

Estudo do Extrato de *Bauhinia forficata* L. Sobre o Diabetes em Ratas Prenhes

Gustavo T. Volpato¹; Débora C. Damasceno^{1,2}; Iracema de M. Paranhos Calderon³; Marilza V. C. Rudge³

^{1,3}Dept^o. de Ginecologia e Obstetrícia/UNESP/Campus de Botucatu, Rubião Jr., s/n, CEP 18618-000, Botucatu/SP, ²Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília/SP.

RESUMO: O objetivo deste trabalho foi estudar experimentalmente os efeitos do extrato aquoso de *Bauhinia forficata* L. (pata-de-vaca) sobre ratas prenhes diabéticas, cujo diabetes foi induzido por streptozotocin, e sobre o desenvolvimento fetal. Foram utilizadas ratas Wistar prenhes divididas em 3 grupos experimentais: controle (C, n=7), diabéticas não-tratadas (DNT, n=7) e diabéticas tratadas com o extrato aquoso das folhas de pata-de-vaca na dose de 200 mg/kg (DT, n=7). Os animais receberam o tratamento por via oral (gavage). Os níveis de glicose sanguínea foram verificados no 0, 5^o, 14^o e 20^o dias de prenhez. Durante toda a prenhez, o peso corporal, o consumo de ração e a ingestão de água de todas as ratas foram medidos diariamente. Os resultados demonstraram que o extrato da planta reduziu a perda de embriões pós-implantados, aumentando assim o número de fetos vivos, ficando semelhante ao grupo controle. Observou-se que houve um aumento no consumo de ração e água das ratas prenhes DT e DNT comparadas às controle, em função da hiperglicemia. Os níveis de glicemia materna não apresentaram diferenças significativas entre os grupos DT e DNT, portanto, o extrato aquoso das folhas de *B. forficata*, na dose testada, não apresentou efeito hipoglicemiante em ratas prenhes diabéticas. No entanto, os resultados sugerem que as ratas DT parecem ter sido protegidas, indicando que o extrato de pata-de-vaca pode ter favorecido a implantação dos embriões, permitindo a ocorrência de prenhez a termo.

Palavras-chave: *Bauhinia forficata*, pata-de-vaca, planta medicinal, hipoglicemiante, streptozotocin, ratas-diabéticas

ABSTRACT: Study of *Bauhinia forficata* L. extract on diabetes in pregnant rats. The objective of this paper was to study the aqueous extract of *Bauhinia forficata* L. (pata-de-vaca) effects on streptozotocin-induced diabetes pregnant rats. We used Wistar pregnant rats, divided in 3 experimental groups: control (C, n=7), non-treated diabetics (DNT, n=7) and streptozotocin induced-diabetics treated with an aqueous extract of pata-de-vaca leaves, 200 mg/kg dose (DT, n=7). The animals received the extract through a gastric tube (gavage). The blood glucose level were verified on day 0, 5, 14 and 20 of pregnancy. During pregnancy, the daily mean water intake, food intake and average maternal weight gains of rats were measured. The results demonstrated that plant extract reduced the postimplantation loss percentage, increasing the number of live fetuses likely to the control group. We found increased food and water intake of the DT and DNT pregnant rats compared to control due to hyperglycemic state. We also observed average maternal weight gains was likely to the DT and control groups on different pregnant periods, suggesting treatment with the plant contributed for the rat weight gains. The blood glucose level of dams did not present significative differences between DT and DNT groups. Thus, the *B. forficata* aqueous extract, 200 mg/kg dose, did not present hypoglycemic effect on streptozotocin-induced diabetes pregnant rats. Nevertheless, the results suggest that DT pregnant rats were kept safe the for *B. forficata* aqueous extract, allowing at term pregnant occurrence.

Key words: *Bauhinia forficata*, pata-de-vaca, medicinal plant, hypoglycemic, streptozotocin, diabetic rats

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus é caracterizada como uma desordem crônica que altera o metabolismo de carboidratos, gordura e proteínas. É uma síndrome caracterizada pela elevação crônica da glicemia de jejum e/ou pós-prandial, devido ao defeito absoluto ou relativo da produção de insulina ou à diminuição do seu efeito (National Diabetes Data Group, 1979).

