

# Ação terapêutica e inocuidade no metabolismo de quercetina, bixina e norbixina em coelhos hiperlipidêmicos<sup>1</sup>

Leonardo Ramos Paes Lima<sup>2</sup>, Tânia Toledo de Oliveira<sup>2</sup>, Tanus Jorge Nagem<sup>3</sup>, Aloísio da Silva Pinto<sup>4</sup>, Adelson Luiz Araújo Tinoco<sup>5</sup>, José Francisco da Silva<sup>6</sup> e Marly Lourdes de Oliveira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trabalho apresentado no Simpósio Brasileiro do Urucum, em João Pessoa, Paraíba, Brasil, Abril 2006

<sup>2</sup> Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular - UFV. E-mail: ttoledo@ufv.br

<sup>3</sup> Departamento de Química - UFOP

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Veterinária - UFV

<sup>5</sup> Departamento de Nutrição e Saúde - UFV

<sup>6</sup> Departamento de Zootecnia - UFV

Resumo - Avaliou-se a ação terapêutica da quercetina, bixina e norbixina na dose diária de 0,01mol/kg em coelhos hiperlipidêmicos induzidos por colesterol a 0,5% e ácido cólico a 0,1%, durante vinte e oito dias, após o qual foram dosados colesterol, colesterol-HDL, triacilgliceróis, uréia, creatinina, ácido úrico, proteínas totais, cálcio, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Estes estudos são importantes para se verificar os efeitos de flavonóides e corantes sobre o metabolismo destes constituintes, permitindo a interpretação de desordens hepáticas ou renais. Os resultados evidenciaram que elas reduziram os níveis de lipídeos, mas alteraram muito pouco os outros parâmetros, demonstrando, assim, a sua inocuidade.

Palavras-chave: quercetina, bixina, norbixina, metabolismo.

## Therapeutic action and innocuity on the metabolism of quercetin, bixin and norbixin in rabbits hyperlipidaemics

Abstract - It was evaluated the therapeutic action of the quercetin, bixin and norbixin in the daily dose of 0.01mol/kg in hyperlipidaemics rabbits induced by cholesterol at 0.5% and colic acid at 0.1%, during twenty-eight days, after which they were dosed cholesterol, cholesterol-HDL, triacylglycerides, urea, creatinin, uric acid, total proteins, calcium, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT). These studies are important to verify effects of the flavonoids and colorings on the metabolism of these constituents, allowing the interpretation of hepatic or renal disorders. The results evidenced that they reduced the lipids levels, but they altered very little the other parameters, demonstrating, thus, its innocuity.

Keywords: quercetin, bixin, norbixin, metabolism

## INTRODUÇÃO

Para a elaboração de normas e procedimentos práticos com a finalidade de se estabelecer a possível ação tóxica ou cancerígena de novas substâncias no organismo humano, é importante analisar os resultados sobre os efeitos farmacológicos de substâncias naturais e saber se as substâncias podem ser ingeridas, em respectivas doses e qual a melhor via de administração.

A avaliação toxicológica é realizada com ensaios biológicos em animais e os resultados são extrapolados para humanos, o que muitas vezes é difícil, pois os resultados podem variar muito

entre espécies. Nestes casos, os exames hematológicos, bioquímicos, autópsia geral, histopatologia, efeitos mutagênicos, teratogênicos, carcinogênicos e a manutenção do grupo controle para fins de comparação devem ser realizados, bem como avaliação do estado geral dos animais, do tempo transcorrido até a morte de 50% dos mesmos, além da observação dos efeitos tóxicos (Shaw & Chadwick, 1998).

Em pesquisas de toxicologia, utilizando flavonóides, pode-se detectar que estes flavonóides ao invés de serem tóxicos, têm mostrado propriedades protetoras em ratos que receberam a doxorubicina, um agente

antineoplásico usado clinicamente e que produz cardiotoxicidade, além de supressão do tecido adiposo marrom e alopecia, sendo que esta cardiotoxicidade tem sido associada com o aumento dos níveis de peroxidação lipídica no miocárdio. Rutina e Luteolina, na dose de 100 mol/kg via intraperitoneal, misturados à doxorubicina e fornecidos a ratos mostraram os seguintes efeitos: 1º) quando os animais foram tratados apenas com doxorubicina aumentaram a peroxidação lipídica do tecido adiposo marrom em 5 a 9 vezes; 2º) quando estes animais foram tratados com luteolina e rutina inibiram tremendamente a peroxidação lipídica do tecido adiposo marrom mesmo os

