



# Estado da arte de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) como alternativa terapêutica para o tratamento do Diabetes mellitus

Graziella Silvestre Marques<sup>1</sup>; Larissa Araújo Rolim<sup>1</sup>; Lariza Darlene Santos Alves<sup>1</sup>; Caio César de Andrade Rodrigues Silva<sup>1</sup>; Luiz Alberto Lira Soares<sup>1</sup>; Pedro José Rolim-Neto<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

## RESUMO

O Diabetes *mellitus*, por tratar-se de uma doença crônica e por apresentar um crescimento acentuado na sociedade brasileira, tornou-se alvo da comunidade científica na busca de novas alternativas terapêuticas. Diversos estudos estão sendo desenvolvidos com o objetivo de comprovar as aparentes propriedades farmacológicas de espécies vegetais empregadas no tratamento desta enfermidade. Sendo assim, a *Bauhinia forficata* Link, comumente conhecida como pata-de-vaca, figura entre as espécies mais utilizadas para esse fim. Dentre os representantes de *Bauhinia*, a que apresenta maior número de estudos referentes à atividade hipoglicemiante e antidiabética é a espécie referida. Isto, pois, devido as suas atividades farmacológicas, diversos estudos relatam seus aspectos botânicos, composição química e eficácia. Esse constante interesse em seu estudo se mostra imperioso para sua utilização de forma segura e eficaz, possibilitando o desenvolvimento de formas farmacêuticas para o tratamento de diabetes.

**Palavras-chave:** Pata-de-vaca. *Bauhinia forficata* Link. Diabetes mellitus. Tratamento fitoterápico.

## INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus é uma doença crônica que afeta o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas (Negri, 2005). Atingindo cerca de 250 milhões de pessoas em todo o mundo, com estimativa de que a cada ano surgiram sete milhões de novos casos (Trojan-Rodrigues et al., 2012), o que resulta num estado de hiperglicemia crônica e, conseqüentemente, numa série de complicações clínicas, notadamente cardiovasculares e renais. Demandando, portanto, um montante alto para o custeio do sistema

de saúde no que tange ao tratamento, recuperação e manutenção dos pacientes envolvidos (Negri, 2005).

Um grande número de fitoterápicos e espécies vegetais tem sido empregado para tratar os sintomas do diabetes, mostrando-se uma alternativa frente o alto custo dos fármacos sintéticos. No entanto, este uso, comumente, baseia-se apenas em dados empíricos, podendo ocasionar uma série de reações adversas e efeitos tóxicos (Negri, 2005; Turolla & Nascimento et al., 2006; Trojan-Rodrigues et al., 2012). Neste sentido, a Organização Mundial de Saúde (OMS) vem desempenhando um papel ativo, incentivando investigações sobre a segurança, eficácia e qualidade das drogas vegetais visando à normalização da fitoterapia nos serviços de saúde (OMS, 2002).

Em âmbito nacional, destaca-se a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), com objetivos comuns voltados à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos (Brasil, 2006; Brasil, 2008). Ademais, o Ministério da Saúde, visando ampliar o rol de fitoterápicos que hoje são financiados pelo Governo Federal, divulgou em 2009 a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) para direcionamento das pesquisas científicas com 71 espécies vegetais de potencial farmacológico (Brasil, 2009). Dentre as plantas com propriedades antidiabéticas, encontra-se *Bauhinia forficata* Link, popularmente conhecida como “pata-de-vaca”, devido ao aspecto característico bilobado de suas folhas (Silva & Cechinel-Filho, 2002; Andrade et al., 2011; Silva et al., 2012b).

As folhas desta espécie são frequentemente utilizadas na forma de chás, sendo considerada, muitas vezes pela comunidade rural, como pata-de-vaca verdadeira (Silva & Cechinel-Filho, 2002). Essa utilização vem sendo bastante relatada na literatura, tal como verificado por Trojan-Rodrigues et al. (2012) em uma análise de estudos etnobotânicos, em que *B. forficata* destacou-se dentre as plantas mencionadas popularmente para tratar diabetes mellitus no Estado do Rio Grande do Sul. Além disso, essa espécie destaca-se entre as plantas medicinais amplamente comercializadas no Brasil (Franco et al., 2011). Em virtude desse extenso uso popular, vários estudos vêm

*Autor correspondente:* Pedro José Rolim-Neto - Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos-Departamento de Ciências Farmacêuticas-Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - e-mail: rolim.pedro@gmail.com

sendo desenvolvidos com a finalidade de comprovar as propriedades farmacológicas da espécie, particularmente das folhas, visando torná-las aptas, do ponto de vista terapêutico, como uma nova opção terapêutica para tratamento de diabetes.

O presente artigo apresenta, portanto, uma revisão sobre os aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e toxicológicos de *B. forficata*, de modo a proporcionar uma fonte de informação atualizada para os interessados em desenvolver pesquisas com a espécie, bem como, conhecimento para obtenção de uma matéria-prima vegetal padronizada, segura e eficaz, que possibilite o desenvolvimento de fitoterápicos.

