, hyperlipemia and hypertension. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 161, p. 69-81, 2015.

LAWAG, I. L.; AGUINALDO, A. M.; NAHEED, S.; MOSIHUZZAMAN, M. α -Glucosidase inhibitory activity of selected Philippine plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 144, p. 217-219, 2012.

LEACH, M. J.; KUMAR, S. Cinnamon for Diabetes *Mellitus*. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2012, n. 9, CD007170, 2012.

LEE, Y.-H.; SHIN, M.-H.; NAM, H.-S.; PARK, K.-S.; CHOI, S.-W.; RYU, S.-Y. *et al.* Effect of family history of diabetes on hemoglobin A1c levels among individuals with and without diabetes: The Dong-gu study. **Yonsei Medical Journal**, v. 59, n. 1, p. 92-100, 2018.

LEONG, M.; SMITH, T. J.; ROWLAND-SEYMOUR, A. Complementary and integrative medicine for older adults in palliative care. **Clinics in geriatric medicine**, v. 31, n. 2, p. 177-191, 2015.

LETINSKY, D.; KELSBERG, G. Is cinnamon safe and effective for treating lipid disorders?. **The Journal of family practice**, v. 60, n. 1, p. 43-44, 2011.

LEVINE, G. N.; LANGE, R. A.; BAIREY-MERZ, C. N.; DAVIDSON, R. J.; JAMERSON, K.; MEHTA, P. K. *et al.* Meditation and cardiovascular risk reduction. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, e002218, 2017.

LINK, J. J.; ROHATGI, A.; LEMOS, J. A. HDL cholesterol: physiology, pathophysiology, and management. **Current problems in cardiology**, v. 32, n. 5, p. 268-314, 2007.

LIU, X.; XU, W.; CAI, H.; GAO, Y.-T.; LI, H.; JI, B.-T. *et al.* Green tea consumption and risk of type 2 diabetes in Chinese adults: the Shanghai Women's Health Study and the Shanghai Men's Health Study. **International journal of epidemiology**, v. 47, n. 6, p. 1887-96, 2018.

LIU, Y.; COTILLARD, A.; VATIER, C.; BASTARD, J.P; FELLAHI, S.; STÉVANT, M. *et al.* A Dietary supplement containing cinnamon, chromium and carnosine decreases fasting plasma glucose and increases lean mass in overweight or obese pre-diabetic subjects: a randomized Placebo-Controlled Trial. **PLOS One**, v. 10, e0138646, 2015.

MAGISTRELLI, A.; CHEZEM, J. C. Effect of ground cinnamon on postprandial blood glucose concentration in normal-weight and obese adults. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 112, n. 11, p. 1806-09, 2012.

MAHLUJI, S.; ATTARI, V. E.; MOBASSERI, M.; PAYAHOO, L.; OSTADRAHIMI, A.; GOLZARI, S. E. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on plasma glucose level, hba1c and

insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. **International journal of food sciences and nutrition**, v. 64, n. 6, p. 682-686, 2013.

MAIEREAN, S. M.; SERBAN, M.-C.; SAHEBKAR, A.; URSONIU, S.; SERBAN, A.; PENSON, P.; BANACH, M. The effects of cinnamon supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 11, p. 1393-1406, 2017.

MALACHIAS, M. V. B.; GOMES, M. A. M.; NOBRE, F.; ALESSI, A.; FEITOSA, A. D.; COELHO, E. B. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 7-13, 2016.

MANG, B.; WOLTERS, M.; SCHMITT, B.; KELB, K.; LICHTINGHAGEN, R.; STICHTENOTH, D. O.; HAHN, A. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA1c, and serum lipids in Diabetes *Mellitus* type 2. **European journal of clinical investigation**, v. 36, n. 5, p. 340-344, 2006.

MANZINI, T.; MARTINEZ, E. Z.; DUARTE, A. C. Conhecimento, crença e uso de medicina alternativa e complementar por fonoaudiólogas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 2, p. 304-314, 2008.

MARKEY, O.; MCCLEAN, C. M.; MEDLOW, P.; DAVISON, G. W.; TRINICK, T. R.; DULY, E. *et al.* Effect of cinnamon on gastric emptying, arterial stiffness, postprandial lipemia, glycemia, and appetite responses to high-fat breakfast. **Cardiovascular diabetology**, v. 10, p. 1475-2840, 2011.

MARWAT, S. K.; REHMAN, F.; KHAN, E. A.; KHAKWANI, A. A.; ULLAH, I.; KHAN, K. U. *et al.* Useful ethnophytomedicinal recipes of angiosperms used against diabetes in South East Asian Countries (India, Pakistan & Sri Lanka). **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 27, p. 1338-1358, 2014.

MASUPE, T. K.; NDAYI, K.; DELOBELLE, P.; PUOANE, T. Redefining diabetes and the concept of self-management from a patient's perspective: implications for disease risk factor management. **Health education research**, v. 33, n. 1, p. 40-54, 2018.

MATA, R.; CRISTIANS, S.; ESCANDÓN-RIVERA, S.; JUÁREZ-REYES, K.; RIVERO-CRUZ, I. Mexican antidiabetic herbs: valuable sources of inhibitors of α -glucosidases. **Journal of natural products**, v. 76, n. 3, p. 468-483, 2013.

MBIZO, J.; OKAFOR, A.; SUTTON, M. A.; LEYVA, B.; STONE, L. M.; OLAKU, O. Complementary and alternative medicine use among persons with multiple chronic conditions: results from the 2012 National Health Interview Survey. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 18, n. 1, p. 281, 2018.

MEDAGAMA, A. B.; BANDARA, R.; ABEYSEKERA, R. A.; IMBULPITIYA, B.; PUSHPAKUMARI, T. Use of Complementary and Alternative Medicines (CAMs) among type 2 diabetes patients in Sri Lanka: a cross sectional survey. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, n. 374, p. 1-5, 2014.

- MEDAGAMA, A. B. The glycaemic outcomes of cinnamon, a review of the experimental evidence and clinical trials. **Nutrition journal**, v. 14, n. 1, p. 108, 2015.
- MEDAGAMA, A. B.; BANDARA, R. The use of complementary and alternative medicines (CAMs) in the treatment of Diabetes *Mellitus*: is continued use safe and effective? **Nutrition journal**, v. 103, p. 102, 2014.
- MEHTA, D. H.; GARDINER, P. M.; PHILIPS, R. S.; MCCARTHY, E. P. Herbal and dietary supplement disclosure to health care providers by individuals with chronic conditions. **J Altern Complement Med.**, v. 14, n. 10, p. 1263-1269, 2008.
- MEIGS, J. B. SHRADER, P.; SULLIVAN, L.; MCATEER, J.; FOX, C.; DUPUIS, J.; MANNING, A.; FLOREZ, J. C.; WILSON, P. W.; D'AGOSTINO, R.; CUPPLES, L. A. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 21, p. 2208-19, 2008.
- MENDENHALL, E.; KOHRT, B. A.; NORRIS, S. A.; NDETEI, D.; PRABHAKARAN, D. Non-communicable disease syndemics: poverty, depression, and diabetes among low-income populations. **Lancet**, v. 389, n. 10072, p. 951-963, 2017.
- MIRANDA NETO, M. V.; REWA, T.; LEONELLO, V. M.; OLIVEIRA, M. A. C. Prática avançada em enfermagem: uma possibilidade para a Atenção Primária em Saúde? **Revista Brasileira Enfermagem**, v. 71, supl. 1, p. 764-769, 2018.
- MIRFEIZI, M.; MEHDIZADEH TOURZANI, Z.; MIRFEIZI, S. Z.; ASGHARI JAFARABADI, M.; REZVANI, H. R.; AFZALI, M. Controlling type 2 Diabetes *Mellitus* with herbal medicines – a triple-blind randomized clinical trial of efficacy and safety. **Journal of Diabetes**, v. 8, n. 5, p. 647-656, 2016.
- MOHAMMED, A.; IBRAHIM, M. A.; ISLAM, M. S. African medicinal plants with antidiabetic potentials: a review. **Planta Medica**, v. 80, n. 5, p. 354-377, 2014.
- MOHOMOODALLY, M. F.; KHEEMY, P.; AUMEERUDDY, M. Z. Medicinal plants brought by Indian indentured immigrants: a comparative review of ethnopharmacological uses between Mauritius and India. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 234, p. 245-289, 2019.
- MONDAL, S.; KUNDU, B.; SAHA, S. Yoga as a Therapeutic Intervention for the Management of Type 2 Diabetes *Mellitus*. **International Journal of Yoga**, v. 11, n. 2, p. 129-138, 2018.
- MOOTOOSAMY, A.; MAHOMOODALLY, M. F. Ethnomedicinal application of native remedies used against diabetes and related complications in Mauritius. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 151, n. 1, p. 413-444, 2014.
- MORETTO, M. C.; FONTAINE, A. M.; GARCIA, C. A. M. S.; NERI, A. L.; GUARIENTO, M. E. Associação entre cor/raça, obesidade e diabetes em idosos da comunidade: dados do Estudo FIBRA. **Caderno de Saúde Pública**, v. 32, n. 10, e00081315, 2016.

- MOURA, C. C.; CHAVES, E. C. L.; CHIANCA, T. C. M., RUGINSK, S. G.; NOGUEIRA, D. A.; IUNES, D. H. Effects of auricular acupuncture on chronic pain in people with back musculoskeletal disorders: a randomized clinical trial. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 53, e03418, 2019.
- MOUSAVI, A.; VAFA, M.; NEYESTANI, T.; KHAMSEH, M.; HOSEINI, F. The effects of green tea consumption on metabolic and anthropometric indices in patients with type 2 diabetes. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 18, n. 12, p. 1080-86, 2013.
- MOUSAVI, S. M.; KARIMI, E.; HAJISHAFIEE, M.; MILAJERDI, A.; AMINI, M. R.; ESMAILLZADEH, A. Anti-hypertensive effects of cinnamon supplementation in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical reviews in food science and nutrition**, p. 1-11, 2019.
- MOZAFFARI-KHOSRAVI, H.; TALAEI, B.; JALALI, B.-A.; NAJARZADEH, A.; MOZAYAN, M. R. The effect of ginger powder supplementation on insulin resistance and glycemic indices in patients with type 2 diabetes - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 22, n. 1, p. 9-16, 2014.
- MUKHARJEE, S.; BANK, S.; MAITI, S. Chronic tobacco exposure by smoking develops insulin resistance. **Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets**, 2020.
- MUKHARJEE, S.; MAITI, S. Adverse effects of chronic alcohol consumption. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 2, p. 308-315, 2020.
- MUKHERJEE, P. K.; MAITI, K.; MUKHERJEE, K.; HOUGHTON, P. J. Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 106, p. 1-28, 2006.
- NAHAS, R. Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes. **Canadian family physician Medecin de famille canadien**, v. 55, n. 6, p. 591-596, 2009.
- NAMAZI, N.; KHODAMORADI, K.; KHAMECHI, S. P.; HESHMATI, J.; AYATI, M. H.; LARIJANI, B. The impact of cinnamon on anthropometric indices and glycemic status in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 43, p. 92-101, 2019.
- NORDESTGAARD, A. T.; THOMSEN, M.; NORDESTGAARD, B. G. Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes – a mendelian randomization study. **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 2, p. 551-565, 2015.
- OLIVEIRA, E. H.; SILVA, C. M. S. A.; VERDE, R. M. C. L.; SOARES, L. F.; SOUSA, F. C. A. Diabetes *Mellitus*: avaliação e controle através de exames laboratoriais em um serviço privado de Teresina, Piauí, Brasil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 2, e58922063, 2020.
- OOI, C. P.; LOKE, S. C. Sweet potato for type 2 Diabetes *Mellitus*. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2013.

OOI, C. P.; YASSIN, Z.; HAMID, T. A. *Momordica charantia* for type 2 Diabetes *Mellitus*. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2012.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Ampliação do papel dos enfermeiros na atenção primária à saúde**. Washington: OPAS, 2018.

OTANI, M. A. P.; BARROS, N. F. A medicina integrativa e a construção de um novo modelo de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 3, p. 1801-11, 2011.

OTERO, L. M.; ZANETTI, M. L.; TEIXEIRA, C. R. S. Sociodemographic and clinical characteristics of a diabetic population at a primary level health care center. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. spe, p. 768-773, 2007.

OTTO, A. D. Cinnamon as a supplemental treatment for impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. **Current Diabetes Reports**, v. 10, n. 3, p. 170-172, 2010.

PAN, A.; SUN, Q.; MANSON, J. E.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Walnut consumption is associated with lower risk of type 2 diabetes in women. **Journal of Nutrition**, v. 143, n. 4, p. 512-518, 2013.

PARK, S. H.; HAN, K. S. Blood pressure response to meditation and yoga – a systematic review and meta-analysis. **Journal of alternative and complementary medicine**, v. 23, n. 9, p. 685-695, 2017.

PASSOS, V. M. A.; BARRETO, S. M.; DINIZ, L. M.; LIMA-COSTA, M. F. Diabetes tipo 2: prevalência e fatores associados em uma comunidade brasileira - o estudo de saúde e envelhecimento em Bambuí. **Medical Journal**, v. 123, n. 2, p. 66-71, 2005.

PASTOR, A.; CONN, J.; MACISAAC, R. J.; BONOMO, Y. Alcohol and illicit drug use in people with diabetes. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 8, n. 3, p. 239-248, 2020.

PEDROLO, E.; SCHNEIDER, F.; POTT, F. S.; RINALDI, E. C.; MEIER, M. J.; DANSKI, M. T. R. Pesquisa clínica em enfermagem: contribuições para inovação. **Revista Mineira de Enfermagem**, v.16, n. 3, p. 445-453, 2012;

PEREIRA, D. A.; COSTA, N. M. S. C.; SOUSA, A. L. L.; JARDIM, P. C. B. V.; ZANINI, C. R. O. The effect of educational intervention on the disease knowledge of Diabetes *Mellitus* patients. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, n. 3, p. 478-485, 2012.

PETER, E. L.; KASALI, F. M.; DEYNO, S.; MTEWA, A.; NAGENDRAPPA, P. B.; TOLO, C. U. *et al.* *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.

PETRIE, J. R.; GUZIK, T. J.; TOUYZ, R. M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. **The Canadian journal of cardiology**, v. 34, n. 5, p. 575-584, 2018.

PHAM, A. Q.; KOURLAS, H.; PHAM, D. Q. Cinnamon supplementation in patients with type 2 Diabetes *Mellitus*. **Pharmacotherapy**, v. 27, n. 4, p. 595-599, 2007.

PICOT, C. M.; SUBRATTY, A. H.; MAHOMOODALLY, M. F. Inhibitory potential of five traditionally used native antidiabetic medicinal plants on α -amylase, α -glucosidase, glucose entrapment, and amylolysis kinetics in vitro. **Advances in pharmacological sciences**, v. 2014, e739834, 2014.