Diversos são os métodos usados para a indução do diabetes experimental, dentre eles, o

uso de agentes químicos como a aloxana e a streptozotocin. Estudos mostram que a streptozotocin é um agente citotóxico efetivo para células b pancreáticas. A ação ocorre com necrose estritamente limitada nas células. Entretanto, diversas observações sugerem diferenças entre a ação da streptozotocin e da aloxana, com especificidade consideravelmente maior dos efeitos da streptozotocin sobre as células b. Outro contraste notável refere-se à severidade, pois a aloxana em quase todas as espécies exibe uma margem extremamente

limitada entre a dose diabetogênica e as doses, geralmente, tóxicas e letais (Junod *et al.*, 1967).

Vários estudos com animais prenhes diabéticos, induzidos experimentalmente, não têm elucidado completamente os questionamentos sobre a inter-relação entre diabetes materna e a incidência de malformações e/ou anomalias fetais. Watanabe & Ingalls (1963) observaram aumento de morte embrionária e frequência aumentada de malformações congênitas em fetos de camundongos fêmeas com diabetes induzido por aloxana administrada durante a organogênese. Endo (1966) encontrou os mesmos resultados para camundongos fêmeas com diabetes induzido por aloxana antes do acasalamento, e Horii *et al.* (1966) verificaram que as malformações poderiam ser prevenidas com a administração de insulina. Vários autores não observaram malformações congênitas em fetos de ratas com diabetes induzido por *streptozotocin* ou aloxana, embora tivessem encontrado frequências aumentadas de reabsorções (Prager *et al.*, 1974; Uriu *et al.* 1974).

O excelente controle da glicemia materna é fundamental para reduzir a mortalidade e a morbidade fetais associadas ao diabetes, bem como o risco de aborto e malformação congênita no período periconcepcional (Homko & Khandelwal, 1996). Embora diversas drogas sejam utilizadas para controlar o Diabetes mellitus, o controle glicêmico perfeito é raramente atingido. O alto custo dos agentes usados para o controle do diabetes faz estes produtos inacessíveis para a população dos países do terceiro mundo. Então, novas alternativas têm sido investigadas e, dentre elas, o uso de plantas medicinais surge como intervenção importante (Ramos *et al.*, 1991). Dentre as diversas plantas utilizadas pela população por possuir atividade hipoglicêmica ou antidiabética, autores citam a *Bauhinia forficata* (pata-de-vaca) (Gallo, 1941; de Oliveira & Saito, 1987; Ivorra *et al.*, 1989; Ramos *et al.*, 1992; Almeida, 1993).

Diversas espécies do gênero *Bauhinia* L., pertencente à família Leguminosae, têm merecido atenção dos pesquisadores. Os primeiros estudos sobre a atividade hipoglicemiante da pata-de-vaca foram relatados por Juliane, 1929 e 1931. Costa (1945) investigou os constituintes ativos responsáveis pelos seus efeitos hipoglicemiantes, diuréticos e outros; entretanto não encontrou qual substância seria responsável pela ação farmacológica das espécies de *Bauhinia*, e o uso da pata-de-vaca continuou como um substituto natural da insulina. Em 1986, Miyake *et al.* identificaram, por abordagem fitoquímica, a presença de alcalóides, flavonóides, taninos, mucilagem e óleo essencial na referida planta. Ivorra *et al.* (1989) verificaram que ratas tratadas com 100 mg/kg do extrato das folhas da planta, via oral, apresentaram diminuição no nível

glicêmico sanguíneo.

