

Monografias Bauhinia forficata, B. variegata

Benjamin Gilbert
Lúcio Ferreira Alves
Rita de Fátima Favoreto

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

GILBERT, B., ALVES, L. F., and FAVORETO, R. F. Bauhinia forficata, B. variegata. In: *Monografias de Plantas Mediciniais Brasileiras e Aclimatadas: Volume II* [online]. Rio de Janeiro: Abifisa; Editora FIOCRUZ, 2022, pp. 37-72. ISBN: 978-65-5708-177-8. <https://doi.org/10.7476/9786557081778.0004>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

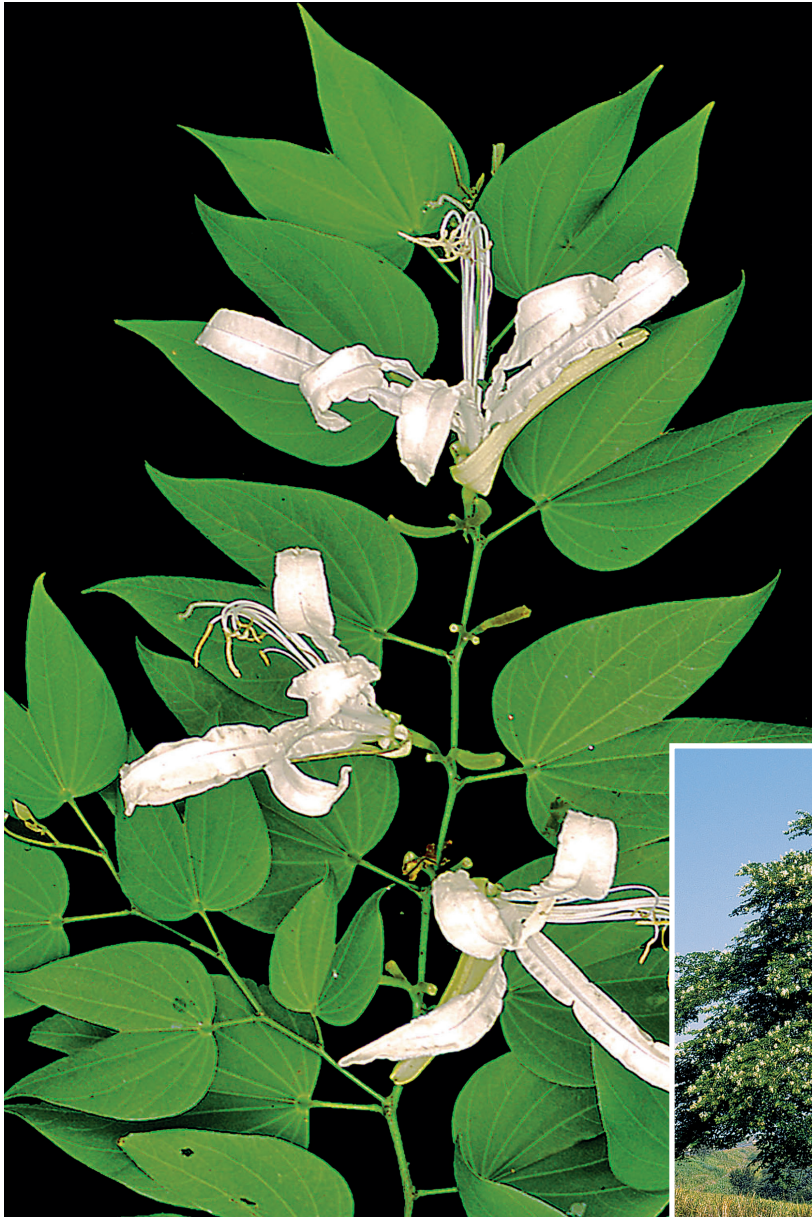
Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Bauhinia forficata Link • *Bauhinia variegata* L.

Pata-de-vaca

Fabaceae (Leguminosae)



Bauhinia forficata
Link





Bauhinia variegata L.



Palavras-chave: *Bauhinia forficata*; *Bauhinia variegata*; pata-de-vaca; diabetes 2.

Keywords: *Bauhinia forficata*; *Bauhinia variegata*; cow's-foot; diabetes 2.

Parte utilizada

As folhas e – menos frequentemente – cascas e flores das espécies aqui citadas são utilizadas na medicina popular, principalmente no Sudeste (Lorenzi & Matos, 2008).

Sinonímia

No sul do Brasil, encontra-se a *Bauhinia candicans* Benth., com semelhanças morfológicas às da *Bauhinia forficata*, e para alguns autores considerada como sinonímia (Lorenzi & Matos, 2008). Por outro lado, alguns autores observam que *B. candicans* não pode ser sinonímia de *B. forficata*, pois os dados analíticos dos constituintes polares diferem (Soares & Scarminio, 2008).

Nomes comuns

Pata-de-vaca, bauínia, capa-bode, casco-de-burro, casco-de-vaca, ceroula-de-homem, miroró, miriró, mororó, pata-de-boi, pata-de-veado, pé-de-boi, unha-de-anta, unha-de-boi, unha-de-boi-de-espinho, unha-de-vaca, unha-de-veado; Brazilian orchid-tree, cow's-foot (inglês); pezuña de vaca, pesña de vaca (espanhol) (Lorenzi *et al.*, 2003; Lorenzi & Matos, 2008).

Variedades e espécies botânicas correlatas

Encontram-se na literatura diversas citações de variedades: *Bauhinia forficata* var. *candicans* (Benth.) Hassl. ex Latzina, *Bauhinia forficata* subsp *forficata*, *Bauhinia forficata* var. *forficata*, *Bauhinia forficata* var. *grandifolia* Benth., *Bauhinia forficata* var. *latifolia* Benth., *Bauhinia forficata* var. *longiflora* (Bong.) Benth, *Bauhinia forficata* var. *platypetala* (Burch. ex Benth.) Wunderlin, *Bauhinia forficata* subsp *pruinosa* (Vogel) Fortunato e Wunderlin, *Bauhinia forficata* var. *pruinosa* (Vogel) Hassl. (USA, 2015; Zuloaga, Morrone & Belgrano, 2008).

Entre essas variedades ou espécies do gênero, algumas exóticas adaptadas, diversas são usadas como hipoglicemiantes na medicina tradicional. Figuram, por exemplo, *Bauhinia cheilantha* (Bong.) Steud.; *B. unguata* L., *B. purpurea* L. e *B. variegata* L., que são morfológicamente distintas (Lorenzi & Matos, 2002, 2008) e em geral se encontram em biomas distintos. *B. variegata* era utilizada no Hospital de Medicina Alternativa em 2015, em Goiânia, Goiás, e *B. aff. cheilantha* Steud no Centro de Plantas Medicinais de Amapá, no norte, com o nome popular de unha-de-boi (Tenório *et al.*, 1991). Há

B. unguolata no Ceará (Camargos *et al.*, 1996; Lorenzi & Matos, 2008). *B. purpurea* L., *B. angulata* e *B. monandra* Kurz são também usadas popularmente como hipoglicemiantes (Lorenzi *et al.*, 2003; Shama & Shastry, 2012).

Distribuição geográfica

A *Bauhinia forficata* é nativa da Mata Atlântica do Sudeste e do Sul do Brasil, mas pode ser encontrada nas florestas dos estados do Nordeste e em partes tropicais do Peru, do Paraguai e da Argentina. É adaptada no continente asiático (Lorenzi & Matos, 2008; Vaz, 2010). Outras espécies, como *B. variegata* e *B. purpúrea*, são nativas da Índia e adjacências, *B. monandra* da Birmânia. Elas são largamente distribuídas no Brasil na arborização de ruas e como ornamentais (Lorenzi *et al.*, 2003).

Descrição botânica

Características macroscópicas

B. forficata é uma árvore espinhenta de 5 a 9 metros de altura, semidecidual, de copa aberta, com tronco um pouco canelado de cor clara. As folhas são simples, coriáceas, divididas até acima do meio com aspecto de pata-de-vaca, de 8-12cm de comprimento. As flores são brancas dispostas em racemos auxiliares e os frutos são vagens achatadas e deiscentes (Lorenzi & Matos, 2008). As demais espécies citadas aqui são descritas em Lorenzi e Matos (2008) e em Lorenzi e colaboradores (2003).

Características microscópicas

As folhas de *B. forficata* são bilobadas, medindo, quando adultas, de 7 a 12 cm de comprimento, divididas em dois lobos, que atingem o terço superior da folha ou, mais frequentemente, a metade da altura desta. A base foliar varia de arredondada a subcordiforme, podendo ser observada nessa região, no ponto de inserção do pecíolo, a presença de pulvinos. Os ápices dos lobos são agudos ou acuminados, e a margem foliar é lisa. As nervuras apresentam forte curvatura e tendem a se unir de quatro a seis no ápice de cada lóbulo (Miyake, Akisue & Akisue, 1986).

Lusa (2005) e Lusa e Bona (2009) procederam à análise morfoanatômica comparativa das folhas de duas espécies de *Bauhinia* (*B. forficata* e *B. variegata*) com propriedades terapêuticas semelhantes, tendo verificado que elas diferem morfológicamente em diversos aspectos, tais como forma, pelos, consistência e venação das folhas. Também foram encontradas diferenças na anatomia de pulvinos, pecíolo e limbo (Lusa, 2005; Lusa & Bona, 2009).

Características microscópicas

Miyake, Akisue e Akisue (1986) descrevem características das folhas de *B. forficata* de três regiões.

Região da nervura: a epiderme superior é formada por células irregulares tanto na forma como no tamanho, prevalecendo a presença de células com contorno retangular e alongado no sentido periclinal. Os pelos tectores são simples e curvos. O colênquima aparece logo abaixo da epiderme, sendo constituído por três a quatro fileiras de células providas de espessamento nos cantos. O parênquima fundamental é bem desenvolvido. Pode-se observar a presença de feixes vasculares do tipo colateral em forma de arco, bem como a de pelos tectores (simples e cônicos) e glandulares.

Região do limbo: as células epidérmicas localizadas nessa região possuem contornos aproximadamente poligonal. Em alguns pontos observa-se a presença de estômatos. Na epiderme inferior, observa-se também a presença de pelos tectores simples e cônicos e outros simples e curvos. Pelos tectores unisseriados também são encontrados. A epiderme da seção transversal é constituída por células de contorno retangular e alongado. O mesófilo é representado por três a quatro fileiras de células dispostas em paliçada.

A região do pecíolo: possui, na sua região central, feixes vasculares colaterais em forma de anel. Abaixo dessa região encontra-se a presença do colênquima. A epiderme apresenta características semelhantes às já descritas para o limbo.

Cultivo e propagação

O cultivo de *Bauhinia forficata* é feito com sementes ou pode ser por estaqueamento (Carvalho, 2003). Germinação de até 91% ocorre entre cinco e 35 dias. As mudas atingem porte adequado para plantio aos cinco meses após semeadura. Essa espécie se desenvolve bem em ambiente típico da Mata Atlântica. Em Goiânia não se desenvolve bem, e o Hospital de Medicina Alternativa recorreu à *B. variegata*, bem adaptada àquela região.

Controle de qualidade

Além da autenticidade botânica da espécie, parte usada e pureza do produto comercializado (Melo *et al.*, 2004), a verificação de um ou mais marcadores químicos é necessária. O possível uso de kaempferitrina (3,7-diramnósil-kaempferol) como marcador no controle de qualidade de folhas de *B. forficata* (Engel *et al.*, 2008; Silva *et al.*, 2000)

foi reforçado pela demonstração de que esse flavonol glicosídeo era hipoglicemiante (Jorge *et al.*, 2004; Sousa *et al.*, 2004). Cunha e colaboradores (2010) ressaltam que vários glicosídeos de flavonoides – até as agliconas kaempferol e quercetina – reduzem hiperglicemia. Também o uso como hipoglicemiantes de outras espécies de *Bauhinia* (Peixoto Sobrinho *et al.*, 2012) e de algumas amostras da própria *B. forficata* que não contêm kaempferitrina (Silva & Cechinel Filho, 2002) desqualifica kaempferitrina como marcador único (Marques *et al.*, 2013b), embora seja aparente que ramnosídeos e derivados galoil de quercetina e kaempferol são responsáveis pela ação hipoglicemiante (Santos *et al.*, 2019; Tostes *et al.*, 2019). A análise dos extratos aquosos, portanto, deve se basear na determinação por cromatografia líquida de alta eficiência com detetor de ultravioleta (HPLC/DAD) e espectrometria de ultravioleta, após complexação com cloreto de alumínio, do teor de flavonoides totais com referência especial aos derivados glicosilados de kaempferol e quercetina (Marques *et al.*, 2012, 2013a; Peixoto Sobrinho *et al.*, 2008, 2010, 2012).