PIEBER, T. R.; MARSO, S. P.; MCGUIRE, D. K.; ZINMAN, B.; POULTER, N. R.; EMERSON, S. S.; PRATLEY, R. E.; WOO, V.; HELLER, S.; LANGE, M.; BROWN-FRANDSEN, K.; MOSES, A.; BARNER LEKDORF, J.; LEHMANN, L.; KVIST, K.; BUSE, J. B.; DEVOTE STUDY GROUP DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. **Diabetologia**, v. 61, n. 1, p. 58-65, 2018.

POLKSY, S.; AKTURK, H. K. Alcohol consumption, diabetes risk, and cardiovascular disease within diabetes. **Current diabetes reports**, v. 17, n. 12, p. 126, 2017.

QIN, B.; NAGASAKI, M.; REN, M.; BAJOTTO, G.; OSHIDA, Y.; SATO, Y. Cinnamon extract (traditional herb) potentiates in vivo insulin-regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling in rats. **Diabetes research and clinical practice**, v. 62, n. 3, p. 139-148, 2003.

QIN, B.; PANICKAR, K. S.; ANDERSON, R. A. Cinnamon: potential role in the prevention of insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. **Journal of diabetes science and technology**, v. 4, n. 3, p. 685-693, 2010.

QIN, R.; CHEN, T.; LOU, Q.; YU, D. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. **International Journal of Cardiology**, v. 167, n. 2, p. 342-350, 2013.

RABIEI, K.; EBRAHIMZADEH, M. A.; SAEEDI, M.; BAHAR, A.; AKHA, O.; KASHI, Z. Effects of a hydroalcoholic extract of *Juglans regia* (walnut) leaves on blood glucose and major cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 18, n. 1, p. 206, 2018.

RAHIMLOU, M.; YARI, Z.; RAYYANI, E.; KESHAVARZ, S. A.; HOSSEINI, S.; MORSHEDZADEH, N.; HEKMATDOOST, A. Effects of ginger supplementation on anthropometric, glycemic and metabolic parameters in subjects with metabolic syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of diabetes and metabolic disorders**, v. 18, n. 1, p. 119-125, 2019.

RAHMAN, S. S. A.; AZIZ, Z. Complementary and alternative medicine: pharmacovigilance in Malaysia and predictors of serious adverse reactions. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, 10.1111/jcpt.13106, 2020.

RAMÍREZ, G.; ZAVALA, M.; PÉREZ, J.; ZAMILPA, A. In vitro screening of medicinal plants used in Mexico as antidiabetics with glucosidase and lipase inhibitory activities. Evidence-based complementary and alternative medicine. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2012, e701261, 2012.

RAMOS, L. R.; TAVARES, N. U. L.; BERTOLDI, A. D.; FARIAS, M. R.; OLIVEIRA, M. A.; LUIZA, V. L. *et al.* Polifarmácia e polimorbidade em idosos no Brasil: um desafio em saúde pública. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, supl. 2, 9s, 2016.

RANASINGHE, P.; JAYAWARDANA, R.; GALAPPATHTHY, P.; CONSTANTINE, G. R.; 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. **Diabetic medicine**, v. 29, n. 12, p. 1480-1492, 2012.

RANASINGHE, P.; JAYAWARDANA, R.; PIGERA, S.; WATHURAPATHA, W. S.; WEERATUNGA, H. D.; PREMAKUMARA, G. A. S.; KATULANDA, P., CONSTANTINE, G. R.; GALAPPATHTHY, P. Evaluation of pharmacodynamic properties and safety of *Cinnamomum zeylanicum* (*Ceylon cinnamon*) in healthy adults – a phase I clinical trial. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 17, n. 1, p. 550, 2017.

RANASINGHE, P.; PIGERA, S.; PREMAKUMARA, G. S.; GALAPPATHTHY, P.; CONSTANTINE, G. R.; KATULANDA, P. Medicinal properties of ‘true’ cinnamon (*Cinnamomum Zeylanicum*): a systematic review. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 13, n. 1, p. 275, 2013.

RAO, P. V.; GAN, S. H. Cinnamon: a multifaceted medicinal plant. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, p. 1-12, 2014.

RASHIDI, A. A.; MIRHASHEMI, S. M.; TAGHIZADEHM SARKHAIL, P. Iranian medicinal plants for Diabetes *Mellitus*: a systematic review. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 9, p. 401-411, 2013.

REBELO, I.; CASAL, S. Coffee – a dietary intervention on type 2 diabetes? **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 4, p. 376-383, 2017.

RÍOS, J. L.; FRANCINI, F.; SCHINELLA, G. R. Natural products for the treatment of type 2 Diabetes *Mellitus*. **Planta Medica**, v. 81, p. 975-994, 2015.

ROSA, M. Q. M.; ROSA, R. S.; CORREIA, M. G.; ARAUJO, D. V.; BAHIA, L. R.; TOSCANO, C. M. Disease and economic burden of hospitalizations attributable to Diabetes *Mellitus* and its complications: a nationwide study in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 2, p. 294, 2018.

ROSA, W. E.; KRAKAUER, E. L.; FARMER, P. E.; KARANJA, V.; DAVIS, S.; CRISP, N. The global nursing workforce: realizing universal palliative care. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 3, p. e327-328, 2020.

ROSADO, J. M. **A study to determine the effects of cinnamon on blood glucose and lipid levels in person’s with type 2 diabetes**. 2010. 165 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) – University of Hawaii, Manoa, Hawaii, 2010.

ROY, V.; GUPTA, M.; GHOSH, R.K. Perception, attitude and usage of complementary and alternative medicine among doctors and patients in a tertiary care hospital in India. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 47, n. 2, p. 137-142, 2015.

RZEWUSKA, M.; DE AZEVEDO-MARQUES, J. M.; COXON, D.; ZANETTI, M. L.; ZANETTI, A. C. G.; FRANCO, L. J.; SANTOS, J. L. Epidemiology of multimorbidity within the Brazilian adult general population: Evidence from the 2013 National Health Survey. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, e0171813, 2017.

SAHIB, A. S. Anti-diabetic and antioxidant effect of cinnamon in poorly controlled type-2 diabetic Iraqi patients: a randomized, placebo-controlled clinical trial. **Journal of Intercultural Ethnopharmacology**, v. 5, n. 2, p. 108-113, 2016.

SAKURAI, M.; NAKAMURA, K.; MIURA, K.; TAKAMURA, T.; YOSHITA, K.; SASAKI, S. *et al.* Family history of diabetes, lifestyle factors, and the 7-year incident risk of type 2 Diabetes *Mellitus* in middle-aged Japanese men and women. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 4, n. 3, p. 261-268, 2013.

SÁNCHEZ-VIDAÑA, D. I. S.; NGAI, S. P.; HE, W.; CHOW, J. K.; LAU, B. W.; TSANG, H. W. The effectiveness of aromatherapy for depressive symptoms – a systematic review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, p. 1-21, 2017.

SANEEI, P.; SHAHDADIAN, F.; MORADI, S.; GHAVAMI, A.; MOHAMMADI, H.; ROUHANI, M. H. Neck circumference in relation to glycemic parameters: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 50, p. 1-16, 2019.

SANTOS, H. O.; SILVA, G. A. R. To what extent does cinnamon administration improve the glycemic and lipid profiles? **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 27, p. 1-9, 2018.

SANTOS, L.; TORRES, H. C. Educational practices in Diabetes *Mellitus*: understanding the skills of health professionals. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 21, n. 3, p. 574-580, 2012.

SANTOS, M. M.; NUNES, M. G. S.; MARTINS, R. D. Uso empírico de plantas medicinais para tratamento de diabetes. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, n. 2, p. 327-334, 2012.

SANTOS, R. M. M.; LIMA, D. R. A. Coffee consumption, obesity and type 2 diabetes: a mini-review. **European Journal of Nutrition**, v. 55, n. 4, p. 1345-58, 2016.

SCHMID, A. A.; ATLER, K. E.; MALCOLM, M. P.; GRIMM, L. A.; KLINEDINST, T. C.; MARCHANT, D. R.; MARCHANT, T. P., PORTZ, J. D. Yoga improves quality of life and fall risk-factors in a sample of people with chronic pain and Type 2 Diabetes. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 31, p. 369-373, 2018.

SENGSUK, C; SANGUANWONG, S.; TANGVARASITTICHAJ, O.; TANGVARASITTICHAJ, S. Effect of cinnamon supplementation on glucose, lipids levels, glomerular filtration rate, and blood pressure of subjects with type 2 Diabetes *Mellitus*. **Diabetology International**, v. 7, n. 2, p. 124-132, 2016;

SHAMSHIRGARAN, S. M.; MAMAGHANIAN, A.; ALIASGARZADEH, A.; AIMINISANI, N.; IRANPARVAR-ALAMDARI, M.; ATAIE, J. Age differences in diabetes-related complications and glycemic control. **BMC Endocrine Disorders**, v. 17, n. 25, p. 1-7, 2017.

SHIDFAR, F.; RAJAB, A.; RAHIDEH, T.; KHANDOUZI, N.; HOSSEINI, S.; SHIDFAR, S. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on glycemic markers in patients with type 2 diabetes. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 12, n. 2, p. 165-170, 2015.

SHOJAILI, A.; DABAGHIAN, F. H.; GOUSHEGIR, A.; FARD, M. A. Antidiabetic plants of Iran. **Acta Medica Iranica**, v. 49, p. 637-642, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018)**. Organizado por José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Júnior, Sérgio Vencio. São Paulo: Editora Clannad, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: SBD, 2019b.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Posicionamento Oficial SBD n. 01/2019 – Condutas terapêuticas no Diabetes tipo 2: algoritmo SBD**. São Paulo: SBD, 2019a.

SOUZA, A. D. Z.; MENDIETA, M. C.; GROSSELLI, F.; LOPES, A. C. P.; KRANN, R.; VARGAS, N. S. C.; BORN, M.; HECK, R. M. Plantas medicinais como recurso terapêutico: contribuições para o Sistema Único de Saúde. **Journal of Nursing and Health**, v. 3, n. 2, p. 246-255, 2013;

STRAUS, S. E. **Expanding horizons of healthcare: five-year strategic plan, 2001-2005**. Bethesda: NIH, 2000.

SUKSOMBOON, N.; POOLSUP, N.; PUNTHANITISARN, S. Effect of aloe vera on glycaemic control in prediabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 41, p. 180-188, 2016.

TALAEI, B.; AMOUZEGAR, A.; SHRANAVARD, S.; HADAYATI, M.; MIRMIRAN, P.; AZIZI, F. Effects of cinnamon consumption on glycemic indicators, advanced glycation and products, and antioxidant status in type 2 diabetic patients. **Nutrients**, v. 9, p. 991, 2017.

TANGVARASITTICHAI, S.; SANGUANWONG, S.; SENGSUK, C.; TANGVARASITTICHAI, O. Effect of cinnamon supplementation on oxidative stress, inflammation and insulin resistance in patients with type 2 Diabetes *Mellitus*. **International Journal of Pharmacology and Toxicology**, v. 7, n. 4, p. 56-59, 2015.

TESSER, C. D. Práticas complementares, racionalidades médicas e promoção da saúde: contribuições pouco exploradas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 8, p. 1732-1734, 2012.

TESSER, C. D.; LUZ, M. T. Racionalidade médica e integralidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. 1, p. 195-206, 2008.

TESTON, E. F.; SPIGOLON, D. N.; MARAN, E.; SANTOS, A. L.; MATSUDA, L. M.; MARCON, S. S. Nurses' perspective on health education in Diabetes *Mellitus* Care. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, supl. 6, p. 2735-42, 2018.

THE LANCET. 2020: unleashing the full potential of nursing. **The Lancet**, v. 394, p. 1879, 2019.

THIAGO, S. C. S.; TESSER, C. D. Percepção de médicos e enfermeiros da Estratégia Saúde da Família sobre terapias complementares. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p. 249-257, 2011.

THIND, H.; LANTINI, R.; BALLETO, B. L.; DONAHUE, M. L.; SALMOIRAGO-BLOTCHER, E.; BOCK, B. C.; SCOTT-SHELDON, L. A. J. The effects of yoga among adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Preventive Medicine**, v. 105, p. 116-126, 2017.

UMPIERREZ, G. E.; KOVATCHEV, B. P. Glycemic variability: how to measure and its clinical implication for type 2 diabetes. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 356, n. 6, p. 518-527, 2018.

UNITED NATIONS. **Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development**. Geneve: UN, 2015.

USSHER, J. R.; DRUCKER, D. Cardiovascular biology of the incretin system. **Endocrine Reviews**, v. 33, n. 2, p. 187-215, 2012.

VAFI, M.; MOHAMMADI, F.; SHIDFAR, F.; SORMAGHI, M. S.; HEIDARI, I.; GOLESTAN, B.; AMIRI, F. Effects of cinnamon consumption on glycemic status, lipid profile and body composition in type 2 diabetic patients. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 3, n. 8, 2531-36, 2012.

VAN DAM, R. M.; BOER, J. M.; FESKENS, E. J.; SEIDELL, J. C. Parental history of diabetes modifies the association between abdominal adiposity and hyperglycemia. **Diabetes Care**, v. 24, n. 8, p. 1454-1459, 2001.

VANSCHOOBEEK, K.; THOMASSEN, B. J.; SENDEN, J. M.; WODZIG, W. K.; VAN LOON, L. J. Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. **Journal of Nutrition**, v. 136, p. 977-980, 2006.

VASQUES, A. C.; ROSADO, L.; ROSADO, G.; RIBEIRO, R. C.; FRANCESCHINI, S.; GELONEZE, B. Anthropometric indicators of insulin resistance. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 1, e14-23, 2010.

VIJAYAKUMAR, V.; MAVATHUR, R., SHARMA, M. N. K.; KANNAN, S. Reduced glycemic variability with yoga in patients with type 2 Diabetes *Mellitus*: results of a pilot study. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 13, n. 4, p. 803-804, 2019.

VON ECKARDSTEIN, A.; SIBLER, R. A. Possible contributions of lipoproteins and cholesterol to the pathogenesis of Diabetes *Mellitus* Type 2. **Current Opinion in Lipidology**, v. 22, n. 1, p. 26-32, 2011.

WANG, J.; ZHANG, X.; LAN, H.; WANG, W. Effect of garlic supplement in the management of type 2 Diabetes *Mellitus* (T2DM) – a meta-analysis of randomized controlled trials. **Food & Nutrition Research**, v. 61, n. 1, e1377571, 2017.

WARREN, N.; CANAWAY, R.; UNANTENNE, N.; MANDERSON, L. Taking control: complementary and alternative medicine in diabetes and cardiovascular disease management. **Health**, v. 17, p. 323-339, 2012.

WICKENBERG, J.; LINDSTEDT, S.; NILSSON, J.; HLEBOWICZ, J. Cassia cinnamon does not change the insulin sensitivity or the liver enzymes in subjects with impaired glucose tolerance. **Nutrition Journal**, v. 13, p. 96, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Ottawa charter for health promotion**. Geneva: WHO, 1986.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **AUDIT: The alcohol use disorders identification test – guidelines for use in primary care**. 2nd edition. Geneva: WHO, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO traditional medicine strategy: 2014-2023**. Geneva: WHO, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Time to deliver: Report of the WHO Independent high-level commission on noncommunicable diseases**. Geneva: WHO, 2018.