animais sendo tratados com doxorubicina. O uso desta substância também pode diminuir a atividade de enzimas antioxidantes presentes no corpo como: superóxido dismutase, glutathione peroxidase e catalase. Os flavonóides misturados à doxorubicina (DOX) reduziram sua toxicidade, aumentando também a atividade das enzimas oxidativas que, desta forma, protegem a peroxidação lipídica (Sadzuka et al., 1997). Estudos realizados (Romert et al., 1994) verificaram efeitos antimutagênicos de flavonóides como catequina e rutina e de -caroteno e retinol, em experimentos *in vitro* utilizando *Salmonella typhimurium* e células de hamster que sofreram mutações (células V 79). Neste estudo foi testado um condensado de cigarro e um extrato contendo as respectivas substâncias que causam mutagênese em células e foi verificado que os flavonóides e o caroteno protegem as células da ação mutagênica e cancerígena daquelas substâncias. Estudos realizados (Kuhlman et al., 1998) mostram efeitos protetores da quercetina na redução da toxicidade da cisplatina em cultura de células epiteliais tubulares renais. Este antineoplásico tem a propriedade de se acumular nas células do tubo proximal, causando tubulotoxicidade, perda de microvilosidades, alterações no número de lisossomos, vacuolização e outros danos da mitocôndria, e também inibição da síntese protéica, glutathione, peroxidação lipídica. Nesta pesquisa testaram-se flavonóides como: catequina, silibina, rutina e quercetina, e que mostraram-se eficazes em proteger as células do túbulo renal por suas propriedades antioxidantes reduzindo a nefrotoxicidade de 30 a 50%.

Assim, considerando que estas substâncias possam ser viabilizadas, no futuro, como medicamentos no controle do metabolismo lipídico, testes toxicológicos tornam-se necessários. Dessa forma, o presente trabalho foi instituído com vistas a avaliar a toxicidade aguda por doses repetidas, durante 28 dias, dos corantes naturais bixina, norbixina e do

flavonóide quercetina em coelhos hiperlipidêmicos tratados diariamente com colesterol e ácido cólico, por via oral.

## MATERIAL E MÉTODOS

Utilizaram-se coelhos da raça Nova Zelândia, com peso médio variando de  $1.550 \pm 100$  g e com idade de oito semanas a  $2.200 \pm 100$ g após atingir doze semanas de idade.

Eles receberam a ração comercial Nutricoeelhos na proporção de 100 gramas diárias e água à vontade.

Os coelhos foram separados em seis grupos contendo seis animais em cada um, distribuídos ao acaso, com os seguintes tratamentos:

Grupo 1 (G1) - Ração;

Grupo 2 (G2) - Ração + colesterol + ácido cólico;

Grupo 3 (G3) - Ração + colesterol + ácido cólico + bixina;

Grupo 4 (G4) - Ração + colesterol + ácido cólico + quercetina;

Grupo 5 (G5) - Ração + colesterol + ácido cólico + bixina + quercetina;

Grupo 6 (G6) - Ração + colesterol + ácido cólico + norbixina.

A hiperlipidemia foi induzida administrando, por via oral, colesterol a 0,5% + ácido cólico a 0,1% em relação ao peso da ração diária. Colesterol + ácido cólico foram ministrados todos os dias, juntamente com a ração e as substâncias a serem testadas.

As substâncias teste foram fornecidas na dose de 0,01 mol/kg de peso corporal, por via oral, em cápsulas, utilizando o talco como veículo. Os animais dos grupos 1 e 2 também receberam as mesmas cápsulas, mas sem as substâncias testes.

No tempo zero e após 28 dias com este tratamento, amostra do sangue dos animais foi coletada e centrifugada a  $7100 \times G$  durante 15 minutos, para obtenção do soro. As dosagens sorológicas foram efetuadas e obtidos os resultados em mg/dL de colesterol total, colesterol-HDL, triacilglicerol, creatinina, proteínas totais, cálcio, uréia, ácido úrico e em UI para ALT (alanina aminotransferase) e AST

(aspartato aminotransferase), utilizando-se Kits da marca Biolab e o equipamento Alizé (analisador automático de Bioquímica).

