

Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.,
São Paulo, v. 38, n. 4, p. 196-200, 2001.

Bixina, Norbixina e Quercetina e seus efeitos no metabolismo lipídico de coelhos*

Bixin, Norbixin and Quercetin and lipid metabolism effects in rabbits

Leonardo Ramos Paes LIMA¹; Tânia Toledo de OLIVEIRA¹;
Tanus Jorge NAGEM²; Aloisio da Silva PINTO³; Paulo César STRINGHETA⁴;
Adelson Luiz Araújo TINOCO⁵; José Francisco da SILVA⁶

CORRESPONDÊNCIA PARA:

Tânia Toledo de Oliveira
Departamento de Bioquímica e Biologia
Molecular da Universidade Federal de Viçosa
36571-000 – Viçosa – MG
e-mail: ttoledo@mail.ufv.br

1- Departamento de Bioquímica e Biologia
Molecular da UFV, Viçosa – MG
2- Departamento de Química da UFOP – MG
3- Departamento de Veterinária da UFV – MG
4- Departamento de Tecnologia de Alimentos
da UFV – MG
5- Departamento de Nutrição da UFV – MG
6- Departamento de Zootecnia da UFV – MG

RESUMO

Os flavonóides apresentam diversas atividades biológicas (antioxidantes, antiinflamatórios, anticancerígenos, dentre outras) e estreitas correlações entre o consumo de alimentos ricos em flavonóides e doenças cardíacas. Pesquisas mostram que os flavonóides 7-glicosil-apigenina, 7-bissulfato-apigenina, 7-glicosil-luteolina, 7-bissulfato-luteolina e os corantes bixina e norbixina foram isolados e identificadas suas estruturas de sementes de urucum. O objetivo deste estudo foi testar, isoladamente bixina, norbixina e a quercetina, presentes no urucum e a associação da bixina com a quercetina, para verificar seus efeitos hipolipidêmicos em coelhos. A hiperlipidemia foi induzida misturando à ração colesterol 1% + ácido cólico 0,1%, durante 28 dias. As substâncias testadas foram fornecidas na dose de 0,01 mol/kg de peso corporal, por via oral, em cápsulas. Após 28 dias, as dosagens sorológicas foram efetuadas e os resultados expressos em mg/dL de colesterol, colesterol-HDL e triacilgliceróis. De acordo com os resultados obtidos, concluiu-se que a bixina apresentou o maior valor na redução do colesterol total embora não tenha sido significativo na manutenção dos níveis elevados de colesterol-HDL e a quercetina na redução dos triacilgliceróis. A bixina apresentou melhor eficácia em relação ao colesterol-HDL uma vez que a redução deste parâmetro foi menor (-11,43%) ao se comparar o grupo 3 com o grupo 2, sendo vantajoso, já que esta lipoproteína transporta o colesterol da circulação sanguínea para o fígado. Com relação à concentração de triacilgliceróis, a quercetina apresentou a maior percentagem de redução e a associação bixina + quercetina apresentou uma percentagem de -38,92%, que foi maior que a bixina isoladamente. Assim, estas substâncias apresentaram potencial para serem, futuramente, utilizadas como fármacos, no tratamento e/ou na prevenção de doenças cardíacas, diabetes e outras.

UNITERMOS: Urucum; Flavonóides; Carotenóides; Colesterol.

INTRODUÇÃO

Os flavonóides têm sido testados mostrando diversas atividades biológicas e estreitas correlações entre o consumo de alimentos ricos em flavonóides e doenças cardíacas^{6,9,12,17,20,22}. Há investigações de pesquisadores empregando extratos de plantas contendo flavonóides e utilizando modelos em animais em que foram induzidas doenças vasculares¹⁶. Em 1975, Harborne⁵ relatou o isolamento dos flavonóides 7-glicosil-apigenina, 7-bissulfato-apigenina, 7-glicosil luteolina, 7-bissulfato luteolina, de sementes de urucum⁵. Estudos com apigenina mostraram várias atividades biológicas para este flavonóide. Varma²¹ cita o efeito inibidor da apigenina na concentração de 10⁻⁴ M sobre a aldose redutase (98% de inibição), enzima que converte açúcares em álcoois e cuja atividade pode estar eventualmente relacionada com a formação de cataratas em indivíduos diabéticos. Outros pesquisadores testaram a ação antiinflamatória da dimetil-éter apigenina, mostrando que este composto apresentou na dose de 75 mg/kg de peso uma percentagem de inibição em processos inflamatórios³. Estas atividades, associadas ao efeito hipolipidêmico