YAZDANPANA, Z.; AZADI-YAZDI, M.; HOOSHMANDI, H.; RAMEZANI-JOLFAEI, N.; SALEHI-ABARGOUEI, A. Effects of cinnamon supplementation on body weight and composition in adults: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 3, p. 448-463, 2020.

YILDIRIM, D.İ.; MARAKOĞLU, K. Complementary and alternative medicine use amongst Turkish type 2 diabetic patients: A cross-sectional study. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 41, p. 41-46, 2018.

YIN, R. V.; LEE, N. C.; HIRPARA, H.; PHUNG, O. J. The effect of bitter melon (*Mormordica charantia*) in patients with Diabetes Mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Nutrition & Diabetes**, v. 4, n. 12, e145, 2014.

YU, Z.-H.; YU, W.-J.; LI, T.-S.; CHEN, F.-X.; LIU, C.-C. Short-term curative effect of traditional massage on type 2 Diabetes Mellitus. **Chinese journal of clinical rehabilitation**, v. 10, n. 39, p. 30-32, 2006.

YU, J.; SONG, P.; PERRY, R.; PENFOLD, C.; COOPER, A. R. The effectiveness of green tea or green tea extract on insulin resistance and glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus: a meta-analysis. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 41, n. 4, p. 251-62, 2017.

ZAHEDIFAR, A.; KHODASHENAS, M.; BIJARI, B.; ZAHEDIFAR, F. Effects of cinnamon on fasting blood sugar and hemoglobin A1c in patients with type II Diabetes Mellitus: a randomized clinical trial. **Journal of Mazandaran University of Medical Sciences**, v. 27, n. 156, p. 80-88, 2018.

ZARE, R.; NADJARZADEH, A.; ZARSHENAS, M. M.; SHAMS, M.; HEYDARI, M. Efficacy of cinnamon in patients with type II Diabetes *Mellitus*: a randomized controlled clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. 11, p. 30114-116, 2018.

ZARSHENAS, M. M.; KHADEMIAN, S.; MOEIN, M. Diabetes and related remedies in medieval Persian medicine. **Indian Journal of Endocrinol and Metabolism**, v. 18, p. 142-149, 2014.

ZENCIRCI, A. D. Complementary therapy use of cardiovascular patients. **Internal Medicine**, v. 3, e113, 2013.

ZHANG, X.-M.; ZHANG, Y.-B.; CHI, M.-H. Soy protein supplementation reduces clinical indices in type 2 diabetes and metabolic syndrome. **Yonsei Medical Journal**, v. 57, n. 3, p. 681-689, 2016.

ZHANG, X.C.; CHEN, H.; XU, W.T.; SONG, Y.Y.; GU, Y.H.; NI, G.X. Acupuncture therapy for fibromyalgia – a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Pain Research**, v. 12, p. 527-542, 2019.

ZHANG, Y.; PAN, X.-F.; CHEN, J.; XIA, L.; CAO, A.; ZHANG, Y. *et al.* Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **Diabetologia**, v. 63, p. 21-33, 2020b.

ZHANG, W.; TANG, Y.; HUANG, J.; YANG, Y.; YANG, Q.; HU, H. Efficacy of insulin supplementation in improving insulin control, HbA1c and HOMA-IR in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, p. 1-8, 2020a.

ZHAO, F. F.; SUHONEN, R.; KOSKINEN, S.; LEINO-KILPI, H. Theory-based self-management educational interventions on patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Advanced Nursing**, v. 73, n. 4, p. 812-833, 2017.

ZHU, J.; CHEN, H.; SONG, Z.; WANG, X.; SUN, Z. Effects of ginger (*zingiber officinale* roscoe) on type 2 Diabetes *Mellitus* and components of the metabolic syndrome – a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, e5692962, 2018.

ZIA-UR-REHMAN, M.; MIRAJAB, K.; MUSHTAQ, A. Potential for Pakistani traditional medicinal plants to combat diabetes. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 34, p. 488-490, 2014.

ZIBAEENEZHAD, M. J.; FARHADI, P.; ATTAR, A.; MOSLEH, A.; AMIRMOEZI, F.; AZIMI, A. Effects of walnut oil on lipid profiles in hyperlipidemic type 2 diabetic patients – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition & Diabetes**, n. 7, v. 4, e259, 2017.

ZIEGENFUSS, T. N. HOFHEINS, J. E.; MENDEL, R. W.; LANDIS, J.; ANDERSON, R. A. Effects of a water-soluble cinnamon extract on body composition and features of the

metabolic syndrome in pre-diabetic men and women. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 3, n. 2, p. 45-53, 2006.

ZINMAN, B.; MARSO, S. P.; POULTER, N. R., EMERSON, S.; PIEBER, T. R.; PRATLEY, R. E. *et al.* Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). **Diabetologia**, v. 61, n. 1, p. 48-57, 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado, por mim, JOSÉ CLAUDIO GARCIA LIRA NETO, para participar do estudo: “ANÁLISE DA EFICÁCIA DA CANELA (*CINNAMOMUM VERUM*) NA REDUÇÃO DOS NÍVEIS GLICÊMICOS E LIPÍDICOS DE ADULTOS COM DIABETES TIPO 2”.

Você não deve participar contra a sua vontade. Além disso, você tem o direito de se retirar desta pesquisa a qualquer momento, independente do motivo, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. Leia com atenção as informações abaixo e faça qualquer pergunta que quiser, para que você não tenha nenhuma dúvida. A qualquer hora você poderá entrar em contato por telefone ou e-mail, e deve procurar por **JOSÉ CLAUDIO GARCIA LIRA NETO**. Pelo telefone: (XX) XXXXXX, e por e-mail em: jlira@live.com.

Este estudo será feito para saber se a canela ajuda a diminuir o “açúcar” e as “gorduras” do seu sangue. Neste estudo, você poderá receber cápsulas com canela ou com placebo (uma substância que não tem efeito sobre a sua saúde) para podermos ver se a canela é um produto eficaz para a sua saúde ou não. No momento, ainda não sabemos se a canela é melhor e é por isso que este estudo está sendo feito. Os resultados do estudo irão ajudar os pesquisadores a desenvolver formas mais fáceis e econômicas de controlar o “açúcar” e as “gorduras” do sangue de pessoas com diabetes do tipo 2.

Se você aceitar participar, você será convidado para ir ao Posto de Saúde/Unidade Básica de Saúde que você se trata para responder perguntas sobre a sua saúde. Você será pesado em uma balança e sua altura será medida com uma trena ou fita métrica. Logo depois, iremos utilizar uma trena para medir a sua barriga, a sua cintura, o seu pescoço e a sua coxa. Também iremos medir a sua pressão.

No mesmo dia, você ainda irá fazer um exame de sangue. Para isso, será utilizada uma agulha nova (esterilizada) que será usada só para você, para pegar a sua veia, de onde será retirada uma quantidade de sangue, mais ou menos igual a uma colher de sobremesa (10 ml). Esse exame serve para saber quanto está a sua glicose (glicemia de jejum e hemoglobina glicada), e seu colesterol (HDL, LDL, triglicerídeos e colesterol total). Nesse exame, você poderá sentir dor durante a “picada da agulha” ou ainda, o local onde foi colocada a agulha poderá ficar “roxo”. Para o exame de sangue você precisa ir ao Posto de Saúde/Unidade Básica de Saúde em jejum de 12 horas.

Quando o exame de sangue ficar pronto, você será chamado por mim para comparecer ao Posto de Saúde/Unidade Básica de Saúde e receber o resultado em mãos. Se os resultados estiverem muito altos, você será encaminhado ao médico para uma consulta. Nessa hora, eu irei lhe explicar o porquê disso.

Depois da consulta com o médico, você vai saber se poderá ou não continuar no estudo. Se você não puder participar do estudo, não se preocupe, você continuará recebendo o seu tratamento para Diabetes no Posto de Saúde/Unidade Básica de Saúde, sem nenhum prejuízo.

Se você puder e quiser continuar no estudo, haverá um sorteio para decidir se você irá receber um frasco contendo 120 cápsulas de canela ou placebo (celulose microcristalina). Nem você e nem eu saberemos qual das duas cápsulas você vai tomar durante o estudo. Você será convidado a tomar quatro cápsulas por dia, sendo duas 30 minutos antes do café da manhã e mais duas 30 minutos antes do almoço. As cápsulas deverão ser tomadas com água. Se você se esquecer de tomar alguma cápsula, você deverá tomar a cápsula 30 minutos antes da próxima refeição que você fizer. Lembramos que você deve **continuar** tomando os remédios para diabetes e/ou para o colesterol indicados pelo médico que lhe acompanha.

As cápsulas poderão causar algum desconforto do tipo: enjoo, dor no estômago, vômito, diarreia ou outros eventos adversos. Se você sentir algum desses desconfortos, suspenda o uso das cápsulas e comunique-se imediatamente com o pesquisador desse estudo para discutir como proceder.

Em caso de danos eventuais causados pela pesquisa, você poderá ter o direito de procurar obter indenização, sendo o pesquisador obrigado a indenizá-lo na constatação do dano ocasionado exclusivamente pela pesquisa. Gastos adicionais em decorrência de qualquer prejuízo advindo dessa pesquisa serão ressarcidos. Também iremos oferecer uma assistência imediata e integral, conferindo assistência adequada a quaisquer problemas de saúde que você venha a ter que seja decorrente do uso das cápsulas.

A cada 25 dias você será convidado a comparecer ao Posto de Saúde/Unidade Básica de Saúde para receber um novo frasco com 120 cápsulas da canela ou placebo. Na ocasião, será feita uma contagem de cápsulas para confirmar a tomada das cápsulas como dos seus medicamentos para diabetes ou colesterol. Ligações telefônicas serão feitas a você para que possamos acompanhar e verificar se houve algum evento adverso.

Após 90 dias do início dessa pesquisa, você será convidado(a) a retornar ao Posto de Saúde/Unidade Básica de Saúde para uma nova entrevista, para uma nova medição do seu peso, da sua pressão, da sua barriga, do seu pescoço, da sua cintura e da sua coxa, e a realização

de um novo exame de sangue, para saber se as cápsulas que você tomou diminuíram o “açúcar” e a “gordura” do seu sangue. Após essas etapas, o pesquisador informará a você os resultados do tratamento com esse produto durante os últimos três meses.

Os benefícios em longo prazo desta pesquisa poderão levar ao desenvolvimento de produtos mais baratos e eficazes na redução de “açúcar” e “gordura” no sangue em pessoas com diabetes do tipo 2. Caso seja confirmada a efetividade da canela na redução do “açúcar” e da “gordura” no sangue, outros estudos serão realizados para averiguar a possibilidade de implementação do seu uso no SUS.

Vale lembrar que nenhum dos pesquisadores ou profissionais de saúde envolvidos na pesquisa tem qualquer intenção de fornecer riscos e agravamentos a você. No entanto, quaisquer custos com saúde ou outras necessidades provenientes de complicações dos produtos aplicados nessa pesquisa serão inteiramente de responsabilidade dos pesquisadores. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí também será informado sobre eventos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.

Todavia, é preciso que você saiba que ao aceitar participar do estudo, você não receberá qualquer tipo de ajuda financeira ou de outra natureza que não sejam aquelas envolvidas na intervenção especificada.

É importante esclarecer que você não será identificado e que somente o pesquisador (JOSÉ CLAUDIO GARCIA LIRA NETO) e o grupo da pesquisa terão conhecimento sobre as suas informações e os resultados dos seus exames. Os resultados desse estudo serão apenas para fins científicos e acadêmicos, e serão apresentados de forma agrupada, de modo que nenhum participante possa ser identificado, preservando sua identidade.

RISCOS: Ao aceitar participar dessa pesquisa, você poderá ter, dentre outros riscos, o desconforto no momento da punção venosa (“picada” da agulha no momento de realizar o exame de sangue); desconforto com as perguntas realizadas sobre a sua saúde; desconforto com a mensuração antropométrica; desconforto ao tomar as cápsulas dos produtos ofertados a você; possíveis enjoos, diarreia, dor gástrica, dor de cabeça, etc.

BENEFÍCIOS: Ao aceitar participar dessa pesquisa, você poderá ter, dentre outros benefícios, a confirmação ou não de que o produto teste (a canela) será eficaz para ajudar no tratamento do diabetes e para reduzir o colesterol ou o peso. Poderá receber, no futuro, caso seja eficaz, canela para auxiliar no seu tratamento do diabetes, de forma gratuita; reduzir seus valores glicêmicos (açúcar no sangue) e lipídicos (gordura no sangue).

Caso você se sinta suficientemente informado(a) a respeito do que leu ou que foram lidas sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus riscos e

benefícios, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concorda em participar, solicitamos que assine no espaço abaixo.

Vale lembrar que você tem o direito e liberdade de recusar participar desse estudo ou retirar o seu consentimento em qualquer fase dessa pesquisa, sem nenhum tipo de prejuízo.

Para esclarecimento de eventuais dúvidas quanto à ética que se refere à garantia da integridade e dos direitos do(a) Sr.(a), entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí, que é composto por um grupo de pesquisadores que avaliam a ética de pesquisa envolvendo seres humanos, localizado na Sala do Comitê de Ética da Universidade Estadual do Piauí – Rua Olavo Bilac, n. 2335, Centro, Teresina – PI, telefone (86)3221-6658. Horários de atendimento para dúvidas com pesquisadores participantes do Comitê de Ética: terça-feira (16h-17h), quarta-feira (16h-17h), quinta-feira (11h-12h/17h-18h), exceto feriados.

Para o esclarecimento de dúvidas quanto à pesquisa, incluindo informações sobre os objetivos da pesquisa, os exames, a intervenção, dentre outros, entre em contato com o pesquisador responsável, JOSÉ CLAUDIO GARCIA LIRA NETO, telefone (85) 98167-7256. O pesquisador estará disponível para atendê-lo(a) 24 horas por dia, 7 dias por semana, em caso de urgência.

O abaixo assinado _____, ____ anos, RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Esse documento será elaborado em duas vias, devendo as duas serem assinadas pelo participante e pelo pesquisador. Uma rubrica deverá ser feita em todas as páginas desse termo.

