

Avaliação dos parâmetros sanguíneos de hepatotoxicidade em coelhos normais submetidos a tratamentos com antocianina e antocianina + naringenina

Evaluation in the sanguine paramters of hepatotoxicity in normal rabbits submitted to treatment with anthcyanin and anthocyanin + naringenin

Joselito Nardy Ribeiro¹; Tânia Toledo de Oliveira¹; Tanus Jorge Nagem²; Davilson Bragine Ferreira Junior¹ & Aloísio da Silva Pinto³.

RESUMO - Diversos trabalhos têm atribuído aos flavonóides inúmeras propriedades farmacológicas. Dentre esses flavonóides a antocianina (extraída da uva roxa) e a naringenina (extraída da laranja) demonstraram redução dos níveis sanguíneos de glicose e triacilglicerol em coelhos diabéticos.

Apesar de, segundo relatos na literatura, a toxicidade em relação flavonóides parecer rara, são citadas reações adversas, quando usadas doses farmacológicas crônicas, como hepatite e perda de peso de alguns órgãos como o fígado.

O presente ensaio teve como objetivo investigar se as substâncias testadas nessas doses terapêuticas ocasionavam algum efeito adverso no metabolismo hepático de coelhos normais.

O experimento teve 30 dias de duração, sendo as medidas de peso e dosagens dos constituintes do sangue (proteínas totais, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama - glutamiltranspeptidase) realizadas a 0, 15 e 30 dias.

Os resultados indicaram que, de modo geral, as substâncias - teste não ocasionaram alterações relevantes no metabolismo desses animais saudáveis.

PALAVRAS-CHAVE - Antocianina, Naringenina, Hepatotoxicidade

SUMMARY - Several works have been attributing to the flavonoids countless pharmacological properties. Among those flavonoids, the anthocyanin (extracted of the purple grape) and naringenin (extracted of the orange) showed reducing glucose and triacylglycerol levels in the blood of diabetic rabbits.

According to literature reports, regardless the toxicity relating flavonoids seems rare, adverse reactions are mentioned, when used chronic pharmacological doses, as hepatitis and weight loss of some organs as liver.

The present assay had as objective to investigate if the substances tested in those therapeutic doses caused any adverse effect in the hepatic metabolism of normal rabbits.

The experiment lasted 30 days, where the weight measures and the constituents of the blood dosages (total proteins, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma - glutamiltranspeptidase) were checked in 0, 15 and 30 days.

The results indicated that, in general, the substances tested didn't cause relevant alterations in the metabolism of those healthy animals.

KEYWORDS - Anthocyanin, Naringenin, Hepatotoxicity

INTRODUÇÃO

Os flavonóides antocianinas são os principais pigmentos responsáveis pelas cores das flores. Muitas dessas substâncias se apresentam nas cores: vermelho e azul. Elas são hidrossolúveis e se localizam nos vacúolos. A cor de um pigmento antocianínico depende da acidez encontrada no vacúolo; por exemplo, a cianidina é vermelha em meio ácido, violeta em meio neutro e azul em meio básico. Em algumas plantas, as flores mudam de cor após a polinização, geralmente pela grande produção de antocianinas (RAVEN; EVERT; EICHORN, 1996).

As antocianinas não estão presentes apenas como pigmentos de flores, mas aparecem também em uvas roxas, morangos, amoras pretas, jabuticabas, cerejas, casca da batata doce, cebola roxa, repolho roxo etc. (FREUND; WASHAM; MAGGLON, 1988).

DRENSKA; BANTUTOVA; OVCHAROV (1989) verificaram que as antocianinas possuem atividade anticonvulsivante, enquanto TAMURA e YAMAGAMI (1994) demonstraram que esses flavonóides possuem atividade antiinflamatória.

A naringenina é um flavonóide que pertence à classe das

flavonas. Essa substância apresenta-se sem cor e é encontrada, em grande quantidade, em frutas cítricas; sua importância se deve ao fato de, por reações químicas simples, darem origem às diidrochalconas, compostos de sabor doce bem acentuado e substitutos em potencial da sacarose (BOBBIO e BOBBIO, 1995).