destes compostos, são importantes, uma vez que no processo de aterosclerose ocorrem inflamações e depósito de colesterol nas artérias, levando ao infarto do miocárdio.

A apigenina e outros flavonóides têm atividade antiviral e esta ação é importante nas miocardites. Este é um processo de infiltração inflamatória do miocárdio em que ocorre degeneração e necrose dos miócitos. Este processo está associado a viroses, e os vírus influenza e picornavírus são possíveis causadores dessas inflamações. Após a invasão dos miócitos, os vírus replicam e causam a morte dos miócitos e a lise das células, liberando miosina que ativa e atrai os leucócitos. Em seguida, ocorre adesão de leucócitos, diapedese e liberação de fatores inflamatórios. Os flavonóides impedem estes processos como antivirais, inibindo também a atividade da enzima tirosina quinase, uma molécula que é chave na formação do último passo de um tipo de miocardite mediada por vírus^{9,12,17,20,22}.

Os carotenóides possuem mais de 600 variantes estruturais e são encontrados em bactérias, algas, fungos e plantas superiores, em alguns crustáceos e em plumagem de aves. Os carotenóides possuem ligações duplas conjugadas em suas estruturas, atuam como antioxidantes^{1,2}.

* Agradecimentos às Agências Financiadoras – FAPEMIG, CNPq e INDÚSTRIA BACULERÊ.

O corante responsável pela coloração do urucum apresenta-se convencionalmente de duas formas: a bixina lipossolúvel e a norbixina, que é hidrossolúvel^{11,24}.

Os flavonóides e alguns corantes naturais têm apresentado propriedades farmacológicas que são benéficas na prevenção dos processos de aterosclerose e outras desordens do metabolismo lipídico^{4,8,10,13,14,15,17}. Na busca de novos fármacos, o nosso grupo de pesquisa vem estudando compostos químicos capazes de interferir no metabolismo lipídico dos animais. Na busca de novas ações biológicas para os flavonóides e também para os corantes do urucum, o presente trabalho foi desenvolvido com o objetivo de testar os carotenóides bixina e norbixina, e o flavonóide quercetina, também presente no urucum, isoladamente e associado à bixina, para verificar os seus eventuais efeitos hipolipidêmicos em coelhos.

MATERIAL E MÉTODO

Este experimento foi desenvolvido no delineamento inteiramente casualizado, com seis tratamentos e seis repetições para cada grupo e foram utilizados coelhos da raça Nova Zelândia, machos, com peso médio de 2.500 ± 200 g e idade média de oito semanas. Eles receberam a ração comercial Nutricoeelhos na quantidade de 120 g/dia/coelho e água à vontade. Os coelhos foram separados em grupos de 6 animais e colocados em gaiolas individuais, distribuídos ao acaso, que receberam os tratamentos, conforme descrição a seguir: Grupo 1- (Apenas ração); Grupo 2- (Ração + Colesterol + Ácido Cólico); Grupo 3- (Ração + Colesterol + Ácido Cólico + Bixina-30%); Grupo 4- (Ração + Colesterol + Ácido Cólico + Quercetina); Grupo 5- (Ração + Colesterol + Ácido Cólico + Bixina-30% + Quercetina); Grupo 6- (Ração + Colesterol + Ácido Cólico + Norbixina). Os corantes bixina e norbixina e o flavonóide quercetina foram extraídos do urucum. O colesterol e o ácido cólico foram adicionados diariamente à ração.