Data: ____/____/____

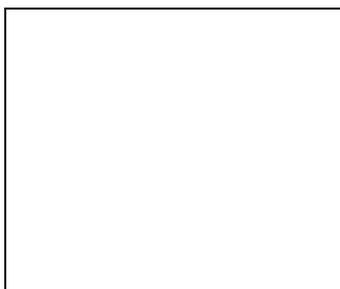
Assinatura do pesquisador: _____

Assinatura do(a) participante de pesquisa ou representante legal*: _____

Testemunha do(a) participante: _____

Nome do profissional que aplicou o TCLE: _____

*Caso o/a participante não seja alfabetizado, será tomada a assinatura a rogo (por meio da impressão digital), abaixo:



Digital do(a) participante

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

PROFISSIONAL QUE ESTÁ PREENCHENDO: _____

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Numeração: _____

UBS: _____

Endereço _____ Bairro: _____

Nº: _____

Telefones: _____ / _____

Ponto de Referência: _____

PRÉ-INVESTIGAÇÃO

Diagnóstico de Diabetes *Mellitus* tipo 2? _____, Quando foi diagnosticado? (ano) _____

Diagnóstico de Dislipidêmico? (Colesterol alto/alterado) _____, Quando? (ano) _____

Usa medicação para Diabetes *Mellitus* tipo 2? _____,

Qual/Quais? _____

Usa medicação para Colesterol? _____,

Qual/Quais? _____

Possui outra enfermidade/doença? _____,

Qual/Quais? _____

Usa medicação para outras enfermidades? _____,

Qual/Quais? _____

Possui alergia a canela em pó? _____ (se sim, será automaticamente excluído/a)

Faz tratamento quimioterápico? _____ (se sim, será automaticamente excluído/a)

Faz uso de álcool (mais de 1x na semana)? _____ (se sim, será automaticamente excluído/a)

Faz uso de tabaco (fumo)? _____ (se sim, será automaticamente excluído/a)

Usa alguma outra substância ilícita? _____ (se sim, será automaticamente excluído/a)

Possui problemas gastrointestinais? _____, Quais? _____ (se crônicos, será excluído/a)

II – VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS

1. Idade: _____ anos
2. Sexo: 1. () Masculino 2. () Feminino
3. Cor: 1.() Negra 2.() Branca 3.() Parda 4.() Amarela
4. Anos de estudo: _____
5. Escolaridade: 1 () Analfabeto 2 () E. Fundamental 3 () E. Médio 4 () E. Superior
6. Trabalho: 1 () Formal/Informal 2 () Desempregado 3 () Aposentado 4 () Do lar
Se trabalha, o que faz: _____
7. Somatório da renda familiar: R\$ _____
8. Situação conjugal: 1 () Solteiro 2 () Casado/União estável 3 () Viúvo (a)
9. Com quem mora: 1 () Familiares 2 () Companheiro(a) 3 () Sozinho(a)

III – VARIÁVEIS CLÍNICAS

10. Histórico familiar para Diabetes? 1. Sim () 2. Não () / Quem: _____
11. Há quanto tempo foi realizado o diagnóstico do diabetes:
1. () < 5 anos 2. () De 5 a 10 anos 3. () De 11 a 20 anos 4. () >20 anos
12. Qual o tratamento utilizado: _____
13. Hipoglicemia nos últimos 30 dias: 1. () Nenhuma 2. () Uma 3. () Duas 4. () +Duas.
14. Hiperglicemia nos últimos 30 dias: 1. () Nenhuma 2. () Uma 3. () Duas 4. () +Duas.
15. Internação devido ao DM nos últimos 30 dias: 1. () Sim 2. () Não.
16. Frequência de acompanhamento na UBS: 1. () Mensal 2. () Trimestral 3. () Semestral
4. () Outros _____
17. Local de aquisição dos medicamentos: 1. () UBS 2. () Farmácia popular 3. () Secretaria
Municipal de Saúde 4. () Recurso próprio 5. () Outros: _____
18. Periodicidade na realização da glicemia venosa: 1.() Trimestral 2.() Semestral 3.()
Anual
19. Realização da HbA1c: 1.() Trimestral 2.() Semestral 3.() Anual 4. () Nunca realizou
20. Realização do lipidograma: 1.() Trimestral 2.() Semestral 3.() Anual 4. () Nunca
realizou
21. Orientação sobre tratamento do diabetes na UBS: 1. () Sim 2. () Não
22. Qual orientação? 1. () Palestras 2. () Orientações dos Profissionais 3. () Outras

23. Profissional responsável pela orientação do tratamento farmacológico:

1. () Médico da UBS 2. () Enfermeiro da UBS 3. () Outros profissionais

24. Recebeu orientação sobre tratamento não farmacológico na UBS? 1. () Sim 2. () Não

25. Profissional responsável pela orientação do tratamento não farmacológico?

1. () Médico da UBS 2. () Enfermeiro da UBS 3. () Outros profissionais

26. Recebeu orientação sobre a utilização de prática integrativa e complementar para o controle do diabetes? (Ex.: Produtos naturais; Ioga; Acupuntura etc.) 1. () Sim 2. () Não

Se sim, qual(is): _____

27. Recebeu orientação sobre a utilização de prática integrativa e complementar para o controle do colesterol? (Ex.: Produtos naturais; Ioga; Acupuntura etc.) 1. () Sim 2. () Não

Se sim, qual(is): _____

28. Recebeu orientação sobre a utilização de prática integrativa e complementar para perda de peso? (Ex.: Produtos naturais; Ioga; Acupuntura etc.) 1. () Sim 2. () Não

Se sim, qual(is): _____

29. Uso de produtos naturais considerados hipoglicemiantes: 1. () Gengibre 2. () Soja 3. () Maracujá 4. () Outros: _____

30. Uso de produtos naturais considerados hipolipemiantes: 1. () Gengibre 2. () Soja 3. () Maracujá 4. () Outros: _____

31. Pressão Arterial

	Antes da intervenção	Depois da intervenção
1ª. Medida		
2ª. Medida		
3ª. Medida		
Média das duas últimas		

33. Ocorrência de evento adverso?

	1º mês	2º mês	3º mês
Sim			

Eventos adversos:

1º mês	2º mês	3º mês	Após a intervenção

RELACIONADOS AO ESTILO DE VIDA

32. Você pratica exercício físico? 1. () Sim 2. () Não

Os exercícios físicos devem somar, pelo menos, 150 minutos (50 minutos, 3x na semana OU 30 minutos, 5x na semana)

Prática Exercício (150 minutos)	Antes da intervenção	1º mês	2º mês	3º mês
Sim				
Não				

32. Usuário de álcool: () 1. Sim < 20g de álcool (dois copos de cerveja) () 2. Não

33. Usuário de tabaco: () 1. Sim () 2. Não

IV – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS

	Antes da intervenção	Depois da intervenção
34. Peso		
35. Altura		
36. Índice de massa corporal (IMC) () Eutrófico / () Sobrepeso / () Obeso		
37. Índice de adiposidade corporal (IAC)		
38. Circunferência abdominal (CA)		

Valores dos exames laboratoriais:

EXAMES LABORATORIAIS				
	Valor basal	Classificação	Pós-intervenção	Classificação
48. Glicemia venosa de jejum				
49. HbA1c				
50. Colesterol total				
51. HDL				
52. LDL				
53. Triglicérides				
54. HOMA-IR				
55. Insulina				

INFORMAÇÕES ADICIONAIS: _____

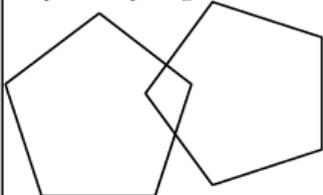
ANEXOS

ANEXO A – MINIEXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

O MEEM constitui-se em um dos instrumentos de avaliação e rastreio de comprometimento cognitivo mais utilizado pelos profissionais de saúde no mundo. É composto por questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas com o objetivo de avaliar um grupo de funções cognitivas específicas: orientação temporal, orientação espacial, memória imediata, atenção e cálculo, memória de evocação, linguagem e capacidade construtiva visual.

A pontuação total no MEEM pode variar de zero até o máximo de 30 pontos. Os escores a serem considerados são: 0-17 (comprometimento cognitivo severo); 18-23 (comprometimento cognitivo leve); 24-30 (sem comprometimento cognitivo).

Quadro 1 – Miniexame do estado mental (MEEM)

Orientação temporal (5 pontos)	Qual a hora aproximada?
	Em que dia da semana estamos?
	Que dia do mês é hoje?
	Em que mês estamos?
	Em que ano estamos?
Orientação espacial (5 pontos)	Em que local estamos?
	Que local é este aqui?
	Em que bairro nós estamos ou qual é o endereço daqui?
	Em que cidade nós estamos?
Registro (3 pontos)	Repetir: CARRO, VASO, TIJOLO
Atenção e cálculo (5 pontos)	Subtrair: $100-7 = 93-7 = 86-7 = 79-7 = 72-7 = 65$
Memória de evocação (3 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?
Nomear 2 objetos (2 pontos)	Relógio e caneta
REPE'TIR (1 ponto)	“Nem aqui, nem ali, nem lá”
Comando de estágios (3 pontos)	Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão
Escrever uma frase completa (1 ponto)	Escrever uma frase que tenha sentido
Ler e executar (1 ponto)	Feche seus olhos
Copiar diagrama (1 ponto)	Copiar dois pentágonos com interseção 

ANEXO B – CERTIFICADO DE ANÁLISE (*Cinnamomum verum*)

 /florien.fitoterapia  /florienfitoativo

 Florien

CANELA

Nome científico: *Cinnamomum ssp.*

Sinonímia científica: *Cinnamomum zeylanicum* Blume, *Cinnamomum verum* J.S. PRESL.

Nome popular: canela, canela verdadeira, canela- de-cheiro, canela-da-india, canela-de-tubo, canela-do-ceilão, canela-rainha.

Família: Lauraceas.

Parte Utilizada: Casca.

Composição Química: Extrato padronizado em 50% de polifenóis. Óleo Essencial (0,5 a 3,5%): Aldeídos aromáticos. Outros: mucilagem, resina, procianidina oligomérica, taninos condensados, oxalato de cálcio, cinceilanina, goma e manitol.

Formula molecular: N/A

Peso molecular: N/A

CAS: N/A

DCB: N/A

DCI: N/A

Árvore aromática de 6 a 12 metros de altura, com folhas opostas, ovadas ou ovado-lanceoladas, trinervadas. Flores numerosas, reunidas em racemos ramificados e dispostos em panículas terminais, de cor esverdeado-amarelada. Fruto do tipo drupa ovoide ou ovoide-oblonga, contendo uma semente elipsoide.

Indicações e Ação Farmacológica

É um estimulante das funções digestivas e circulatórias. Tem propriedade tônica, carminativa, antiespasmódica, antimicrobiana e adstringente. É utilizada nas dispepsias atônicas, flatulências, diarreias e infecções. Relacionados

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br



fundamentalmente com atividades essenciais, a canela tem demonstrado através de estudos que tem efeito inibitório sobre bactérias como atividade antimicrobiana e possui atividade antisséptica e antioxidante demonstradas em sistemas *in vitro*.

Toxicidade/Contraindicações

Contraindicado na gravidez, amamentação e úlceras gástricas e duodenais. Os efeitos colaterais da canela incluem alergias e irritação na pele.

Dosagem e Modo de Usar

- **Infusão (rasura):** 2,5%, tomar no máximo 200 mL por xícara, três vezes ao dia;
- **Pó:** 400 mg, 1 a 3 vezes ao dia, máximo de 6 g diárias;
- **Extrato seco solúvel:** 6 g ao dia.
- **Extrato seco (50%):** 500 mg, divididos em duas tomadas.

Referências Bibliográficas

ALONSO, J., **Tratado de Fitofármacos y Nutracêuticos**, Ed. Corpus, 2004.

LORENZE, H., Mattos, F.J.A., **Plantas Medicinais no Brasil – nativas e exóticas**. Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2002.

COIMBRA, R. **Manual de Fitoterapia**, 2ª ed, Cejup, 1.

Vendas
(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br



2

CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Canela Po	Data de Análise:	03-01-2019
Lote Interno:	18H22-FL06-004176	Lote Fabricante:	0725/012802
Data de Fabricação:	30-07-2018	Data de Validade:	15-07-2020
Origem:	Brasil	Procedência:	Brasil
Condições de Armazenamento:	Temperatura Ambiente	Ordem de Fracionamento:	004176

DCB:		DCI:	
CAS:		Peso Molecular:	
Fórmula Molecular:			
Observações:	Esterelização	Houve	
	Nome científico	Cinnamomum ssp	
	Parte Utilizada	Casca	

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Teste de identificação *	Taninos e Óleos essenciais	Conforme		FB5
Umidade *	< 15,0	10,7	%	FB5

* Resultados obtidos em análises realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade FLORIEN FITOATIVOS LTDA. E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

Conclusão:

Aprovado (X)
Reprovado ()

Karina Maria da Silva
Responsável Técnico
Karina Maria da Silva
CRF-SP Nº 66.627

Lilian Cristina Faganello
Responsável Técnico Substituto
Lilian Cristina Faganello
CRF-SP Nº 75.642

Fim do Documento



1

CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Canela Po	Data de Análise:	03-01-2019
Lote Interno:	18H22-FL06-004176	Lote Fabricante:	0725/012802
Data de Fabricação:	30-07-2018	Data de Validade:	15-07-2020
Origem:	Brasil	Procedência:	Brasil
Condições de Armazenamento:	Temperatura Ambiente	Ordem de Fracionamento:	004176

DCB:		DCI:	
CAS:		Peso Molecular:	
Fórmula Molecular:			
Observações:	Esterelização	Houve	
	Nome científico	Cinnamomum ssp	
	Parte Utilizada	Casca	

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Aspecto *	Pó	Conforme		FB5
Aspecto macroscópico *	Aspecto macroscópico	Conforme		FB5
Pó fino de aspecto homogêneo				
Aspecto microscópico *	Aspecto microscópico	Conforme		FB5
Não é realizada análise microscópica por não ser possível a visualização das estruturas histológicas que caracterizam a espécie.				
Bactéria gram negativa *	< 100	Conforme	ufc/g	FB5
Contagem de bactérias *	< 10000	Conforme	ufc/g	FB5
Bolores e leveduras *	< 100	Conforme	ufc/g	FB5
Cinzas insolúveis *	< 3	1,89	%	FB5
Cinzas totais *	< 6	5,38	%	FB5
Cor *	Marrom avermelho a Marrom alaranjado	Marrom avermelhado		FB5
Densidade (Sem compactação) *	0,250 - 0,600	0,509	g/mL	FB5
Elementos estranhos *	Ausente	Conforme	%	FB5
Escherischia *	Ausente	Conforme	ufc/g	FB5
Odor *	Aromático	Conforme		FB5
Sabor *	Adocicado, aromático e picante	Conforme		FB5
Salmonella *	Ausente	Conforme		FB5
Staphylococcus *	Ausente	Conforme		FB5

ANEXO C – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE EAGs EM ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS OU PRODUTOS BIOLÓGICOS (ANVISA)

03/04/2019

FormSus



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Notificação de EAGs em Ensaio Clínico com Medicamentos ou Produtos biológicos - NotivisaEC

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Formulário para notificação de EAGs em Ensaio Clínico com Medicamentos ou Produtos biológicos - NotivisaEC

v. alfa14

Notificação de eventos adversos graves (serious) esperados ou inesperados

Dados da notificação

1) País onde ocorreu o EA:

2) Notificação de evento adverso para :