Estudos de diversos pesquisadores têm demonstrado várias bioatividades dos flavonóides (HERTOG et al., 1993). Tem-se relatado, por exemplo, que os flavonóides inibem a peroxidação de lipídios (RATTY e DAS, 1988) e a agregação de plaquetas (TZENG et al., 1991). Os flavonóides exercem efeitos antioxidantes, atuando contra os radicais livres (FRAGA et al., 1987).

OLIVEIRA et al. (1997) verificaram que, a uma concentração de 10^{-5} M, os flavonóides naringenina, rutina e quercetina apresentaram uma alta ação na inibição da enzima aldose redutase de *E. Coli* que é a enzima que catalisa a redução de glicose e galactose, produzindo sorbitol e dulcitol, respectivamente, usando como co-fator o NADH. Essa enzima tem sido encontrada em tecidos de animal como córnea, retina, sangue etc. A excessiva presença de sorbitol em ratos e humanos diabéticos causam a formação de cataratas.

Recebido em 17/11/2004

Aprovado em 12/07/2005

¹Laboratório Biofármacos. Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil;

²Departamento de Química da Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil;

³Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

Estudos de NAGEM *et al.* (1999) demonstraram redução estatisticamente significativa dos níveis de colesterol e triacilgliceróis em ratos adultos da raça *Wistar* com o tratamento com naringina e antocianina associadas. Verificaram ainda que, embora não estatisticamente significativo, os resultados evidenciaram uma tendência de aumento de colesterol – HDL.

RIBEIRO (2001) verificou que doses de 10mg de antocianina de uva roxa e 10mg de naringenina de laranja proporcionou ganho de peso considerável assim como redução dos níveis sanguíneos de glicose e triacilgliceróis em coelhos, machos albinos da raça Nova Zelândia, com diabetes induzida com aloxano. Verificou ainda esse ganho de peso e reduções dos níveis de glicose e triacilgliceróis com dose de 20mg de antocianina no mesmo modelo animal.

A toxicidade de flavonóides para animais e humanos parece ser extremamente rara, já que nenhum resíduo de flavonóide foi encontrado em acúmulo no corpo (KUHNAU, 1976). No entanto, têm-se relatado reações adversas à administração de flavonóides em doses farmacológicas crônicas (JAEGER; WALTI; NEFTEL, 1988) quando se excede o recomendado, que é de 23 mg/dia (HERTOG *et al.* 1993) a 170 mg /dia (KUHNAU, 1976). Efeitos tóxicos tem sido documentados com a administração de doses de 1 a 1,5 mg/dia de flavonóides, como o cianidanol. Esses efeitos são: falha renal grave, anemia hemolítica, trombocitopenia, hepatite, febre e reações adversas na pele (CRIQUI e RINGEL, 1994).

CRIQUI e RINGEL (1994) verificaram que, com uma dieta de 2 % de quercetina, ratos desenvolviam câncer de bexiga. No entanto, HIRONO *et al.* (1981) não observaram essa doença quando administraram acima de 10 % desse mesmo flavonóide na dieta de ratos.

TIMBERLAKE e BRIDLE (1980), estudando, durante 90 dias, os efeitos de antocianinas extraídas da uva *Vitis labrusca* na reprodução de cães e ratos, observaram efeito colateral em cães da raça Beagle machos, no entanto esses animais consumiram menos alimentos e por causa disso, perderam massa corpórea durante as cinco primeiras semanas de estudo. Em duas gerações de ratos houve perda de paladar e perda de peso em alguns órgãos, como o fígado. Entretanto, nenhum efeito colateral foi observado quando se estabeleceu um nível de 7,5% de antocianinas na dieta, equivalente a cerca de 5 mg/kg de peso corporal/dia.