A hiperlipidemia foi induzida fornecendo-se colesterol 1% + ácido cólico 0,1%, durante 28 dias. As substâncias teste (bixina, norbixina e quercetina) foram fornecidas na dose de 0,01 mol/kg de peso corporal, por via oral, em cápsulas, utilizando o talco como veículo. Após 28 dias com este tratamento, o sangue dos animais foi coletado em um volume de 5 ml. Em seguida este foi centrifugado a $7.100 \times g$, durante 15 minutos, para obtenção do soro. As dosagens sorológicas foram efetuadas e os resultados expressos em mg/dL de colesterol, colesterol-HDL e triacilgli-

ceróis. Em todas as dosagens sorológicas dos constituintes utilizaram-se kits da marca Biolab e o Alizé, analisador multiparamétrico e automático de Bioquímica produzido pela Biomérieux.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos, observa-se que a bixina-30% apresentou uma redução do colesterol total (-44,03%) e a quercetina de (-35,07%). Deve-se considerar o valor biológico, uma vez que uma redução de 44,03% de colesterol é comparável a resultados que se obtêm com medicamentos. Possivelmente, a bixina a 30% apresentou uma redução de -44,03% por estar misturada com flavonóides (luteolina e apigenina). A norbixina, embora tenha causado uma percentagem de variação menor no nível de colesterol, também apresentou um bom efeito hipolipidêmico (-25,35%). A bixina, se comparada com a norbixina, apresentou um melhor efeito na redução do colesterol total. Quando se comparou o grupo 1 com valores de colesterol total de $138,33 \pm 17,87$ mg/dL com o grupo 2, que aumentou as concentrações para $1.590,40 \pm 136,75$, verificou-se que a hiperlipidemia foi induzida e que este valor foi bastante elevado. Para explicar o mecanismo de ação de alguns flavonóides, pesquisadores têm mostrado diversos dos seus efeitos biológicos^{3,4,6,7,8,13,18,19}. Muitos flavonóides possuem atividade antioxidante, antialérgica e anti-hemorrágica⁴. Eles também inibem diversas enzimas como as fosfolipases, a ciclooxigenase, lipoxigenase e aldose redutase^{3,4}.

Estudos realizados por Kellis e Vickery⁷ mostraram o efeito de flavonóides também sobre a enzima estrogênio sintetase citocromo P-450, que catalisa a conversão de androgênios para estrogênios (formados a partir do colesterol). Os flavonóides têm ação inibidora sobre a transformação da androstenodiona para estrona e de testosterona para estradiol. Segundo estes pesquisadores, os flavonóides podem competir com os esteróides, e a interação dos flavonóides com certas monoxigenases alteram sua atividade e conseqüentemente o metabolismo dos hormônios esteroidais. Esta ação é relevante, tendo em vista que os glicocorticóides aumentam a taxa de mobilização de gordura pelo aumento da permeabilidade da membrana celular e diminuem a entrada de lipídeos para o interior das células.

Lemos et al.⁸ mostraram que o flavonóide diocleína tem um efeito vasodilatador em aorta de ratos. Este mecanismo de ação revela-se importante, pois no processo de aterosclerose ocorre uma vasoconstrição das artérias sanguíneas.

Tabela 1

Valores médios de colesterol total (\pm erro-padrão) em soro de coelhos avaliados aos 28 dias. Viçosa, MG, 2000.

Grupos**	Colesterol (mg/dL)	% de variação em relação a:	
		Ração	Ração + CAC
1-Ração (R)	$138,33 \pm 17,87$.	.
2-R + Colesterol + Ácido cólico (CAC)	$1.590,40 \pm 136,75$.	.
3-R + CAC + Bixina	$890,20 \pm 144,83$ b	543,53*	-44,03 *
4-R + CAC + Quercetina	$1.032,67 \pm 59,84$ ab	646,53*	-35,07 *
5-R + CAC + Bixina + Quercetina	$1.433,40 \pm 119,20$ a	936,22*	-9,87
6-R + CAC + Nor-bixina	$1.187,26 \pm 195,54$ ab	758,28*	-25,35 *

Médias seguidas de mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p > 0,05$); * Significativamente diferente dos grupos-controle pelo teste de Dunnett ($p < 0,05$); DMS Dunnett = $306,48$ mg/dL; ** Com 6 animais.