- Ensaio clínico
- Programa de Acesso expandido
- Uso compassivo
- Estudo de Bioequivalência/BD
- Fornecimento pós-estudo

3) Número internacional do caso:
código internacional do caso para uso do notificante, rastreabilidade

4) Número do relato:
código para uso/controle do notificante

Reservado para a Anvisa

5) Considerações da ANVISA:
[Registro do histórico de ocorrências na análise da notificação. Ex. 01/01/2009 Contato telefônico com o notificante para esclarecer campo 35], registro de pendências

Dados da pesquisa

9) Num. expediente:
Expediente da anuência, somente números, sem barra e traço

10) Número do CE ou CEE:
9999/9999, ex. 0001/2008

11) Num. Protocolo clínico:
Código do estudo gerado pelo patrocinador

12) Mascaramento do estudo (Quem está cego neste estudo?):
[Selecionar mais de uma opção quando for o caso] Sempre será um tipo de pessoa, a medicação cega seve para ajudar no mascaramento do estudo

- Sujeito de pesquisa
- Investigador
- Coletor de dados
- Analista dos dados
- Avaliador de resultados
- Ninguém. Estudo aberto
- Notificante de EAs

13) Capítulo CID 10:

03/04/2019

FormSus

14) Grupo CID 10:

15) Categoria CID 10:

16) Sub-categoria CID 10:

17) Indicação clínica:

Detalhamento da população e especificar sua condição de saúde a ser estudada. Pode ser utilizada terminologia disponível no site HON select, <http://www.hon.ch/HONselect/> Caracterizar a doença em estudo

18) Severidade/Intensidade da doença em estudo:

Qualificar população do estudo quanto à severidade

- Leve (Um problema está presente menos de 25% do tempo, com uma intensidade que uma pessoa pode tolerar e que raramente acontece nos últimos 30 dias.)
- Moderada (Significa que um problema que está presente menos de 50% do tempo, com uma intensidade, que é interferindo no dia-a-dia de pessoas e que acontece ocasionalmente nos últimos 30 dias.)
- Severa (Significa que um problema que está presente mais de 50% do tempo, com uma intensidade, que altera parcialmente o dia-a-dia de pessoas e que acontece frequentemente nos últimos 30 dias.)
- Comprometimento completo (Significa que um problema que está presente mais de 95% do tempo, com uma intensidade, que altera completamente o dia-a-dia da pessoa e que ocorre todos os dias.)
- Não especificado (Significa que não há informação suficiente para especificar a intensidade.)
- Não aplicável (Significa que é inapropriado utilizar uma graduação (ex. funções menstruais).)

19) Fase de desenvolvimento do produto:

- I
- II
- III
- IV

Dados do notificante (recomendamos notificante não-cego)

Recomendamos que o notificante seja o contato capaz de esclarecer as circunstâncias do evento adverso e também possa informar em qual grupo o sujeito da pesquisa foi alocado.

20) O patrocinador no Brasil sabe qual a alocação de cada sujeito de pesquisa?

ou, um representante do patrocinador sabe em qual braço de tratamento o sujeito em questão está alocado?

- Sim
- Não

21) CPF do notificante:

somente números!

22) Nome:

23) Categoria de notificante:

- Associação-ONG-Grupo patrocinador
- Empresa multinacional Patrocinadora
- Empresa nacional patrocinadora
- Fundação patrocinadora
- Investigador-patrocinador
- ORPC
- Órgão do governo patrocinador

24) Especificar outra categoria:

(pesquisador, profissional do serviço de saúde que atendeu o EA,...

25) Razão social da empresa:

Nome da empresa, pode-se complementar com nome fantasia

03/04/2019

FormSus

26) **E-mail para contato (Comercial):**
e-mail principal para contato sobre o caso

27) **E-mail para contato:**
Se possível, informe o e-mail institucional; Ex: tertullano.paiva@saude.gov.br

28) **Telefone (Comercial):**
Informe ddd e número - apenas números. Telefone principal de contato sobre o caso

29) **Telefone:**
Informe ddd e número - apenas números

Dados do sujeito de pesquisa

30) **Sexo:**

- Feminino
 Masculino

31) **Idade:**
[Número e unidade, ex. 25 anos; 6 meses]

32) **Data de Nascimento:**
Dia/Mês/Ano 99/99/9999

33) **Faixa Etária:**

34) **Código do sujeito de pesquisa:**
[Número do sujeito na pesquisa no centro]

35) **Iniciais:**
Iniciais do nome do sujeito de pesquisa que sofreu o evento adverso. No caso desta informação não estar disponível, preencher com um hífen -

36) **Alocação:**
[Intervenção ou controle] No caso de notificador cego, selecionar alocação experimental. Consideraremos como alocação desconhecida nesses casos.

- Experimental
 Comparador

37) **Descrição do procedimento de intervenção:**
Detalhar via de administração, forma de administração (não utilizar ";")

38) **Tipo da notificação do evento adverso:**
No caso de acompanhamento de evento já notificado neste sistema, o notificante deverá atualizar a notificação enviada alterando este campo e complementando a narrativa e a evolução. Para isso, clique em BUSCA FICHA e insira o código do protocolo gerado para a notificação inicial do caso.

- Inicial
 Acompanhamento 1
 Acompanhamento 2
 Acompanhamento 3
 Acompanhamento 4
 Acompanhamento 5 ou mais

39) **Sequência de notificação:** 1a.
Número sequencial de eventos 2a.
 3a.

03/04/2019

FormSus

no mesmo paciente, ex: 3 para 4a.
3o. EA no paciente.

 4a.

 5a. ou mais

40) Fatores e outras comorbidades:

 Hipertensão

 Cardiopatia

 Diabetes

 Hepatopatia

 Tabagismo

 Etilismo

 Nefropatia

 Outra

41) O voluntário tem ou teve doença ou condição clínica concomitante?

[A página pode ser recarregada. AGUARDE!]

 Sim

 Não

Comorbidades

Condições/Doenças concomitantes

42) sub-categoria CID10 (2):

43) Data de início (2):

No caso de data desconhecida, preencher com uma data anterior à data de nascimento do sujeito

44) Data de término (2):

45) sub-categoria CID10 (3):

46) Data de início (3):

47) Data de término (3):

48) sub-categoria CID10 (4):

49) Data de início (4):

50) Data de término (4):

51) sub-categoria CID10 (5):

52) Data de início (5):

53) Data de término (5):

Dados do Centro de Pesquisa

54) Instituição Mantenedora do centro de pesquisa:

[ex. Universidade de A...] No caso de evento ocorrido fora do país, preencher o nome da instituição que mantém o centro de pesquisa e no campo CNPJ preencher 00.000.000/0000-00

55) ÓRGÃO/UNIDADE:

ex. Hospital de Clínicas da Universidade A...

56) SERVIÇO/SUB-UNIDADE:

(Nome do centro de pesquisa) ex. Serviço/depto. de cardiologia do HC da Universidade A...

57) Telefone do investigador principal:

Informe ddd e número - apenas números

58) Investigador principal:

59) Número de sujeitos previstos no centro:

60) Número de sujeitos admitidos no centro:

[admitidos até o momento nesta pesquisa; aqueles que

03/04/2019

FormSus

entraram na pesquisa]

Dados do Evento Adverso**61) Evento Adverso:**

[terminologia para o evento adverso no vocabulário MedDRA]

62) código MedDRA:**63) WHOART para o EA:**

Descrição do evento adverso de acordo com o vocabulário WHOART da OMS

64) Termo WHOART para o evento adverso:

Combo para consulta de acordo com o agrupamento do WHOART da OMS

65) Data de início do EA:**66) Data de término do EA:****67) Narrativa:**

[Descrever as circunstâncias em que ocorreu o EA, bem como detalhes que possam ajudar a esclarecer a ocorrência] (não utilizar ";")

68) Gravidade do EA:

Consequências/Desfechos do evento adverso

- Óbito
- Ameaça à vida
- Motivou ou prolongou internação
- Incapacidade persistente ou significativa
- Anomalia congênita/Malformação ao nascimento
- Efeitos clinicamente importantes
- Outros
- Suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de medicamento

69) Data de conhecimento do Evento adverso:

Data do conhecimento do EA pelo investigador principal e sua equipe

70) Causa do EA na opinião do investigador:

- Doença do estudo
- Medicamento do Estudo
- Outras causas
- Outras doenças
- Tratamento concomitante/terapia
- Violação de protocolo

71) Tipo de evento adverso:

O evento adverso é do tipo esperado para um tratamento quando consta na bula ou na brochura do investigador

- Esperado
- Inesperado

Local onde houve atendimento do evento adverso

03/04/2019

FomeSus

72) Número CNES do serviço:
consultar no endereço <http://cnes.datasus.gov.br> e clicar na aba CONSULTAS>ESTABELECIMENTOS>Por CNES-NOME-CPF-CNPJ; digite uma palavra para pesquisa do estabelecimento

73) Instituição Mantenedora do serviço de saúde:
[ex. Universidade de A...]

74) ÓRGÃO/UNIDADE:
ex. Hospital de Clínicas da Universidade A...

75) SERVIÇO/SUB-UNIDADE:
ex. Serviço/depto. de cardiologia do HC da Universidade A...

76) Unidade da federação/Estado:

77) Código Postal do local de atendimento:
(CEP) código de endereçamento postal

78) Foi atendido com recursos providos pelo patrocinador? Sim Não

79) Alguma ação foi necessária? Sim Não
[Ao selecionar a opção, a tela será atualizada com novos campos e pode demorar alguns segundos; aguarde...]

Ações adotadas

80) Ação adotada:
[Ao selecionar a opção, a tela será atualizada com novos campos e pode demorar alguns segundos; aguarde]

- Diminuição da dose do medicamento
 Aumento da dose do medicamento
 Suspensão do medicamento
 Substituição por outra marca/empresa do mesmo medicamento
 Nenhuma ação adotada
 Outro Tratamento/Procedimento
 Internação

81) Número da AIH (autorização de internação hospitalar):
(autorização de internação hospitalar)

82) Data da interrupção do tratamento experimental ou controle:

83) Outro procedimento:
Descreva precisamente o procedimento adotado que não seja um tratamento

84) Tratamento:
[Medicamento utilizado para tratar o EA]

85) Dose:

86) Data de início da intervenção no EA:

87) Data de término do tratamento para o EA:

88) Unidade em que houve internação:
Nome da instituição em que houve internação

89) Código Postal do local de internação:

03/04/2019

Fom/Sua

(CEP) código de endereçamento postal

90) Número CNES do serviço:

91) Data da internação:

92) Evolução em relação ao EA:

Evolução do evento adverso

- Em recuperação
 Ignorado
 Morte
 Morte devido à outro evento adverso
 Não recuperada
 Paciente perdido não acompanhado
 Recuperada
 Recuperada com sequelas

93) Foi necessária a quebra do código de mascaramento?

- Sim
 Não

Produto A**94) Descrição Medicamento A:**

Use a denominação comum brasileira (dcb) ou denominação comum internacional (DIN), se possível, (marca / nome comercial). Para medicamento não registrado, o nome genérico, número de série da substância na empresa (código investigacional) ou nome químico. Se a intervenção é constituída por associação em dose fixa, colocar os termos dcb (denominação genérica) em ordem alfabética separados pelo sinal de mais sem espaços, digitar em minúsculas exceto descrição de espécies de animais ou plantas.

95) Dose do Medicamento A:

96) forma farmacêutica:

97) via de administração:

98) Fabricante do Medicamento A:

Nome, endereço, cidade e país

99) Lote(s) do produto A:

Número de controle gerado pelo fabricante

100) Categoria de Produto:

[Selecionar mais de uma opção se for necessária]

- Medicamento Sintético ou Semi-sintético
 Medicamento Fitoterápico
 Produto Biológico
 Vacina
 Produto para saúde (materiais, equipamentos,...)
 Alimento
 Outro... [Ao selecionar essa opção, AGUARDE recarregar a tela]

101) Descrição de Outra categoria de Produto:
Outra categoria não listada

102) Data de início do uso (A):

103) Data de término do uso (A):

03/04/2019

FormSus

104) Causalidade OMS (A):

- Definida
 Provável
 Possível
 Improvável
 Condicional/Não classificada
 Inacessível/Inclassificável

105) O evento voltou a ocorrer?

O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?

- Sim, após a reintrodução desta intervenção
 Sim, antes da reintrodução desta intervenção
 Não

106) O sujeito de pesquisa fez/faz uso de outros produtos/medicamentos?
se sim, abrirão novos campos

- Sim...[Aguarde recarregar a tela]
 Não

Produto B

107) Medicamento B:

Código do produto investigacional, comparador, terapia de base, ou seu termo dcb (denominação genérica) utilizado pelo sujeito de pesquisa

108) Dose do Medicamento B:

109) forma farmacêutica (B):

110) via de administração (B):

111) Fabricante do Medicamento B:

Nome, endereço, cidade e país

112) Lote do Medicamento B:

Número de controle gerado pelo fabricante

113) Categoria de Produto:

[Selecionar mais de uma opção se for necessária]

- Medicamento Sintético ou Semi-sintético
 Medicamento Fitoterápico
 Produto Biológico
 Vacina

114) Descrição de Outra categoria de Produto:

Outra categoria não listada

115) Data de início do uso (B):

116) Data de término do uso (B):

117) Causalidade OMS (B):

- Definida
 Provável
 Possível
 Improvável
 Condicional/Não classificada
 Inacessível/Inclassificável

118) O evento voltou a ocorrer?

O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?

- Sim, após a reintrodução desta intervenção
 Sim, antes da reintrodução desta intervenção
 Não

Produto C

formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=3961

8/10

03/04/2019

FomSus

119) Medicamento C:
Código do produto investigacional, comparador, terapia de base, ou seu termo dcb (denominação genérica) utilizado pelo sujeito de pesquisa

120) Dose do Medicamento C:

121) forma farmacêutica (C):

122) via de administração (C):

123) Categoria de Produto:
[Selecionar mais de uma opção se for necessária]

- Medicamento Sintético ou Semi-sintético
 Medicamento Fitoterápico
 Produto Biológico
 Vacina

124) Descrição de Outra categoria de Produto:
Outra categoria não listada

125) Data de início do uso (C):

126) Data de término do uso (C):

127) Causalidade OMS (C):

- Definida
 Provável
 Possível
 Improvável
 Condicional/Não classificada
 Inacessível/Inclassificável

128) O evento voltou a ocorrer?

O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?

- Sim, após a reintrodução desta intervenção
 Sim, antes da reintrodução desta intervenção
 Não

Produto D

129) Medicamento D:
Código do produto investigacional, comparador, terapia de base, ou seu termo dcb (denominação genérica) utilizado pelo sujeito de pesquisa

130) Dose do Medicamento D:

131) Categoria de Produto:
[Selecionar mais de uma opção se for necessária]

- Medicamento Sintético ou Semi-sintético
 Medicamento Fitoterápico
 Produto Biológico
 Vacina

132) Descrição de Outra categoria de Produto:
Outra categoria não listada

133) Data de início do uso (D):

134) Data de término do uso (D):

135) Causalidade OMS (D):

- Definida
 Provável
 Possível
 Improvável
 Condicional/Não classificada
 Inacessível/Inclassificável

136) O evento voltou a ocorrer?