### Aspectos Botânicos

*B. forficata*, pertencente ao gênero *Bauhinia*, família Caesalpiniaceae e subfamília, Fabaceae (Silva et al., 2012b), consiste em uma espécie nativa da América do Sul, distribuindo-se pela Argentina, Paraguai, Uruguai, Bolívia e Brasil; sendo que no Brasil, encontra-se principalmente nas regiões do Rio de Janeiro até o Rio Grande do Sul (Pizzolatti et al., 2003; Vaz & Tozzi, 2005; Lusa & Bona, 2009). Na literatura, relata-se a existência das subespécies *B. forficata pruinosa* (Vogel) Fortunato & Wunderlin (sinonímia *B. candicans* Benth.), e *B. forficata forficata* (Ferreter et al., 2012). Essa última ocorre unicamente no Brasil, distribuindo-se pela região Nordeste e Sudeste, enquanto que a *B. forficata pruinosa* encontra-se nos bordos de matas no Paraguai, sul do Brasil, Uruguai e Argentina (Fortunato, 1986; Duarte et al., 2007).

São consideradas plantas heliófilas, indiferentes quanto às condições de umidade do solo e com características exclusivas da mata semidecídua de altitude, onde ocorre em frequência elevada, porém com dispersão bastante irregular e descontínua (Viana et al., 2008).

Apresenta-se como uma árvore de médio porte (de 5 a 9 m), possuindo flores pentâmeras zigomorfas, de coloração branca e com pétalas largo-lineares duas vezes mais longa que as sépalas, obtusas no ápice e de base contraída na forma de unha. O fruto é uma vagem linear, achatada e deiscente, medindo de 15 a 25 cm de comprimento e de coloração escura, provida de uma linha esbranquiçada que delimita sua forma (Lorenzi, 1998; Lorenzi, 2002). O tronco geralmente é tortuoso recoberto por súber castanho amarronzado, apresentando sulcos mais ou menos profundos e aspecto ligeiramente estriado no sentido longitudinal (Oliveira et al., 2001). A espécie apresenta folhas, caracteristicamente bilobadas, alongadas, medindo quando adultas de 7 a 12 cm, com folíolos unidos em torno da metade do limbo, ápices agudos, superfície adaxial lisa e mucro entre os folíolos. A lâmina foliar é bifoliolada, simétrica e de consistência herbácea, com superfície adaxial glabra e abaxial pilosa (Miyake et al., 1986; Lusa & Bona, 2009). A nervação é palmada, sendo constituída de 9 a 11 nervuras que curvam para o ápice. O pecíolo foliar é de comprimento mediano e apresenta dois espinhos em sua base, junto à inserção no caule (Oliveira et al., 2001).

Informações quanto à descrição morfoanatômica de *B. forficata* se faz de extrema importância na análise

e controle de qualidade da espécie, em virtude da grande semelhança morfológica entre os diversos representantes de *Bauhinia*, como a *Bauhinia variegata* Linn e *Bauhinia blakeana* Dunn (Lorenzi, 2002; Lusa & Bona, 2009).

### Aspectos Fitoquímicos

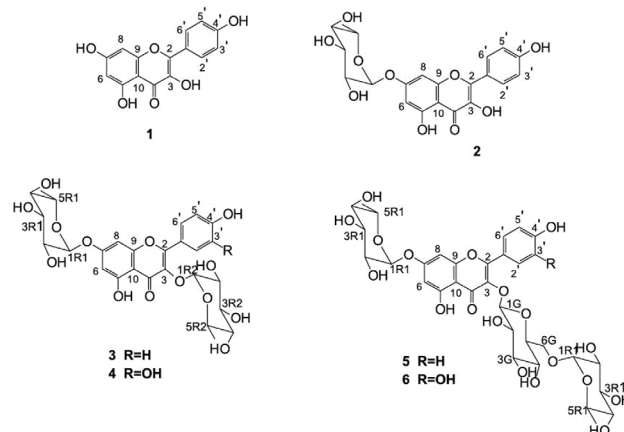
Estudos referentes à composição química das folhas de *B. forficata* evidenciam a presença de alcaloides, flavonoides, mucilagens, óleos essenciais, taninos (Miyake et al., 1986; Silva et al., 2002; Pepato et al., 2004; Silva et al., 2012b), catecois, esteroides e heterosídeos cianogênicos e saponínicos (Miyake et al., 1986; Silva et al., 2002; Pepato et al., 2004), como também substâncias com caráter antioxidante evidenciadas por análise qualitativa de cromatografia em camada delgada (CCD) (Marques et al., 2012a), embora haja controvérsias quanto à presença de taninos (Paula et al., 2002; Marques et al., 2012a).

Mais especificamente, no que concerne a presença de óleos essenciais, Duarte-Almeida et al. (2004) constataram a presença dos monoterpenos  $\alpha$  e  $\beta$ -pineno, sabineno e  $\beta$ -ocimeno, além dos sesquiterpenos  $\beta$ -elemeno,  $\alpha$ -copaeno, germacrenobiccílico,  $\alpha$ -humuleno, isômeros do copeno e, em quantidades expressivas, o  $\beta$ -cariofileno. Ainda que sejam pouco relatados em plantas da família Fabaceae, a ocorrência de sesquiterpenos é uma característica química do gênero *Bauhinia* (Duarte-Almeida et al., 2004).

Os flavonoides, livres e glicosilados, sobretudo os glicosídeos canferólicos e quercetínicos representam outro grupo químico típico do gênero, sendo também os principais constituintes de *B. forficata* (Paula et al., 2002; Pizzolatti et al., 2003; Marques et al., 2012a). Diante deste perfil, e visando à produção de fitoterápicos a base das folhas *B. forficata*, Marques e colaboradores (2012b) desenvolveram e validaram diferentes procedimentos para quantificação espectrofotométrica de flavonoides totais.

Ademais, encontram-se descritos seis flavonoides na espécie, um obtido das flores (2) e cinco das folhas (1, 3-6), (Figura 1) (Pizzolatti et al., 2003).