OBJETIVO

O presente trabalho teve como objetivo investigar se as substâncias antocianina e naringenina associada à antocianina ocasionam algum efeito adverso nos níveis sanguíneos de marcadores da função hepática em coelhos saudáveis.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste ensaio foram utilizados 24 coelhos saudáveis, machos, albinos da raça Nova Zelândia, com idade de dois meses.

Após a chegada desses animais eles foram acondicionados em gaiolas individuais, permanecendo a temperatura ambiente por cinco dias, para adaptação, recebendo água à vontade e sendo alimentados, diariamente, com 120g de ração para coelhos da marca Linha Natural da Purina.

Após esse período esses animais foram divididos ao acaso nos seguintes grupos: Grupo 1 (G1) composto por seis animais, que receberam apenas 120 g de ração diariamente e água à vontade (grupo-controle), Grupo 2 (G2) composto

por seis animais, que receberam 120 g de ração, água à vontade e uma cápsula de 100 mg de talco farmacêutico diariamente, Grupo 3 (G3) composto por seis animais, que receberam 120 g de ração, água à vontade e uma cápsula de 20 mg de antocianina diariamente, Grupo 4 (G4) composto por seis animais, que receberam 120 g de ração, água à vontade e uma cápsula contendo a mistura de 10 mg de antocianina + 10 mg de naringenina diariamente.

Os exames de sangue foram realizados aos 0, 15 e 30 dias. O sangue dos animais foi retirado pelo plexo retro orbital para serem realizadas as dosagens no soro sanguíneo de proteínas totais, albumina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama - glutamiltransferase (γ -GT). Estas dosagens foram realizadas utilizando-se o aparelho Alizé (analisador multiparamétrico de bioquímica) e "kits" da marca BIOLAB.

Procedeu-se à análise de variância e ao teste de F ($P < 0,05$ e $P < 0,01$).

Os grupos G1 e G2 foram comparados entre si pelo teste de F. Os grupos G3 e G4 foram comparados entre si pelo teste de Tukey ($P < 0,05$) e com os grupos G1 e G2 por meio do teste de Dunnett a 5% de probabilidade.

O efeito do tempo foi verificado por meio do desdobramento do tempo dentro de tratamentos e testado pelo teste F ($P < 0,05$ e $P < 0,01$).

RESULTADOS

Os resultados referentes aos níveis médios no soro de Proteínas Totais e suas respectivas percentagens de variação encontram-se na tabela 1.

Tabela 1
Valores médios de Proteínas Totais, em mg/dL, e percentual de variação em relação aos grupos controle, em coelhos submetidos a diferentes tratamentos e avaliados aos 0, 15 e 30 dias.

Tempo (dias)	Grupo tratado	Proteínas (mg/dL)	Varição (%) em relação a G1	Varição (%) em relação a G2
0	G1-ração	51,90 ^A	-	-
	G2-ração	51,52 ^A	-	-
	G3-ração	48,33 ^B	-	-
	G4-ração	57,23 ^B	-	-
15	G1-ração	51,70 ^A	-	-
	G2-ração + talco farmacêutico	52,40 ^A	-	-
	G3-ração + antocianina	47,65 ^B	-7,83	-9,06
	G4-ração + antocianina + naringenina	57,02 ^B	+10,29	+8,82
30	G1-ração	53,13 ^A	-	-
	G2-ração + talco farmacêutico	51,27 ^A	-	-
	G3-ração + antocianina	48,63 ^B	-38,14*	-5,15
	G4-ração + antocianina + naringenina	59,65 ^B	-27,70*	+16,34

Em cada tempo, médias seguidas de pelo menos uma mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey ($P < 0,05$).

Em cada tempo A difere de B pelo teste F ($P < 0,05$).

*Estatisticamente diferente do controle pelo teste de Dunnett ($P < 0,05$) em cada tempo.

Segundo os resultados apresentados na tabela 1 nenhuma diferença foi estatisticamente significativa.