O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?

- Sim, após a reintrodução desta intervenção
 Sim, antes da reintrodução desta intervenção
 Não

03/04/2019

FornSus

Produto E**137) Medicamento E:**

Código do produto investigacional ou termo dcB

138) Dose do Medicamento (E):**139) Categoria de Produto:**

[Selecionar mais de uma opção se for necessária]

- Medicamento Sintético ou Semi-sintético
- Medicamento Fitoterápico
- Produto Biológico
- Vacina
- Produto para saúde (materiais, equipamentos,...)
- Alimento
- Outro... [Ao selecionar essa opção, AGUARDE recarregar a tela]

140) Descrição de Outra categoria de Produto:

Outra categoria não listada

141) Data de início do uso (E):**142) Data de término do uso (E):****143) Causalidade OMS (E):**

- Definida
- Provável
- Possível
- Improvável
- Condicional/Não classificada
- Inacessível/Inclassificável

144) O evento voltou a ocorrer?

O evento adverso já havia sido ocorrido neste paciente no referido tratamento?

- Sim, após a reintrodução desta intervenção
- Sim, antes da reintrodução desta intervenção
- Não

Termo de responsabilidade

Assumo civil e criminalmente sobre a veracidade das informações apresentadas. Comprometo-me a manter o cadastro atualizado.

145) Assumo civil e criminalmente, inteira responsabilidade pelos dados apresentados: preencher seu nome completo**146) Data de envio da notificação:**

Hoje

powered by
FornSUS

ANEXO D – CARTA DE ANUÊNCIA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PARNAÍBA - PI



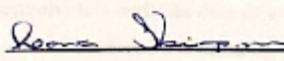
ESTADO DO PIAUÍ
 PREFEITURA MUNICIPAL DE PARNAÍBA
 SECRETARIA DE SAÚDE
 CNPJ: 06554.430/0001-31
 RUA ITAÚNA, 1434 – PINDORAMA – PARNAÍBA – PI
 CEP 64215-320



CARTA DE ANUÊNCIA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PARNAÍBA – PI

Declaro, para os devidos fins, que concordo com o desenvolvimento do projeto intitulado **'ANÁLISE DA EFICÁCIA DA CANELA (*CINNAMOMUM VERUM*) NA REDUÇÃO DOS NÍVEIS GLICÊMICOS E LIPÍDICOS DE ADULTOS COM DIABETES TIPO 2'** sob a coordenação da Dra. Gerdane Celene Nunes Carvalho (Universidade Estadual do Piauí - UESPI), junto ao pesquisador associado, José Claudio Garcia Lira Neto (Universidade Federal do Ceará - UFC), permitindo-lhes a realização do projeto nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) da cidade de Parnaíba – PI, com pacientes diagnosticados com diabetes que residem na zona urbana desse município.

Parnaíba – PI, 25 de abril, 2019.


 LANA PRISCILLA IBIAPINA PEREIRA
 Coordenadora da Atenção Básica
 Coordenadora Geral da Atenção Básica

ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA EFICÁCIA DA CANELA (CINNAMOMUM VERUM) NA REDUÇÃO DOS NÍVEIS GLICÊMICOS E LIPÍDICOS DE ADULTOS COM DIABETES TIPO 2

Pesquisador: GERDANE CELENE NUNES CARVALHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13595019.0.0000.5209

Instituição Proponente: Universidade Estadual do Piauí - UESPI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.447.415

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa experimental, do tipo ensaio clínico randomizado, triplo cego e controlado por placebo, a ser desenvolvido em Unidades Básicas de Saúde (UBS), na cidade de Parnaíba, interior do estado do Piauí no período de julho a outubro de 2019. A amostra constará de 130 pessoas, sendo 65 no grupo controle (que receberão cápsulas de placebo), e 65 no grupo intervenção (que receberão cápsulas de canela). Os participantes elegíveis e que aceitarem participar da pesquisa serão randomizados e alocados em um Grupo Experimental, onde farão uso do antidiabético oral prescrito e 3g de canela encapsulada, durante 90 dias, ou em um Grupo Controle, que farão uso do antidiabético oral prescrito e 3g de placebo, também durante 90 dias. Em ambos os grupos serão avaliadas variáveis socioeconômicas, clínicas, antropométricas e laboratoriais. A análise dos dados será feita no programa SPSS, e serão considerados testes T de Student, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para variáveis quantitativas. Na busca por associações, será utilizado o teste de McNemar e T de Student. Os critérios de inclusão serão: Homens ou mulheres, com idade entre 18 e 80 anos; Ter diagnóstico de DM2, confirmado há pelo menos cinco anos; Estar em uso de antidiabéticos orais; Ter HbA1c entre 6.5 e 8.0% ou Glicemia de Jejum entre 126 e 200mg/dL; Estar com as funções cognitivas preservadas, conforme o MiniExame do Estado Mental (MEEM). Os critérios de exclusão serão: Pacientes com alergia a canela; Pacientes que fazem uso de outro fitoterápico com fins de tratamento do diabetes; Pacientes em uso de canela para tratamento do diabetes; Pacientes com diagnóstico de doença hepática alcoólica,

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335

Bairro: Centro/Sul

CEP: 64.001-280

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3221-6658

Fax: (86)3221-4749

E-mail: comitedeeticauespi@hotmail.com



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
PIAUÍ - UESPI



Continuação do Parecer: 3.447.415

cirrose ou função hepática basal anormal; Pacientes em uso de insulino terapia; Mulheres em aleitamento, gravidez ou em uso de anticoncepcionais; Pacientes com insuficiência cardíaca, hepática ou respiratória; e Pacientes com distúrbios hemorrágicos e que estão tomando derivados cumarínicos (por exemplo, varfarina).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar a eficácia de 3 (três) gramas de canela (*Cinnamomum verum*) por dia, durante 90 dias, na redução dos níveis glicêmicos e lipídicos de adultos com Diabetes Mellitus tipo 2 em comparação com placebo

Objetivo Secundário:

- Investigar a eficácia da canela na redução dos níveis glicêmicos (HbA1c e glicemia venosa de jejum) de pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 quando comparada com placebo;
- Investigar a eficácia da canela na redução dos níveis lipídicos (colesterol total, LDL-colesterol e triglicerídeos), e aumento do HDL-colesterol, em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 quando comparada com placebo;
- Investigar a eficácia da canela na redução dos valores antropométricos (peso, circunferência da cintura, circunferência abdominal, circunferência do pescoço, circunferência da coxa, circunferência do quadril, Índice de massa corporal, Índice de adiposidade central, relação pescoço-coxa, relação cintura-quadril, relação cintura-coxa, relação cintura-estatura) em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 quando comparada com placebo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Na PB: Os riscos que essa pesquisa pode gerar são: desconforto no momento da punção venosa ("picada" da agulha no momento de realizar o exame de sangue); desconforto em responder alguma das perguntas durante a entrevista ou tomada das medidas antropométricas. Possíveis enjoos, diarreia, dor gástrica (dor no estômago), dor de cabeça, entre outros, poderão surgir quando você estiver tomando as cápsulas.

No Projeto anexado: Por sua vez, os riscos que essa pesquisa pode gerar são: desconforto no momento da punção venosa; desconforto em responder alguma das perguntas durante a entrevista, ou ainda; possíveis enjoos, diarreia, dor gástrica (dor no estômago), dor de cabeça, entre outros, durante o uso das cápsulas.

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335

Bairro: Centro/Sul

CEP: 64.001-280

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3221-6658

Fax: (86)3221-4749

E-mail: comitedeeticauespi@hotmail.com



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
PIAÚÍ - UESPI



Continuação do Parecer: 3.447.415

Os riscos decorrentes dos procedimentos de venopunção, serão mitigados através da contratação de profissionais de laboratório treinados, que sigam normas de biossegurança e utilizem equipamentos de qualidade. Para evitar o constrangimento durante a entrevista e a coleta das medidas antropométricas, os participantes serão levados a um local reservado.

Se houver qualquer problema relacionado à pesquisa, o participante será encaminhado para a unidade de saúde/unidade hospitalar mais próxima, onde será atendido e acompanhado.

No TCLE: Os riscos que essa pesquisa pode gerar são: desconforto no momento da punção venosa ("picada" da agulha no momento de realizar o exame de sangue); desconforto em responder alguma das perguntas durante a entrevista ou tomada das medidas antropométricas. Possíveis enjoos, diarreia, dor gástrica (dor no estômago), dor de cabeça, entre outros, poderão surgir quando você estiver tomando as cápsulas, mas o(a) senhor(a) tem a liberdade de não responder ou interromper a entrevista e o tratamento a qualquer momento, sem prejuízo para o seu atendimento. Caso sinta algum destes sintomas, suspenda imediatamente o tratamento e comunique-se com a pesquisadora.

Tentarei minimizar os riscos decorrentes dos procedimentos de venopunção, contratando profissionais de laboratório treinados, que sigam normas de biossegurança e utilizem equipamentos de qualidade. Para evitar o constrangimento durante a entrevista e a coleta das medidas antropométricas, você será levado(a) a um local reservado, garantindo sua privacidade.

Benefícios:

Como benefícios dessa pesquisa, a curto prazo, você poderá saber se o produto teste (a canela) é eficaz no tratamento do diabetes, e favorável para reduzir o colesterol ou o peso. Caso seja eficaz, você terá reduzido o "açúcar" e a "gordura" no seu sangue. A longo prazo, os resultados dessa pesquisa servirão para o desenvolvimento de produtos custo-efetivos no tratamento do diabetes, e você poderá ter a possibilidade de recebê-lo de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa viável.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram apresentados, inclusive as pendências geradas anteriormente que foram:

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335	CEP: 64.001-280
Bairro: Centro/Sul	
UF: PI	Município: TERESINA
Telefone: (86)3221-6658	Fax: (86)3221-4749
	E-mail: comitedeeticauespi@hotmail.com



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
PIAUÍ - UESPI



Continuação do Parecer: 3.447.415

1. APRESENTAR O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE conforme versa a Resolução 466/12 "II.23 - documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, EM LINGUAGEM CLARA E OBJETIVA, DE FÁCIL ENTENDIMENTO, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar - A pesquisadora inseriu uma solicitação de dispensa de TCLE, POIS OS DADOS COLETADOS SÃO GERAIS E NÃO EXPÕE A PARTICIPANTE DE PESQUISA BEM COMO AO ABORDAR A PARTICIPANTE, PODERÁ DESENCADear O RISCO EMOCIONAL AO ABORDAR TEMA QUE FRAGILIZA A VULNERABILIDADE DA PARTICIPANTE.

2. Reapresentar o instrumento de coleta de dados sem o item "Número de prontuário", pois pode levar ao risco de vazamentos de informações e exposição do participante. Sugere-se que seja substituído por codinomes ou números.

3. REMOVER "Reprodução Humana" da Área Temática na Plataforma Brasil, pois a mesma não corresponde à área temática especial, pois de acordo com a carta circular 172/2017: "A área de Reprodução Humana deverá ser selecionada para os estudos que se dedicam a pesquisar os procedimentos técnicos da reprodução assistida, como por exemplo, pesquisar uma nova abordagem ou estudar a alteração de uma das etapas da reprodução assistida, entre outros";

3. Inseriu uma nova folha de rosto com o preenchimento em Grupo III.

OBS. Além das pendências, a pesquisadora inseriu um novo TCUD incluindo "Sanrangers Sales Silva"; um novo projeto e brochura com atualização do cronograma e inserção do pesquisador "Sanrangers Sales Silva"; e um cronograma atualizado.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com a análise, conforme a Resolução CNS/MS N°466/12 e seus complementares, o presente projeto de pesquisa apresenta o parecer APROVADO por apresentar todas as solicitações indicadas na versão anterior.

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335

Bairro: Centro/Sul

CEP: 64.001-280

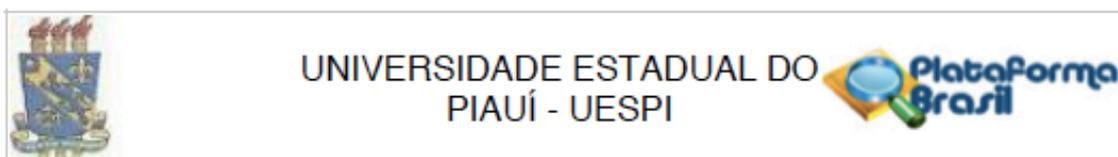
UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3221-6658

Fax: (86)3221-4749

E-mail: comitedeeticauespi@hotmail.com



Continuação do Parecer: 3.447.415

Considerações Finais a critério do CEP:

APRESENTAR/ENVIAR O RELATÓRIO FINAL APÓS O TÉRMINO DA PESQUISA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1340533.pdf	04/06/2019 16:38:52		Aceito
Outros	Protocolo.docx	04/06/2019 16:38:13	GERDANE CELENE NUNES CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_junho.docx	04/06/2019 16:35:42	GERDANE CELENE NUNES CARVALHO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto_junho.pdf	04/06/2019 16:34:30	GERDANE CELENE NUNES CARVALHO	Aceito
Outros	declaracaopref.pdf	25/04/2019 17:35:50	GERDANE CELENE NUNES CARVALHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoprefeiturainfra.pdf	25/04/2019 17:35:22	GERDANE CELENE NUNES CARVALHO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	25/04/2019 17:27:22	GERDANE CELENE NUNES CARVALHO	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	25/04/2019 17:27:12	GERDANE CELENE NUNES CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	25/04/2019 17:26:42	GERDANE CELENE NUNES CARVALHO	Aceito
Outros	curriculo.pdf	22/04/2019 16:20:47	GERDANE CELENE NUNES CARVALHO	Aceito
Outros	Instrumentodecoleta.docx	22/04/2019 16:10:55	GERDANE CELENE NUNES CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoPesquisadores.pdf	22/04/2019 16:06:11	GERDANE CELENE NUNES CARVALHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335
 Bairro: Centro/Sul CEP: 64.001-280
 UF: PI Município: TERESINA
 Telefone: (86)3221-6658 Fax: (86)3221-4749 E-mail: comitedeeticauespi@hotmail.com



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
PIAÚÍ - UESPI



Continuação do Parecer: 3.447.415

TERESINA, 10 de Julho de 2019

Assinado por:
LUCIANA SARAIVA E SILVA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335

Bairro: Centro/Sul

CEP: 64.001-280

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3221-6658

Fax: (86)3221-4749

E-mail: comitedeeticauespi@hotmail.com

ANEXO F – REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO NA REBEC

RBR-2kkb6d

Análise da eficácia da canela (*Cinnamomum verum*) na redução dos níveis glicêmicos e lipídicos de adultos com Diabetes tipo 2