Constituintes químicos principais

Bauhinia forficata

Flavonoides

Mono- e di-ramnosídeos de kaempferol (o 3,7-di-O- α -L-ramnopiranosil derivado é kaempferitrina) e quercetina predominam na maioria dos acessos da espécie, mas outros glicosídeos presentes, principalmente desses dois flavonóis, compõem um espectro complexo que varia conforme a localidade e a estação (Tostes *et al.*, 2019). As agliconas quercetina e kaempferol também ocorrem (Ferrerres *et al.*, 2012; Marques *et al.*, 2012, 2013a; Pinheiro *et al.*, 2006; Pizzolatti *et al.*, 2003; Salgueiro *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2000; Silva & Cechinel Filho, 2002; Sousa *et al.*, 2004; Wirth & Buchholz, 2005). Engel e colaboradores (2008) notam diferenças marcadas entre amostras comerciais de *B. forficata* possivelmente devido a erros de identificação botânica, porém mais provavelmente devido ainda à variação natural observada por Tostes e colaboradores (2019). Diferenças e semelhanças são evidentes nos traçados de HPLC/DAD de Ferreres e colaboradores (2012), que identificaram um total de 39 flavonoides em quatro amostras de *B. forficata* (duas coletadas e identificadas botanicamente e duas comerciais). Eles destacam a ausência de kaempferitrina e a presença de derivados de miricetina e de uma proporção bem maior de derivados de quercetina relativa a kaempferol nas comerciais; apontam a possibilidade de essas comerciais serem derivadas de outra espécie de *Bauhinia*.

A incerteza sobre o papel dos diversos glicosídeos na atividade hipoglicêmica foi observada por Santos e colaboradores (2019), que investigaram duas espécies da Argentina: *B. uruguayensis* e *B. forficata* subsp *pruinosa*. A presença de kaempferitrina como agente antidiabético foi confirmada, mas outros ramnosídeos e derivados galoil de quercetina e kaempferol foram identificados. A quercitrina-3-ramnosídeo também pode conferir a propriedade anti-inflamatória e analgésica dos extratos.

Monoterpenos

Por arraste a vapor: α -pineno (1,5%) com traços de sabineno, β -pineno, β -ocimeno (Duarte-Almeida *et al.*, 2004).

Sesquiterpenos

Um isômero de copaeno (28,8%), β -elemeno (9,7%), β -cariofileno (18,5%), biciclogermacreno (14%), α -humuleno (11,8%), α -copaeno (5,6%) (Duarte-Almeida *et al.*, 2004).

Triterpenos, esteroides e saponinas derivadas

Fitoesteróis isolados incluem beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, colesterol, estigmastadienona, daucosterol. O triterpeno lupeol e algumas saponinas foram identificados (Silva *et al.*, 2000; Wirth & Buchholz, 2005).

Alcaloides

Wirth e Buchholz (2005) registram a presença de trigonelina em *B. forficata* e também em *B. candicans*. A ocorrência de trigonelina foi também observada em *Bauhinia forficata* var. *pruinosa*, uma variedade utilizada contra diabetes (Tolozza-Zambrano, Avello & Fernández, 2015).

Proteases e lectinas

Uma cisteína protease, baupaína, foi identificada nas folhas de *B. forficata* (Andrade *et al.*, 2011, 2012; Silva-Lucca *et al.*, 2014). Uma lectina foi isolada das sementes de *B. forficata* (Silva, L. B. *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2014), mas em outras espécies, como *B. cheilantha* e *B. monandra*, lectinas foram mostradas presentes nas folhas também (Coelho & Silva, 2000; Cruz *et al.*, 2014; Cruz, 2015; Macedo *et al.*, 2008; Sisenando *et al.*, 2009).

Bauhinia candicans

Essa espécie, considerada por alguns autores (Lorenzi & Matos, 2008) uma varieda-

de de *B. forficata*, foi pouco estudada quimicamente, mas os trabalhos de Iribarren e Pomilio (1984, 1985, 1987) revelam a existência de três glicosídeos esteroidais e do alcaloide trigonelina (Iribarren & Pomilio, 1983), uma substância à qual os autores atribuíram a atividade contra diabetes (Zhou, Chan & Zhou, 2012).

Bauhinia variegata

Flavonoides

Nas partes aéreas não lenhosas, foram identificados flavonoides derivados de kaempferol e quercetina parecidos com os encontrados em *B. forficata*, às vezes, entretanto, com metoxilas em posições 4', 5' e 7. Também foram encontrados derivados dos flavonóis hesperidina e naringenina (Rao, Fang & Tzeng, 2008; Silva & Cechinel 2002; Yadava & Reddy, 2001).

Triterpenos e esteroides

Lupeol, beta-sitosterol (Gupta, Vidyapati & Chuahan, 1980; Mali & Dhake, 2009; Silva & Cechinel Filho, 2002), um glicosídeo e um cinamoil éster de ácido oleanólico (Mohamed, Mammoud & Hayen, 2009; Rao, Fang & Tzeng, 2008).

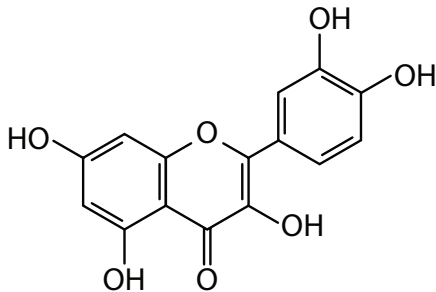
Sesquiterpenos

Alfa-copaeno (2,9%), β -elemeno (3,4%), β -cariofileno (2,4%), isocariofileno (2,2%), *alo*-aromadendreno (7,4%), germacreno-D (24,7%), γ -elemeno (18,7%), delta-cadine-no (8,1%), espatulenol (13,3%), ledeno (7,4%). Esse padrão é bem diferente do das folhas de *B. forficata*. Entretanto, os autores alertam sobre a possível variação intraespécie frequentemente encontrada (Duarte-Almeida, Negri & Salatino, 2004). Roseosídeo, o 9-beta-glucosídeo de megastigmano, um componente ativo contra diabetes, foi identificado por Frankish e colaboradores (2010).

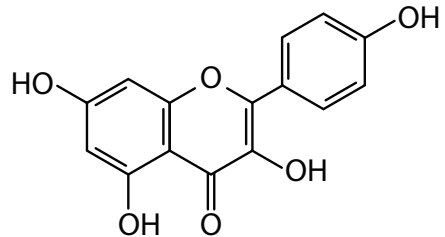
Lectinas

A presença de lectinas que se ligam a açúcares específicos foi demonstrada nas sementes de *B. variegata* (Pinto *et al.*, 2008) como também nas de várias outras espécies do gênero (Cruz, 2015).

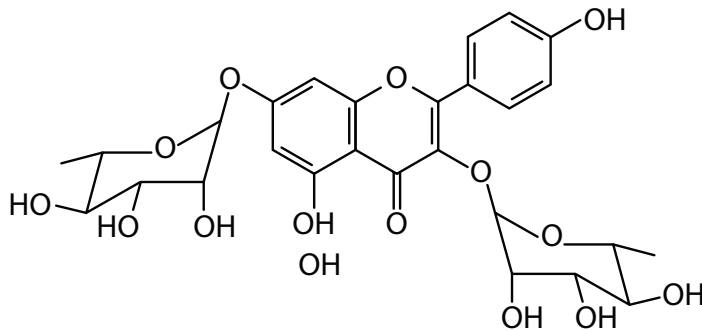
Estruturas químicas



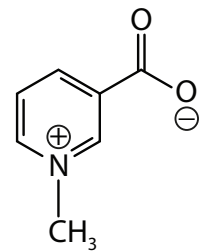
Quercetina



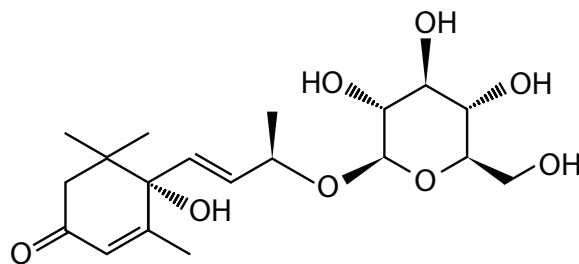
Kaempferol



Kaempferitrina
(3,7-di-O-α-ramnopyranosil kaempferol)



Trigonelina



Roseosídeo

Usos medicinais

Usos tradicionais

O uso medicinal de *Bauhinia* spp. foi descrito por Martius (1854) e por Ameilda Pinto, Camara e Almeida Pinto (1873), mas estes autores não citam o uso no controle de hi-

perglicemia. Este, atualmente o principal emprego da planta, era conhecido de Juliani (1929, 1932), que conduziu um ensaio clínico em 1929 confirmando o efeito.

O uso clínico de *Bauhinia forficata* por Juliani (1929, 1931, 1941) com resultados positivos foi seguido por duas pesquisas clínicas subsequentes com resultados negativos (ver seção *Ensaio clínico*, a seguir), embora o uso em postos de saúde e Farmácias Vivas continue no Brasil e em outros países sem que se registre negatividade dos resultados (Mors, Rizzini & Pereira, 2000; Nogueira & Sabino, 2012; Ríos, Gil & Hidalgo, 2003; Silva, M. I. G. *et al.*, 2006, 2012; Trojan-Rodrigues *et al.*, 2012). Como mencionado, outras espécies de *Bauhinia* também têm uso tradicional como hipoglicemiante (Macedo & Ferreira, 2004).

Usos descritos em farmacopeias e documentos oficiais

Nenhuma das espécies de *Bauhinia* figurava dos documentos oficiais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), válidos em 2011, mas *B. forficata* e *B. variegata* aparecem na Renisus, uma lista de plantas compilada pelo Ministério da Saúde, de interesse do Sistema Único de Saúde (SUS) (Carvalho, 2011; Marques *et al.*, 2012). O uso de *B. forficata* para tratamento de diabetes mellitus figura em três patentes em World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) (Souza *et al.*, 2018).

Farmacologia

Há várias revisões da química e da farmacologia de *Bauhinia* spp. (Cechinel Filho, 2009; Maffioletti *et al.*, 2012; Mali & Dhake, 2009; Silva & Cechinel Filho, 2002).