Os resultados obtidos neste modelo experimental indicaram que os flavonóides utilizados não alteraram significativamente os níveis normais de Proteínas totais no sangue dos animais. Isso leva a crer que não ocorreram danos ao organismo desses animais, por exemplo, lesões hepáticas, resultantes da administração dessas substâncias. Além disso, sabendo que os níveis normais de proteínas plasmáticas em coelhos é em torno de 50 a 53 mg/dL, verificou-se que os mesmos estão de acordo com os apresentados na tabela 1.

Os resultados referentes aos níveis médios de Albumina no soro e suas respectivas percentagens de variação encontram-se na tabela 2.

Tabela II
Valores médios de Albumina, em mg/dL, e percentual de variação em relação aos grupos controle, em coelhos submetidos a diferentes tratamentos e avaliados aos 0, 15 e 30 dias.

Tempo (dias)	Grupo tratado	Albumina (mg/dL)	Variação (%) em relação a G1	Variação (%) em relação a G2
0	G1-ração	4,43 ^A	-	-
	G2-ração	4,42 ^A	-	-
	G3-ração	4,54 ^a	-	-
	G4-ração	4,51 ^a	-	-
15	G1-ração	4,45 ^A	-	-
	G2-ração + talco farmacêutico	4,44 ^A	-	-
	G3-ração + antocianina	4,53 ^a	+1,80	+2,03
	G4-ração + antocianina + naringenina	4,51 ^a	+1,35	+1,58
30	G1-ração	4,46 ^A	-	-
	G2-ração + talco farmacêutico	4,44 ^A	-	-
	G3-ração + antocianina	4,54 ^a	+1,79	+2,25
	G4-ração + antocianina + naringenina	4,49 ^a	+0,67	+1,13

Em cada tempo, médias seguidas de pelo menos uma mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey (P<0,05).

Em cada tempo A difere de B pelo teste F (P< 0,05).

*Estatisticamente diferente do controle pelo teste de Dunnett (P< 0,05) em cada tempo.

Pela análise da tabela 2 observou-se que as diferenças obtidas não foram estatisticamente significativas.

Os resultados obtidos neste ensaio indicam que as substâncias-teste não ocasionaram alterações significativas nos níveis normais de albumina dos animais dos grupos G3 e G4. Essa conclusão é reforçada quando se observa a semelhança dos níveis dessa proteína, com os valores encontrados na literatura, com relação a coelhos, da ordem de 4,0 a 4,5 mg/dL.

Os resultados referentes aos níveis médios da alanina aminotransferase no soro (ALT) e suas respectivas percentagens de variação encontram-se na tabela 3.

Tabela III
Valores médios de ALT, em U.I., e percentual de variação em relação aos grupos controle, em coelhos submetidos a diferentes tratamentos e avaliados aos 0, 15 e 30 dias.

Tempo (dias)	Grupo tratado	ALT (U.I.)	Variação (%) em relação a G1	Variação (%) em relação a G2
0	G1-ração	106,33 ^A	-	-
	G2-ração	40,00 ^B	-	-
	G3-ração	41,00 ^b	-61,44*	+2,50
	G4-ração	96,00 ^a	-9,72	+140,00
15	G1-ração	101,33 ^A	-	-
	G2-ração + talco farmacêutico	41,50 ^B	-	-
	G3-ração + antocianina	41,50 ^b	-59,04*	-19,69
	G4-ração + antocianina + naringenina	92,17 ^a	-9,04	0
30	G1-ração	104,00 ^A	-	+122,10*
	G2-ração + talco farmacêutico	41,00 ^B	-	-
	G3-ração + antocianina	40,33 ^b	-61,22*	-1,63
	G4-ração + antocianina + naringenina	96,33 ^a	-7,38	+134,95*

Em cada tempo, médias seguidas de pelo menos uma mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey (P<0,05).

Em cada tempo A difere de B pelo teste F (P< 0,05).

*Estatisticamente diferente do controle pelo teste de Dunnett (P< 0,05) em cada tempo.