A pesquisa dos efeitos de flavonóides como estrogênicos é um mecanismo de ação importante para explicar os seus efeitos no metabolismo lipídico e na prevenção da aterosclerose. Em coelhos, ratos e aves, verificou-se que administrando-se estrógenos previne-se a aterosclerose¹⁴. Para uma completa compreensão dos efeitos vasoprotetores dos hormônios estrogênicos é importante verificar os seus diversos mecanismos de ação. Eles podem agir diminuindo a síntese da lipoproteína (a), prevenindo a oxidação lipídica, aumentando a concentração da lipoproteína HDL, inibindo a proliferação de células do músculo liso, inibindo a síntese do colágeno e prevenindo, assim, a agregação plaquetária e promovendo ainda a dilatação dos vasos sanguíneos. Os flavonóides como quercetina, genistéina, isoliquiritigenina e apigenina podem, por estas ações, se ligar a receptores de estrogênios do tipo II^{13,19}.

Já para os carotenóides, a literatura registra o seu efeito como antioxidante, sendo de importância na prevenção da aterosclerose. Sabe-se que a lipoproteína LDL, quando oxidada, danifica o endotélio, por conseguinte, a ação antioxidante dos carotenóides, nos quais se inclui a bixina e a norbixina, protegeria o endotélio da ação desta lipoproteína². As lesões ateroscleróticas iniciam-se após algum tipo de injúria ao endotélio normalmente causada pelo LDL oxidado. Os carotenóides são captados neste processo e impedem esta oxidação²⁵.

Todas estas ações, associadas ao efeito hipolipidêmico verificado em nossos resultados, mostram a possibilidade de estes compostos, no futuro, poderem ser utilizados como fármacos. Atualmente, as doenças cardiovasculares são responsáveis por um grande número de óbitos, principalmente nos países desenvolvidos. Independentemente das causas, várias pesquisas mostram uma

relação direta entre os níveis de certos lipídeos na corrente sanguínea e os problemas cardiovasculares.

Os resultados, apresentados na Tab. 2, mostram que a bixina-30% foi a que menos reduziu os níveis de colesterol – HDL (-11,43%), embora sem diferir significativamente dos demais tratamentos. Isto é uma vantagem, visto que o HDL transporta o colesterol da circulação sanguínea para o fígado, onde é metabolizado. Em outros estudos, verificamos o efeito dos flavonóides morina e quercetina isoladamente e associados ao ácido nicotínico na dose de 5 mg/kg fornecidos para ratos, por via intraperitoneal. Foi constatado que o flavonóide morina elevou os níveis de colesterol-HDL em 17,99%²³. Levando-se em conta que o coelho é um herbívoro, notáveis diferenças se observam em seu metabolismo e no de ratos. No entanto, quando se pesquisam novos princípios ativos, tornam-se necessários estudos desses princípios, em várias espécies de animais, verificando os seus efeitos, doses e toxicologia para que possam ser utilizados no futuro como fármacos. O efeito de elevar os níveis da lipoproteína HDL na circulação sanguínea faz-se necessário, uma vez que esta lipoproteína tem um papel protetor no organismo. Se seus níveis são elevados ou diminuem pouco, isso passa a ser uma vantagem na proteção dos processos de aterosclerose.

Observa-se, na Tab. 3, que os níveis de triacilgliceróis dosados no soro sanguíneo dos animais tiveram maior percentagem de redução, quando estes ingeriram a quercetina (-42,52%). No entanto, este resultado não foi estatisticamente significativo quando comparado com o grupo 5, em que houve uma associação de bixina ao flavonóide quercetina, que também teve um excelente efeito hipolipidêmico (-38,92%).