Figura 1. Flavonoides glicosídicos identificados nas folhas e flores de *B. forficata*.



Dentre esses, o canferol 3,7-di-O- $\alpha$ -L-ramnopiranosídeo, também conhecido como canferitrina, é considerado como o marcador químico para o controle de qualidade em preparações com as folhas de *B. forficata* (Silva et al., 2002; Jorge et al., 2004; Ruela et al., 2006). Em contrapartida, Ferreres et al. (2012) levantaram a hipótese de que este metabólito não seja o mais indicado como marcador para todas as variedades da espécie, uma vez que está presente em *B. forficata* Link, mas ausente em *B. forficata* Link subsp. *pruinosa* (Vogel) Fortunato & Wunderlin. Os autores relataram ainda que a ausência da canferitrina em duas amostras comerciais analisadas pode estar relacionada à identificação errada das espécies do gênero *Bauhinia*, um fato que é muito preocupante, tendo em vista que pode ocasionar consequências negativas para a saúde.

Adicionalmente, novos compostos têm sido evidenciados na espécie, incluindo a enzima cisteína proteinase (Andrade et al., 2011) e a glicoproteína lectina (Silva et al., 2012a).

## Aspectos Farmacológicos

### Atividade Antidiabética e hipoglicemiante

Os primeiros relatos acerca da atividade antidiabética de *B. forficata* foram demonstrados por

Juliane (1929; 1931), através de ensaios realizados com pacientes diabéticos (Lima, 2009). Desde então, os extratos aquosos de suas folhas, assim como de raízes e caules, têm sido amplamente utilizados ao longo do tempo no tratamento de diabetes em diversos países, incluindo o Brasil (Silva et al., 2012b). Somado a isto, muitos estudos científicos têm sido desenvolvidos para avaliação de sua propriedade hipoglicemiante e antidiabética, utilizando, respectivamente, modelos *in vivo* normoglicêmicos e hiperglicêmicos (Tabela 1). Além da redução glicêmica demonstrada em diversos estudos (Tabela 1), Curcio et al. (2012) demonstraram através de experimentos *in vivo*, que o extrato aquoso de *B. forficata* propiciou o ganho e recuperação de peso de camundongos diabéticos, embora não tenha sido eficaz na recuperação dos danos causados aos tecidos.

Em virtude dos resultados promissores apontados pela pluralidade dos estudos e considerando as propriedades hipoglicemiantes dos flavonoides (Trojan-Rodrigues et al., 2012), bem como os dados relacionados à composição química de *B. forficata*, os experimentos mais recentes têm sido realizados com frações enriquecidas de flavonoides, tal como a fração n-butanólica, bem como com os flavonoides isolados, como a canferitrina e canferol, a fim de comprovar sua eficácia e identificar seus possíveis mecanismos de ação na redução da glicemia (Tabela 1) (Silva et al., 2002; Jorge et al., 2004; Sousa et al., 2004; Cazarolli et al., 2008; Silva et al., 2012b).

Tabela 1. Estudos avaliativos da atividade antidiabética e hipoglicemiante de *B. Forficata*.

Extrato	Modelo	Tratamento	Via	Avaliação	Efeito	Referência
Aquoso	Homem	Agudo	Oral	A	+	Juliane (1929; 1931)
Aquoso	Cachorro e Coelho	Agudo	Oral	A	+	Juliane (1941)
Aquoso	Homem	Agudo/crônico (56 dias)	Oral	A e H	-	Russo et al. (1990)
Aquoso	Rato	Agudo e crônico	Oral	A	+	Pepato et al. (2002)
Aquoso	Rato	Agudo	Oral	A	+	Vasconcelos et al. (2004)
Aquoso	Camundongo	Agudo	Oral	H	+	Menezes e al. (2007)
Aquoso	Camundongo	Agudo	Oral	H	+	Ruela (2006)
Aquoso	Rata prenhez	Agudo/subcrônico	Oral	A e H	-	Damasceno et al. (2004)
Aquoso	Rata prenhez	Agudo/subcrônico	Oral	A e H	-	Volpato et al. (2008)
Aquoso	Camundongo	Crônico	Oral	A	+	Curcio et al. (2012)
Aquoso/etanólico	Rato	Agudo	ip	A	+	Caricati-Neto et al. (1985)
Aquoso/etanólico e hexânico	Rato	Agudo/subcrônico	Oral	A	+	Lino et al. (2004)
Etanólico	Rato	Agudo	Oral	A	-	Coimbra-Teixeira et al. (1992)
Etanólico	Rato	Agudo	Oral	H	-	Almeida & Agra (1986)
Fração n-butanólica	Rato	Agudo	Oral	A e H	+	Silva et al. (2002)
Canferitrina	Rato	Agudo	Oral	A	+	Jorge et al. (2004)
Canferitrina	Rato	Agudo	Oral	A e H	+	Sousa et al. (2004)
Canferitrina	Rato	Agudo	ip	A	+	Cazarolli et al. (2008)
Canferol	Rato	Agudo	Oral	A	-	Cazarolli et al. (2008)
Extrato seco	Rato	Subcrônico	Oral	A	+	Da Cunha et al. (2010)
Extrato seco	Rato	Crônico	Oral	A	-	Pepato et al. (2010)

Ao avaliar a fração n-butanólica, Silva et al. (2002) descartaram a possibilidade da planta atuar estimulando a liberação de insulina, em virtude da atividade antidiabética ter sido mais potente em comparação com a ação hipoglicemiante. Neste mesmo estudo, também se descartou o mecanismo de inibição da absorção de glicose pelo intestino, em decorrência do efeito negativo na curva de tolerância à glicose, resultado semelhante aos apresentados para a fração aquosa (Caricati-Neto et al., 1985) e canferitrina (Sousa et al., 2004).