A análise da tabela 3 mostrou que grupo 3 (G3) apresentou diferença significativa pelo teste de Dunnett. No primeiro dia de experimento, antes de se administrar a mistura de flavonóides já havia ocorrido aumento de 140% na atividade de ALT do grupo G4 em relação ao G2. Além disso, esse grupo não apresentou diferenças significativas, durante todo o ensaio, em relação ao grupo-controle, que recebeu apenas ração (G1).

Embora pareça que as substâncias – testes influenciaram profundamente a ALT, deve-se considerar que o grupo G3 já apresentava aumentos estatisticamente significativos, em relação o grupo G1, antes mesmo de se iniciarem os tratamentos. Isso quer dizer que já era da natureza desse grupo essa relação de divergência.

Os resultados referentes aos níveis médios da aspartato aminotransferase no soro (AST) e suas respectivas percentagens de variação encontram-se na tabela 4.

Tabela IV
Valores médios de AST, em U.I., e percentual de variação em relação aos grupos controle, em coelhos submetidos a diferentes tratamentos e avaliados aos 0, 15 e 30 dias.

Tempo (dias)	Grupo tratado	AST (U.I.)	Variação (%) em relação a G1	Variação (%) em relação a G2
0	G1-ração	65,50 ^A	-	-
	G2-ração	81,67 ^A	-	-
	G3-ração	56,00 ^b	-	-
	G4-ração	64,50 ^a	-	-
15	G1-ração	65,83 ^A	-	-
	G2-ração + talco farmacêutico	83,33 ^A	-	-
	G3-ração + antocianina	55,67 ^a	-15,43	-31,99
	G4-ração + antocianina + naringenina	59,50 ^a	-9,62	-24,75
30	G1-ração	67,33 ^A	-	-
	G2-ração + talco farmacêutico	82,83 ^A	-	-
	G3-ração + antocianina	56,33 ^b	+3,95	+17,91
	G4-ração + antocianina + naringenina	62,33 ^a	-5,29	+7,43

Em cada tempo, médias seguidas de pelo menos uma mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey (P<0,05).

Em cada tempo A difere de B pelo teste F (P< 0,05).

*Estatisticamente diferente do controle pelo teste de Dunnett (P< 0,05) em cada tempo.

Quando se analisou a tabela 4 verificou-se que nenhuma diferença significativa, pelo teste F (P<0,05), ocorreu durante todo o período experimental.

Os resultados aqui apresentados evidenciam que as substâncias-teste não ocasionaram alterações significativas na atividade da AST, levando a crer que também não causaram danos relacionados ao aumento da atividade dessa enzima nos animais utilizados neste modelo experimental.

Os resultados referentes aos níveis médios da Gama – Glutamiltanspeptidase, no soro (γ -GT) e suas respectivas percentagens de variação encontram-se na tabela 5.

Avaliando-se a tabela 5 observou-se que durante todo o ensaio que as diferenças ocorridas na atividade dessa enzima não foram consideradas estatisticamente significativas.

Os resultados aqui obtidos indicam que as substâncias-teste não interferiram significativamente na atividade de γ -GT.

Tabela V
Valores médios de γ -GT, em U.I., e percentual de variação em relação aos grupos controle, em coelhos submetidos a diferentes tratamentos e avaliados aos 0, 15 e 30 dias.

Tempo (dias)	Grupo tratado	γ -GT (U.I.)	Variação % em relação a G1	Variação % em relação a G2
0	G1-ração	12,83 ^A	-	-
	G2-ração	11,33 ^A	-	-
	G3-ração	13,17 ^a	-	-
	G4-ração	11,67 ^a	-	-
15	G1-ração	13,33 ^A	-	-
	G2-ração + talco farmacêutico	11,83 ^A	-	-
	G3-ração + antocianina	12,83 ^a	-3,75	+8,45
	G4-ração + antocianina + naringenina	10,67 ^a	-19,85	-9,81
30	G1-ração	12,67 ^A	-	-
	G2-ração + talco farmacêutico	11,17 ^A	-	-
	G3-ração + antocianina	13,17 ^a	+3,95	+17,91
	G4-ração + antocianina + naringenina	12,00 ^a	-5,29	+7,43

Em cada tempo, médias seguidas de pelo menos uma mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey (P<0,05).