Estudo clínico foi realizado com pacientes diabéticos e normais para comparar o efeito hipoglicemiante dos extratos das folhas de *Myrcia uniflora* e *Bauhinia forficata* L.. Os autores não encontraram efeitos agudo ou crônico nos níveis de glicose plasmática ou hemoglobina glicosilada em nenhum grupo. Não houve diferença em quaisquer parâmetros clínicos após o uso do placebo ou de *Bauhinia forficata*, sendo concluído que as infusões preparadas das folhas de *M. uniflora* e *B. forficata* não tiveram efeito hipoglicemiante sobre indivíduos normais ou paciente diabéticos tipo II (Russo *et al.*, 1990).

Segundo relato de médicos-docentes do Ambulatório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Unesp-Campus de Botucatu, gestantes diabéticas utilizam-se de plantas popularmente conhecidas como anti-diabéticas sem conhecer seus efeitos e possíveis repercussões materno-fetais. Tendo em vista a preocupação com a ingestão dos extratos de determinadas plantas e cientes da venda em larga escala dessas plantas, o objetivo geral do presente trabalho foi estudar os efeitos do extrato de *Bauhinia forficata* (pata-de-vaca) administrado, durante todo o período de prenhez, a ratas diabéticas e não-diabéticas e as possíveis repercussões fetais.

MATERIAL E MÉTODO

1. Animais

Foram utilizadas ratas fêmeas Wistar, virgens, sexualmente maduras, pesando aproximadamente 220g, e machos da mesma espécie, adultos, pesando em torno de 250g, ambos provenientes do Biotério Central da Unesp - Campus de Botucatu.

2. Planta

A planta *Bauhinia forficata* L., conhecida popularmente como pata-de-vaca, foi coletada no município de Botucatu no mês de junho de 1998 e identificada no Departamento de Botânica do Instituto do Biociências – UNESP pelo prof. Dr. Ailton Amaral Júnior, onde a exsiccata (BOTU 22306) foi depositada.

Após identificação, as folhas da planta foram dessecadas em estufa aerada à temperatura de 50°C por um período de 24 horas. Em seguida, o material seco foi triturado em liquidificador e realizada a extração por processo de decocção (cerca de 5 minutos) na proporção de 50 gramas de pó das folhas da planta para cada litro de água. O extrato foi então resfriado sob agitação, filtrado e, posteriormente, foi determinada a concentração do extrato em mg/mL. O extrato foi então dividido em alíquotas que foram mantidas em freezer até o momento do consumo.

3. Sequência experimental

A sequência experimental foi dividida em quatro períodos: de adaptação, diabetogênico, de acasalamento e de prenhez, conforme delineamento padronizado para montagem de modelo experimental de diabetes e prenhez em ratas (Calderon, 1988).

3.1 Período de adaptação

Os animais foram adaptados no Laboratório Experimental do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina Botucatu durante sete dias, permanecendo em gaiolas de polietileno, forradas com maravalha, com capacidade máxima de cinco animais, sob condições controladas ($21 \pm 4^\circ\text{C}$, fotoperíodo de 12 horas). Água e ração foram oferecidas "ad libitum".

3.2 Período diabetogênico

Após o período de adaptação, o diabetes foi induzido através de injeção intravenosa (veia da cauda) de *streptozotocin* (Sigma Chemical, St. Louis) diluída em tampão citrato (0,01M), pH 6,0, na dose de 40 mg/kg (Calderon, 1988). A solução de *streptozotocin* foi preparada imediatamente antes de sua utilização, sendo o tampão preparado pelo Departamento de Química e Bioquímica do Instituto de Biociências – UNESP/Botucatu. As ratas não-diabéticas (controle) receberam solução fisiológica a 0,9% em volume equivalente à droga utilizada para uma rata do mesmo peso.

A observação da ingestão excessiva de água (polidipsia) e alimento (polifagia), associada à perda ou manutenção do peso, alterações no comportamento dos animais como irritabilidade à manipulação, turgor diminuído da pele, pêlos eriçados e um aumento no grau de umidade da forração das gaiolas, traduzindo um excesso na diurese dos animais (poliúria) foram parâmetros indicativos da hiperglicemia.