Em estudo realizado com a canferitrina, Sousa et al. (2004) sugeriram que o mecanismo possa estar relacionado com inibição do catabolismo da insulina, reabsorção de glicose pelos rins e/ou estímulo da captação de glicose pelos tecidos periféricos, estando esta última constatação em concordância com os resultados apresentados também por Jorge et al. (2004). Os autores demonstraram, *in vitro*, o aumento da captação de glicose em músculos *soleus* de ratos, promovido pela canferitrina, similarmente à insulina, e sugeriram que o efeito observado *in vivo* seja consequência de um efeito insulinoimético, possivelmente, relacionado à alteração da atividade intrínseca do transportador de glicose. No entanto, constatou-se que a canferitrina não altera os níveis de glicose urinária *in vivo*, resultado divergente ao obtido no estudo de Pepato et al. (2002), que demonstraram a redução da glicosúria *in vivo* promovida pelo decocto das folhas de *B. forficata* em um período crônico (31 dias), podendo este resultado contraditório ser atribuído às diferentes condições de estudo, como a duração do tratamento (Jorge et al., 2004).

Pepato et al. (2002) ao observarem redução da glicemia sem alteração dos níveis de glicogênio hepático descartaram a possibilidade de *B. forficata* atuar através de redução de glicogenólise e sugeriram que a atividade antidiabética seja resultante da inibição da gliconeogênese e redução de hormônios contra-regulatórios de maneira semelhante às biguanidas (Pepato et al., 2002). Outro resultado científico relevante está relacionado à avaliação do efeito antidiabético do canferol. Foi relatado que, diferentemente da canferitrina, este composto não promoveu a redução da glicemia, demonstrando, assim, que a presença dos açúcares ligados à aglicona é essencial para sua atividade antidiabética (Cazarolli et al., 2008).

Mais recentemente, Ferreres et al. (2012) demonstraram que a redução glicêmica promovida pela *B. forficata* é resultante de inibição da  $\alpha$ -glicosidase, enzima responsável por catalisar o processo final na digestão de carboidratos. Tal ação pode ser decorrente da presença dos derivados quercetínicos e canferólicos da espécie, pois conforme demonstrado por Tadera et al. (2006), tanto a quercetina como o canferol possuem características estruturais que favorecem o efeito inibitório dos flavonoides sobre a  $\alpha$ -glicosidase.

No que diz respeito à avaliação farmacológica dos extratos secos de *B. forficata*, foi demonstrado que os extratos secos obtidos por *spray-drying*, fornos de secagem e granulação seca com o auxílio de dióxido de silício coloidal e/ou misturas celulose: lactose apresentaram atividade antidiabética na dose de 200 mg/ Kg (Da Cunha et al., 2010). No entanto, extratos secos obtidos com leite por leite de jorro com auxílio de dióxido de silício coloidal, nas doses de 125 e 250 mg/ Kg, não promoveram redução da

glicemia, nem efeitos benéficos sobre variáveis fisiológicas e bioquímicas associadas ao diabetes (diminuição de peso e aumento de volume urinário, ingestão hídrica e alimentar, glicosúria, proteinúria e ureia urinária) (Pepato et al., 2010).

Pepato et al. (2010) sugeriram que esse processo de secagem possa ter degradado os constituintes da *B. forficata* ou promovido alguma interação entre a sílica e os compostos ativos, tornando-os inativos, visto que em trabalhos anteriores já foi sugerido que a temperatura relativamente elevada do leite de jorro, juntamente com dióxido de silício coloidal, poderia hidrolisar ou modificar flavonoides ou outros compostos presentes nos extratos vegetais, levando a uma perda de sua atividade hipoglicêmica (Heigl & Franz, 2003; Souza & Oliveira, 2005).

Embora grande parte dos estudos apresentem resultados positivos no que se refere à confirmação das atividades antidiabética e hipoglicemiante, alguns são controversos (Tabela 1). Os resultados dissonantes podem estar relacionados a diferentes aspectos, a saber: o modelo experimental empregado, os tipos e métodos de preparação de extratos e/ou frações, as diferentes doses e vias de administração utilizadas. Assim também, podem estar envolvidos vários fatores que podem influenciar o teor dos metabólitos, mas que muitas vezes não são levados em consideração nas investigações, quais sejam: constituição genética da espécie, fatores ambientais, variações sazonais e condições em que foi feito o cultivo e o armazenamento da planta (Silva et al., 2002; Silva & Cechinel-Filho 2002; Barbosa-Filho et al., 2005; Pepato et al., 2010).

#### Atividade antioxidante

Na literatura científica encontram-se descritos relatos a respeito da propriedade antioxidante de *B. forficata*, associada à presença acentuada de flavonoides, grupo representativo de antioxidantes vegetais. Esta atividade é de extrema importância, devido às implicações das espécies reativas do oxigênio em diversos processos patológicos humanos, incluindo as complicações clínicas do diabetes mellitus (Damasceno et al., 2004; Sousa et al., 2004; Khalil et al., 2008; Silva 2012b).