Em cada tempo A difere de B pelo teste F (P< 0,05).

*Estatisticamente diferente do controle pelo teste de Dunnett (P< 0,05) em cada tempo.

DISCUSSÃO

Proteínas Totais

Mais de 7% do plasma sanguíneo consiste de proteínas como albumina e globulinas. Outras proteínas em microquantidades são anticorpos, enzimas e certos tipos de hormônios. As globulinas são produzidas pelos linfócitos e pelas células plasmáticas. Essas proteínas são denominadas imunoglobulinas. As imunoglobulinas são classificadas em IgM, IgG, IgA, IgD e IgE, sendo IgG a mais abundante nos animais normais. A IgE é produzida pelos animais que estão enfrentando processos alérgicos diversos. Dessa forma, num processo alérgico ocorre aumento de proteína total no plasma, incrementado pela IgE (SWENSON, 1988).

A albumina plasmática, o fibrinogênio, parte das globulinas e a protrombina são formados no fígado. As globulinas, incluindo imunoglobulinas, são formadas nos linfonodos e em outras células do sistema reticuloendotelial do baço e da medula óssea. A síntese de proteínas plasmáticas é reduzida significativamente nas lesões hepáticas graves ou deficiências prolongadas de proteínas na dieta. Isso pode reduzir o fibrinogênio plasmático, resultando em aumento do tempo de protrombina e retardando o tempo de coagulação do sangue nos capilares. A pressão osmótica, produzida pelas proteínas plasmáticas, opõe-se à pressão hidrostática e, dessa forma, evita o excesso de passagem de água para os tecidos, o que pode causar edema (SWENSON, 1988).

Segundo MOTTA (2003), a hiperproteinemia pode significar desidratação, enfermidades monoclonais e enfermidades policlonais crônicas, dentre elas a cirrose hepática. Ainda, o mesmo, cita que a hipoproteinemia pode significar aumento do volume plasmático, perda renal de proteínas, perda de proteínas pela pele, gota e distúrbios da síntese protéica dentre elas enfermidade hepática não - virótica severa e a insuficiência da função hepatocelular na enfermidade hepática crônica.

Resultados indicando a não-toxicidade de flavonóides em relação aos níveis normais de proteínas plasmáticas também foram obtidos por LIMA (2000), que, ao avaliar os efeitos toxicológicos de alguns flavonóides (dentre eles a

quercetina) no nível de proteína total de coelhos saudáveis, verificou que tais substâncias não provocaram alterações consideráveis no metabolismo protéico desses animais.

Albumina

A albumina é a mais importante proteína plasmática e corresponde a cerca de 60% das proteínas plasmáticas totais, sendo que, por volta de 40% está presente no plasma e 60% no espaço extracelular.

O fígado produz 12 g de albumina/dia, representando 25% do total de proteínas sintetizadas pelo fígado e metade das proteínas secretadas. Entre as funções importantes da albumina está a capacidade de se ligar a várias substâncias, que incluem hormônios esteróides, bilirrubina e triptofano do plasma. Além disso, a albumina se liga a aproximadamente 10% do cobre plasmático. Uma variedade de drogas, incluindo sulfonamidas, penicilina G e aspirina, liga-se à albumina, o que tem implicações farmacológicas. Acredita-se, também, que a albumina seja responsável por cerca de 75% a 80% da pressão osmótica do plasma (MURRAY *et al.*, 1994).

A síntese de albumina é afetada em uma série de moléstias, particularmente aquelas do fígado. O plasma de pacientes com doença do fígado frequentemente apresenta decréscimo da relação A:G (albumina: globulina) (MURRAY *et al.*, 1994).

A hipalbuminemia é promovida pela diminuição ou defeito da síntese devido ao dano hepatocelular, deficiência na ingestão de aminoácidos, aumento de perdas de albumina por doença e catabolismo induzido por estresse fisiológico (MOTTA, 2003).