O delineamento experimental foi inteiramente ao acaso, com seis tratamentos em seis repetições. Usou-se o teste de Tukey que faz contrastes não ortogonais de comparação entre duas médias entre si, e permite estabelecer a diferença mínima significativa, ou seja, a menor diferença de médias de amostras que deve ser tomada como estatisticamente significantes em determinado nível. Empregou-se, também, o teste de Dunnett, que utiliza contrastes não ortogonais e compara cada média apenas com a testemunha e é feito quando as únicas comparações que interessam ao experimentador são aquelas realizadas entre um determinado tratamento padrão, geralmente a testemunha, e cada um dos demais tratamentos, não havendo interesse na comparação dos demais tratamentos entre si.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1 estão representados as médias e as percentagens de variação relativas aos níveis de colesterol total, colesterol-HDL, triacilglicerol avaliadas no soro do coelhos hiperlipidêmicos, que receberam as substâncias bixina, quercetina e norbixina isoladamente e a associação de bixina com quercetina, comparando-se os resultados após 28 dias de tratamento com os níveis dos grupos controles G<sub>1</sub>-(Ração), e G<sub>2</sub>-(Ração + colesterol + ácido cólico). Observa-se que os teores de colesterol foram menores para os animais tratados com bixina (-44,03%), sendo que a quercetina isoladamente apresentou também uma excelente percentagem de redução (-35,07%).

Zhao et al. (1998) relatam o efeito de carotenóides (-caroteno, luteína, bixina e cataxantina) na ruptura da respiração em macrófagos peritoneais atuando como antioxidante durante estes processos. Os principais radicais

formados seriam de oxigênio, água oxigenada, hidroxila, óxido nítrico e óxido nítrico. Quando isto ocorre o colesterol se deposita no interior das artérias e os macrófagos ou células em espuma também migram para estas regiões. A geração de radicais livres é bastante prejudicial uma vez que os radicais livres oxidam o LDL (lipoproteína de baixa densidade) levando à danificação do endotélio. Esta ação antioxidante dos carotenóides é de extrema importância na prevenção da aterosclerose.

Estudos de mecanismos de ação de flavonóides mostram que os efeitos hipolipidêmicos associados a interações de flavonóides com biomembranas permitem que esta classe de compostos possa interagir nas bicamadas lipídicas das membranas, alterando suas barreiras. Estes efeitos explicam diversos fatores como conformação e hidrossolubilidade de

fármacos. Os flavonóides alterando a permeabilidade das membranas celulares podem ser um fator crítico na explicação de muitas de suas atividades biológicas. A ação antibacteriana de catequinas, por exemplo, é associada à sua capacidade de danificar a bicamada lipídica em bactérias. Esta ação é importante em aterosclerose onde além do depósito do colesterol em excesso nas artérias também ocorre uma infecção provocada por bactérias (Saija et al., 1996).

Em relação aos níveis de colesterol-HDL plasmático, observa-se que a bixina foi a que menos reduziu sua concentração. Isto é uma vantagem uma vez que o colesterol-HDL transporta o colesterol da circulação para o fígado onde ele é metabolizado.

Em relação aos níveis de triacilgliceróis plasmáticos, verifica-se que a quercetina foi a mais eficaz na redução dos seus níveis. Sabendo-se

que a lipase é a enzima que hidrolisa os triacilgliceróis, estes resultados parecem muito promissores, pois, observou-se na literatura (Lima et al., 1999) que a rutina e naringina formam os flavonóides que mais aumentaram a atividade da lipase em 74,28% e 124,77%, respectivamente, quando comparados com outros flavonóides. Estas substâncias podem atuar reduzindo a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia em animais e, no futuro, em humanos.

As médias e as percentagens de variação relativas aos níveis de uréia e creatinina avaliadas no soro de coelhos hiperlipidêmicos, aos 28 dias estão apresentadas na Tabela 2. Em relação aos constituintes sanguíneos, observa-se que a associação bixina + quercetina reduziu o nível de uréia (Tabela 2) em torno de 5,73% com relação ao grupo tratado com ração, colesterol e ácido cólico, embora esta redução não seja estatisticamente diferente pelo teste de Dunnett e não difere dos outros grupos pelo teste de Tukey. Comparado com o grupo que recebeu apenas ração, a redução foi de 33,99%, sendo esta estatisticamente significativa pelo teste de Dunnett.

Sabe-se que a eliminação excessiva de uréia está relacionada às desordens renais, descompensação cardíaca (Lima et al., 1985), aumento no catabolismo protéico devido a alta ingestão de proteína, exercício intenso (Fox, 1989, Lima et al., 1985), queimaduras e febres, choque hemorrágico, disenteria aguda (Lima et al., 1985). Em mamíferos, pela desaminação dos aminoácidos há liberação de amônia que é convertida, no fígado, em uréia pelo ciclo da uréia, sendo esta a principal forma de excreção de nitrogênio em mamíferos. Em coelhos, por serem herbívoros, os microrganismos presentes no intestino grosso podem utilizar o amoníaco e a uréia e promoverem a atividade proteolítica. A população de microrganismos do ceco e cólon pode hidrolisar a uréia e a amônia como fonte de nitrogênio. Nesta espécie a principal forma de excreção de nitrogênio é amônia (Cheeke, 1987).

**Tabela 1.** Colesterol total, colesterol-HDL e triacilgliceróis ( $\pm$  erro-padrão) de coelhos avaliados aos 28 dias.

Grupos	Média $\pm$ EP	% de variação em relação à	
		Ração	Ração + CAC
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>			
Ração (R)	138,33 $\pm$ 17,87		
R + colesterol + ácido cólico (CAC)	1.590,40 $\pm$ 136,75		
CAC + bixina	890,20 $\pm$ 144,83 b	543,53 *	-44,03 *
CAC + quercetina	1.032,67 $\pm$ 59,84 ab	646,53*	-35,07 *
CAC + bixina + quercetina	1.433,40 $\pm$ 119,20 a	936,22 *	-9,87
CAC + norbixina	1.187,26 $\pm$ 195,54 ab	758,28 *	-25,35 *
<b>Colesterol - HDL (mg/dL)</b>			
Ração (R)	47,96 $\pm$ 2,96		
R + colesterol + ácido cólico (CAC)	155,17 $\pm$ 9,93		
CAC + bixina	137,43 $\pm$ 8,71	186,55 *	-11,43
CAC + quercetina	134,51 $\pm$ 3,83 a	180,46 *	-13,31
CAC + bixina + quercetina	133,77 $\pm$ 17,01a	178,92 *	-13,79
CAC + norbixina	131,55 $\pm$ 21,84 a	174,29 *	-15,22
<b>Triacilgliceróis (mg/dL)</b>			
Ração (R)	113,78 $\pm$ 19,52		
R + colesterol + ácido cólico (CAC)	266,72 $\pm$ 60,96		
CAC + bixina	228,79 $\pm$ 29,21 ab	101,08 *	-14,22
CAC + quercetina	153,30 $\pm$ 8,73 b	34,73	-42,52 *
CAC + bixina + quercetina	162,90 $\pm$ 16,66 b	43,17	-38,92 *
CAC + norbixina	292,32 $\pm$ 25,22 a	156,92 *	9,60

Médias seguidas de mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey ( $P > 0,05$ )

\* Estatisticamente diferente dos grupos-controle pelo teste de Dunnett ( $P < 0,05$ )

DMS Dunnett = 306,48 mg/dL (colesterol)

DMS Dunnett = 37,25 mg/dL (colesterol - HDL)

DMS Dunnett = 77,51 mg/dL (triacilgliceróis)

Observa-se, ainda, que a bixina foi a que mais reduziu os níveis de creatinina (12,88%). Embora estes valores tenham sido alterados, os seus níveis continuam dentro da faixa de valores normais que para coelhos é de 0,8 a 2,57 mg/dL em coelhos.

A creatinina do soro é predominantemente um produto endógeno do catabolismo de creatina do músculo (Finco, 1989; Ragan, 1989). Ela é formada nos animais a partir da arginina, podendo acumular-se no músculo e é reservatório de grupos fosfatos. Seus níveis são alterados principalmente em insuficiência renal, obstrução urinária (Lima, 1985) e na injúria muscular severa (Finco, 1989; Ragan, 1989). Os seus níveis podem ser aumentados em insuficiência renal ou injúria muscular severa. Tanto a uréia como a creatinina servem para detectar modelos de danificações nos rins (Ragan, 1989).

Os resultados médios e as percentagens de variação relativas aos níveis de ácido úrico, e proteínas totais, avaliadas no soro de coelhos hiperlipidêmicos, encontram-se na Tabela 3. Constata-se que bixina e norbixina reduziram mais os níveis de ácido úrico em (17,92%). O ácido úrico nos animais é formado pelo metabolismo das bases purínicas, sendo que guanina e adenina são convertidas em xantina e hipoxantina, respectivamente. Estas por ação da xantina oxidase resultarão em ácido úrico (Bacilla, 1980). Alteração nos processos de eliminação do ácido úrico gera como consequência a gota, condição patológica resultante do acúmulo de uratos nas articulações (gota articular) e nos órgãos (gota visceral) e é muito comum em mamíferos, aves e répteis (Bacilla, 1980). A redução do ácido úrico pode ter ocorrido através da inibição da xantina oxidase, o que seria importante nos tratamentos de pacientes com o nível de ácido úrico elevado como na gota, leucemia, anemia hemolítica, mieloma múltiplo, entre outras.

De acordo com os dados obtidos, os diversos tratamentos afetaram poucos os níveis de proteínas, fato importante

**Tabela 2.** Uréia e creatinina ( ±erro-padrão) de coelhos avaliados aos 28 dias.

Grupos	Média ±EP	% de variação em relação à	
		Ração	Ração + CAC
<b>Uréia (mg/dL)</b>			
Ração (R)	38,60 ± 1,55		
R + colesterol + ácido cólico (CAC)	27,03 ± 1,06		
CAC + bixina	26,70 ± 1,54 a	-30,83 *	-1,22
CAC + quercetina	25,84 ± 1,30 a	-33,06 *	-4,40
CAC + bixina + quercetina	25,48 ± 0,85 a	-33,99 *	-5,73
CAC + norbixina	26,77 ± 1,48 a	-30,65 *	-0,96
<b>Creatinina (mg/dL)</b>			
Ração (R)	1,17 ± 0,05		
R + colesterol + ácido cólico (CAC)	1,32 ± 0,06		
CAC + bixina	1,15 ± 0,08 a	-1,71	-12,88 *
CAC + quercetina	1,36 ± 0,04 a	16,24 *	3,03
CAC + bixina + quercetina	1,19 ± 0,02 a	1,71	-9,85
CAC + norbixina	1,28 ± 0,03 a	9,40	-3,03

Médias Seguidas de mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey (P>0,05).

\*Estatisticamente diferente dos grupos-controle pelo teste de Dunnett (P<0,05).

DMS Dunnett = 3,52 mg/dL (Uréia)

DMS Dunnett = 0,15 mg/dL (Creatinina)

**Tabela 3.** Ácido úrico e proteínas ( ±erro-padrão) de coelhos avaliados aos 28 dias.

Grupos	Média ±EP	% de variação em relação à	
		Ração	Ração + CAC
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>			
Ração (R)	0,73 ± 0,19		
R + colesterol + ácido cólico (CAC)	1,06 ± 0,06		
CAC + bixina	0,87 ± 0,13 a	19,18	-17,92
CAC + quercetina	1,15 ± 0,05 a	57,63 *	8,49
CAC + bixina + quercetina	0,88 ± 0,14 a	20,55	-16,98
CAC + norbixina	0,87 ± 0,09 a	19,18	-17,92
<b>Proteínas (mg/dL)</b>			
Ração (R)	57,87 ± 1,19		
R + colesterol + ácido cólico (CAC)	59,75 ± 1,52		
CAC + bixina	57,92 ± 0,98 b	-1,71	-3,06
CAC + quercetina	63,70 ± 2,02 a	16,24 *	6,61 *
CAC + bixina + quercetina	58,22 ± 0,88 ab	1,71	-2,56
CAC + norbixina	61,47 ± 1,42 ab	9,40	2,88

Médias seguidas de mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey (P>0,05)

\* Estatisticamente diferente dos grupos-controle pelo teste de Dunnett (P<0,05)

DMS Dunnett = 0,32 mg/dL (ácido úrico)

DMS Dunnett = 3,55 mg/dL (proteínas)

uma vez que é o fígado que sintetiza a maioria destas. Ela é o principal componente do tecido muscular, dos hormônios, e das enzimas, e os anticorpos, elementos de defesa orgânica do animal contra doenças, são proteínas (Mello & Silva, 1988). Geralmente, redução nos níveis plasmáticos das proteínas totais está

associada com doenças renais ou hepáticas (Fox, 1989). A deficiência delas provoca crescimento retardado, redução na eficiência de utilização dos alimentos, queda na resistência a doenças, sendo a metionina e a lisina dois aminoácidos mais importantes presentes nas proteínas dos coelhos (Mello & Silva, 1988).

Na Tabela 4 estão apresentados as médias e as percentagens de variação relativas aos níveis de cálcio e as enzimas AST e ALT, avaliadas no soro de coelhos hiperlipidêmicos. Verifica-se que todos os tratamentos aumentaram os níveis de cálcio, mas bixina + quercetina os reduziu em 5,16%. As variações normais em coelhos são de 5,84 a 14,4 mg/dL. O cálcio exerce funções no organismo, como a participação do metabolismo ósseo, influi no transporte de membranas celulares, afeta a transferência dos íons através das organelas, facilita na liberação dos neurotransmissores, atua na liberação e ativação de enzimas entre outras. Os seus níveis são alterados principalmente no hiperparatireoidismo, hipervitaminose D, transplantes de rins, neoplasias, pelo uso de diuréticos, síndrome nefrótica e pancreatite aguda (Mahan & Arlin, 1994).

O tratamento com bixina + quercetina reduziu a concentração da atividade do aspartato aminotransferase (AST) em 57,88% (maior redução), sendo que a atividade dessa enzima se eleva em animais hiperlipidêmicos (Grupo 2). Os valores normais de atividade dessa enzima foram de 31 UI/L. A AST catalisa a reação do ácido oxaloacético + ácido glutâmico para produzir ácido -cetoglutárico + ácido aspártico. As variações na atividade dessa enzima podem ocorrer em hepatites infecciosas, hepatopatias crônicas, icterícias, infarto do miocárdio, onde estas se elevam bastante (Lima et al., 1985).

Nesta Tabela, também se verifica que a bixina foi a que mais reduziu a concentração de Alanina aminotransferase (ALT) em 45,43%. Esta enzima também é responsável por reações de transaminação. Em coelhos seus valores normais foram da ordem de 58,60 UI/L. Os níveis da ALT são elevados em hepatites e icterícias e a sua variação é menor que a da AST nos enfartes do miocárdio (Lima et al., 1985).

**Tabela 4.** Cálcio, aspartato aminotransferase - AST e alanina aminotransferase - ALT ( $\pm$  erro-padrão) de coelhos avaliados aos 28 dias.

Grupos	Média $\pm$ EP	% de variação em relação à	
		Ração	Ração + CAC
<b>Cálcio (mg/dL)</b>			
Ração (R)	13,65 $\pm$ 0,39		
R + colesterol + ácido cólico (CAC)	13,77 $\pm$ 0,40		
CAC + bixina	13,95 $\pm$ 0,30 a	2,20	1,31
CAC + quercetina	13,85 $\pm$ 0,73 a	1,47	0,58
CAC + bixina + quercetina	13,06 $\pm$ 0,36 a	-4,32	-5,16
CAC + norbixina	14,32 $\pm$ 0,31 a	4,91	3,99
<b>AST (UI)</b>			
Ração (R)	31,00 $\pm$ 3,79		
R + colesterol + ácido cólico (CAC)	69,80 $\pm$ 15,74		
CAC + bixina	40,33 $\pm$ 14,78 a	30,10	-42,22 *
CAC + quercetina	40,50 $\pm$ 4,67 a	30,65	-41,98 *
CAC + bixina + quercetina	29,40 $\pm$ 3,87 a	-5,16	-57,88 *
CAC + norbixina	30,33 $\pm$ 6,62 a	-2,16	-56,55 *
<b>ALT (UI)</b>			
Ração (R)	58,60 $\pm$ 7,99		
R + colesterol + ácido cólico (CAC)	65,97 $\pm$ 14,19		
CAC + bixina	36,00 $\pm$ 3,62 a	-38,57	-45,43 *
CAC + quercetina	50,40 $\pm$ 7,22 a	-13,99	-23,60
CAC + bixina + quercetina	57,80 $\pm$ 9,64 a	-1,37	-12,38
CAC + norbixina	57,83 $\pm$ 6,53 a	-1,31	-12,34

Médias seguidas de mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey ( $P > 0,05$ )

\* Estatisticamente diferente dos grupos-controle pelo teste de Dunnett ( $P < 0,05$ )

DMS Dunnett = 1,11 mg/dL (cálcio)

DMS Dunnett = 23,73 UI (AST); DMS Dunnett = 24,04 UI (ALT)