O potencial antioxidante da espécie já foi demonstrado para o extrato aquoso, etanólico e butanólico das folhas (Arigony, 2005; Khalil et al., 2008; Andrade et al., 2011), bem como para a canferitrina (Sousa et al., 2004). Demais disso, uma avaliação do extrato aquoso das folhas, administrado por via oral em ratas prenhes diabéticas, evidenciou a atuação da espécie no sistema de defesa antioxidante, em decorrência do aumento da concentração de glutatona reduzida (GSH), cuja função é fundamental na defesa celular contra radicais livres reativos e outras espécies oxidantes. Os autores indicaram que este efeito esteja relacionado à prevenção de malformações viscerais (Damasceno et al. 2004; Volpato et al., 2008).

#### Atividade antimicrobiana

Silva & Cechinel-Filho (2002) avaliaram a atividade dos extratos de hexano, diclorometano e acetato de etila, obtidos de folhas, caules e cascas de *B. forficata*, contra fungos e leveduras patogênicos. Os resultados demonstraram ausência de atividade contra as

seguintes leveduras: *Cândida albicans*, *Candida tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*.

Em contrapartida, o extrato de acetato de etila dos caules mostrou-se moderadamente ativo contra *Epidermophyton floccosum* com concentração inibitória mínima (CIM) < 750 mg/mL, o extrato de hexano das cascas foi ativo para todas as espécies fúngicas *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* e *Epidermophyton floccosum* com CIM < 1000 mg/mL e o extrato de diclorometano das cascas apresentou o melhor resultado antifúngico, sendo ativo contra *T. rubrum* e *E. floccosum* com CIM de 500 µg/mL.

#### Atividade anticoagulante e antiedematogênica

Oliveira et al. (2005) verificaram que o extrato aquoso de partes aéreas de *B. forficata* é capaz de neutralizar a coagulação induzida pelo veneno das cobras *Bothrops jararacussu* e *Crotalus durissus terrificus*, possivelmente, por inibição das enzimas serina-proteases envolvidas nos distúrbios de coagulação sanguínea. Os autores observaram, ainda, uma redução significativa do edema induzido pelo veneno de *C. durissus terrificus*.

A atividade antiedematogênica também foi demonstrada por Arigony (2005) frente ao método de edema em pata de ratos induzido pela carragenina. O autor sugeriu que essa propriedade seja resultado de uma ação sinérgica dos glicosídeos canferólicos e quercetínicos, devido à atividade anti-inflamatória relacionada aos flavonoides ser bastante conhecida e estudada. Segundo Sertié et al. (1990), os compostos derivados do canferol atuam inibindo a granulação tecidual e as enzimas cicloxigenase e 5-lipoxigenase.

#### Atividade antitumoral

Lima et al. (2006) demonstraram a inibição da progressão do ciclo celular de células HeLa, linhagem de células humana, por um composto isolado de *B. forficata*, denominado pelos autores HY52 (C17H30O2N2). O estudo revelou o composto HY52 como inibidor de quinases dependente de ciclina, enzimas chave responsáveis pelo controle da progressão do ciclo celular.

#### Outras atividades

A infusão das folhas de *B. forficata* ainda é utilizada na medicina popular como agente diurético, tônico, depurativo e no combate à elefantíase (Silva & Cechinel-Filho, 2002; Pizzolatti et al., 2003). Os dados na literatura no que diz respeito às atividades hipocolesterolemiantes e antilipidêmica dessas espécies até então não são promissores (Pepato et al., 2002; Damasceno et al., 2004; Arigony, 2005; Pepato et al., 2010). Embora, Lino et al. (2004) tenham relatado redução significativa nos níveis séricos de triglicérides, colesterol total e HDL em ratos hiperglicêmicos tratados com os extratos aquoso, etanólico e hexânico das folhas. Além destas atividades, Ferreres et al. (2012) constataram que *B. forficata* possui potencial farmacológico contra a doença de Alzheimer, em virtude de uma inibição parcial das colinesterases por parte de derivados de quercetina presentes nas amostras.

#### Aspectos toxicológicos

Existem relatos de que a dose letal (DL<sub>50</sub>) do extrato bruto de *B. forficata*, administrado em ratos por via intraperitoneal, consiste em 2,85 g/kg. Já por via oral, não foi observado qualquer ação tóxica, nas doses de 0,5 a 5,0 g/kg, ainda que em doses acima de 2,7 g/kg tenha sido possível evidenciar alguns efeitos sobre a musculatura lisa e Sistema Nervoso Central (Silva & Cechinel-Filho 2002).

O monitoramento da atividade sérica de biomarcadores de toxicidade realizado em ratos normoglicêmicos e hiperglicêmicos durante tratamento oral, por 33 dias, com o decocto das folhas de *B. forficata*, não indicou toxicidade tecidual. Avaliaram-se os seguintes biomarcadores: amilase pancreática, creatina quinase muscular, lactato desidrogenase muscular e hepática, bilirrubina do ducto biliar e hepática e enzima conversora de angiotensina renal e de microcirculação renal (Pepato et al., 2004).

Contudo, uma avaliação da toxicidade hepática subcrônica realizada em ratos normoglicêmicos após tratamento oral, por 30 dias, com infusão das folhas de *B. forficata*, indicou um possível dano hepático em função de aumento nos níveis séricos da enzima aspartato aminotransferase (AST), apesar dos níveis da alanina aminotransferase (ALT) não tenham sido alterados (Picoli et al., 2006).