Tabela 2

Valores médios de colesterol-HDL (\pm erro-padrão) em soro de coelhos avaliados aos 28 dias. Viçosa, MG, 2000.

Grupos**	Colesterol HDL (mg/dL)	% de variação em relação a:	
		Ração	Ração + CAC
1-Ração (R)	47,96 \pm 2,96	.	.
2-R + Colesterol + Ácido cólico (CAC)	155,17 \pm 9,93	.	.
3-R + CAC + Bixina	137,43 \pm 8,71 a	186,55 *	-11,43
4-R + CAC + Quercetina	134,51 \pm 3,83 a	180,46 *	-13,31
5-R + CAC + Bixina + Quercetina	133,77 \pm 17,01 a	178,92 *	-13,79
6-R + CAC + Nor-bixina	131,55 \pm 21,84 a	174,29 *	-15,22

Médias seguidas de mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p > 0,05$); * Significativamente diferente dos grupo-controle pelo teste de Dunnett ($p < 0,05$); DMS Dunnett = 37,25 mg/dL; ** Grupos de 6 animais.

Tabela 3

Valores médios de triacilgliceróis (\pm erro-padrão) em soro de coelhos avaliados aos 28 dias. Viçosa, MG, 2000.

Grupos**	Triacilgliceróis (mg/dL)	% de variação em relação a:	
		Ração	Ração + CAC
1-Ração (R)	113,78 \pm 19,52	.	.
2-R + Colesterol + Ácido cólico (CAC)	266,72 \pm 60,96	.	.
3-R + CAC + Bixina	228,79 \pm 29,21 ab	101,08 *	-14,22
4-R + CAC + Quercetina	153,30 \pm 8,73 b	34,73	-42,52 *
5-R + CAC + Bixina + Quercetina	162,90 \pm 16,66 b	43,17	-38,92 *
6-R + CAC + Nor-bixina	292,32 \pm 25,22 a	156,92 *	9,60

Médias seguidas de mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p > 0,05$); * Significativamente diferente dos grupos-controle pelo teste de Dunnett ($p < 0,05$); DMS Dunnett = 77,51 mg/dL; ** Grupos de 6 animais.

Estudos de mecanismos de ação realizados mostraram que os flavonóides são capazes de aumentar a atividade da lipase pancreática. Esta enzima hidrolisa os triacilgliceróis¹⁰. Também em suas pesquisas, Pereira et al.¹⁵, utilizando o flavonóide biochanina A isoladamente e associado ao corante natural monascus, verificaram que tanto o flavonóide quanto o corante apresentaram bons efeitos como hipolipidêmicos, mas neste experimento a associação de biochanina A com monascus reduziu os níveis de triacilgliceróis em 70,89%¹⁵. Levando-se em conta que cada flavonóide e cada corante natural tem um efeito biológico, dependendo de sua estrutura, da variação de doses, da via fornecida (intraperitoneal, intracutânea, intravenosa, oral, cápsula, comprimido, intubação gástrica), estes resultados poderão ser bastante variáveis.

Medicamentos, tais como clofibrato, benzafibrato, gemfibrozil e outros são utilizados para provocar a redução des-

tes lipídeos, mas muitos apresentam diversos efeitos colaterais e a pesquisa de novos fármacos torna-se necessária a todo momento²³.

CONCLUSÕES

Das substâncias estudadas, a bixina apresentou o melhor efeito sobre a redução do colesterol e a manutenção dos níveis de colesterol-HDL mais elevados, e a quercetina apresentou efeito sobre a redução dos triacilgliceróis. Deve-se ressaltar que também a associação bixina mais quercetina apresentou eficácia de efeitos em relação ao colesterol-HDL e triacilgliceróis e a norbixina em se tratando de colesterol e colesterol-HDL. Estes resultados são promissores, mostrando que no futuro estas substâncias poderão ser utilizadas como fármacos no tratamento ou na prevenção de doenças cardíacas.