Data de registro: 11 de Dez. de 2018 às 17:06

Last Update: 2 de Out. de 2019 às 13:29

Tipo do estudo:

Intervenções

Título científico:

Análise da eficácia da canela
(*Cinnamomum verum*) na redução dos
níveis glicêmicos e lipídicos de adultos com
Diabetes tipo 2

PT-BR

Analysis of the effectiveness of cinnamon
(*Cinnamomum verum*) in the reduction of
glycemic and lipidic levels of adults with
type 2 Diabetes

EN

Identificação do ensaio

Número do UTN: U1111-1225-4329

Título público:

Análise da eficácia da canela na redução
dos níveis de açúcar e gordura de adultos
com Diabetes tipo 2

PT-BR

Analysis of the effectiveness of cinnamon in
the reduction of sugar and fat levels of
adults with type 2 Diabetes

EN

Acrônimo científico:

Acrônimo público:

Identificadores secundários:

13595019.0.0000.5209

Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí

3.447.415

Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí

ANEXO G – PROTOCOLO DE PESQUISA (PUBLICAÇÃO – MEDICINE)

Study Protocol Clinical Trial

Medicine®

OPEN

Analysis of the effectiveness of cinnamon (*Cinnamomum verum*) in the reduction of glycemic and lipidic levels of adults with type 2 diabetes

A study protocol

José Claudio Garcia Lira Neto, MD^{a,*}, Marta Maria Coelho Damasceno, PhD^a, Márcia Aparecida Ciol, PhD^b, Roberto Wagner Júnior Freire de Freitas, PhD^c, Márcio Flávio Moura de Araújo, PhD^c, Carla Regina de Souza Teixeira, PhD^d, Gerdane Celene Nunes Carvalho, PhD^e, Kenya Waléria de Siqueira Coelho Lisboa, PhD^f, Danilo Ferreira de Souza, MD^g, Jéssica de Menezes Nogueira, PhD^h, Regina Lúcia Lino Marquesⁱ, Ana Maria Parente Garcia Alencar, PhD^f

Abstract

Background: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic disease that is increasing the number of cases worldwide. The treatments currently used have not worked as expected. Alternative and complementary medicines were inserted in health services, especially in primary care, as an attempt to minimize risks and help control diseases such as diabetes. Among the herbal medicines used stands out cinnamon, which can serve as an adjuvant in the control of diabetes.

Objective: To analyze the effectiveness of 3 grams of cinnamon (*Cinnamomum verum*) per day for 90 days in reducing glycemic and lipid levels in adults with T2DM compared with placebo

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial, which will be conducted at basic health units in the city of Pamaba, state of Piauí, Brazil. In total, 130 people diagnosed with T2DM, followed at health units, with hemoglobin A1c >6.5%, and using oral antidiabetic medicines, are expected to participate in the study. The intervention will last for 3 months, and each participant will receive a total of 3 bottles containing 120 capsules in each bottle of cinnamon or placebo. Each person should take 4 capsules daily, for 90 days. The patients will be distributed into the 2 groups by performing block randomization (n=6) at a ratio of 1:1 according to a code generated by a software. Assessments of socioeconomic, clinical, lifestyle, anthropometric, and laboratory variables will be performed in 2 separate visits.

Discussion: This study will be the first to investigate cinnamon to reduce glycemic, lipid, and anthropometric levels in Brazil. In case of favorable results, this therapy may be used as an alternative or additional medicine in cases where only oral antidiabetic agents are used and can promote the use of the product to minimize future complications of patients with diabetes and people who do not have the disease.

Trial registration: RBR-2KKB6D, registered on December 11th, 2018.

Abbreviation: T2DM = type 2 diabetes mellitus.

Keywords: cinnamon, herbal medicine, type 2 diabetes mellitus

This work was funded by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development, research grant number: 310496/2017–9. Also, it was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/Coordination of Superior Level Staff Improvement – Brazil (CAPES).

*José Claudio Garcia Lira Neto has CAPES doctoral scholarship.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

^aDepartment of Nursing, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil, ^bDepartment of Rehabilitation Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, ^cDepartment of Family Health, Oswaldo Cruz Foundation, Eusébio, Ceará, ^dDepartment of Nursing, São Paulo University, Ribeirão Preto, São Paulo, ^eDepartment of Nursing, Piauí State University, Picos, Piauí, ^fDepartment of Nursing, Ceará Regional University, Crato, ^gDepartment of Nursing, Juazeiro do Norte College, Juazeiro do Norte, Ceará, ^hDepartment of Nursing, Federal University of Piauí, Floriano, Piauí, ⁱDepartment of Nursing Hematology and Hemotherapy Center of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil.

*Correspondence: José Claudio Garcia Lira Neto, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil (e-mail: jdla@live.com).

Copyright © 2020 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Neto JCGL, Damasceno MMC, Ciol MA, de Freitas RWJF, de Araújo MFM, de Souza Teixeira CR, Carvalho GCN, de Siqueira Coelho Lisboa KW, de Souza DF, de Menezes Nogueira J, Marques RLL, Alencar AMPG. Analysis of the effectiveness of cinnamon (*Cinnamomum verum*) in the reduction of glycemic and lipidic levels of adults with type 2 diabetes: a study protocol. *Medicine* 2020;99:1(e18553).

Received: 24 November 2019 / Accepted: 3 December 2019

<https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000018553>

1. Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder known as a global health problem, characterized by elevated blood glucose levels. It is estimated that nearly 200 million people with diabetes are undiagnosed and, therefore, at greater risk of developing complications including kidney failure, blindness, amputations, heart disease, and stroke. These complications increase the cost of healthcare and decrease the quality of life.^[1]

According to the International Diabetes Federation, the general target for glucose control in T2DM should be less than 7% of hemoglobin A1c (HbA1C) (53 mmol/mol).^[1] The T2DM management can prevent or reduce the risk of such complications. A 1% reduction in HbA1C is reported to be associated with a 21% lower risk of diabetes complications.^[2] Strategies to improve glycemic status are worth investigating. Losing weight, decreasing lipids, anthropometric indices, (eg, waist circumference) and body composition, along with lifestyle changes and drug therapy, are the main treatment for T2DM.^[3–5]

However, due to the high prices of prescribed medications, polypharmacy, inadequate diet, the degree of dementia in some cases, low economic power, or even insufficient education, patients end up in clinical inertia.^[2]

In this direction, in Brazil, the National Policy of Integrative and Complementary Practices was created in 2006,^[6] with the objective of implementing alternative treatments to evidence-based medicine in the Brazilian public health network, through the Unified Health System. The tendency of alternative and complementary therapies is increasing considerably, particularly herbal medicine, around the world.^[5] However, in many cases, there is insufficient evidence about its safety and efficacy.

Among the many herbal medicines examined so far,^[7–9] one deserves special mention for being useful in reducing both glycemic and lipid (and even anthropometric) biomarkers in patients with diabetes, which is the cinnamon.^[5] Despite encouraging results, the use of this product has not yet been investigated in countries such as Brazil, where the population has unique life characteristics, and where primary care health care has not been sufficient to manage diabetes patients with quality.

2. Justification

The interest of this project is the evaluation of the efficacy of cinnamon to control the glycemic and lipid levels of people with T2DM. The justification for the importance of the proposal considers recent data from research conducted in Brazil. Among other information, it was revealed that the costs attributed to adult hospitalizations for diabetes were 19% higher than hospitalizations for other diseases. In addition, hospitalizations for cardiovascular diseases related to diabetes accounted for 45%.^[10] Certainly, this scenario is closely related to the quality of disease control and, therefore, requires, among others, the discovery of new adjuvant technologies for this control.

The implementation and applicability of the proposal is supported by the pillars of the Brazilian health system, and undoubtedly intends to promote its use as an adjuvant alternative in T2DM control, and may be made available by the Ministry of Health, aiming at reducing the economic expenses on health services. Also, this product may contribute to the minimization of pathogenesis-related diversities of high glycemic and lipid values in people who do not yet have chronic diseases. If cinnamon is effective in controlling T2DM, it will allow better resource

allocations to manage this disease, producing health-promoting effects on costs and budgeting for other needs.

3. Objectives

3.1. General objective

To analyze the effectiveness of 3 grams of cinnamon (*Cinnamomum verum*) per day for 90 days in reducing glycemic and lipid levels in adults with T2DM compared with placebo.

3.2. Specific objectives

- (1) To investigate the efficacy of cinnamon in reducing the glycemic levels (HbA1C and fasting venous glucose) of people with T2DM compared with placebo;
- (2) To analyze the efficacy of cinnamon in lowering lipid levels (total cholesterol, low density lipid-cholesterol and triglycerides), and increasing high density lipid-cholesterol in people with T2DM compared with placebo;
- (3) To evaluate the efficacy of cinnamon in reducing anthropometric values (weight, waist circumference, waist circumference, neck circumference, thigh circumference, hip circumference, body mass index, central adiposity index, neck-thigh ratio, waist ratio -quadriple, waist-to-thigh ratio, waist-to-height ratio) in people with T2DM compared with placebo.

4. Methods

4.1. Trial design

A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial, which will be conducted at Basic Health Units in the city of Parnaíba, state of Piauí, Brazil. In total, 130 people diagnosed with T2DM, followed at health units, and using oral antidiabetic medicines, are expected to participate in the study – according to sample calculations. This study complies with ethical guidelines in humans. The study was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Piauí, under Opinion number 3.447.415, and was registered with the Brazilian Clinical Trials Network/World Health Organization Primary Registries under protocol RBR-2KKB6D.

For the purpose of greater transparency and quality of the research, Table 1 summarizes the enrolment, intervention, and assessment schedule, all of which are in accordance with the standard protocol items: recommendations for interventional trials recommendations.

4.1.1. Baseline and post-intervention variables

4.1.1.1. *Socioeconomic variables (baseline only)*. Will be investigated: family economic income, years of study, marital status, type of work, skin color, gender, and so on.

4.1.1.2. *Clinical questions*. Will be investigated: how long the patient has diabetes, what medications the patient takes, if have some allergies, where the patients get the medicines, how often do the patients see the doctor, which professional does direct follow-up and patient health management, if they use alternative and complementary practices, if any herbal medicine is used for any clinical condition, etc. The blood pressure will be measured.

4.1.1.3. *Lifestyle related variables*. Will be investigated: If the patient uses alcohol, tobacco, if they do some physical activity and how often, how is the diet, and so on.

Table 1
Schedule of enrolment, intervention, and assessment of treatments.

	Enrolment	Allocation	Study period			
			T0(Baselini)	T30	T60	T90(Outcome)
Enrolment						
Eligibility screen	X					
Informed consent	X					
Allocation		X				
HbA1C test	X					
Interventions						
Experimental group (3 g cinnamon)			X	X	X	X
Control group (3 g placebo)			X	X	X	X
Assessment						
Adverse event				X	X	X
Laboratory tests			X			X
Anthropometric variable			X			X
Clinical questions			X			X
Socioeconomic variables			X			X
Lifestyle related variables			X			X

T0 – baseline, T30, T60, and T90 – after 30, 60, and 90 days of the beginning of the intervention, respectively.
HbA1C = haemoglobin A1C.

4.1.1.4. Anthropometric variables. Will be investigated: waist circumference, thigh circumference, neck circumference, abdominal circumference, hip circumference, height, weight, body mass index, central adiposity index, waist-hip ratio, neck-thigh ratio, and so on.

4.1.1.5. Laboratory tests. The tests will be collected: fasting glucose, HbA1C, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, and the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index will be calculated.

4.1.2. Outcomes

4.1.2.1. Primary outcome. Reduction of glycemic levels (HbA1c and fasting venous glucose) after 3 months of use of the received capsules (cinnamon or placebo).

4.1.2.2. Secondary outcome. After 3 months of use of the received capsules (cinnamon or placebo), the following secondary outcomes will be collected:

- (1) Reduction of lipid levels (LDL cholesterol, triglycerides and total cholesterol);
- (2) Increase HDL cholesterol levels.
- (3) Reduction of anthropometric measurements (weight, waist circumference, waist circumference, neck circumference, thigh circumference, hip circumference, body mass index, central adiposity index, neck-thigh ratio, waist-hip ratio, waist-thigh ratio, waist-to-height ratio).

4.2. Participants

People diagnosed with T2DM, from Parnaíba city, possibly eligible to participate in the study. Recruitment will be based on the list of people with T2DM, registered and followed up at each Health Unit. Recruitment will be at least 10 days before the start of data collection. Recruitment will be carried out by community health workers from each health unit.

4.2.1. Inclusion criteria.

- (1) Men or women aged 18 to 80 at Visit #1;
- (2) Having a diagnosis of T2DM, confirmed for at least 5 years;
- (3) On oral antidiabetic drugs;

- (4) HbA1C > 6.5% (Tests performed before the subjects entered the research);
- (5) Preserve cognitive functions, according to the Mental State Mini-Exam.

4.2.2. Exclusion criteria.

- (1) Patients with cinnamon allergy;
- (2) Patients using cinnamon or another herbal medicine for diabetes treatment;
- (3) Patients diagnosed with alcoholic liver disease, cirrhosis or abnormal basal liver function;
- (4) Patients on insulin therapy;
- (5) Women who are breastfeeding, pregnant or taking contraceptives;
- (6) Patients with heart, liver or respiratory failure;
- (7) Patients with bleeding disorders who are taking coumarin derivatives (eg warfarin).

4.2.3. Discontinuing criteria.

- (1) A participant wishing to withdraw from the study for any reason;
- (2) Serious adverse events or unusual changes in laboratory tests;
- (3) Patients taking another type of herbal medicine during this study.

4.3. Sample size

The sample will be calculated based on a previous literature study.^[11] The sample size observed in the Vafa's^[11] study was calculated on the difference in HbA1C (%) for each person between the initial and final values, resulting in: $[(\text{mean of differences in the cinnamon group} - \text{mean of differences in the control group}) / 2] / [2 \{[(\text{SD cinnamon group})^2 + (\text{SD control group})^2] / 2\}] = [-0.44 - (-0.10)] / [2 \{[(0.722 + 0.652) / 2]\}] = 0.4957 \cong 0.50$. So, if we consider the effect of 0.50, we need 64 participants per group (128 total) for 80% power. Although we do not expect a large loss, if we assume a 20% loss, we will need to recruit about 162 participants to have 130 participants at the end of the study. The calculations were made in GPower 3.0 by choosing the *t* test for independent samples.

4.4. Randomization

The patients will be distributed into the 2 groups by performing block randomization ($n=6$) at a ratio of 1:1 according to a code generated by the statistical package for the social sciences (SPSS) software version 20.0 for Mac (IBM Corporation, Armonk, NY).

4.4.1. Allocation. A number will be assigned to each patient, and this number will be labeled on the 3 bottles the patient receives. After this step, the member of the research group returns the box containing all the bottles to the main researcher. When the principal investigator or researchers involved in data collection deliver the vials to the patients, the number contained on the vial will be recorded next to each patient's name.