A toxicidade hepática também foi demonstrada para os extratos secos obtidos por leite de jorro com auxílio de dióxido de silício coloidal, nas doses de 125 e 250 mg/mL, devido ao aumento dos níveis séricos de AST e fosfatase alcalina (ALP) em ratos hiperglicêmicos, após um tratamento oral por 35 dias. Os autores sugeriram uma possível formação de derivados tóxicos resultante de interação entre o dióxido de silício coloidal com os compostos do extrato vegetal, ou de modificações do dióxido de silício coloidal provocadas pela alta temperatura do processo de secagem (Pepato et al., 2010).

Recentemente, Franco et al. (2011) avaliaram o teor de diversos metais em amostras de *B. forficata*, obtidas de diferentes produtores. Para essas amostras, não foram detectadas quantidades significativas dos metais tóxicos Pb, Cr e Ni, indicando que nestas condições elas não oferecem risco para o consumo humano. Embora não analise a toxicidade intrínseca das plantas, este tipo de estudo, é extremamente relevante para avaliação do risco à saúde associado aos níveis de metais tóxicos, que podem variar a depender da espécie e das diferentes condições de cultivo.

#### CONCLUSÃO

Verificou-se que o amplo emprego da espécie *B. forficata* no tratamento terapêutico do diabetes mellitus encontra-se pautado em uma pluralidade de estudos científicos com diferentes modelos experimentais, sendo a propriedade antidiabética atribuída à presença dos glicosídeos canferólicos e quercetínicos presentes nas folhas. Esses estudos respaldam a utilização dessa planta na medicina popular e dão suporte às iniciativas do Estado Brasileiro para produção de novos fitoterápicos com

qualidade tecnológica, segurança e eficácia, visando à ampliação do número de fitoterápicos que atualmente são financiados pelo Governo Federal.

## ABSTRACT

*Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) as alternative therapy in the treatment of diabetes mellitus.

**Diabetes mellitus is a chronic disease with an ever-increasing incidence in Brazil and has become the object of scientific research into the search for novel therapeutic alternatives. A number of studies have been developed to demonstrate the pharmacological properties of plant species employed in folk medicine for the treatment of this disease. One such plant is the Brazilian white orchid tree, *Bauhinia forficata* Link, known locally as *pata-de-vaca* [cow foot]. Among representatives of the genus *Bauhinia*, this species has the greatest number of studies addressing its botanical aspects, chemical composition and effectiveness in terms of hypoglycemic and anti-diabetic activity. Studies on this plant are important to the safe, effective development of pharmaceutical products for the treatment of diabetes.**

**Keywords:** Brazilian white orchid tree. *Bauhinia forficata* Link. Diabetes mellitus. Herbal treatment.

## REFERÊNCIAS

- Almeida RN, Agra MF. Levantamento bibliográfico da flora medicinal de uso no tratamento da diabetes e alguns resultados experimentais. *Rev Bras Farm.* 1986;67(4):105-10.
- Andrade SS, Silva-Lucca RA, Santana LA, Gouvea IE, Juliano MA, Carmona AK, Araújo MS, Sampaio MU, Oliva MLV. Biochemical characterization of a cysteine proteinase from *Bauhinia forficata* leaves and its kininogenase activity. *Process biochem.* 2011;46:572-8.
- Arigony ALV. Determinação química e biológica de *Bauhinia forficata* Link subespécie pruinosa (pata-de-vaca – Leguminosae). [Dissertação]. Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
- Barbosa-Filho JM, Vasconcelos THC, Alencar AA, Batista LM, Oliveira RAG, Guedes DN, Falcão HS, Moura MD, Diniz MFFM, Modesto-Filho J. Plants and their active constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity. *Rev Bras Farmacogn.* 2005;5(4):392-413.
- Brasil. Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, nº 119, 23 de junho de 2006. p. 2.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.960, de 09 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, nº 240, 10 de dezembro de 2008. p. 56.
- Brasil. Ministério da Saúde. RENISUS – Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS. 2009. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>>. Acesso em: 18 jan. 2010.
- Caricati-Neto A, Pereira OCM, Bastos-Ramos WP. Effects of the aqueous and alcoholic extracts of *Bauhinia forficata* on blood glucose in the rat. *Braz J Med Biol Res.* 1985;18:726.
- Cazarolli LH, Zanatta L, Jorge AP, Sousa E, Horst H, Woehl VM, Pizzolatti MG, Szpoganicz B, Silva FRMB. Follow-up studies on glycosylated flavonoids and their complexes with vanadium: Their anti-hyperglycemic potential role in diabetes. *Chem-Biol Interact.* 2008;163:177-91.
- Coimbra-Teixeira C, Danni FD, Blotta RM, Mussnich DG, Pereira da Costa P, Ranquetat GG. Plants employed in the treatment of diabetes mellitus: results of an ethnopharmacological survey in Porto Alegre, Brazil. *Fitoterapia.* 1992;63(4):320-3.
- Curcio SA, Stefan LF, Randi BA, Dias MA, da Silva RE, Caldeira EJ. Hypoglycemic effects of an aqueous extract of *Bauhinia forficata* on the salivary glands of diabetic mice. *Pak J Pharm Sci.* 2012;25(3):493-9.
- Da Cunha AM, Menon S, Menon R, Couto AG, Bürger C, Biavatti MW. Hypoglycemic activity of dried extracts of *Bauhinia forficata* Link. *Phytomedicine.* 2010;17:37-41.
- Damasceno DC, Volpato GT, Calderon IMP, Aguilar R, Rudge MVC. Effect of *Bauhinia forficata* extract in diabetic pregnant rats: maternal repercussions. *Phytomedicine.* 2004;11(2):196-201.
- Duarte-Almeida JM, Negri G, Salatino A. Volatile oils in leaves of *Bauhinia* (Fabaceae *Caesalpinioideae*). *Biochem Syst Ecol.* 2004;32:747-53.
- Duarte MR, Silva AG, Costa RE, Faria LT. *Bauhinia variegata*: diagnose morfoanatómica e análise comparativa entre exemplares de regiões climáticas distintas. *Lat Am J Pharm.* 2007;26(6):837-45.
- Franco MJ, Caetano ICS, Caetano J, Dragunski DC. Determinação de metais em plantas medicinais comercializadas na região de Umuarama-PR. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR.* 2011;15(2):121-7.
- Ferreres F, Gil-Izquierdo A, Vinholes J, Silva ST, Valentão P, Andrade PB. *Bauhinia forficata* Link authenticity using flavonoids profile: Relation with their biological properties. *Food Chemistry.* 2012;134:894–904.
- Fortunato RH. Revision del genero *Bauhinia* (*Cerdideae, Casalpinioidea, Fabaceae*) para la Argentina. *Darwiniana.* 1986;27(1-4):527-57.
- Heigl D, Franz G. Stability testing on typical flavonoid containing herbal drugs. *Pharmazie.* 2003;58:881-5.
- Jorge AP, Horst H, De Souza E, Pizzolatti MG, Silva FRMB. Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on <sup>14</sup>C-glucose uptake in rat soleus muscle. *Chem-Biol Interact.* 2004;149:9-96.