SUMMARY

Flavonoids have been isolated with several biological activities and there are correlations among the consumption of rich foods in flavonoids and heart diseases. The 7-glucosyl-apigenin, 7-bisulfate-apigenin, 7-glucosyl-luteolin, 7-bisulfate-luteolin flavonoids and bixin and norbixin were isolated from urucu seeds. The aim of this study was to test the bixin and norbixin dyes and quercetin flavonoid from urucu and bixin with quercetin association to obtain its hypolipidemic effects in rabbits. Induction of hyperlipidaemia was performed with 1% cholesterol + 0,1% colic acid during 28 days. The substances were applied through the oral route, in capsule, in the doses of 0,01 mol/kg body weight. Total cholesterol, HDL-cholesterol and triacylglycerols have quantified from serum, after 28 days, and showed in mg/dL. The best results for total cholesterol reduction and the HDL-cholesterol elevated levels maintenance was obtained with bixin. On the other hand, the best results for triacylglycerols reduction have been obtained with quercetin. The bixin and quercetin association showed efficacy to HDL-cholesterol and triacylglycerols and norbixin to total cholesterol and HDL-cholesterol. These results stimulate further research on the use of these substances as pharmins in the heart diseases treatment and/or prevention.

UNITERMS: Flavonoids; Colours; Urucu; Cholesterol.

REFERÊNCIAS

- 1- FILHO, A. B. C.; SOUZA, R. J.; BRAZ, L. T.; TAVARES, M. Cúrcuma: planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais. **Ciência Rural**, v. 30, n. 1, p. 171-175, 2000.
- 2- FONTANA, J. D.; MENDES, S. V.; PERSIKE, D. S.; PERACETTA, L. F.; PASSOS, M. Carotenóides. **Biocologia Ciência e Desenvolvimento**, n. 13, p. 40-45, 2000.
- 3- FOURIE, T. G.; SNYCKERS, F. O. A flavone with anti-inflammatory activity from the roots of *Rhuscus undulata*. **Journal of Natural Products**, v. 47, n. 6, p. 1057-1059, 1984.
- 4- GOKER, H.; TUNCBILEK, M.; LEONCINI, G.; BUZZI, E.; MAZZEI, M.; ROLLAND, Y.; ERTAN, R. Synthesis and inhibitory activities on platelet aggregation of some flavonoid analogues. **Drug Researches**, v. 45, n. 7, p. 372-376, 1995.
- 5- HARBONE, J. B. Flavonoids bisulphates and their co-occurrences with elagic acid in the *Bixaceae*, *Frankeniaceae* and related families. **Phytochemistry**, v. 14, n. 3, p. 1331-1337, 1975.
- 6- HERTO, M. G.; FESKINS, E. J.; HOLMANN, P. C.; KATAN, M. B.; KREMHOUT, D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease. **Lancet**, v. 342, n. 5, p. 1007-1011, 1993.
- 7- KELLIS, J. T.; VICKERY, L. E. Inhibition of human estrogen synthetase (aromatase) by flavones. **Science**, v. 225, p. 1032-1034, 1984.
- 8- LEMOS, V. S.; FREITAS, M. R.; MULLER, B.; LINO, Y. D.; QUEIROGA, C. E. G.; CORTES, S. F. Dioclein, a new nitric oxide and endothelium-dependent vasodilator flavonoid. **Europe Journal Pharmaceutical**, v. 386, n. 8, p. 41-46, 1999.
- 9- LESLIE, K.; BLAY, R.; HAISCH, C.; LODGE, A.; WELLER, A.; HUBER, S. Clinical and experimental aspects of viral myocarditis. **Clinical Microbiology Review**, v. 2, n. 7, p. 191-203, 1989.
- 10- LIMA, L. R. P.; OLIVEIRA, T. T.; OLIVEIRA, M. G. A.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. S.; GOMES, S.; FILHO, J. T. S. Determinação da atividade de lipase na presença de morina, naringenina, naringina e rutina. **Ciência Agrotécnica Lavras**, v. 23, n. 3, p. 626-631, 1999.
- 11- MASCARENHAS, J. M. O. **Corantes em alimentos**: perspectivas, usos e restrições. 198. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.
- 12- MELNICK, J. L.; ADAM, E.; DEBAKEY, M. E. Cytomegavirus and atherosclerosis. **Europe Heart Journal**, v. 14, n. 6, p. 30-38, 1993.
- 13- MIKSICEK, R. J. Commonly occurring plant flavonoids, have estrogenic activity. **Molecular Pharmacology**, v. 44, n. 6, p. 37-43, 1993.
- 14- NATAN, I.; CHAHURI, G. Estrogens and atherosclerosis. **Annual Review Pharmacology Toxicology**, v. 37, n. 4, p. 477-552, 1997.
- 15- PEREIRA, W. L.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. S.; STRINGHETA, P. C.; OLIVEIRA, M. G. A. Redução nos níveis de lipídeos utilizando o flavonóide biochanina A e os corantes monascus e clorofila. **Revista Brasileira de Corantes Naturais**, v. 3, n. 3, p. 59-65, 1999.
- 16- RAJENDRAN, S. L.; DEEPALASHMI, P. D.; PARASAKTHY, K.; DEVARAJ, J. H.; DEVARAJ, S. N. Effect of tincture of carataegus on the LDL-receptor activity of hepatic plasma membrane of rats fed an atherogenic diet. **Atherosclerosis**, v. 123, n. 6, p. 235-241, 1997.
- 17- SAMMAN, S.; LYONS, W. P. M.; COOK, N. C. Flavonoids and coronary heart disease: Dietary perspectives. In: EVANS, C. A. R.; PACKER, L. **Flavonoids in Health and Disease**. New York: Marcel Dekker, 1998, p. 469-482.