Na manhã do 8º dia após a indução, foi realizada a determinação da glicemia. Para isto foi retirada uma gota de sangue por punção da cauda, e essa gota foi depositada em glicofitas (Blood Glucose Monitoring Test Strips Ultra +, HDI Home Diagnostics Inc., Florida) que introduzidas em glicosímetro (Blood Glucose Monitoring Meta Ultra +) de leitura digital, permitiu determinar o nível de glicose sanguínea. As glicemias foram realizadas nos dias 0, 5, 14 e 20 de prenhez, sempre às 08:30h..

3.3 Período de acasalamento

Após o período diabetogênico, iniciou-se a fase de acasalamento com duração máxima de 15 dias. Para o acasalamento, as ratas foram distribuídas 4 a 4 em gaiolas de polietileno, na

presença de um rato macho no final da tarde. Na manhã subsequente, os machos foram separados das fêmeas, e foram coletados os esfregaços vaginais das ratas. Os fatores indicativos de prenhez foram a presença de espermatozoides e o diagnóstico da fase estro do ciclo estral, sendo considerado como o dia 0 de prenhez. Em seguida, as ratas foram identificadas e divididas dentro dos grupos aleatoriamente. Este procedimento foi repetido até que o número desejado de réplicas fosse alcançado.

3.4 Período de prenhez

As ratas prenhes foram acompanhadas durante 20 dias, sendo administrado diariamente o extrato da planta ou água destilada. Durante a prenhez, as fêmeas foram mantidas em gaiolas individuais e pesadas diariamente para controle do ganho de peso. Consumo de água e de ração foi medido diariamente no período da manhã (9 horas) durante toda a prenhez. No 20º dia de prenhez, após a medida da última glicemia, os seguintes procedimentos foram realizados:

a) Laparotomia e performance reprodutiva materna

As ratas foram anestesiadas (inalação de éter etílico), para realização de laparotomia com exposição dos cornos uterinos para contagem dos pontos de implantação, pontos de reabsorção (aborto), números de fetos vivos e mortos, e observação quanto à posição dos fetos no útero.

Os ovários foram também observados, e realizada contagem de corpos lúteos com auxílio de uma lupa (16/12.5 x 1.25).

b) Teste para confirmação de prenhez

No caso de ausências de desenvolvimento fetal ou de pontos de implantações visíveis, o útero foi colocado em reativo de Salewsky (Salewsky, 1964) para coloração dos pontos de implantação.

c) Análise das anomalias ou malformações externas

No vigésimo dia de prenhez, todos os fetos foram examinados externamente através de análise minuciosa dos olhos, boca, implantação das orelhas, conformação craniana, membros anteriores e posteriores, perfuração anal e cauda.

4. Grupos experimentais

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos experimentais: controle, diabético tratado e diabético não tratado. A dose escolhida foi maior que a utilizada por Ivorra *et al.* (1989). O tratamento foi realizado no período

da manhã (8:30 horas) em uma dose diária de 200 mg/kg do extrato aquoso da planta ou água destilada.

- Grupo Controle (C): ratas não-diabéticas prenhes que receberam 3 mL de água destilada diariamente, por via oral (gavage), durante toda a prenhez (n=7).
- Grupo Diabético Não-Tratado (DNT): ratas diabéticas prenhes que receberam 3 mL de água destilada diariamente, por via oral (gavage), durante toda a prenhez (n=7).
- Grupo Diabético Tratado (DT): ratas diabéticas prenhes que receberam 3 mL de extrato aquoso das folhas de *Bauhinia forficata* diariamente, por via oral (gavage), durante toda a prenhez (n=7).

5. Análise estatística

Os dados estão expressos como média e desvio padrão e foram comparados usando teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e teste do Qui-quadrado. Para comparações das médias glicêmicas foi utilizado teste de Tukey. Todas as

conclusões estatísticas foram realizadas no nível de 5% de significância.