- Juliane C. Ação hipoglicemiante da *unha-de-vaca*. Rev Med Pharm Chim Phys. 1929;2:165-9.
- Juliane C. Ação hipoglicemiante da *Bauhinia forficata* Link. Novos estudos clínicos e experimentais. Rev Sudam Endocrin Immol Quimiot. 1931;14(3):326-34.
- Juliane C. Ação hipoglicemiante da *Bauhinia forficata* Link. Novos estudos clínicos e experimentais. J Clín. 1941;3:93-112.
- Khalil NM, Pepato MT, Brunetti IL. Free Radical Scavenging Profile and Myeloperoxidase Inhibition of Extracts from Antidiabetic Plants: *Bauhinia forficata* and *Cissus sicyoides*. Biol Res. 2008;41:165-71.
- Lima H, Kim M, Lim Y, Cho YH, Lee CH. Inhibition of cell-cycle progression in HeLa cells by HY52, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor isolated from *Bauhinia forficata*. Cancer Lett. 2006;233:89-97.
- Lima JF. Estabelecimento da cultura de células de *Bauhinia forficata* Link como fonte de metabólitos bioativos. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2009.
- Lino CS, Diogenes JP, Pereira BA, Faria RA, Andrade Neto M, Alves RS, De Queiroz MG, De Sousa FC, Viana GS. Antidiabetic activity of *Bauhinia forficata* extracts in alloxan-diabetic rats. Biol Pharm Bull. 2004;27(1):125-27.
- Lorenzi H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. 2ª ed. Nova Odessa: Plantarum; 1998. v. 2. 352 p.
- Lorenzi, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. Nova Odessa: Plantarum; 2002. v. 2, 368 p.
- Lusa MG, Bona C. Análise morfoanatômica comparativa da folha de *Bauhinia forficata* Link e *B. variegata* Linn. (*Leguminosae*, *Caesalpinioideae*). Acta Bot Bras. 2009;23(1):196-211.
- Marques GS, Lyra MAM; Peixoto MS; Monteiro RPM; Leão WF; Xavier HS; Soares LAL; Rolim-Neto PJ. Caracterização fitoquímica e físico-química das folhas de *Bauhinia forficata* Link coletada em duas regiões brasileiras. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2012a;33(1):57-62.
- Marques GS, Monteiro RPM, Leão WF, Lyra MAM, Peixoto MS, Rolim-Neto PJ, Xavier HS, Soares LAL. Avaliação de procedimentos para quantificação espectrofotométrica de flavonoides totais em folhas de *Bauhinia forficata* link. Quím Nova. 2012b;35(3):517-22.
- Menezes FS, Minto ABM, Ruela HS, Kuste RRM, Sheridan H, Frankish N. Hypoglycemic activity of two Brazilian *Bauhinia* species: *Bauhinia forficata* L. and *Bauhinia monandra* Kurz. Rev Bras Farmacogn. 2007;17(1):08-13.
- Miyake ET, Akisue G, Akisue MK. Caracterização farmacognóstica da pata de vaca (*Bauhinia forficata* Link). Rev Bras Farmacogn. 1986;1(1):58-68.
- Negri G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. Rev Bras Cienc Farm. 2005;41(2):121-42.
- Oliveira CZ, Maiorano VA, Marcussi S, Sant'ana CD, Januário AH, Lourenço MV, Sampaio SV, França SC, Pereira PS, Soares AM. Anticoagulant and antifibrinolytic properties of the aqueous extract from *Bauhinia forficata* against snake venoms. J Ethnopharmacol. 2005;98:213-16.
- Oliveira F, Kato ETM Rodrigues RFO, Basso SL. Mitos e verdades sobre pata-de-vaca – *Bauhinia forficata* Link – Uma revisão. Lecta-USF. 2001;19(1):07-20.
- Organização Mundial de Saúde - OSM. Estratégia da OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. Genebra: OMS; 2002. 67 p.
- Paula ACCFF, Alvarenga AA, Blatt CTT, Young MCM, Ladeira AM. Phenolics constituents of young plants of *Bauhinia forficata* Link. Rev Bras Plantas Med. 2002;5(1):11-3.
- Pepato MT, Baviera AM, Vendramini RC, Brunetti IL. Evaluation of toxicity after one-months treatment with *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-induced diabetic rats. BMC Complement Altern Med. 2004;4(7):1-7.
- Pepato MT, Keller EH, Baviera AM, Kettelhut IC, Vendramini RC, Brunetti IL. Anti-diabetic activity of *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-diabetic rats. J Ethnopharmacol. 2002;81:191-7.
- Pepato MT, Conceição CQ, Gutierrez VO, Vendramini RC, Souza CRF, Oliveira WP, Brunetti IL. Evaluation of the spouted bed dried leaf extract of *Bauhinia forficata* for the treatment of experimental diabetes in rats. Afr J Biotechnol. 2010;9(42):7165-73.
- Picoli T, Schneider FB, Dourado MT, Dourado AS, Rocha ASR, Soares LU. Teores de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) em ratos que consumiram chás de *Bauhinia forficata* [Internet]. In: 15. Congresso de Iniciação Científica e 8. Encontro de Pós-Graduação; 2006; Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; 2006 [citado 2009 jun. 16]. Disponível em: <<http://www.ufpel.edu.br/cic/2006/cd/cs.htm>>.
- Pizzolatti MG, Cunha Jr. A, Szpoganicz B, Souza E, Braz-Filho R, Schripsema J. Flavonoides glicosilados das folhas e flores de *Bauhinia forficata* (Leguminosae). Quím Nova. 2003;26(4):466-9.
- Ruela HS, Japp AS, Kuster RM, Menezes FS. *Bauhinia forficata*: estudo fitoquímico e farmacológico [Internet]. In: 29. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; 2006; Águas de Lindóia: Sociedade Brasileira de Química; 2006 [citado 2009 jun. 02]. Disponível em: <<http://sec.sbq.org.br/cd29ra/resumos/T1483-1.pdf>>.
- Russo EM, Reichelt AA, De-Sá JR, Furlanetto RP, Moisés RC, Kasamatsu TS, Chacra AR. Clinical trial of *Myrcia uniflora* e *Bauhinia forficata* leaf extracts in normal and diabetic patients. Braz J Med Biol Res. 1990;23(1):11-20