Atividade em diabetes

a. Causas de diabetes tipo 2

A variabilidade dos resultados clínicos diante de um quadro essencialmente positivo nos ensaios pré-clínicos possivelmente decorre da multiplicidade de causas de diabetes tipo 2 (Khan & Pessin, 2002), que, além de secreção insuficiente de insulina pelas células beta das ilhotas Langerhans do pâncreas, incluem a chamada resistência à insulina, que pode resultar da falta de reconhecimento pelas células do músculo, adiposas ou hepáticas, pelas proteínas receptoras de insulina. Essa resistência pode prejudicar a absorção da glicose através das membranas dessas células ou, pela ação de glucagons, resultar em liberação de glicose para a corrente

sanguínea, a partir de glicogênio, ou por síntese, aumentando a glicemia. Segundo Kumar e colaboradores (2012), o efeito de um extrato da casca de *B. variegata*, efeito esse semelhante ao da metformina, ocorria na primeira dessas etapas, ou seja, na absorção de glicose pelas células. Por sua vez, Fernandez-Peña e colaboradores (2008), trabalhando com o extrato aquoso das folhas de *Bauhinia monandra*, usando uma cultura de fígado de animais normais na presença de adrenalina ou de di-butil-adenina monofosfato cíclico, estimuladores da glicogenólise no fígado, reconheceram o impedimento da liberação de glicose pelo fígado como o local de ação. Outros fatores envolvem a secreção de adiponectina (Tzeng *et al.*, 2009; Ukkola & Santaniemi, 2002) e das incretinas (GLP-1 e GIP) (monografia da Bristol-Myers-Squibb, 2011). A nefropatia associada a diabetes tipo 2 é outro fator agravante da doença (Marussi *et al.*, 2003).

b. Modelos

Nos trabalhos realizados com animais, a hiperglicemia é induzida por inativação das células beta do pâncreas, pela injeção de estreptozotocina ou aloxano induzindo um quadro semelhante ao da diabetes tipo 1 (Etuk, 2010; Kirsten, Sesterheim & Saitovitch, 2010; Lerco *et al.*, 2003; Sato *et al.*, 2006). No entanto, a inativação das células beta parece não ser irreversível, e Koti e colaboradores (2009), que empregaram aloxano, demonstraram – por histopatologia do pâncreas, após administração do extrato das cascas de *B. variegata* – que houve a quase total restauração das ilhotas de Langerhans.

c. Efeitos observados em animais de laboratório

Quatro substâncias, ou classes, que reduzem hiperglicemia e o teor de hemoglobina glicada em animais foram identificadas em espécies de *Bauhinia* de uso popular para diabetes. Em primeiro lugar, foram identificados glicosídeos dos flavonóis kaempferol e quercetina, em que o açúcar ligado é normalmente ramnose ou rutinose (ramnose-glucose); em segundo lugar, o alcaloide trigonelina; em terceiro, uma proteína semelhante ou idêntica à insulina; e finalmente, um glicosídeo do sesquiterpeno estigmastadieno. Os critérios de atividade antidiabética, além dos níveis de glicemia e hemoglobina glicada, em alguns estudos incluíam teores de colesterol, triglicerídeos, lipídeos e insulina no plasma (Koti *et al.*, 2009), de óxido nítrico no plasma, de malondialdeído e das enzimas catalase, superóxido dismutase e glutatona peroxidase no pâncreas (Adewole *et al.*, 2007), e ainda diurese e glicosúria (Fuentes, Arancibia-Avila & Alarcón, 2004).

d. Extratos brutos de *Bauhinia* spp.

Há numerosos trabalhos que demonstram a ação hipoglicemiante em animais em que o diabetes foi induzido. Os estudos incluem extratos e frações de *B. forficata* (Cunha *et al.*, 2010; Curcio *et al.*, 2012; Khalil, Pepato & Brunetti, 2008; Lino *et al.*, 2004; Marques *et al.*, 2013b; Pepato *et al.*, 2002, 2004, 2010; Silva, F. R. M. B. *et al.*, 2002); com *B. forficata* var. *pruinosa* (Ferrerres *et al.*, 2012); *B. variegata* (Azevedo *et al.*, 2006; Frankish *et al.*, 2010; Hassan, Hadi & Ahmed, 2014; Kumar *et al.*, 2012; Ríos, Gil & Hidalgo, 2003; Thiruvenkatasubramaniam & Jayakar, 2010); *B. candicans* (Fuentes, Arancibia-Avila & Alarcón, 2004; Lemus *et al.*, 1999) e outras espécies de *Bauhinia* (Kumar *et al.*, 2005; Menezes *et al.*, 2007; Silva & Cechinel Filho, 2002). O extrato aquoso das folhas de *B. variegata* mostrou eficácia em ambos os tipos de diabetes (tipos I e II), em testes *in vivo*, em ratos, na dose 250, 500 e 1.000mg/kg (Kulkarni & Garud, 2016).

Os trabalhos de Azevedo e colaboradores (2006) e Rashid (2014) levantam a hipótese de que esse efeito, pelo menos em parte, é devido a uma proteína análoga à insulina presente na planta e protegida de degradação no intestino por um inibidor de protease presente no extrato.

Damasceno e colaboradores (2004) e Volpato e colaboradores (2008), do mesmo laboratório, trabalhando com ratas prenhes tratadas com estreptozotocina (STZ, 40mg/kg), não acharam redução da glicemia com o extrato das folhas de *B. forficata*, administrado por via oral ou por gavagem. Esse resultado anômalo podia se relacionar com a prenhez dos animais ou à total falta de células beta responsáveis pela secreção de insulina. Em contraste, Pepato e colaboradores (2002), que administraram o decocto aquoso das folhas de *B. forficata* na água de beber durante 31 dias, observaram a redução de glucose na circulação e na urina.

Koti e colaboradores (2009), Kumar e colaboradores (2012) e Kumar e colaboradores (2005) estudaram o efeito de extratos das cascas de *B. variegata* feitos com etanol ou etanol-água 50%, e a redução da glicemia foi observada em ratos tornados diabéticos com aloxano. Kumar e colaboradores (2012) distinguem a diferença entre a ação hipoglicêmica das folhas e a anti-hiperglicêmica da casca, esta semelhante a ação de metformina, e ressaltam que enquanto nas folhas uma proteína análoga à insulina pode ser responsável, esse não seria o caso com as cascas.

e. Flavonoides e outros fenólicos

Em animais tratados com aloxano, 50mg/kg, intravenoso – uma dose que, pelas observações citadas por Koti e colaboradores (2009), permitiria a regeneração das células beta –, a kaempferitrina restaurou a glicemia ao nível normal (Jorge *et al.*,

2004; Sousa *et al.*, 2004). Tzeng e colaboradores (2009) mostraram que kaempferitrina reativava a via clássica de transdução de insulina, que depende da translocação de GLUT 4 à membrana celular e à secreção de adiponectina, hormônio proteico supressor de eventos que conduzem à diabetes tipo 2 (Khan & Pessin, 2002; Ukkola & Santaniemi, 2002). Quando F. R. M. B. Silva e colaboradores (2002) usaram aloxano (70mg/kg, intravenoso), o extrato butanólico de *B. forficata* reduziu a hiperglicemia em aproximadamente 21% em duas horas, uma redução subsequentemente atribuída à kaempferitrina (Sousa *et al.*, 2004). É evidente, com base em alguns dos estudos citados, como os de Ferreres e colaboradores (2012) e Salgueiro e colaboradores (2013), que outros flavonóis glicosídeos e suas agliconas encontradas nas folhas também devam contribuir para a ação antidiabética dos extratos.

Entre as agliconas existentes em *Bauhinia* spp., a quercetina (25mg/kg, intraperitoneal), administrada a ratos três dias antes de estreptozotocina (STZ, 75mg/kg, intraperitoneal) e continuada durante trinta dias, inibiu a ação da STZ sobre as células beta, manteve a glicemia e a insulina nos níveis normais, efetivamente anulando outros efeitos da diabetes induzidos por STZ (Adewole, Caxton Martins & Ojewole, 2007). A proteção contra STZ por quercetina também foi observada por Kim e colaboradores (2011). Embora a quercetina nesses estudos não seja proveniente de *Bauhinia* spp., a sua ação suporta a evidência dos estudos citados. É significativo que, no estudo de Adewole, Caxton Martins e Ojewole (2007), os ratos tratados somente com estreptozotocina mantiveram uma concentração pequena de insulina no plasma (3,6 microU/ml contra 9,6 microU/ml no controle), indicando um possível paralelismo com as observações citadas de Koti e colaboradores (2009), em ratos tratados com aloxano.

O extrato das folhas de *B. forficata* apresenta propriedades hipoglicêmica e antioxidante capazes de minimizar os efeitos de bisfenol-A (BPA), um aditivo usado em embalagens plásticas e que contamina os alimentos nelas armazenados. Também o extrato reduz os níveis de glicose induzidos por esse produto e previne outros efeitos metabólicos em animais expostos ao BPA relacionados a alterações no conteúdo de glicogênio hepático, níveis de triacilglicerol, colesterol, LDL e VLDL (lipídeos de baixa e muito baixa densidade) (Pinato *et al.*, 2019).

f. Trigonelina

Iribarren e Pomilio (1983) atribuíram o efeito hipoglicêmico de *B. candicans*, uma espécie próxima da *B. forficata*, ao alcaloide trigonelina, um alcaloide cuja atividade anti-hiperglicêmica já era conhecida a partir da sua ocorrência em *Trigonella*

foenum-graecum (Al-Khateeb *et al.*, 2012; Yoshinari & Igarashi, 2010; Zhou, Chan & Zhou, 2012). Zhou, Chan e Zhou (2012) e Zhou e Zhou (2012) mostraram que a trigonelina restaurava os níveis normais de vários fatores que são alterados em diabetes. Tais fatores incluíam coglicemia, insulina sérica, índice de sensibilidade à insulina, lipídeos, peso corporal, condução pelo nervo ciático, nocicepção e os níveis de uma série de receptores proteicos e enzimas. Efeitos semelhantes foram observados por Yoshinari e Igarashi (2010).

g. Roseosídeo

Frankish e colaboradores (2010) isolaram das folhas secas de *B. variegata* variedade *candida* Voidt, roseosídeo, o glicosídeo de um sesquiterpeno, derivado de megastigmano, e mostraram que ele estimulava a secreção de insulina *in vitro*, por células β -pancreáticas da linhagem celular INS-1. Relataram que tal substância, por meio desse aumento da atividade das células β , reforça as diversas atividades insulina-dependentes das outras classes de componentes hipoglicemiantes presentes.

h. Proteína análoga à insulina

As folhas de *Bauhinia variegata* contêm uma proteína análoga à insulina que reduz, por injeção endovenosa, a glicemia em animais com diabetes insulina-dependente, de maneira equivalente à insulina porcina (Azevedo *et al.*, 2006; Rashid, 2014). A existência de tais proteínas análogas à insulina é conhecida em várias fontes naturais (Silva, L. B. *et al.*, 2002; Venâncio *et al.*, 2003; Xavier Filho *et al.*, 2003), entre elas plantas pertencentes à família Fabaceae (Komatsu & Hirano, 1991) e Poaceae, em que podem ter outra função (Oliveira *et al.*, 2009). Embora as enzimas proteolíticas do sistema gastrointestinal não permitam a essas proteínas tipo insulina, administrada via oral, alcançar a corrente sanguínea (Silva *et al.*, 2003), Rashid (2014) opina que a presença de inibidores de proteases em várias espécies de *Bauhinia*, a qual foi demonstrada por Oliva e Sampaio (2009), protege a proteína análoga de insulina da ação dessas enzimas, permitindo-as alcançar a circulação. Assim, Hassan, Hadi e Ahmed (2014) consideraram que o efeito hipoglicemiante significativo do extrato alcoólico de *B. variegata* em camundongos tornados diabéticos por aloxano (450mg/kg em quatro dias) pudesse ser devido a um componente tipo insulina.

i. Papel de antioxidantes

Muitos dos efeitos patológicos associados à diabetes são relacionados à presença de espécies reativas de oxigênio (ROS). A atividade antioxidante dos extratos das

folhas de *B. forficata* tem sido descrita por diversos autores (Ferrerres *et al.*, 2012; Khalil, Pepato & Brunetti, 2008; Salgueiro *et al.*, 2013, 2016; Souza *et al.*, 2009). Salgueiro e colaboradores (2016) estudaram os efeitos do chá de *B. forficata* subsp. *pruinosa* sobre o estresse oxidativo e danos ao fígado em camundongos induzidos por estreptozotocina (STZ) e mantidos sem tratamento por trinta dias. Os animais diabéticos apresentaram altos níveis de NQO-1 (NADPH quinona oxidoreductase1) no pâncreas, aumento de níveis de ROS e peroxidação lipídica no fígado, e decréscimo na atividade catalase (CAT). O tratamento com o chá de *B. forficata* normalizou todos esses parâmetros. O estresse oxidativo elevado mostrou ser um potencial mecanismo envolvendo danos ao fígado nas condições hiperglicêmicas. Alguns desses danos não puderam ser restaurados nos 21 dias de tratamento com o extrato de *Bauhinia* na água de beber, pois o tratamento não normalizou hiperglicemia, peso corpóreo, aspartato aminotransferase, carbonilização de proteínas, níveis de NPSH (tióis não proteicos) ou a atividade de delta-ALA-D (δ -aminolevulinato desidratase).