RESULTADOS

Das 14 ratas prenhes diabéticas, cujo diabetes foi induzido por *streptozotocin* (STZ), 5 não apresentaram prenhez a termo, sendo que destas, 2 ratas não apresentaram nenhum ponto de implantação ou de reabsorção ao final da prenhez (Salewski negativo), indicando que após a confirmação da prenhez, os conceptos não conseguiram se implantar. As ratas prenhes DNT apresentaram 42,8% de perda após a implantação embrionária comparada com os outros grupos, que foi de 0%. A porcentagem de prenhez a termo foi de 100% para o grupo de ratas prenhes C e DT, enquanto as ratas prenhes DNT apresentaram 28,6%. O número de fetos vivos foi significativamente menor no grupo DNT comparado com grupos C e DT (TABELA 1).

TABELA 1. Performance reprodutiva de ratas não-diabéticas (grupo controle) e diabéticas tratadas com extrato aquoso de pata-de-vaca (*B. forficata*), 200 mg/kg, (DT), e ratas diabéticas não-tratadas (DNT) durante toda a prenhez.

GRUPOS	RATAS ACASALADAS	PRENHEZ A TERMO	FETOS VIVOS	ABORTO	
				SALEWSKI +	SALEWSKI -
C	7	7/7 (100%)	11,71 ± 3,20	0/7	0/7
DNT	7	2/7 (28,6%)**	4,40 ± 6,02*	3/7	2/7
DT	7	7/7 (100%)	10,0 ± 1,91	0/7	0/7

* significativamente diferente do grupo controle e do grupo de ratas prenhes DT (p<0,05 – ANOVA, seguida do Teste de comparações múltiplas de Tukey)

** significativamente diferente do grupo controle e do grupo de ratas prenhes DT (p<0,05 – Teste do Qui-quadrado)

A severidade da diabetes foi avaliada pelos valores médios da glicemia no 0, 5, 14 e 20º dias de prenhez. A FIGURA 1 mostra que o tratamento das ratas diabéticas prenhes com a planta não reduziu significativamente o nível de glicose sanguínea, nem a poliúria, verificada pelo excesso de urina na forração das caixas, durante os 20 dias da administração do extrato.

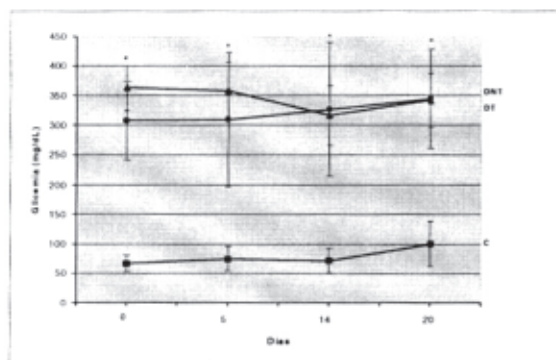
A indução da diabetes com STZ foi associada com hiperglicemia, hiperfagia, polidipsia, poliúria e perda de peso corpóreo dos animais, observado nas diferenças de valores existentes entre os grupos controle e diabéticos.

As ratas prenhes DNT apresentaram ganho de peso corpóreo significativamente menor que as ratas controle ao final da prenhez (FIGURA 2).

Quanto à ingestão hídrica durante a prenhez, observamos que as ratas DNT e DT consumiram maior volume de água que as ratas controle, conforme mostrado na FIGURA 3.

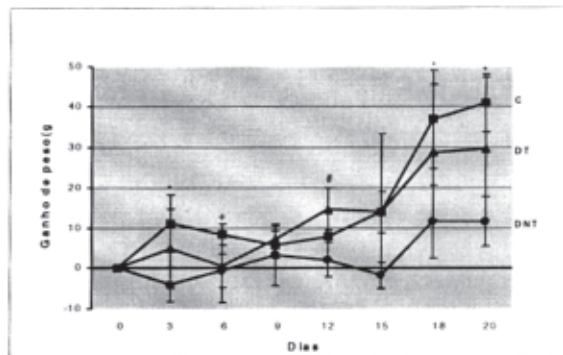
O extrato de pata-de-vaca diminuiu significativamente a hiperfagia das ratas diabéticas nos dias 6 e 9 quando comparamos com o grupo de ratas prenhes DNT. Porém nota-se na FIGURA 4 que as ratas prenhes DNT e DT aumentaram o consumo de ração em relação ao grupo controle a partir do 6º dia de prenhez.