The registration of the numbers for each patient will be done in written and electronic form. The printed records will be stored in a folder containing the study participants' documents. Electronic records will be entered into an excel spreadsheet. A copy of the written records will be sent to the study supervisor/coordinator. Each patient's identification number will be listed and registered by the member. This way, the member will know which group each participant will be in.

The list of numbers assigned to each patient will be printed and stored in a sealed envelope, under the responsibility of the member. A copy will be placed in another sealed envelope and will be under the responsibility of the study supervisor/coordinator.

The researcher will also record the data in an excel spreadsheet, save it to a personal computer and include the records in an online "cloud," with login and password under the researcher's possession only. The lead researcher will only know to which group each participant was assigned at the end of the intervention period.

4.5. Interventions and procedures

Participants will be allocated into 2 different groups (experimental group and control group). The intervention will last for 3 months, and each participant will receive a total of 3 bottles containing 120 capsules in each bottle of cinnamon or placebo. Each person should take 2 capsules with water 30 minutes before breakfast and 2 capsules 30 minutes before lunch daily for 90 days. A new bottle containing ginger or placebo capsules was delivered at intervals of 2.5 to 29 days. Participants will be assigned to the experimental (cinnamon) or control (placebo) group at random. Assessments of socioeconomic, clinical, lifestyle, anthropometric, and laboratory variables will be performed in 2 separate visits, like described in Table 1.

- (1) Experimental treatment - Cinnamon capsules (*C. versum*), at a dose of 3g/d, and oral antidiabetics.
- (2) Control treatment - Microcrystalline cellulose capsules (placebo), at a dose of 3g/d, and oral antidiabetics.

All patients will be encouraged to continue taking their medications routinely, following the recommendations of their attending physicians. Participants will be instructed on how to take the capsules. Both cinnamon and placebo will be encapsulated and packaged in identical vials, containing a label with information on the dosage, expiration date of the product (longer than the intervention period) and the return date. Each vial will be numbered to facilitate participants' randomization process. To promote participant retention, phone calls will be applied, weekly.

Patients will be encouraged not to change their physical activity or eating routine during the data collection period. All participants will be informed of the risks and benefits of the study and will be aware that they may leave the study at any time for any reason.

After recruitment, evaluation of participation criteria and acceptance of participants to be part of the study, the researchers will set a date to begin data collection. The collection will be divided into 2 steps. In the first stage, participants will be instructed about the study and will collect all socioeconomic, clinical, and laboratory variables. One of the participation criteria will be conditioned to the values of HbA1C. Once the test results are in hand, the principal investigator will schedule a second time with patients in the follow-up health units to be randomized to receive the vials containing the cinnamon or placebo capsules. To evaluate adherence, Morisky test will be applied.

All treatments will be performed by a group of nurses who will undergo a training and calibration exercise in the initial phase of the study. The major researcher will perform the intervention and data collection and will be blind about which group it will conduct.

Blood samples (10 mL) will be taken after 10 to 12 hours of fasting. Samples will be centrifuged at room temperature at 3000 rpm for 10 minutes to separate serum from blood cells. The tests will be determined by the enzymatic colorimetric method with commercially available kits (Pars Azmun Co., Tehran, Iran) on an automated analyzer (Abbott, model Alcyon 300, Abbott Park, IL). In turn, for HOMA-IR, it will be calculated by multiplying the glucose by insulin ($\mu\text{U}/\text{mL}$), both fasting, and dividing by 22.5, the cutoff established was 2.5.

Venipuncture, manipulation, and analysis of biological samples will be performed by trained professionals and the analysis will be conducted in a CONTROLLAB quality seal clinical analysis laboratory, intermediated by the Brazilian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine, and the Program quality seal, National Quality Control.

Blood tests results will be delivered to participants after the full study review is completed so that participants do not jump to conclusions about the intervention as well so that they do not start using cinnamon (or not) without awareness of the true efficacy. Between visits, the lead researcher will call participants once every 15 days to follow up on the study. There will be no instruments to complete during these phone calls, but the researcher should record information about the call and related adverse events.

The investigator will analyze, through discussion with the patient, the occurrence of adverse events during each visit, and record the information. Adverse events will be recorded with each participant's instrument and registration number. Adverse events will be described by duration (start and end dates and times), severity, outcome, treatment, and relationship to study drug or, if unrelated, possible cause.

Prior to performing any study-related activities, written informed consent, and authorization must be signed and dated by the patient. If the patient is not literate, the reading of the term will be done by a data collector or the principal researcher, and then the signature will be taken by request. Consent must be obtained prior to performing any study-related collection activities.

After collecting, analyzing data and writing technical documents, the results will be disclosed to patients and professionals

who were involved in this study. In addition, the data will be provided to the Brazilian Ministry of Health for future investments in this area.

4.5.1. Cinnamon preparation. To produce the cinnamon to be encapsulated will be use the stick, processed in powder form and the final product was cinnamon extract 0.1%. To obtain the raw material extraction will be performed with drying was done by spray dryer of *C. verum*. In addition to the physicochemical test performed by the manufacturer, the microbiological test will be performed, with values within the normal range for counting bacteria, fungi, and yeast, and the purity test with the counting of heavy metals, such as lead, copper, and antimony.

Cinnamon has authorized the use in Brazil and is part of the research exempt from authorization. Therefore, the concept of "Access to Genetic Heritage" available in Provisional Measure 2186-16/2001 does not apply. Remember that this spice has its widespread use in tropical regions of the world.

After the acquisition of cinnamon powder by a specialized industry, the weighing, encapsulation, and repetition of the quality control tests, as physicochemical, will be carried out in a handling pharmacy that has the green quality seal, the excellence in franchising and the Sinamm Diplomation. The weighing will be computed on an analytical balance.

4.5.2. Blinding. Due to the objectives of the study, the identity of the test and control treatments will not be known to the principal investigator, data collection team, laboratory analysis laboratory, or patients. The following study procedures will be applied to ensure the triple concealment of study treatments.

- (1) Access to the randomization list will be strictly controlled;
- (2) The capsules, packaging, and labeling of test and control treatments will be identical to maintain confidentiality about the type of treatment;
- (3) The concentrations of cinnamon or placebo in each capsule will be the same to minimize the breach of treatment confidentiality.

The treatment received by each person will be revealed after the completion of the clinical intervention and after the study database has been completed.

During the study, blinding can only be broken in emergencies when knowledge of the patient's treatment group is necessary for patient management. When possible, the investigator should discuss the emergency with the attending physician before revealing which group the patient is in.

Participants will be disengaged from study medication if necessary, for their safety or if the participant needs emergency surgery and information is requested on all treatment interventions. This is expected to occur very rarely, or never. Only in the event of an emergency where the participant cannot be adequately treated without knowing the identity of the study medication will this be revealed.

In an emergency, the primary care physician where the patient is being followed or the treating physician will be informed if the patient is receiving cinnamon or placebo. If there is no problem with this, the study will move on.

If it is really necessary to "break" the blinding, then the study coordinator/supervisor will contact the study team members responsible for the confidentiality of the randomization information to retrieve the sealed document.

A protocol bypass form must be completed for any event that requires unraveling the participant's assignment.

In the event of blinding "breakage", the following information will be recorded:

- (1) The identification of the participant;
- (2) The reason for the "break";
- (3) The member of the study responsible for the breakage of blinding;
- (4) A list of people who are no longer blind to the treatment of the person concerned.

4.5.3. Monitoring and security. Information on all serious adverse events, adverse events, recruitment, and retention, data integrity and data quality will be available for review by designated research group members. Interim safety analyses will be performed periodically throughout the study. While participant safety is the primary concern of the study, it is difficult to formulate precise discontinuity or interruption guidelines that cover all possible situations that may arise.

Adverse events, particularly severe ones, will need to be carefully considered by the research group regarding treatment group imbalances. There are no safety concerns expected with the drugs administered in this study. Cinnamon has been studied not only by the research group, but by other researchers around the world, so there is no reason to believe that its safety and tolerability are a significant problem. In addition, the group will analyze safety data and ensure the scientific validity and ongoing merit of the study.

4.5.4. Protocol violation. Investigators may implement a deviation or change in protocol to eliminate an immediate risk to study participants without prior approval from the ethics committee. As soon as possible, the deviation or change implemented, the reasons for this and, if appropriate, the change (s) to the proposed protocol (s) will be submitted:

- (1) To the ethics committee for review and approval/assent;
- (2) To the analysis group with the members of the research group, if necessary;
- (3) For the regulatory authority.

4.5.5. Data recording and retention. The data will be manually and electronically recorded by the lead researcher in excel, will be shared at the end of the study with 2 researchers who will assist the statistical analysis and control of the data and/or will be checked by 3 separate researchers 1 will check the data entered manually and 2 others will check the electronic data.

To maintain confidentiality, all laboratory samples, evaluation forms, reports and other records will be identified by a coded number and initials only. All study records will be kept in a locked file and code sheets that link the patient name to a patient identification number will be stored separately in another locked file.

Clinical information will not be disclosed without written permission of the participant, except for scientific disclosure (respecting the confidentiality of information such as the name and address of patients) or when necessary for monitoring by the Brazilian Ministry of Health. The researcher must also comply with all applicable privacy regulations.

The database will be protected from unauthorized access by established security procedures (login and password), and appropriate backup copies of the database and files involved

in the study will be made. The database will be stored on the main researcher's computer along with any updates. At critical situations of the protocol (eg, interim reporting and final reporting), data for analysis is blocked and cleared according to established procedures. All study documents (patient records, informed consent, etc) will be kept protected for 5 years after the end of the investigation. To ensure data is stored, copies of archives will be archived.

4.6. Statistical analysis

All variables will be analyzed descriptively, with numerical and visual summaries. The 2 groups will be compared to check for differences in socioeconomic and clinical variables between the 2 groups at baseline. Numerical variables will be analyzed using the *t* test and categorical variables will be analyzed using the chi-square test.

For HbA1c analysis (in%), the change in value from baseline to end of the study will be considered as the primary endpoint and the means of both groups will be compared using the *t* test for independent groups. The significance level for this test will be 0.05. The analysis will follow the intention-to-treat principle, that is, the participant is analyzed in the group to which he was assigned, regardless of completing treatment as prescribed.

Secondary analyses will include means tests (*t* test) for numerical secondary variables, proportional tests for binary secondary variables, and chi-square test for categorical variables with more than 2 categories. Although we continue to use the significance level of 0.05, these tests will be interpreted with caution as the study was not designed to have statistical power for all of these tests. These tests will be considered exploratory.

Depending on the outcome of the primary outcome, exploratory analyses will incorporate socioeconomic and clinical variables using regression analysis, where the final HbA1c value at the end of the study is the response variable, and the initial value, socioeconomic, and clinical variables, and the group of treatment will be the explanatory variables. Before statistical analysis, we will evaluate the amount and type of missing values. If necessary and possible, we will use multiple imputations to analyze the data. However, we will also perform the analysis with the full data and the final reports will contain the various analyzes so that the reader can compare them (sensitivity analysis).

Statistical analyses will be performed on SPSS version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL) and Stata/SE 15.0 (Stata Corporation, College Station, TX) software for data analysis. Graphics will be done in R Studio.

5. Discussion

This study describes the protocol for a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of *C. verum* in reducing glycemia and lipids in people with T2DM. Facilities in using herbal medicines, especially cinnamon in this population, include feasibility for acquisition, application, and low cost. In addition, the product can easily be added to the daily lives of people with the disease.

The main contribution of this clinical trial is the development of an intervention that may be adjuvant to the current treatment already prescribed in health facilities in Brazil and around the world, allowing patients to insert a herbal product into their daily lives. In the region where the study will be conducted, the northeast region of the country, the population lacks economic resources and does not have sufficient access and coverage to

health, as advocated by the World Health Organization. This study will be the first to investigate cinnamon to reduce glycemic, lipid and anthropometric levels in Brazil. In case of favorable results, this therapy may be used as an alternative or additional medicine in cases where only oral antidiabetic agents are used. In addition, nurses in their clinical practice, and by improving their activities, can promote the use of the product to minimize future complications of patients with diabetes and people who do not have the disease.

Author contributions

Conceptualization: José Cláudio Garcia Lira Neto, Marta Maria Coelho Damasceno.

Data curation: José Cláudio Garcia Lira Neto, Marta Maria Coelho Damasceno.

Formal analysis: José Cláudio Garcia Lira Neto, Márcia Aparecida Ciol.

Funding acquisition: Marta Maria Coelho Damasceno.

Investigation: José Cláudio Garcia Lira Neto.

Methodology: José Cláudio Garcia Lira Neto, Roberto Wagner Júnior Freire de Freitas, Márcio Flávio Moura de Araújo.

Project administration: Marta Maria Coelho Damasceno.

Resources: Marta Maria Coelho Damasceno.

Software: José Cláudio Garcia Lira Neto, Márcia Aparecida Ciol.

Supervision: Marta Maria Coelho Damasceno.

Validation: José Cláudio Garcia Lira Neto, Marta Maria Coelho Damasceno, Márcia Aparecida Ciol, Roberto Wagner Júnior Freire de Freitas, Márcio Flávio Moura de Araújo.

Visualization: José Cláudio Garcia Lira Neto.

Writing – original draft: José Cláudio Garcia Lira Neto.

Writing – review and editing: José Cláudio Garcia Lira Neto, Carla Regina de Souza Teixeira, Gerdane Celene Nunes Carvalho, Kenya Waléria de Siqueira Coelho Lisboa, Danilo Ferreira de Souza, Jéssica de Menezes Nogueira, Regina Lúcia Lino Marques, Ana Maria Parente Garcia Alencar.

José Cláudio Garcia Lira Neto orcid: 0000-0003-2777-1406.

References

- International Diabetes Federation. Recommendations for managing type 2 diabetes in primary care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes.
- Tang X, Li S, Wang Y, et al. Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-year cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clin Chim Acta* 2016;461:146–50.
- Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, et al. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447–63.
- Association AD4. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Supplement 1):S38–50.
- Namazi N, Khodamoradib K, Khamechi SP, et al. The impact of cinnamon on anthropometric indices and glycemic status in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Complement Ther Med* 2019;43:92–101.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS /Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- Ebrahimi F, Aryaeian N, Pahlavani N, et al. The effect of saffron (*Crocus sativus* L.) supplementation on blood pressure, and renal and liver function in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blinded, randomized clinical trial. *Avicenna J Phytomed* 2019;9:322–33.

- [8] Li J, Bai L, Wei F, et al. Therapeutic mechanisms of herbal medicines against insulin resistance: a review. *Front Pharmacol* 2019;10:661.
- [9] Jin D, Tian J, Bao Q, et al. 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. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019;2019:1825750.
- [10] Rosa MQM, Rosa RS, Correia MG, et al. Disease and economic burden of hospitalizations attributable to diabetes mellitus and its complications: a nationwide study in Brazil. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1-7.
- [11] Vafa M, Mohammadi F, Shidfar F, et al. Effects of cinnamon consumption on glycemic status, lipid profile and body composition in type 2 diabetic patients. *Int J Prev Med* 2012;3:531-6.