Aminotransferases (ALT e AST)

As aminotransferases (ALT e AST) catalisam a transferência reversível de uma amina de um aminoácido para um α -cetoácido. Essas enzimas, geralmente, encaminham os grupos amina a de vários aminoácidos para o α -cetoglutarato, para a conversão em NH_4^+ (STRYER, 1996; LEHNINGER, 2000).

Essas enzimas estão presentes, em altas concentrações, no músculo, fígado e cérebro. A elevação da atividade das aminotransferases no sangue indica necrose ou moléstia, especialmente nesses tecidos (MURRAY *et al.*, 1994).

Segundo OCKNER (1993) a elevação dos níveis da ALT é relativamente específica da doença hepatobiliar. Apesar dos níveis de AST poderem estar aumentados nas doenças de outros órgãos valores mais de 10 vezes acima do limite superior de variação normal refletem habitualmente uma patologia hepática ou biliar. Os valores das aminotransferases são úteis para monitorizar a evolução da hepatopatia parenquimal aguda ou crônica.

A ALT é encontrada principalmente no citoplasma do hepatócito, enquanto 80% da AST esta presente na mitocôndria. Essa diferença tem auxiliado no diagnóstico e prognóstico de doenças hepáticas. Em dano hepatocelular leve a forma predominante no soro é a citoplasmática, enquanto em lesões graves há liberação da enzima mitocondrial, elevando a relação AST/ALT (MOTTA, 2003).

Em outro estudo de toxicidade aguda, LIMA (2000) constatou que alguns flavonóides (dentre eles a rutina) não alteraram significativamente a atividade de AST em coelhos machos albinos da raça *Nova Zelândia*.

Gama - Glutamyltranspeptidases (γ -GT)

A γ -GT é uma indicadora sensível das doenças hepáticas. Os níveis são freqüentemente elevados nas disfunções do

fígado, ocasionadas por alcoolismo. Essa enzima está presente no fígado, nos rins e no pâncreas e transfere ácido glutâmico C-terminal de um peptídeo para outros peptídios ou L-aminoácidos (MURRAY *et al.*, 1994).

Segundo MOTTA (2003) aumentos na atividade da γ -GT podem significar, dentre outras, esteatose hepática (hepatites medicamentosas) ou a indução de aumento de sua atividade por determinados fármacos.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir, então, que as substâncias testadas não ocasionaram efeitos adversos significativos no metabolismo hepático de coelhos saudáveis.

O fato de que, nesse experimento, alguns resultados não terem sido significativos, do ponto de vista estatístico, significa que foram promissores do ponto de vista biológico. Uma sugestão de trabalhos futuros é que se prolonguem por mais tempo os ensaios e que se testem doses mais elevadas.

REFERÊNCIAS

BOBBIO, F.O.; BOBBIO, P.A. Introdução à química de alimentos. 2.ed. São Paulo: Varela, 1995. 223p.

CRIQUI, M.H.; RINGEL, B.L. Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet.*, v.344, p.1719-1723, 1994.

DRENSKA, D.; BANTUTOVA, I.; OVCHAROV, R. Anti-convulsant effect of anthocyanins and antioxidants. *Farmatsiya*, v.39, p.454-457, 1989.

FRAGA, C.G.; MARTINO, V.S.; FERRARO, G.E.; COUSSIO, J.D.; BOVERIS, A. Flavonoids as antioxidants evaluated by in vitro and in situ liver chemiluminescence. *Biochem. Pharmacol.*, v.36, p.717-720, 1987.

FREUND, P.R.; WASHAM, C.J.; MAGGLON, M. Natural color for use in foods. *Cereal Foods World*, v.33, n.7, p.553-559, 1988.

HERTOG, M.G.L.; HOLLMAN, P.C.H.; KATAN, M.B.; KROMHOUT, D. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in the Netherlands. *Nutr. Cancer*, v.20, p.21-29, 1993.