FIGURA 1. Média dos níveis glicêmicos maternos, nos dias 0, 5, 14 e 20 de prenhez, dos 3 grupos experimentais: ratas não-diabéticas (C), diabéticas tratadas com extrato aquoso de *Bauhinia forficata* na dose de 200 mg/kg (DT) ou tratadas com água destilada (DNT).



* significativamente diferente do grupo controle ($p < 0,05$ - ANOVA seguido pelo teste de comparações múltiplas de Tukey)

FIGURA 2. Média do ganho de peso materno dos 3 grupos experimentais: ratas não-diabéticas (C), diabéticas tratadas com extrato aquoso de *Bauhinia forficata* na dose de 200 mg/kg (DT) ou tratadas com água destilada (DNT).

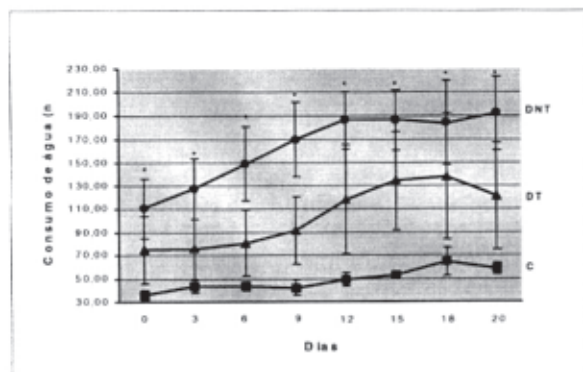


* Diferença significativa do grupo DT em relação ao grupo C ($p < 0,05$ - teste de Kruskal-Wallis)

+ Diferença significativa do grupo DT e DNT em relação ao grupo C ($p < 0,05$ - teste de Kruskal-Wallis)

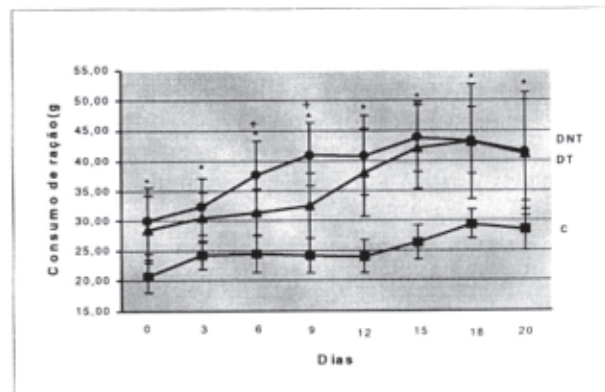
Diferença significativa do grupo DT em relação ao grupo DNT ($p < 0,05$ - teste de Kruskal-Wallis)

FIGURA 3. Média da ingestão hídrica materna dos 3 grupos experimentais: ratas não-diabéticas (C), diabéticas tratadas com extrato aquoso de *Bauhinia forficata* na dose de 200 mg/kg (DT) ou tratadas com água destilada (DNT).



* Diferença significativa dos grupos DT e DNT em relação ao grupo C ($p < 0,05$ - teste de Kruskal-Wallis)

FIGURA 4. Média do consumo de ração materna dos 3 grupos experimentais: ratas não-diabéticas (C), diabéticas tratadas com extrato aquoso de *Bauhinia forficata* na dose de 200 mg/kg (DT) ou tratadas com água destilada (DNT).



* Diferença significativa dos grupos DT e DNT em relação ao grupo C ($p < 0,05$ - teste de Kruskal-Wallis)

+ Diferença significativa do grupo DT em relação ao grupo DNT ($p < 0,05$ - teste de Kruskal-Wallis)

DISCUSSÃO

O Diabetes mellitus é uma patologia que envolve alterações do metabolismo dos carboidratos, decorrentes da carência absoluta ou relativa de insulina, originada da hipofunção pancreática. Essas alterações metabólicas levam ao aparecimento de vários sintomas, dentre os quais a sede excessiva, poliúria, hiperfagia e perda de peso. Esses sintomas são decorrentes da

hiperglicemia (National Diabetes Data Group, 1979).