## CONCLUSÕES

- As substâncias testadas reduziram os níveis dos parâmetros elevados pelo colesterol e ácido cólico, quais sejam: uréia, creatinina, ácido úrico, proteínas totais, cálcio, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase conforme determinado pela análise dos constituintes sanguíneos de coelhos hiperlipidêmicos quando comparados ao grupo controle.
- A determinação desses permite avaliar se os compostos testados provocam alteração no metabolismo de aminoácidos, proteínas, ácidos nucléicos ou minerais.
- O estudo da ação terapêutica realizado no presente trabalho mostra que quercetina, bixina e norbixina não apresentaram efeitos deletéricos, considerando os parâmetros avaliados, evidenciando não ser possível demonstrar, somente com esse estudo, a **inocuidade** destes compostos. Outros testes devem ser feitos em espécies não roedoras que possuem metabolismo diferente.

## AGRADECIMENTOS

Os autores expressam seus agradecimentos à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) e ao Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq), pelo apoio financeiro e bolsa de pesquisas.

## REFERÊNCIAS

BACILLA, M. **Bioquímica veterinária**. São Paulo: J. M. Varella Livros, 1980. 534 p.

CHEEKE, P. R. **Alimentation y nutricion del conejo**. Academic Press, Inc. Orlando, Flórida, 1987. 429 p.

FINCO, D.R. Kidney function. In: KANEKO, J.J. (ed.). **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 4<sup>th</sup> ed. San Diego: Academic Press, 1989. p. 496-542.

- FOX, R.R. The rabbit. In: LOEB, W.F.; QUIMBY, F.W. (eds.). **The Clinical Chemistry of Laboratory Animals**. Pergamon, New York, 1989. p. 41-46.
- RAGAN, H. A. Markers of renal function and injury. In: LOEB, W. F.; QUIMBY, F. W. (eds.). **The Clinical Chemistry of Laboratory Animals**. Pergamon, New York, 1989. p.321-344.
- KUHLMAN, M. K.; HORSCH, E.; BURKAARDT, G. Reduction of cisplatin toxicity in cultured renal tubular cells by the bioflavonoid quercetin. **Arch. Toxicol.**, v.72, p. 536-540, 1998.
- LEE, M. J.; CLEMENT, J. G. Effects of soman poisoning on hematology and coagulation parameters and serum biochemistry in rabbits. **Mil. Med.**, v.155, p. 244-249, 1990.
- LIMA, A.O.; SOARES, J.B.; GRECO, J.B.; GALIZZI, J.; CANÇADO, J.R. **Métodos de laboratórios aplicados à clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985. 382 p.
- LIMA, L.R.P.; OLIVEIRA, T.T.; OLIVEIRA, M.G.A.; NAGEM, T.J.; PINTO, A.S.P.; GOMES, S.M.; FILHO, J.T.S. Determinação da atividade de lipase na presença de Morina, Naringenina, Naringina e Rutina. **Cienc. Agrotec.**, Lavras, v. 23, p. 626-631, 1999.
- MAHAN, K. L.; ARLIN, M. T. **Alimentos, nutrição e dietoterapia**. 8 ed. São Paulo: Editora Roca, 1994. 957p.
- MELLO, H. V.; SILVA, J. F. **A criação de coelhos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Publicações Globo Rural, 1988. 214 p.
- ROMERT, L.; JANSON, T.; CURVAL, M.; JENSEN, D. Screening for agents inhibiting the mutagenic of extracts and constituents of tobacco products. **Mutation Research**, v.322, n. 2, p.97-110, Aug. 1994.
- SADZUKAY, Y.; SUGIYAMA, T.; SHIMOI, K.; KINAE, N.; HIROTA, S. Protective effect of flavonoids on doxorubicin induced cardiotoxicity. **Toxicology Letters**, v. 92, p.1-7, 1997.
- SAIJA, A.; RAPISARDA, A.; TOMAINO, A.; TROMBETA, D. Flavonoid interactions with biomembranes. **Phytothe. Res.**, v.10, p.132-134, 1996.
- SHAW, I. C.; CHADWICK, J. **Principles of Environmental Toxicology**. British Library, Londres, 1988. 216p.
- ZHAO, W.; HAN, Y.; ZHAO, B.; HIROTA, S.; HOU, J.; XIN, W. Effect of carotenoids on the respiratory burst of rat peritoneals macrophages. **Biochemical et Biophysical Acta**, v.138, p. 77-88, 1998.

---

Apresentado no Simpósio Brasileiro do Urucum, em João Pessoa, PB, Brasil,  
Abril 2006