Khalil, Pepato e Brunetti (2008) mostraram o efeito antioxidante da decocção aquosa das folhas da *B. forficata* mediante a descolorização do cátion radical do ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazoline-6-sulfônico) (ABTS), a eliminação do radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e a atividade da enzima mieloperoxidase (MPO). Ferreres e colaboradores (2012) trabalharam com o chá das folhas de *B. forficata* subsp. *pruinosa* e mostraram a atividade antioxidante pela redução da peroxidação de lipídeos e pela oxidação de tióis (SH) em eritrócitos humanos expostos a uma alta concentração de glicose. O sequestro de radicais livres foi observado no ensaio com 2,2-diphenyl-1-picrilhidrazil (DPPH). Foi constatada a propriedade quelante de ferro (Fe^{++}), agente envolvido na criação de radicais oxidantes pela reação de Fenton (Salgueiro *et al.*, 2013). Tanto *B. forficata* como *B. variegata* se mostraram mais ativas no ensaio com DPPH do que outras espécies examinadas, e eram eficazes na inibição de radicais NO e $O_2^{\cdot-}$. Sayago e colaboradores (2013) avaliaram a atividade antioxidante dos extratos das folhas de ambas as espécies em ensaios TBARS (*thiobarbituric acid reactive substances*) e DPPH. Os autores concluíram que os flavonoides quercetina e kaempferol e seus derivados são responsáveis pela ação antioxidante e que eles são mais predominantes em *B. variegata* do que em *B. forficata* (Adewole, Caxton Martins & Ojewole, 2007; Ferreres *et al.*, 2012; Jorge *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2011; Meneses *et al.*, 2007; Pinheiro *et al.*, 2006; Salgueiro *et al.*, 2013; Sousa *et al.*, 2004; Tzeng *et al.*, 2009; Yamasaki *et al.*, 2011; Zanatta *et al.*, 2008).

A atividade antioxidante de extratos de *Bauhinia* spp. tem sido ligada a finalidades outras que hiperglicemia (Miceli *et al.*, 2016; Mohsin *et al.*, 2017). Miceli e colaboradores (2016), por exemplo, destacaram a capacidade sequestradora de radicais livres em conexão com a atividade antitumoral (ver a seguir). Mohsin e colaboradores (2017) destacaram o valor do extrato como antioxidante tópico para cosméticos e produtos farmacêuticos em geral.

Atividades enzimáticas que afetam a glicemia

Além do efeito antidiabético decorrente da indução de enzimas protetoras contra efeitos oxidativos e de radicais livres pela administração da quercetina, já citado, há uma proteinase, baupaína, semelhante à papaína, isolada de folhas de *B. forficata* por Andrade e colaboradores (2011, 2012). Ela provoca a liberação de bradicinina do cininógeno de alto peso molecular humano (HMWK). Esta, por sua vez, estimula a secreção de insulina (Saito *et al.*, 1996; Yang, Chao & Hsu, 1997; Yang & Hsu, 1995, 1997). Andrade e colaboradores (2011) opinam que esse estímulo contribua para a ação antidiabética de *B. forficata*.

A alfa-glucosidase age no processo digestivo de carboidratos para produzir glicose. Assim, os inibidores dessa enzima podem retardar a digestão de carboidratos ingeridos na dieta e assim suprimir a hiperglicemia pós-prandial. O extrato hidrometanólico de *B. forficata* subsp. *pruinosa* inibe α -glucosidase em maneira dose-dependente, com valores próximos da acarbose, droga específica para esse fim (Ferrerres *et al.*, 2012). Hago e colaboradores (2019) também observaram a inibição da enzima alfa-glucosidase, e o consequente efeito antidiabético, com um extrato padronizado das folhas de *B. variegata* (250 e 500mg/kg) em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ).

Atividade em acetilcolinesterase

Uma baixa atividade inibidora de acetilcolinesterase tem sido descrita por Ferrerres e colaboradores (2012) para extrato hidrometanólico da parte aérea de *B. forficata* e *B. forficata* var *pruinosa*, e por Santos e colaboradores (2011) por extrato hexânico das flores de *B. variegata*, *B. variegata* var *candida* e *B. unguolata*. Essa atividade poderia indicar um uso potencial na prevenção da doença de Alzheimer, condição associada à falta de acetilcolina nas sinapses de neurônios colinérgicos.

Atividade antifúngica

Silva e Cechinel Filho (2002) testaram vários extratos obtidos de folhas, caule e casca de *B. forficata* contra os fungos e leveduras *Candida albicans*, *C. tropicalis*,

Saccharomyces cerevisiae, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus niger*, não tendo encontrado atividade útil. Em relação aos fungos dermatófitos *Trichophyton rubrum* e *Epidermophyton floccosum*, o extrato com diclorometano das cascas apresentou alguma atividade antifúngica, com concentração inibitória mínima (MIC) de 500µg/ml e, no caso de *T. mentagrophytes*, com MIC de 1.000µg/ml.

Em contraste, trabalhando com o extrato hidroetanólico das folhas, Alves e colaboradores (2017) observaram uma boa atividade contra *C. albicans* com MIC = 15,62µg/ml. O extrato também inibiu a adesão em biofilme.

Atividade antibacteriana

Mishra e colaboradores (2013), usando o método de difusão radial em ágar, reportam que o extrato etanólico das folhas de *B. forficata* inibiu o crescimento das bactérias: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp. e *Pseudomonas* spp. A tintura das folhas de *B. forficata* mostrou atividade microbicida, após incubação por 48 horas, contra todos os patógenos, entre eles *Streptomyces* spp., em um biofilme criado *in vitro* com amostras de saliva de voluntários (Ferreira Filho *et al.*, 2018).

Outros autores acharam a atividade antibacteriana em *B. forficata* e *B. variegata* fraca ou nula (Silva & Cechinel Filho, 2002; Martinez *et al.*, 2011).

O extrato etanólico das folhas de *B. forficata* reduziu a resistência de *Staphylococcus aureus* à norfloxacin (Sousa *et al.*, 2019). Essa cepa de *S. aureus* produz a bomba de efluxo NorA, que não permite à norfloxacin penetrar na célula. Os autores sugerem que o extrato inibe a bomba NorA, reduzindo a concentração mínima eficaz (MIC) de norfloxacin em 87,5%, e assim pode ser usado em combinação com norfloxacin para o tratamento de infecções causadas por *S. aureus* multirresistente.

Atividade anti-inflamatória e analgésica

Mohamed, Mammoud e Hayen (2009) descreveram a atividade antinociceptiva em camundongos de uma saponina de ácido oleanólico, isolada do extrato metanólico das folhas de *B. variegata*, no teste da placa quente e das contorções induzidas pela injeção de ácido acético, e mediram a ação anti-inflamatória pela injeção de carragenina na pata traseira. O efeito anti-inflamatório foi também demonstrado em camundongos infectados por *Schistosoma mansoni*. Em geral, os melhores resultados foram obtidos com a dose de 200mg/kg comparados com indometacina (20mg/kg), aspirina (100mg/kg) ou morfina (10mg/kg).

Os mecanismos envolvidos na ação anti-inflamatória foram investigados *in vitro*, em macrófagos murinos medindo o grau de inibição de óxido nítrico, fator necrose tu-

moral (TNF-alfa) e interleucina IL-12 (Rao, Fang & Tzeng, 2008). Responsáveis pela inibição, incluíam cinco derivados dos flavonóis quercetina e kaempferol, a flavanona hesperidina (a maioria dos flavonoides na faixa de 50 micromolar) e um éster cinâmico de ácido oleanólico (12,5 micromolar).

Atividade diurética

Segundo Silva e Cechinel Neto (2002), foi constatada a atividade diurética a partir da tintura de *B. forficata* em confirmação do uso popular para esse fim (Pizzolatti *et al.*, 2003).

O extrato das folhas de *B. forficata* e kaempferitrina foi testado em ratos normotensivos e hipertensivos, em modelo de diurese. O tratamento via oral, com infusão aquosa, extrato metanólico, frações de triclorometano, acetato de etila/butanol, aumentou de maneira significativa o volume urinário e os níveis de eletrólitos. A kaempferitrina realçou a creatinina urinária e a excreção de prostaglandina E2, sem modificar os níveis de cálcio. Os resultados sugerem que a kaempferitrina apresente propriedades diuréticas e natriuréticas (Souza *et al.*, 2017).

Atividade antitumoral e antiproliferativa

Dois estudos da atividade antitumoral de um extrato etanólico do caule de *B. variegata*, *in vivo*, em camundongos mostraram ação contra o carcinoma Ehrlich ascítico (Raj Kapoor, Jayakar & Mrugesh *et al.*, 2003a) e contra o linfoma ascítico de Dalton (Raj Kapoor, Jayakar & Mrugesh, 2003b). Em ambos os modelos, o tempo de sobrevivência dos animais foi aumentado, e no modelo Ehrlich ascítico, evitou-se a formação de tumores sólidos, e alterações de parâmetros hematológicos foram controladas.

Raj Kapoor e colaboradores (2006) também mostraram que o mesmo extrato na dose de 250mg/kg via oral inibe a indução de tumores no fígado em ratos tratados com N-nitrosodietilamina. Não houve alterações nos níveis séricos de enzimas indicadores de alterações da função hepática. Em testes *in vitro*, Raj Kapoor e colaboradores (2006) constataram a citotoxicidade do extrato etanólico do caule de *B. variegata* contra tumores epiteliais da laringe humana (HEp2) e de câncer de mama humano (HBL-100). Em um estudo com camundongos machos (C57BI) em que papilomas de pele foram induzidas pela aplicação de 7,12-dimetilbenz-[a]-antraceno (DMBA), o tratamento via oral com o extrato metanólico das folhas frescas de *B. variegata* nas doses 500 e 1.000mg/kg, durante trinta dias, resultou em uma demora no aparecimento dos papilomas e uma redução do seu número. Paralelamente, observou-se um aumento de tempo de vida (Agrawal & Pandey, 2009). Essa atividade é evidentemente associada à ação antioxidante do extrato (Pandey, Agrawal & Maheshwari, 2012). Mishra e cola-

boradores (2013) também estudaram a atividade citotóxica contra diversas linhagens de células cancerosas. O extrato aquoso das folhas de *B. variegata* apresentou atividade contra linhagens de células cancerosas de vários órgãos, tais como ovário (IGR-OV-1), próstata (DU-145), mama (MCF-7) e leucemia (THP-1), com uma atividade inibitória de 90-99%. Um extrato com acetato de etila inibiu tumores das últimas duas dessas linhas.

Santos e colaboradores (2018) mostraram vários efeitos *in vitro*, citotóxicos e antime-tásticos, de uma fração do extrato do caule de *B. variegata candida*, em células humanas de câncer cervical (HeLa) e mononuclear sangue periférico (PBMCs). O efeito é relacionado à inibição da atividade de extracelular matrix metaloproteinases (MMP-2 e MMP-9), associadas estas à migração de células tumorais. A morte de células tumorais também resultou da ativação de caspase-3, de uma proteína associada a receptores (RIP, receptor-interacting protein 1) e TNF-R1, um receptor essencial para apoptose induzida por TNF, fator de necrose tumoral. Os autores sugerem que essa fração de *B. variegata* tem potencial como inibidor de metástase em câncer cervical, uma forma de câncer com alta letalidade.

Do extrato etanólico das folhas de *B. forficata*, Lim e colaboradores (2006) isolaram uma substância, HY52, pela qual propuseram a estrutura de uma N_1 amino-(C_{17} -alquil-oxi)- N_1 -hidroxilamina, que inibia o crescimento de células do carcinoma humano (HeLa) e induzia apoptose. Descreveram uma cadeia de efeitos inibitórios do ciclo celular, um dos quais também figura na ação antiproliferativa de células de câncer de mama humanas (MCF7), provocada por uma de duas lectinas isolada das sementes de *B. forficata* (Silva, M. C. C. *et al.*, 2012, 2014; Silva Pinto *et al.*, 2019). Essas lectinas, denominadas, BfLs I e II, inibiam várias linhas de tumor, apresentando reduções de proliferação até 93% em câncer colorretal HT-29 à concentração de 100 microg/microL (Silva Pinto *et al.*, 2019).