O aumento da glicemia promove a eliminação de grandes quantidades de glicose através da urina, devido aos túbulos renais não conseguirem reabsorver toda a glicose do filtrado glomerular. A glicose tubular em excesso aumenta a pressão osmótica tubular, reduzindo a

reabsorção de água nesse nível. Consequentemente, o indivíduo diabético passa a eliminar grandes quantidades de água e de glicose através da urina (Gangog, 1991).

Neste estudo, verificou-se que os níveis glicêmicos maternos não tiveram comportamentos diferenciados entre as ratas DT e DNT durante os diferentes momentos da prenhez, indicando que o extrato aquoso das folhas de *B. forficata* não apresentou efeito hipoglicemiante na dose estudada. Observou-se também que as ratas DT e DNT apresentaram diurese aumentada quando comparadas ao grupo controle, confirmando o estado hiperglicêmico.

A ingestão excessiva de água é uma das características do diabetes, por consequência da diurese aumentada levando a uma desidratação (Davis & Granner, 1996). No entanto, observamos que as ratas do grupo DNT e DT ingeriram quantidade significativamente maior de água comparadas ao grupo C em todos os períodos da prenhez. Portanto, o tratamento não diminuiu a sede excessiva das ratas diabéticas.

O apetite exagerado é outra disfunção causada pelo diabetes, sintoma que traduz a descompensação pela perda da glicose através da urina, a qual priva o organismo de considerável parte das calorias ingeridas na alimentação (Arduino, 1980). As ratas prenhes DT e DNT apresentaram alto consumo de ração comparadas às ratas do grupo C. Portanto, o tratamento com a planta não contribuiu para a redução da hiperfagia.

A perda de peso é uma das manifestações mais comuns do diabetes. A deficiência de insulina reduz todos os processos anabólicos e acelera os processos catabólicos, contribuindo para agravar a perda de peso, a qual já ocorria devido à perda de glicose e de água em excesso através da urina (Arduino, 1980).

Quanto ao ganho de peso materno, observamos que o grupo DNT teve ganho de peso significativamente menor comparado às ratas C no 3º, 18º e 20º dia de prenhez. Isso decorre do maior número de filhotes e do crescimento adequado ao final da gestação, o que não se observou no grupo DNT. Embora as ratas DT e DNT apresentassem peso corpóreo menor que as ratas controle, e sem diferença significativa entre si, à exceção do 12º dia, os resultados observados sugerem que o tratamento com a planta contribuiu para o ganho de peso das ratas DT durante a prenhez. Isso porque, além do maior número de recém-nascidos, a evolução do ganho de peso materno se aproxima do grupo C a partir da metade da prenhez.

Garris (1985) verificou que o diabetes causa efeitos deletérios sobre a estrutura e função uterina. Além disso, observou que a atrofia

uterina está associada à diminuição dos níveis de esteróides ovarianos. As alterações na estrutura uterina e função ovariana estariam associadas com o desenvolvimento de insensibilidade uterina ao estradiol. Portanto, a hiperglicemia prejudica a função ovariana normal, o que resultaria em alteração do trato reprodutivo e, posteriormente, falha reprodutiva.