- 18- SANTOS, K. F. R.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. S.; OLIVEIRA, M. G. A.; SOARES, J. F. Efeitos das associações de morina-ácido nicotínico e quercetina-ácido nicotínico no controle de lipídeos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 31, n. 5, p. 5-7, 1999.
- 19- SCAMBIA, G.; RANELLETI, G.; PANICI, P. B.; PIANTELLI, M.; RUMI, C. Type – II estrogen binding sites in a lymphoblastoid cell bioflavonoids. **Journal Cancer**, v. 46, n. 7, p. 1112-1116, 1990.
- 20- SLLUITER, W.; PIERTERSMA, A.; LAMMERS, J. M. J.; KOSTER, J. F. Leucocyte adhesion molecules on the vascular endothelium: their role in the pathogenesis of cardiovascular disease and the mechanisms underlying their expression. **Journal Cardiology Pharmacology**, v. 22, n. 5, p. 537-544, 1993.
- 21- VARMA, S. D. Inhibition of aldose reductase by flavonoids: Possible attenuation of diabetic complications. In: CODY, V.; MIDDLETON, Jr., E.; HARBORNE, J. B. **Plant flavonoids in biology and medicine**. New York: Alan R. Liss, 1986, v. 213, p. 343-358.
- 22- VECKNESTEDT, A.; PUSZTAI, R. Mechanism of antiviral action of quercetin against cardiovirus infection in mice. **Antiviral Researches**, v. 1, n. 8, p. 249-261, 1981.
- 23- WITZTUM, J. L. Fármacos usados no tratamento das hiperlipoproteinemias. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996, p. 643-660.
- 24- YABIKU, H. Y.; TKAHASHI, Y. M.; CARUSO, F. S. M. Subsídios para o estabelecimento de metodologia para o controle de corantes naturais nos alimentos. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 46, p. 11-18, 1986.
- 25- EL GORAB, M. I.; UNDERWOOD, B. A.; LOERCH, J. D. The roles of bile salts in the uptake of b-carotene and retinol by rat everted gut sacs. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 401, n. 6, p. 265-277, 1975.

Recebido para publicação: 23/08/2000
Aprovado para publicação: 31/01/2002