Miceli e colaboradores (2016) também evidenciaram o potencial do extrato hidroalcoólico das folhas de *B. forficata* e dos flavonoides nele presentes na inibição do crescimento de células cancerígenas. O extrato não demonstrou toxicidade para *Artemia salina* nem em linfócitos humanos normais.

Atividade contra distúrbios intestinais em quimioterapia de câncer

Cechinel-Zanchett e colaboradores (2019b) analisaram os efeitos preventivos de fração das folhas de *B. forficata*, rica em flavonoides, especialmente a kaempferitrina, contra intoxicação intestinal. Realizaram testes *in vitro* em células intestinais expostas a irinotecan, um agente antitumoral, e depois *in vivo* em camundongos tratados com irinotecan, que provocou neles mucosite e conseqüentemente diarreia, com danos his-

tológicos e outras alterações. A fração (100mg/kg, via oral), principalmente da kaempferitrina, mostrou potencial em prevenir e atenuar a severidade intestinal da mucosite durante o tratamento de quimioterapia.

Atividades antipeçonhentas

Em experiências *in vitro*, o extrato aquoso das partes aéreas de *B. forficata* neutralizou a atividade coagulante induzida pelos venenos, ou frações isoladas deles, de *Bothrops jararacuçu* e *Crotalus durissus terrificus*, mas foi incapaz de neutralizar a hemorragia provocada pelo veneno de *B. jararacuçu* (Oliveira *et al.*, 2005).

O extrato das folhas de *B. forficata*, apesar de antagonizar alguns efeitos do veneno do escorpião *Tityus serrulatus*, ao mesmo tempo aumenta a letalidade dele (Vasconcelos *et al.*, 2004).

Atividade sobre o sistema nervoso central

O uso crônico de antipsicóticos pode provocar distúrbios nos movimentos orofaciais conhecidos como discinesia tardia, caracterizada por movimentos repetitivos e involuntários de boca, face, língua e, algumas vezes, dos membros superiores e da musculatura do tronco. Esses problemas são irreversíveis na maioria dos casos e provocados pelo aumento de radicais livres em determinadas áreas do cérebro. Ratos tratados a cada 28 dias, durante 16 semanas, com decanoato de haloperidol lenta liberação (38mg/kg intramuscular, equivalente a haloperidol 1mg/kg/dia), exibiram movimentos involuntários de mastigação.

O tratamento diário com o decocto (2,5g pó das folhas/L de *B. forficata*, equivalente a 250 a 300mg/kg/dia) como água de beber reduziu parcialmente esse efeito, assim protegendo-os do aparecimento da discinesia orofacial induzida pelo haloperidol (Peroza *et al.*, 2013).

Atividade cardiovascular

Cechinel-Zanchett e colaboradores (2019a) mostraram que preparações obtidas com folhas de *B. forficata* podem representar uma estratégia complementar em doenças cardiovasculares. Em investigação do efeito vascular do extrato em anéis da aorta de ratos, a fração butanólica mostrou efeito vasorrelaxante. Kaempferitrina e kaempferol têm importante papel nos efeitos observados com a fração.

Atividade sobre o sistema genital masculino

Um estudo do efeito do extrato etanólico das folhas de *B. forficata* (0,1ml/10g) em ratos machos, doses em dias alternados, mostrou algumas alterações em níveis de colesterol

e tissulares nos órgãos genitais. Os efeitos observados não parecem ser significantes do ponto de vista toxicológico. No curso do estudo ácido trans cafeico, liquiritigenina, galocatequina e 2,4,6-trihidroxifenantren-2-glicosídeo, foram identificados (Sampaio *et al.*, 2019).

Toxicologia

Uma série de trabalhos revela a baixa toxicidade decorrida do uso de *B. forficata*. Por exemplo, a revisão de Silva e Cechinel (2002c) indica que o extrato bruto de *B. forficata* nas doses de 0,5 a 5,0g/kg, administradas por via oral, não apresenta qualquer efeito tóxico.

Estudos experimentais realizados com ratos normais e diabéticos, tratados com o decocto aquoso das folhas de *B. forficata* (150g/l) como água de beber, durante 33 dias, não evidenciaram qualquer efeito tóxico mensurável durante o prazo em que o trabalho foi conduzido (Pepato *et al.*, 2004, 2010).

A avaliação da administração do extrato de raízes, cascas, flores e folhas de *B. forficata* na gravidez e na lactação de ratas demonstrou que ele não induziu qualquer efeito teratogênico durante esse período, exceto uma ligeira diminuição de peso corporal (Mello & Bertazzoli Filho, 1990). Damasceno e colaboradores (2004), após tratarem ratas diabéticas e prenhes com extrato aquoso de *B. forficata*, observaram aumento de glicogênio hepático e da atividade de glutathione reduzida (GSH) e decréscimo da incidência de malformações e anomalias viscerais e de ácido úrico circulante, sugerindo uma ação sobre o sistema de defesa contra oxidantes.

A mutagenicidade e os efeitos citotóxicos (*in vivo* e *in vitro*) da infusão de *B. candicans* sobre o ciclo celular e cromossomas foram avaliados por Camparoto e colaboradores (2002). O extrato testado foi preparado por infusão das folhas *in natura*, em duas concentrações: uma concentração normal, que é utilizada popularmente (0,465mg/ml), e a outra dez vezes esse valor (4,65mg/ml). A baixa concentração de *B. candicans* não apresenta efeitos mitóticos em células, porém quando é testada na alta concentração de 4,65mg/ml, são encontrados efeitos mitóticos, em comparação com o controle negativo. Em células de medula óssea de ratos, a infusão não produz aumento no número de alterações nos cromossomas ou na divisão celular em comparação com o controle. Os resultados demonstram que o consumo da infusão deva ser utilizado com cautela, sempre seguindo exatamente os métodos tradicionais de preparação, especialmente no que diz respeito à concentração de infusões e à duração do tratamento, a fim de que as infusões tenham os efeitos farmacológicos desejados, sem toxicidade.

Ecker e colaboradores (2015), constatando que o extrato aquoso das folhas de *B. forficata* induziu modificações na atividade mitocondrial, concluíram que o extrato poderia representar risco à saúde humana, uma conclusão contrária à dos demais autores citados.

Antimutagênico

Em estudos *in vitro* em células de medula óssea e *in vivo* em ratos, uma infusão aquosa de *B. forficata* mostrou ação antimutagênica, indicando que o extrato pode ser benéfico para a saúde (Dusman *et al.*, 2013).

Ensaio clínico em diabetes

Hipoglicemia

A atividade antidiabética das folhas de *B. forficata* em ensaio clínico foi descrita pela primeira vez por Juliani em 1929 (Juliani, 1929, 1931, 1941). Costa (1942), em vista dessas observações clínicas que apresentam evidência bem fundamentada, salienta que pode parecer estranha a não inclusão da planta nas farmacopeias. A observação de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde no interior do Rio Grande do Sul indicou que um grupo de indivíduos com diabetes tipo 2 que fazia uso da infusão de *Bauhinia forficata* (dose e regime não registrados) mostrava, em um acompanhamento de 75 dias, uma redução estatisticamente significativa da glicemia (131,8mg/dl a 110,5mg/dl), enquanto em outro grupo que não tomava nenhuma fitoterapia não havia alteração da glicemia (Moraes *et al.*, 2010).

Em um ensaio clínico, 16 pacientes com diabetes tipo 2 e dez indivíduos normais tomaram nas três refeições a infusão de 1g de folhas secas de *B. forficata*, totalizando 3g/dia (Russo *et al.*, 1990). Os autores não acharam diferença significativa entre os tratados e os controles. Outro resultado clínico negativo é registrado por Pozzobon e colaboradores (2012), que não definem a dose em peso e volume com precisão (uma colher de sobremesa em uma xícara, três vezes ao dia, durante dez meses). Um terceiro estudo clínico foi realizado por Heller e colaboradores (2013), nas mesmas localidades e com a mesma posologia que a de Pozzobon e colaboradores (2012), tratando com um chá de folhas de *B. forficata*, três vezes ao dia, 31 pacientes, de idade média 64 anos, 13 deles com diabetes tipo 2 e 18 sem, e mantendo sem tratamento 23 indivíduos semelhantes como controles. Os autores concluíram que o tratamento resultou em uma redução estatisticamente significativa da pressão diastólica e do índice de massa corporal, enquanto nos não tratados não houve variação desses fatores. Não foi observada redução da glicemia, embora se admitisse que a redução de peso poderia con-

tribuir para uma eventual melhoria da condição diabética. Esses resultados negativos contrastam com a abundância de dados pré-clínicos positivos (Heller *et al.*, 2013). As divergências podem decorrer de diferenças de condições de administração, regime e qualidade ou maneira de preparo da matéria-prima (Marques *et al.*, 2013b). Os ensaios clínicos citados não registram análises do material vegetal utilizado. Marques e colaboradores (2013b) comentam o fato de existirem múltiplas causas de diabetes tipo 2 e que a ação de extratos de *B. forficata* evidentemente não decorre da estimulação da liberação de insulina, mas de outro ponto no metabolismo da glicose (Caricati-Neto, Pereira & Bastos-Ramos, 1985). Os fatores que afetaram os pacientes investigados no ensaio de Russo e colaboradores (1990) não foram suficientemente esclarecidos, embora nos ensaios de Pozzobon e colaboradores (2012) e Heller e colaboradores (2013) a ocorrência de obesidade generalizada fosse registrada.

Toloza-Zambrano, Avello e Fernández (2015) examinaram o efeito da infusão de *B. forficata* var. *pruinatum* sobre 11 pacientes diabéticos e quatro pré-diabéticos durante três meses. A infusão preparada no laboratório a 0,15% de folhas secas em 1l água fervente continha 2,8microg/ml de rutina e 2,87microg/ml de trigonelina, e pela dose recomendada aos pacientes, daria uma dose diária de 1,36 a 2,73mg de rutina e 2,16mg de trigonelina. Os autores reconheciam a variabilidade dessas doses, tanto pela variação de conteúdo na planta como pelo fato de que os pacientes prepararam a sua própria dose com uma colher de chá de folhas secas moídas em 1l de água fervente, deixada em repouso por 15 minutos. Tomaram uma xícara da infusão três vezes ao dia. Houve uma redução estatisticamente significativa de 0,5% no teor de hemoglobina glicosilada (HbA1c, um indicador de hiperglicemia) e de 160,6 a 146,5mg/dl da glicemia em jejum. Os autores consideraram o uso da planta válido como tratamento complementar para diabetes.

Apesar dos resultados dissonantes dos ensaios clínicos, vários autores reportam que o gênero *Bauhinia*, especialmente a espécie *B. forficata*, é a planta medicinal mais usada popularmente durante muito tempo para o tratamento de diabetes tipo 2 em diversas regiões do Brasil e em outros países (Cecílio *et al.*, 2008; Santos, Nunes & Martins, 2012; Toloza-Zambrano, Avello & Fernández, 2015; Trojan-Rodrigues *et al.*, 2012). Essa evidência etnomedicinal acumulada confirma a atividade e a segurança dessa fitoterapia.

Hiperlipidemia

Em um estudo clínico com 25 pacientes voluntários, portadores de diabetes tipo 2, com uma média de 62 anos de idade, sem grupo controle, os participantes tomaram o chá 0,4% *B. forficata* em 200ml de água, duas vezes ao dia, durante três meses. Foram

observados decréscimo nos níveis de triglicérides e colesterol total de 48 e 17mg/dl, respectivamente. Os autores opinam que o chá de *B. forficata* é uma terapia complementar para pacientes portadores de diabetes tipo 2 pela redução dos níveis de alguns parâmetros do perfil lipídico (Córdova Mariángel *et al.*, 2019).

Dosagem

Do amplo emprego da *B. forficata* nas práticas caseiras da medicina popular, a literatura descreve as seguintes formas de utilização:

Diabetes – o chá é preparado fervendo-se por três minutos uma colher de sobremesa de folhas bem picadas com água (uma xícara das médias) e ingerido na dose de uma xícara, três vezes ao dia, sendo uma em jejum e as demais antes das principais refeições (Panizza, 1998).

O site da Plantamed refere o modo de uso como hipoglicêmico na dose de 3g/dia de folhas por 56 dias. Infusão de duas xícaras das de cafezinho da folha picada em ½ litro de água ou uma folha picada por xícara de chá. Ingerir quatro a seis xícaras de chá ao dia (Plantamed, 2015). A tintura, vinte gotas em ½ cálice de água, três vezes ao dia (Cruz, 2015; Raintree, 2015).

Diurético e contra litíase – o chá na dose de três xícaras ao dia, sendo duas xícaras pela manhã e outra à tarde, antes das 17 horas (Panizza, 1998).

Diarreias – o chá é preparado com cascas e ramos picados (uma colher das de sobremesa) e fervido durante cinco minutos; depois de frio, ingerido após cada evacuação (Panizza, 1998).

Reações adversas

Soares-Neto e colaboradores (2014) reportam um caso de reação alérgica atribuído pela paciente à ingestão de um decocto de pata-de-vaca em dose única de 500ml. As folhas usadas foram colhidas de uma árvore na rua (Diadema, SP). A concentração do decocto (6g em 1l) e o volume consumido excedem a dose recomendada.

Contraindicações

Segundo o *site* Raintree (2015), a pata-de-vaca baixa os níveis de açúcar no sangue e é contraindicada a pessoas portadoras de hipoglicemia, pois pode potencializar as drogas antidiabéticas. Pacientes diabéticos que ingerem o preparado dessa planta devem ser monitorados e supervisionados por orientação médica para os ajustes necessários. O extrato aquoso das folhas deve ser evitado no tratamento de envenenamentos

pelo escorpião *Tityus serrulatus*, uma vez que pode aumentar a letalidade do veneno (Vasconcelos *et al.*, 2004).

Precauções

Em caso de gestação ou lactação, usar somente sob orientação médica.

Regulamentação

A espécie *Bauhinia forficata* está na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (Rennisus).

REFERÊNCIAS

- ADEWOLE, S. O.; CAXTON MARTINS, E. & OJEWOLE, J. A. O. Protective effect of quercetin on the morphology of pancreatic β .cells of streptozotocin treated diabetic rats. *African Journal Traditional - CAM*, 4: 64-74, 2007.
- AGRAWAL, R. C. & PANDEY, S. Evaluation of anticarcinogenic and antimutagenic potential of *Bauhinia variegata* extract in Swiss albino mice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 10: 913-916, 2009.
- AL-KHATEEB, E. *et al.* Fenugreek seeds in normal and alloxan-diabetic rabbits. *European Scientific Journal*, 8: 16-24, 2012.
- ALMEIDA PINTO, J.; CAMARA, M. A. & ALMEIDA PINTO, Z. *Diccionario de Botanica Brasileira; ou, Compendio dos Vegetaes do Brasil, tanto Indigenas como Aclimados*. Rio de Janeiro: Typographia-Perseverana, 1873.
- ALVES, E. P. *et al.* Antimicrobial and antiproliferative activity of *Bauhinia forficata* Link, and *Cnidocolus quercifolius* extracts commonly used in folk medicine. *Journal Contemporary Dental Practice*, 18: 635-640, 2017.
- ANDRADE, S. S. *et al.* Biochemical characterization of a cysteine proteinase from *Bauhinia forficata* leaves and its kininogenase activity. *Process Biochemistry*, 46: 572-578, 2011.
- ANDRADE, S. S. *et al.* Baupain, a plant cysteine proteinase that hinders thrombin-induced human platelet aggregation. *Protein and Peptide Letters*, 19: 474-477, 2012.
- AZEVEDO, C. R. *et al.* Isolation and intracelular localization of insulin-like proteins from leaves of *Bauhinia variegata*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39: 1.435-1.444, 2006.
- BRISTOL-MYERS-SQUIBB. Monografia 1: Entendendo a regulação da glicose no corpo, 2011. Disponível em: <http://unidiabetes.webmeeting.com.br/claci/monografia_diabetes_01.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2016.
- CAMARGOS, J. A. A. *et al.* *Catálogo de Árvores do Brasil*. Brasília: Ibama, 1996.
- CAMPAROTO, M. L. *et al.* Effects of *Maytenus ilicifolia* Mart. and *Bauhinia candicans* Benth infusions on onion root-tip and rat bone-marrow cells. *Genetics and Molecular Biology*, 25: 85-89, 2002.
- CARICATI-NETO, A.; PEREIRA, O. C. M. & BASTOS-RAMOS, W. P. Effect of the aqueous and alcoholic extract of *Bauhinia forficata* on blood glucose in the rat. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 18: 726A, 1985.
- CARVALHO, A. C. B. *Plantas Medicinais e Fitoterápicos: regulamentação sanitária e projeto de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil*, 2011. Tese, Brasília: Universidade de Brasília.
- CARVALHO, P. E. R. Pata-de-vaca, Circular Técnica 74. Embrapa Florestal, Colombo, Paraná, 2003.
- CECHINEL FILHO, V. Chemical composition and biological potential of plants from the genus *Bauhinia*. *Phytotherapy Research*, 23: 1.347-1.354, 2009.

CECHINEL-ZANCHETT, C. C. *et al.* *Bauhinia forficata* Link, a Brazilian medicinal plant traditionally used to treat cardiovascular disorders, exerts endothelium-dependent and independent vasorelaxation in thoracic aorta of normotensive and hypertensive rats. *Journal Ethnopharmacology*, 243: 112118, 2019a.

CECHINEL-ZANCHETT, C. C. *et al.* Flavonoid-rich fraction of *Bauhinia forficata* Link leaves prevent the intestinal toxic effects of irinotecan chemotherapy in IEC-6 cells and in mice. *Phytotherapy Research*, 33(1): 90-106, 2019b.

CECÍLIO, A. B. *et al.* Espécies vegetais indicadas no tratamento do diabetes. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 5: 23-28, 2008.

COELHO, L. C. B. B.; SILVA, M. B. R. Simple method to purify milligram quantities of the galactose-specific lectin from the leaves of *Bauhinia monandra*. *Phytochemical Analysis*, 11: 295-300, 2000.

CÓRDOVA MARIÁNGEL, P. *et al.* Effects of *Bauhinia forficata* Link, Tea on Lipid Profile in Diabetic Patients. *Journal Medicinal Food*, 22(3): 321-323, 2019.

COSTA, O. A. Estudo fármaco-químico da unha de vaca - *Bauhinia forficata*. *Revista da Flora Medicinal*, 9(4): 175-189, 1942.

CRUZ, D. R. R. *Isolamento, Purificação e Caracterização Parcial da Lectina de Folhas de Bauhinia cheilantha (Bongard) Steudel, nativa do Bioma Caatinga*, 2015. Tese de Doutorado, Petrolina: Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CRUZ, D. R. R. *et al.* Isolation, purification and partial characterization of a novel lectin from *Bauhinia cheilantha* (Bong.) Steud. leaves in the city of Petrolina. *In: REUNIÃO REGIONAL NORDESTE DA SBBQ*, XII, 2014, Recife.

CUNHA, A. M. *et al.* Hypoglycemic activity of dried extracts of *Bauhinia forficata* Link. *Phytomedicine*, 17: 37-41, 2010.

CURCIO, S. A. F. *et al.* Hypoglycemic effects of an aqueous extract of *Bauhinia forficata* on the salivary glands of diabetic mice. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25: 493-499, 2012.

DAMASCENO, D. C. *et al.* Effect of *Bauhinia forficata* extract in diabetic pregnant rats: maternal repercussions. *Phytomedicine*, 11: 196-201, 2004.

DUARTE-ALMEIDA, J. M.; NEGRI, G. & SALATINO, A. Volatile oils in leaves of *Bauhinia* (Fabaceae Caesalpinioideae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 32: 747-753, 2004.

DUSMAN, E. *et al.* Antimutagenic Effect of Medicinal Plants *Achillea millefolium* and *Bauhinia forficata* *in vivo*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013: 893050, 2013.

ECKER, A. *et al.* Effect of *Syzygium cumini* and *Bauhinia forficata* aqueous-leaf extracts on oxidative and mitochondrial parameters *in vitro*. *EXCLI Journal*, 14: 1.219-1.231, 2015.

ENGEL, I. C. *et al.* Controle de qualidade de drogas vegetais à base de *Bauhinia forficata* Link, (Fabaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18: 258-264, 2008.

ETUK, E.U. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agriculture and Biology Journal of North America*, 1: 130-134, 2010.

FERNÁNDEZ-PEÑA, C. *et al.* Efecto del extracto acuoso de hojas de *Bauhinia megalandra* sobre la glucogenólisis hepática em ratas. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 27: 129-131, 2008.

FERREIRA FILHO, J. C. C. *et al.* Treatment of dental biofilm with a tincture of *Bauhinia forficata* leaves: an *ex-vivo* study. *Natural Products Research*, 21: 1-4, 2018.

FERRERES, F. *et al.* *Bauhinia forficata* Link, authenticity using flavonoids profile: Relation with their biological properties. *Food Chemistry*, 134: 894-904, 2012.

FRANKISH, N. *et al.* Enhancement of insulin release from the beta-cell line INS-1 by an ethanolic extract of *Bauhinia variegata* and its major constituent roseoside. *Planta Med.*, 76(10): 995-997, jul. 2010. DOI: <10.1055/s-0029-1240868>. Epub 2010 Feb 8. PMID: 20143296.

FUENTES, O.; ARANCIBIA-AVILA, P. & ALARCÓN, J. Hypoglycemic activity of *Bauhinia candicans* in diabetic induced rabbits. *Fitoterapia*, 75: 527-532, 2004.

GUPTA, A. K.; VIDYAPATI, T. J. & CHAUHAN, J. S. Chemical examination of the stem of *Bauhinia variegata*. *Planta Medica*, 38: 174-176, 1980.

HAGO, S. *et al.* Evaluation of antidiabetic activity of *Morus nigra* L. and *Bauhinia variegata* L. leaves as Egyptian remedies used for the treatment of diabetes. *Natural Products Research*, 10: 1-7, 2019.

HASSAN, R. J.; HADI, N. A. & AHMED, S. A. J. The hypoglycemic effect of plant derived insulin like protein in comparison to the hypoglycemic effect of the human soluble insulin in diabetic mice. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 9: 41-48, 2014.

HELLER, M. *et al.* Variações metabólicas em indivíduos em utilização de *Bauhinia forficata*. *ConScientiae Saúde*, 12: ID929285350118, 2013.

HOSPITAL DE MEDICINA ALTERNATIVA GOIÁS. Site. Disponível em: <www.saude.go.gov.br/index.php?idMateria=85672>. Acesso: ago. 2015.

IRIBARREN, A. M. & POMILIO, A. B. Components of *Bauhinia candicans*. *Journal Natural Products*, 465: 752-753, 1983.

IRIBARREN, A. M. & POMILIO, A. B. Sitosterol 3-O- β -D-xylopyranoside from *Bauhinia candicans*. *Phytochemistry*, 23: 2.087-2.088, 1984.0

IRIBARREN, A. M. & POMILIO, A. B. Sitosterol 3-O- β -D-ribofuranoside from *Bauhinia candicans*. *Phytochemistry*, 24: 360-361, 1985.

IRIBARREN, A. M. & POMILIO, A. B. Sitosterol 3-O- β -D-xyluronofuranoside from *Bauhinia candicans*. *Phytochemistry*, 26: 857-858, 1987.

JORGE, A. P. *et al.* Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on ¹⁴C-glucose uptake in rat soleus muscle. *Chemico-Biological Interactions*, 149: 89-96, 2004.

JULIANI, C. Ação hipoglicemiante da unha-de-vaca. *Revista Medica de Pharmacia, Chimica e Physica*, 2: 165-169, 1929.

JULIANI, C. Ação hipoglicemiante da *Bauhinia forficata* Link, Novos estudos clínicos e experimentais. *Revista Sudam Endocrin Immol Quimiot*, 14: 326-34, 1931.

JULIANI, C. Ação hipoglicemiante da *Bauhinia forficata* Link. Novos ensaios clínicos e experimentais. *Jornal dos Clínicos*, 22: 17-36, 1941.

KHALIL, N. M.; PEPATO, M. T. & BRUNETTI, I. L. Free radical scavenging profile and myeloperoxidase inhibition of extracts from antidiabetic plants: *Bauhinia forficata* and *Cissus sicyoides*. *Biology Research*, 41: 165-171, 2008.

KHAN, A. H. & PESSIN, J. E. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. *Diabetologia*, 45: 1.475-1.483, 2002.

KIM, J. H. *et al.* Quercetin attenuates fasting and postprandial hyperglycemia in animal models of diabetes mellitus. *Nutrition Research and Practice*, 5: 107-111, 2011.

KIRSTEN, V. R.; SESTERHEIM, P. & SAITOVITCH, D. Modelos experimentais para o estudo do diabetes tipo 1. *Medicina*, 43: 3-10, 2010.

KOMATSU, S. & HIRANO, H. Plant basic 7 S globulin-like proteins have insulin and insulin-like growth factor binding activity. *FEBS Letters*, 294: 210-212, 1991.

KOTI, B. C. *et al.* Effect of *Bauhinia variegata* bark extract on blood glucose level in normal and alloxanized diabetic rats. *Journal Natural Remedies*, 9: 27-34, 2009.

KULKAMI, Y. A. & GARUD, M.S. *Bauhinia variegata* (Caesalpinaceae) leaf extract: An effective treatment option in type I and type II diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83: 122-129, 2016.

KUMAR, P. *et al.* Antiabetic activity of stem bark of *Bauhinia variegata* in alloxan-induced hyperglycemic rats. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapy*, 3: 64-66, 2012.

KUMAR, R. S. *et al.* Antioxidant and antimicrobial activities of *Bauhinia racemosa* L. stem bark. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 38: 1.015-1.024, 2005.

LEMUS, I. *et al.* Hypoglycaemic activity of four plants used in Chilean popular medicine. *Phytotherapy Research*, 13: 91-94, 1999.

LERCO, M. M. *et al.* Caracterização de um modelo experimental de *Diabetes Mellitus*, induzido pela aloxana em ratos. Estudo clínico e laboratorial. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 18: 132-142, 2003.

LIM, H. *et al.* Inhibition of cell-cycle progression in HeLa cells by HY52, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor isolated from *Bauhinia forficata*. *Cancer Letters*, 233: 89-97, 2006.

LINO, C.S. *et al.* Antidiabetic activity of *Bauhinia forficata* extracts in alloxan-diabetic rats. *Biological e Pharmaceutical Bulletin*, 27: 125-127, 2004.

LORENZI, H. *et al.* *Árvores Exóticas no Brasil*. Nova Odessa: Plantarum, 2003.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Mediciniais no Brasil, Nativas e Exóticas*. 1. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Mediciniais no Brasil, Nativas e Exóticas*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

LUSA, M. G. *Análise Morfoanatômica Comparativa da Folha de Bauhinia forficata (Link) e Bauhinia variegata (Linn)*. (Leguminosae: Caesalpinioideae), 2005. Curitiba, Monografia do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas: Universidade Federal do Paraná.

LUSA, M. G. & BONA, C. Análise morfoanatômica comparativa da folha de *Bauhinia forficata* Link e *B. variegata* Linn. (Leguminosae, Caesalpinioideae). *Acta Botânica Brasileira*, 23: 196-211, 2009.

MACEDO, M. & FERREIRA, A. R. Plantas hipoglicemiantes utilizadas por comunidades tradicionais na Bacia do Alto Paraguai e Vale do Guaporé, Mato Grosso-Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 14, supl.1: 45-47, 2004.

MACEDO, M. F. S. *et al.* Determining the genotoxicity of an aqueous infusion of *Bauhinia monandra* leaves. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 18: 509-516, 2008.

MAFFIOLETTI, N.S. *et al.* *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) no combate ao diabetes mellitus: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos. *Revista Tecnologia e Ambiente*, 18: 1-18, 2012.

MALI, R. V. & DHAKE, A. S. *Bauhinia variegata* Linn. (Mountain ebony): a review on ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 9: 207-216, 2009.

MARQUES, G. S. *et al.* Avaliação de procedimentos para quantificação espectrofotométrica de flavonoides totais em folhas de *Bauhinia forficata* Link. *Química Nova*, 35: 517-522, 2012.

MARQUES, G. S. *et al.* Comparative evaluation of UV/VIS and HPLC analytical methodologies applied for quantification of flavonoids from leaves of *Bauhinia forficata*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23: 51-57, 2013a.

MARQUES, G. S. *et al.* Estado da arte de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) como alternativa terapêutica para o tratamento do *Diabetes mellitus*. *Revista Ciência Farmácia Básica Aplicada*, 34: 313-320, 2013b.

MARTINEZ, M. M. *et al.* Actividad antibacteriana y citotoxicidad *in vivo* de extractos etanólicos de *Bauhinia variegata* L. (Fabaceae). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 16: 313-323, 2011.

MARTIUS, C. P. *Sistema de Matéria Médica Vegetal*. Rio de Janeiro: Laemert, 1854.

MARUSSI, M. *et al.* Nefropatia diabética no diabete melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. *Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabolismo*, 47: 207-219, 2003.

MELLO, R. A. & BERTAZOLLI FILHO, R. Ação da leguminosae *Bauhinia forficata* Link no desenvolvimento embrionário de ratos. *Ação da Leguminosae*, 4: 19-23, 1990.

MELO, J. G. *et al.* Avaliação da qualidade de amostras comerciais de boldo (*Peumus boldus* Molina), pata-de-vaca (*Bauhinia* spp.) e ginko (*Ginkgo biloba* L.). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 14: 111-120, 2004.

MENEZES, F. S. *et al.* Hypoglycemic activity of two Brazilian *Bauhinia* species: *Bauhinia forficata* L. and *Bauhinia monandra* Kurz. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17: 8-13, 2007.

MICELI, N. *et al.* Role of the flavonoid-rich fraction in the antioxidant and cytotoxic activities of *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) leaves extract. *Natural Products Research*, 30(11): 1.229-1.239, 2016.

MISHRA, A. *et al.* *Bauhinia variegata* leaf extracts exhibit considerable antibacterial, antioxidant, and anticancer activities. *Biomedical Research International*, 2013.

MIYAKE, E. T.; AKISUE, G. & AKISUE, M. K. Caracterização farmacognóstica da pata-de-vaca *Bauhinia forficata* Link. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 1: 58-68, 1986.

MOHAMED, M.; MAMMOUD, M. R. & HAYEN, H. Evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory activities of a new triterpene saponin from *Bauhinia variegata* leaves. *Zeitschrifte für Naturforschung*, 64c: 798-808, 2009.

MOHSIN, S. *et al.* Formulation and stability evaluation of *Bauhinia variegata* extract topical emulsion. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 74(3): 945-954, 2017.

MORAES, E. A. *et al.* Avaliação do perfil glicêmico de portadores de Diabetes Mellitus tipo II em UBSs que utilizam infusão de folhas de *Bauhinia forficata* Link. *ConScientiae Saúde*, 9: 569-574, 2010.

MORS, W. B.; RIZZINI, C. T. & PEREIRA N. A. *Medicinal Plants of Brazil*. Algonac: Michigan Reference Publications, 2000.

NOGUEIRA, A. C. O. & SABINO, C. V. S. Revisão do gênero *Bauhinia* abordando aspectos de interesse para a indústria farmacêutica. *Revista Fitos*, 7: 77-84, 2012.

OLIVA, M. L. V. & SAMPAIO, M. U. Action of plant proteinase inhibitors on enzymes of physiopathological importance. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 81: 615-621, 2009.

OLIVEIRA, Z. C. *et al.* Anticoagulant and antifibrinolytic properties of the aqueous extract from *Bauhinia forficata* against snake venoms. *Journal of Ethnopharmacology*, 98: 213-216, 2005.

OLIVEIRA JR., L. F. G. *et al.* Insulina e glicose como moduladores do desenvolvimento de plântulas de milho doce (Sul). *Acta Botânica Brasileira*, 23: 751-755, 2009.

PANDEY, S.; AGRAWAL, R. C. & MAHESHWARI, S. *In vitro* antioxidant and free radical scavenging activity of *Bauhinia variegata* Linn. *International Journal Science Research Publications*, 2: 83-87, 2012.

PANIZZA, S. *Plantas que Curam (Cheiro de Mato)*. 3. ed. São Paulo: Ibrasa, 1998.

PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S. *et al.* Validação de metodologia espectrofotométrica para quantificação dos flavonoides de *Bauhinia cheilantha* (Bongard) Steudel. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44: 683-689, 2008.

PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S. *et al.* Otimização de metodologia analítica para o doseamento de flavonoides de *Bauhinia cheilantha* (Bongard) Steudel. *Química Nova*, 33: 288-291, 2010.

PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S. *et al.* Teor de flavonoides totais em produtos contendo pata-de-vaca (*Bauhinia* L.) comercializados em farmácias de Recife/PE. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 14: 586-591, 2012.

PEPATO, M. T. *et al.* Anti-diabetic activity of *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 191-197, 2002.

PEPATO, M. T. *et al.* Evaluation of toxicity after one month treatment with *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4: 1-7, 2004.

PEPATO, M. T. *et al.* Evaluation of the spouted bed dried leaf extract of *Bauhinia forficata* for the treatment of experimental diabetes in rats. *African Journal of Biotechnology*, 9: 7.165-7.173, 2010.

PEROZA, L. R. *et al.* *Bauhinia forficata* prevents vacuous chewing movements induced by haloperidol in rats and has antioxidant potential *in vitro*. *Neurochemistry Research*, 38: 789-796, 2013.

PINATO, M. S. *et al.* Effects of *Bauhinia forficata* on glycaemia, lipid profile, hepatic glycogen content and oxidative stress in rats exposed to Bisphenol A. *Toxicology Reports*, 6: 244-252, 2019.

PINHEIRO, T. S. D. B. *et al.* Comparative assessment of kaempferitrin from medicinal extracts of *Bauhinia forficata* Link. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41: 431-436, 2006.

PINTO, L. S. *et al.* Purification and molecular cloning of a new galactose-specific lectin from *Bauhinia variegata* seeds. *Journal Bioscience*, 33: 355-363, 2008.

PIZZOLATTI, M. G. *et al.* Flavonoides glicosilados das folhas e flores de *Bauhinia forficata* (Leguminosae). *Química Nova*, 26: 466-469, 2003.

PLANTAMED. Site. Disponível em: <www.fitoterapica.com.br>. Acesso em: 25 jul. 2015.

POZZOBON, A. *et al.* Avaliação do efeito da *Bauhinia forficata* no perfil glicêmico e verificação dos níveis séricos do cortisol de portadores de diabetes mellitus tipo 2, usuários de unidades básicas de saúde no Vale do Taquari, RS. *Caderno Pedagógico*, 9: 9-23, 2012.

RAJKAPOOR, B.; JAYAKAR, B. & MURUGESH, N. Antitumor activity of *Bauhinia variegata* against Ehrlich ascites carcinoma induced mice. *Pharmaceutical Biology*, 41: 604-607, 2003a.

RAJKAPOOR, B.; JAYAKAR, B. & MURUGESH, N. Antitumor activity of *Bauhinia variegata* on Dalton's ascetic lymphoma. *Journal of Ethnopharmacology*, 89: 107-109, 2003b.

RAJKAPOOR, B. *et al.* Chemoprevention and cytotoxic effect of *Bauhinia variegata* against N-nitrosodiethylamine induced liver tumors and human cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 104: 407-409, 2006.