Os resultados sugerem que as ratas prenhes diabéticas não submetidas ao tratamento com o extrato da planta apresentaram problemas gestacionais, enquanto que as ratas DT parecem ter sido protegidas, indicando que o extrato de pata-de-vaca pode ter favorecido a implantação dos embriões, permitindo a ocorrência de prenhez a termo, demonstrado pelo maior número de fetos vivos. O extrato de *B. forficata* poderia ter contribuído para manutenção da integridade estrutural uterina, permitindo a sensibilidade endometrial ao estradiol e/ou progesterona. Em nosso estudo, esta proteção não estaria relacionada aos níveis de glicose sanguínea, pois não houve diferença estatisticamente significativa dos grupos DT e DNT em relação ao grupo C.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Sr. Clemente José Campos, funcionário do Depto. Botânica, pela coleta da planta e ao Sr. José Alexandre Prado, funcionário do Laboratório Experimental do Depto. Ginecologia e Obstetrícia, pelo auxílio técnico.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ARDUINO, F. Sintomas, Diagnóstico, Prognóstico e Mortalidade do Diabetes. In: _____. **Diabete Mellitus**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1980. p.78-94.
- CALDERON, I.M.P. **Modelo experimental em ratas para estudo do binômio diabetes e gravidez**. Botucatu, 1988, 124p. Dissertação (Mestrado em Bases Gerais da Cirurgia Experimental) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista - Unesp.
- COSTA, C.A. Estudo farmacológico da unha-de-vaca. **Rev. Flora Medicinal**, v.4, p.175-89, 1945.
- DAVIS, S.N., GRANNER, D.K. Insulina, Fármacos Hipoglicemiantes Orais e a Farmacologia do Pâncreas Endócrino. In: GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996. p.1103-25.
- de ALMEIDA, E.R. **Plantas Medicinais Brasileiras, Conhecimentos Populares e Científicos**. São Paulo: Hemus Editora Ltda. 1993.
- de OLIVEIRA, F., SAITO, M.L. Alguns vegetais brasileiros empregados no tratamento da diabetes. **Rev. Bras. Farmacog.**, v.2,3 e 4, p.189, 1987/89.
- ENDO, A. Teratogenesis in diabetic mice treated with alloxan prior to conception. **Arch. Environ. Health**, v.12, p.429-500, 1966.

- GALLO, F.N. Acción del extracto de pezuña de vaca (*Bauhinia candicans* Benth) sobre la glucemia normal y la diabetes experimental en el perro. **Rev. Soc. Arg. Biol.**, v.17, p.128-37, 1941.
- GANGOG, W.F. Endocrine Functions of the Pancreas and the Regulation of carbohydrate metabolism. In: _____. **Review of Medical Physiology**. San Francisco: Appleton & Lange, 1991. p.312-33.
- GARRIS, D. R. Diabetes-Associated alterations in uterine structure in the C%&BL/KsJ mouse: relationship to changes in estradiol accumulation, circulating ovarian steroid levels, and age. **Anat. Rec.** v.211, p.414-9, 1985.
- HOMKO, C.J., KHANDELWAL, M. Glucose monitoring and insulin therapy during pregnancy. **Obstet. Gynecol. North America**, v.23, suppl.1, p. 47-74, 1996.
- HORII, K., WATANABE, G., INGALLS, T.H. Experimental diabetes in pregnant mice: Prevention of congenital malformations in offspring by insulin. **Diabete**, v.15, p.194-204, 1966.
- IVORRA M. D.; PAYÁ, M. VILLAR, A. A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. **J. Ethnopharmacol.** V.27, p.243-75, 1989.
- JULIANE, C. Ação hipoglicemiante de Unha-de-vaca. **Rev. Med. Pharm. Chim. Phys.**, v.2, p.165-9, 1929.
- JULIANE, C. Ação hipoglicemiante de *Bauhinia forficata* Link. Novos estudos experimentais. **Rev. Sudam. Endocrinol. Immol. Quimiot.**, v.14, p.326-34, 1931.
- JUNOD, A.; LAMBERT, A. E.; ORCI, L.; PICTET, R.; RENOLD, A. E.; Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. **Proc. Soc. Exp. Biol.**, v.126, p.201-5, 1967.
- MIYAKE, E.T., AKISUE, G., AKISUE, M.K. Caracterização farmacognóstica da pata-de-vaca. **Rev. Bras. Farmacog.**, v.1, p.58-68, 1986.
- NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and others categories of glucose intolerance. **Diabetes**, v.28, p.1039-57, 1979.
- PRAGER, R.A, ABRAMOVICI, E.L., LARON, Z. Histopathological changes in the placenta of streptozotocin induced diabetic rats. **Diabetologia**, v.10, 89-91,