- Sertié JAA, Basile AC, Panizza S, Matida AK, Zelnik R. Anti-inflammatory activity and sub-acute toxicity of artemetin. *Planta Med.* 1990;56:36-40.
- Silva FRMB, Szpoganicz B, Pizzolatti MG, Willrich MAV, Sousa E. Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2002;83:33-7.
- Silva KL, Cechinel-Filho V. Plantas do gênero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. *Quím Nova.* 2002; 25(3):449-454.
- Silva MCC, Santana LA, Mentele R, Ferreira RS, Miranda A, Silva-Lucca RA, Sampaio MU, Correia MTS, Oliva MLV. Purification, primary structure and potential functions of a novel lectin from *Bauhinia forficata* seeds. *Process Biochem.* 2012a; 47:1049-59.
- Silva MIG, Melo CTV, Vasconcelos LF, Carvalho AMR, Sousa FCF. Bioactivity and potential therapeutic benefits of some medicinal plants from the Caatinga (semi-arid) vegetation of Northeast Brazil: a review of the literature. *Rev Bras Farmacogn.* 2012b;22(1):193-207.
- Sousa E, Zanatta L, Seifriz I, Creczynski-Pasa TB, Pizzolatti MG, Szpoganicz B, Silva FRMB. Hypoglycemic Effect and Antioxidant Potential of Kaempferol-3, 7-O-()-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* Leaves. *J Nat Prod.* 2004;67(5):829-32.
- Souza CRF, Oliveira WP. Spouted bed drying of *Bauhinia forficata* Link extract: effect of the position of the feed atomizer and operating conditions on equipment performance and product properties. *Braz J Chem Eng.* 2005;22(2):239-47.
- Tadera K, Minami Y, Takamatsu K, Matsuoka T. Inhibition of  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -Amylase by Flavonoids. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2006;52:149-53.
- Trojan-Rodrigues M, Alves TLS, Soares GLG, Ritter. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. *J Ethnopharmacol.* 2012;139(1):155-63. DOI: 10.1016/j.jep.2011.10.034. *Journal of Ethnopharmacology.*
- Turolla MSR, Nascimento ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Rev Bras Cienc Farm.* 2006;42(2):289-306.
- Vasconcelos F, Sampaio SV, Garófago MAR, Guimarães LFL, Giglio JR, Arantes EC. Insulin-like effects of *Bauhinia forficata* aqueous extract upon *Tityus serrulatus* scorpion envenoming. *J Ethnopharmacol.* 2004;95(2-3):385-92.
- Vaz AMSF, Tozzi AMGA. Sinopse de *Bauhinia sect. Pauletia* (Cav.) D.C. (Leguminosae: Caesalpinoideae: Cercideae) no Brasil. *B J Bot.* 2005;28(3):477-91.
- Viana JS, Gonçalves EP, Andrade LA, Oliveira LSB, Silva EO. Crescimento de Mudas de *Bauhinia Forficata* Link em Diferentes Tamanhos de Recipientes. *Floresta.* 2008;38(4):663-71.
- Volpato GT, Damasceno DC, Rudge MVC, Padovani CR, Calderon IMP. Effect of *Bauhinia forficata* aqueous extract on the maternal-fetal outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin-induced diabetic rats *J Ethnopharmacol.* 2008;116(1):131-7

Recebido em 22 de outubro de 2012

Aceito para publicação em 08 de janeiro de 2013