RAINTREE. Tropical Plant Database. Disponível em: <www.rain-tree.com/patadevaca.htm>. Acesso em: 25 jul. 2015.

RAO, Y. K.; FANG, S. H. & TZENG, Y. M. Antiinflammatory activities of flavonoids and a triterpene caffeate isolated from *Bauhinia variegata*. *Phytotherapy Research*, 22: 957-962, 2008.

RASHID, K. I. Detection of insulin-like protein and some active compounds in *Bauhinia variegata* Linn. leaf ethanolic extracts and the effect in reducing blood glucose levels in mice. *IOSR Journal Pharmacy*, 4: 1-5, 2014.

DE LOS RÍOS, C.; GIL, H. & HIDALGO, D. Efecto inhibitorio de *Bauhinia variegata* L. sobre la glucación no enzimática de la hemoglobina. *Revista de la Facultad de Farmacia*, 45: 12-16, 2003.

RUSSO, E. M. *et al.* Clinical trial of *Myrcia uniflora* and *Bauhinia forficata* leaf extracts in normal and diabetic patients. *Brazilian Journal Medical Biological Research*, 23: 11-20, 1990.

SAITO, Y. *et al.* Bradykinin increases intracellular free Ca²⁺ concentration and promotes insulin secretion in the clonal beta-cell line HIT-T15. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 221: 577-580, 1996.

SALGUEIRO, A. C. *et al.* The influence of *Bauhinia forficata* Link subsp. *pruinosa* tea on lipid peroxidation and non-protein SH groups in human erythrocytes exposed to high glucose concentrations. *Journal of Ethnopharmacology*, 148: 81-87, 2013.

SALGUEIRO, A. C. *et al.* Effects of *Bauhinia forficata* tea on oxidative stress and liver damage in diabetic mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.

SAMPAIO, C. F. *et al.* Alcohol extract of *Bauhinia forficata* link reduces lipid peroxidation in the testis and epididymis of adult Wistar rats. *Microscope Research Technique*, 82(4): 345-351, 2019.

SANTOS, K. M. *et al.* Acetylcholinesterase inhibition starting from extracts of *Bauhinia variegata* L., *Bauhinia* var. *candida* (Aiton) Buch.-Ham., and *Bauhinia unguolata* L. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44: 781-783, 2011.

SANTOS, K. M. *et al.* *Bauhinia variegata candida* fraction induces tumor cell death by activation of Caspase-3, RIP, and TNF-R1 and inhibits cell migration and invasion *in vitro*. *Biomed Research International*, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2018/4702481>>. Acesso em: jun. 2022.

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

SANTOS, M. *et al.* Analysis of flavonoid glycosides with potential medicinal properties on *Bauhinia uruguayensis* and *Bauhinia forficata* subspecies *pruinosa*. *Natural Products Research*, 33(17): 2.574-2.578, 2019.

SATO, K. L. *et al.* Diabete como modelo de neuropatia autonômica diabetes as an autonomic neuropathy model. *Medicina*, 39: 28-38, 2006.

SAYAGO, C. T. *et al.* Chemical composition and *in vitro* antioxidant activity of hydro-ethanolic extracts from *Bauhinia forficata* subsp. *pruinosa* and *B. variegata*. *Acta Biologica Hungarica*, 64: 21-33, 2013.

SHAMA, K. P. & SHASTRY, C. S. Evaluation of antidiabetic activity of *Bauhinia purpurea* Linn in streptozotocin induced diabetic rats. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 1: 536-539, 2012.

SILVA, C. *et al.* Administração oral de peptídios e proteínas: III. Aplicação à insulina. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 39: 21-40, 2003.

SILVA, F. R. M. B. *et al.* Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 83: 33-37, 2002.

SILVA, K. L. & CECHINEL FILHO, V. Plantas do gênero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. *Química Nova*, 25: 449-454, 2002.

SILVA, K. L. *et al.* Phytochemical and pharmacognostic investigation of *Bauhinia forficata* Link (Leguminosae). *Zeitschrift für Naturforschung*, 55c: 478-480, 2000.

SILVA, L. B. *et al.* The leaves of green plants as well as a cyanobacterium, a red alga, and fungi contain insulin-like antigens. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35: 297-303, 2002.

SILVA, M. C. C. *et al.* Purification, primary structure and potential functions of a novel lectin from *Bauhinia forficata* seeds. *Process Biochemistry*, 47: 1049-1059, 2012.

SILVA, M. C. C. *et al.* *Bauhinia forficata* lectin (BfL) induces cell death and inhibits integrin-mediated adhesion on MCF7 human breast cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1.840: 2.262-2.271, 2014.

SILVA, M. I. G. *et al.* Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16: 455-462, 2006.

SILVA, M. I. G. *et al.* Bioactivity and potential therapeutic benefits of some medicinal plants from the Caatinga (semi-arid) vegetation of Northeast Brazil: a review of the literature. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22: 193-207, 2012.

SILVA-LUCCA, R. A. *et al.* Unfolding studies of the cysteine protease baupain, a papain-like enzyme from leaves of *Bauhinia forficata*: Effect of pH, guanidine hydrochloride and temperature. *Molecules*, 19: 233-246, 2014.

SILVA PINTO, L. *et al.* Heterologous expression and characterization of a new galactose-binding lectin from *Bauhinia forficata* with antiproliferative activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 128: 877-884, 2019.

SISENANDO, H. A. A. C. N. *et al.* Evaluation of the genotoxic potential of *Bauhinia monandra* leaf lectin (BmoLL). *Food and Chemical Toxicology*, 47: 303-308, 2009.

SOARES, P. K. & SCARMINIO, I. S. Multivariate chromatographic fingerprint preparation and authentication of plant material from the genus *Bauhinia*. *Phytochemical Analysis*, 19: 78-85, 2008.

SOARES-NETO, J. A. R. *et al.* Possible adverse reactions to herbal products: a study with individuals who resort to popular medicine in the city of Diadema, SP, Brazil. *Phytotherapy Research*, 28: 405-411, 2014.

SOUSA, E. *et al.* Hypoglycemic effect and antioxidant potential of kaempferol-3, 7-O-(α)-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* leaves. *Journal of Natural Products*, 67: 829-832, 2004.

SOUSA, J. N. *et al.* Modulation of the resistance to norfloxacin in *Staphylococcus aureus* by *Bauhinia forficata* link. *Natural Products Research*, 2: 1-5, 2019.

SOUZA, B. V. C. *et al.* *Bauhinia forficata* in the treatment of diabetes mellitus: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(2): 129-138, 2018.

SOUZA, C. R. F. S. *et al.* Antioxidant activity and physical-chemical properties of spray and spouted bed dried extracts of *Bauhinia forficata*. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45: 209-218, 2009.

SOUZA, P. *et al.* Influence of prostanoids in the diuretic and natriuretic effects of extracts and kaempferitrin from *Bauhinia forficata* Link leaves in rats. *Phytotherapy Research*, 31(10): 1.521-1.528, 2017.

TENÓRIO, M. A. R. *et al.* *Fitoterapia: uma estratégia terapêutica natural do Amapá*. In: BUCHILLET, D. (Ed.). *Medicinas Tradicionais e Medicina Ocidental na Amazônia*. Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi, 1991.

THIRUVENKATASUBRAMANIAM, R. & JAYAKAR, B. Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidaemic activities of *Bauhinia variegata* L on streptozotocin induced diabetic rats. *Der Pharmacia Lettre*, 2: 330-334, 2010.

TOLOZA-ZAMBRANO, P.; AVELLO, M. & FERNÁNDEZ, P. Determinación de rutina y trigonelina en extractos de hojas de *Bauhinia forcicata* subsp. *pruinosa* y evaluación del efecto hipoglicemiante en humanos. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 14: 21-32, 2015.

TOSTES, J. B. F. *et al.* Seasonal flavonoid profile and kaempferitrin content in the leaf extracts of *Bauhinia forcicata* subspecies *forcicata* from two locations in southeastern Brazil. *American Journal of Plant Sciences*, 10: 208-220, 2019.

TROJAN-RODRIGUES, M. *et al.* Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 139: 155-163, 2012.

TZENG, Y. M. *et al.* Kaempferitrin activates the insulin signaling pathway and stimulates secretion of adiponectin in 3T3-L1 adipocytes. *European Journal Pharmacology*, 607: 27-34, 2009.

UKKOLA, O. & SANTANIEMI, M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *Journal of Molecular Medicine*, 80: 696-702, 2002.

UNITED STATES (USA). Department of Agriculture. Agricultural Research Service, Germplasm Resources Information Network - GRIN. Disponível em: <www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/splist.pl?1337>. Acesso em: 25 jul. 2015.

VASCONCELOS, F. *et al.* Insulin-like effects of *Bauhinia forcicata* aqueous extract upon *Tityus serrulatus* scorpion envenoming. *Journal of Ethnopharmacology*, 95: 385-392, 2004.

VAZ, A. M. S. F. New combinations in Phanera (Leguminosae; Cercideae) from Brazil. *Rodriguésia*, 61, supl.: S33-S40, 2010.

VENÂNCIO, T. M. *et al.* A protein with amino acid sequence homology to bovine insulin is presente in the legume *Vigna unguiculata* (cowpea). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36: 1.167-1.173, 2003.

VOLPATO, G. T. *et al.* Effect of *Bauhinia forcicata* aqueous extract on the maternal-fetal outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 116: 131-137, 2008.

WIRTH, C. & BUCHHOLZ. Use of an aqueous or hydroalcoholic extract from *Bauhinia* for the preparation of a composition, US Patent 20050019426 A1, 2005. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/US20050019426A1/em>>. Acesso em: 9 jun. 2022.

XAVIER-FILHO, J. *et al.* Plant insulin or glucokinin: a conflicting issue. *Brazilian Journal Plant Physiology*, 15: 67-78, 2003.

YADAVA, R. N. & REDDY, V. M. A new flavone glycoside, 5-hydroxy-7,3',4',5'-tetramethoxyflavone-5-O-beta-D-xylopyranosyl-(1→2)-alfa-L-rhamnopyranosíde from *Bauhinia variegata* Linn. *Journal of Asian Natural Products Research*, 3: 341-346, 2001.

YAMASAKI, K. *et al.* Study of kaempferol glycoside as an insulin mimic reveals glycon to be the key active structure. *Medicinal Chemistry Letters*, 2: 17-21, 2011.

YANG, C. & HSU, W. H. Stimulatory effect of bradykinin on insulin release from the perfused rat pancreas. *American Journal Physiology*, 268: 1.027-1.030, 1995.

YANG, C. & HSU, W. H. Glucose-dependency of bradykinin-induced insulin secretion from the perfused rat pancreas. *Regulatory Peptides*, 71: 23-28, 1997.

YANG, C.; CHAO, J. & HSU, W. H. The effect of bradykinin on secretion of insulin, glucagon, and somatostatin from the perfused rat pancreas. *Metabolism*, 46: 1.113-1.115, 1997.

YOSHINARI, O. & IGARASHI, K. Anti-diabetic effect of trigonelline and nicotinic acid, on KK-A(y) mice. *Current Medicinal Chemistry*, 17: 2.196-2.202, 2010.

ZANATTA, L. *et al.* Insulinomimetic effect of kaempferol 3-neohesperidoside on the rat soleus muscle. *Journal of Natural Products*, 71: 532-535, 2008.

ZHOU J. Y. & ZHOU, S. W. Protection of trigonelline on experimental diabetic peripheral neuropathy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. Disponível em: <10.1155/2012/164219>. Acesso em: jun. 2022.

ZHOU, J.; CHAN, L. & ZHOU, S. Trigonelline: a plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease. *Current Medicinal Chemistry*, 19(21): 3.523-3.531, 2012. Disponível em: <10.2174/092986712801323171>. Acesso em: jun. 2022.

ZULOAGA, F. O.; MORRONE, O. & BELGRANO, M. J. *Catálogo de las Plantas Vasculares del Cono Sur*. St. Louis: Missouri Botanical Garden Press, 2008.