HIRONO, I.; UENO, I.; HOSAKA, S.; TAKANASHI, H.; MATSUSHIMA, T.; SUGIMURA, T.; NATORI, S. Carcinogenicity examination of quercetin and rutin in ACl rats. *Cancer Lett.*, v.13, p.15-21, 1981.

JAEGER, A.; WALTI, M.; NEFTEL, K. Side effects of flavonoids in medical practice. In: *Plant flavonoids in: biology and medicine II: biochemical, cellular, and medical properties*. New York, USA: Alan R. Liss, 1988. p.379-394.

KUHNAU, J. The flavonoids. A class of semi-essential food components: Their

role in human nutrition. *Wld. Rev. Nutr. Diet.*, v.24, p.117-191, 1976.

LEHNINGER, A.L. Princípios de bioquímica. 2.ed. São Paulo: Sarvier, 2000. 839p.

LIMA, L.R.P. Efeitos farmacológico, toxicológico e mecanismo de ação dos flavonóides e corantes naturais no metabolismo lipídico de coelhos. Viçosa, MG: UFV, 2000. 115p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, 2000.

MOTTA, V.T. Bioquímica Clínica para o Laboratório: princípios e interpretações. 4 ed. Porto Alegre: Editora Médica Missau; São Paulo: Robe Editorial, 2003. 419 p.

MURRAY, R.K.; GRANNER, D.K.; MAYES, P.A.; RODWELL, V.W. Harper: bioquímica. 7.ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 1994. 763p.

NAGEM, T.J.; PEREIRA, W.L.; OLIVEIRA, T.T.; PINTO, A.S.; OLIVEIRA, M.G.A.; STRINGHETA, P.C. Efeitos de naringina e dos corantes naturais antocianina e carmin no metabolismo lipídico. *Rev. Bras. Farm.*, v.80, p.25- 28, 1999.

OCKNER, R. K. Doenças do Fígado, da Vesícula Biliar e dos Ductos Biliares. In WYNGAARDEN, J.B. Tratado de Medicina Interna. 19 ed V 1. Rio de Janeiro : Editora Guanabara Koogan, 1993. 1214p.

OLIVEIRA, T.T.; NAGEM, T.J.; MIRANDA, L.C.G.; PAULA, V.F.; TEIXEIRA, M.A. Inhibitory action on aldose reductase by soybean flavonoids. *J. Braz. Chem. Soc.*, v.8, n.3, p.211-213, 1997.

RAVEN, P.H.; EVERT, R.F.; EICHORN, S.E. Biologia vegetal. 5.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1996. 728p.

RATTY, A.K.; DAS, N.P. Effects of flavonoids on nonenzymic lipid peroxidation: Structure activity relationship. *Biochem. Med. Metabol. Biol.*, v.39, p.69-79, 1988.

RIBEIRO, J.N. Efeitos de Própolis, Antocianina e Naringenina em Coelhos Normais e Diabéticos. Viçosa, MG: UFV, 2001. 111p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica)- Universidade Federal de Viçosa, 2001.

SWENSON, M.J. Dukes – Fisiologia dos animais domésticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 799p.

STRYER, L. Bioquímica. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 1000p.

TAMURA, H.; YAMAGAMI, A. Antioxidative activity of monoacylated anthocyanins isolated from muscat bailey a grape. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, v.42, n.8, p.1612-1615, 1994.

TIMBERLAKE, C.F.; BRIDLE, P. Anthocyanins. In: WAFORD, J. (Ed.). *Developments in food colours*. London: Applies Science Publishers, 1980. p.115-149.

TZENG, S.H.; KO, W.C.; KO, F.N.; TENG, C.M. Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids. *Thromb. Res.*, v.64, p.91-100, 1991.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Dr. Davilson Bragine Ferreira Jr.
Universidade Federal de Viçosa - Dep. Bioquímica
CEP. 36570-000 - Viçosa - MG

33º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas 6º Congresso Brasileiro de Citologia Clínica

04 a 08 de junho de 2006

Local:

Estação Embratel Convention Center - Curitiba - PR

Promoção e Realização

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS