

Efeito de diferentes doses de flavonóides em ratos hiperlipidêmicos¹

Effect of different doses of flavonoids on hyperlipidemic rats

Tania Toledo de OLIVEIRA²

Silvia Maria GOMES^{1, 2}

Tanus Jorge NAGEM³

Neuza Maria Brunoro COSTA⁴

Paulo Roberto SECOM⁵

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de diferentes doses de baicaleína, morina, naringenina, naringina, quercetina e rutina no aumento dos níveis de colesterol-HDL e triglicéris em ratos hiperlipidêmicos. Tais flavonóides foram administrados em 3 doses (5, 10, 15 mg/animal) a ratos machos da raça *Wistar*, com 30 dias de vida, alimentados com dieta não purificada de fórmula da marca Labina®. A hiperlipidemia foi induzida pela administração de Triton, na dose de 300 mg/kg de peso vivo. Após 24 horas, os flavonóides foram administrados, sendo cada dose aplicada em grupos de 8 animais. Após 48 horas da aplicação do Triton, os animais foram anestesiados e, por punção cardíaca, amostras de sangue foram coletadas para realização das análises de colesterol, colesterol-HDL e triacilglicéris no soro. Os melhores resultados para a redução do colesterol foram obtidos com os flavonóides quercetina e rutina, na dose de 5 mg, e naringenina, na dose de 10 mg. A baicaleína, nas doses de 5 e 10 mg, foi a que apresentou as menores reduções para colesterol-HDL. Já para as concentrações de triacilglicéris, a baicaleína foi a que mais reduziu este parâmetro, independentemente da dose utilizada.

Termos de indexação: flavonóides, hiperlipidemia, quercetina, naringenina, rutina, baicaleína, ratos de *wistar*, colesterol, lipoproteínas do colesterol HDL, morina, naringina.

¹ Elaborado a partir da dissertação de mestrado em Agroquímica de S.M. GOMES, "Efeitos de flavonóides no metabolismo lipídico". Universidade Federal de Viçosa, 1998. 95p.

² Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Viçosa. Av. P.H. Rolfs, s/n, 36571-000, Viçosa, MG, Brasil.

³ Departamento de Química, Universidade Federal de Ouro Preto, Campus Morro do Cruzeiro, 35400-000, Ouro Preto, MG, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: T.J.NAGEM. E-mail: tjnagem.bh@zaz.com.br

⁴ Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Viçosa.

⁵ Departamento de Matemática, Universidade Federal de Viçosa.

⁶ Agência financiadora FAPEMIG, processo CAG821/96.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effect of different doses of baicalein, morin, naringenin, naringin, quercetin and rutin on the increase of HDL cholesterol and triglycerols levels in hyperlipidemic rats. These flavonoids were administered in three doses (5, 10, 15 mg/animal) to male rats of the Wistar strain, with 30 days of life, fed non-purified diet of formula Labina®. The hyperlipidemia was induced by the administration of Triton, in the dose of 300 mg/kg of rat body weight. After 24 hours, the flavonoids were administered, each dose applied in groups of 8 animals. After 48 hours of Triton application, the animals were anesthetized and samples of blood were collected, by heart puncture, in order to determine cholesterol, cholesterol-HDL and triacylglycerols in the serum. The best results in the reduction of the cholesterol were obtained with quercetin and rutin, in the dose of 5 mg, and naringenin, in the dose of 10 mg. Baicalein in the doses of 5 and 10 mg, showed the best responses for cholesterol-HDL. For triacylglycerols, baicalein also presented the best effects, independently of the dose applied.

Index terms: flavonoids, hyperlipidemia, quercetin, naringenin, rutin, baicalein, rats, wistar, cholesterol, lipoproteins, HDL cholesterol, morin, naringin.

INTRODUÇÃO

Desordens cardiovasculares têm provocado uma busca incessante de novos medicamentos para prevenção ou diminuição dos danos causados por problemas genéticos ou por lipídeos em dietas com consumo excessivo de gordura.

Entre as desordens metabólicas lipídicas, a aterosclerose é uma das que provocam lesões e podem levar à cirurgias de ponte safena. Neste processo, ocorre injúria do endotélio provocada pela oxidação do LDL. Além disto um processo inflamatório é evidenciado, bem como acúmulo de células em espumas, tecido conjuntivo, colágeno e coagulação sanguínea. As lipoproteínas oxidadas podem, por sua vez, causar lesões nas células endoteliais, resultando em aderência de monócitos e linfócitos T e em produção de fatores quimiotáticos dentro da parede arterial, os quais conduzem os leucócitos para a camada íntima subendotelial (Berliner et al., 1995; Martinez & Lourenço, 1996).

As células da parede arterial, a partir de múltiplas vias, secretam produtos oxidativos, que podem iniciar a oxidação das LDL retidas no espaço subendotelial, em dois estágios. O primeiro ocorre antes de os monócitos serem recrutados e resulta

na oxidação dos lipídeos em LDL, com pouca alteração em apo (apolipoproteínas) B. O segundo estágio começa quando monócitos são recrutados para a lesão e transformam-se em macrófagos. Nesta etapa, a porção protéica é também modificada levando à perda do reconhecimento pelo LDL e passando a ser reconhecida pelos receptores de varredura e/ou LDL oxidadas. LDL modificadas (desializada e glicosilada ou oxidada) são aterogênicas, ao contrário das LDL nativas; a interação de anticorpos anti-LDL com LDL modificadas também aumenta o potencial aterogênico. Após formar um imunocomplexo, as LDL nativas, originalmente não aterogênicas, adquirem esta característica. Ao entrar no espaço subendotelial da camada íntima arterial e interagir com suas células, os imunocomplexos contendo lipoproteínas podem induzir todo o espectro de perturbações celulares ateroscleróticas.

Já as lipoproteínas de alta densidade (HDL) têm um papel protetor contra o desenvolvimento da aterosclerose, impedindo a oxidação das LDL. Assim, a relação inversa entre risco para eventos ateroscleróticos e níveis maiores de HDL pode ser decorrente da presença de enzimas associadas

às HDL que protegem contra a oxidação das LDL, além da atuação no transporte reverso de colesterol (Martinez & Lourenço, 1996). Os flavonóides como a quercetina, por exemplo, inibem a oxidação e citotoxicidade da LDL *in vitro* (Lackeman *et al.*, 1986).

Pesquisa realizada com animais experimentais durante 4, 7, 10 semanas, com hiperlipidemia induzida por colesterol a 2,5% e toucinho a 16,0%, misturadas à dieta contendo também os flavonóides quercetina, morina ou o ácido tânico mostraram reduções nos lipídeos plasmáticos. Na sétima semana do experimento observou-se que a morina reduziu as concentrações dos triacilgliceróis plasmáticos em 65,0%, reduzindo também a gordura do fígado, mas aumentando as concentrações de HDL em 47,0% na quarta semana. Morina também foi ativa na décima semana do experimento, reduzindo o colesterol total em 30,9% e o LDL em 29,3%. Já a quercetina provocou a elevação plasmática de HDL em 28,6% na sétima semana do experimento (Yugarani *et al.*, 1992).

Glicosídeos da quercetina e rutina mostraram efeito inibitório sobre a peroxidação lipídica (Takahama, 1984), enquanto que a quercetina, testada em ratos, reduziu os teores de lipídeos (Kato & Tosa, 1983). Os isoflavonóides também mostraram redução na peroxidação lipídica de ácidos graxos e inibição na formação de malonaldeídos (Nishyama *et al.*, 1993). A catequina demonstrou efeito inibitório na oxidação de LDL (Mangiapane *et al.*, 1993). A quercetina, dihidroquercetina, 3-metil quercetina, rutina, toxirutina e fisetina foram potentes inibidores da agregação plaquetária em animais. A hesperidina e metilchalcona aumentaram a permeabilidade microvascular em hamster (Bouskela *et al.*, 1993).

O presente trabalho foi realizado com o objetivo de avaliar o efeito de diferentes doses de baicaleína, morina, naringenina, naringina, quercetina e rutina no aumento dos níveis de colesterol-HDL em ratos hiperlipidêmicos.

MATERIAL E MÉTODOS

No ensaio biológico, foram utilizados ratos machos da linhagem *Wistar*, com 30 dias de vida, pesando 115 ± 10 g, provenientes do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Viçosa. Eles receberam a dieta não purificada marca Labina® e água à vontade durante o experimento. Os animais foram submetidos a um período de adaptação de 5 dias, em gaiolas individuais e em ambiente arejado, com períodos de claro e escuro de 12 horas, antes de iniciarem os tratamentos. Foram constituídos 20 grupos, contendo 8 animais cada um, distribuídos ao acaso, que receberam os seguintes tratamentos: Grupo 1: Ração; Grupo 2: (Ração + Triton); Grupo 3: (Ração + Triton + Baicaleína- 5 mg); Grupo 4: (Ração + Triton + Baicaleína- 10 mg); Grupo 5: (Ração + Triton + Baicaleína-15 mg); Grupo 6: (Ração + Triton + Morina-5 mg); Grupo 7: (Ração + Triton + Morina -10 mg); Grupo 8: (Ração + Triton + Morina-15 mg); Grupo 9: (Ração + Triton + Naringenina- 5 mg); Grupo 10: (Ração + Triton + Naringenina-10 mg); Grupo 11: (Ração + Triton + Naringenina-15 mg); Grupo 12: (Ração + Triton + Naringina-5 mg); Grupo 13: (Ração + Triton + Naringina-10 mg); Grupo 14: (Ração + Triton +Naringina-15 mg); Grupo 15: (Ração + Triton + Quercetina-5 mg); Grupo 16: (Ração + Triton + Quercetina-10 mg); Grupo 17: (Ração + Triton + Quercetina-15 mg); Grupo 18: (Ração + Triton + Rutina - 5 mg); Grupo 19: (Ração + Triton + Rutina-10 mg); Grupo 20: (Ração + Triton + Rutina-15 mg).

O delineamento experimental foi inteiramente ao acaso, com 20 tratamentos, em 8 repetições.

Para induzir a hiperlipidemia, foi administrado por via intraperitoneal, na dose de 300 mg/kg de peso corporal, dissolvido em NaCl a 0,9%, Triton WR-1339, também conhecido como Tyloxapol (*Sigma Aldrich*), um detergente não aniônico de estrutura polimérica, seguindo o modelo experimental desenvolvido por Mathur *et al.* (1964). Os flavonóides utilizados, da marca Sigma, foram baicaleína, morina, naringenina,

naringina, quercetina e rutina. Após 24 horas da aplicação do Triton, os flavonóides foram administrados por via oral, misturados à ração, nas doses de 5, 10 e 15 mg por animal, segundo o protocolo experimental. Decorridas 24 horas destas administrações, os animais foram anestesiados com éter etílico, por via inalatória, e, por punção cardíaca, foram colhidas as amostras de sangue. A seguir, estas amostras foram centrifugadas a 7100G, durante 15 minutos, para obtenção do soro. As dosagens sorológicas para frações de colesterol, e triacilgliceróis foram realizadas seguindo o método de Henry (1982), e para colesterol-HDL foi usado o método de Lima *et al.* (1985). Para as quantificações, utilizou-se espectrofotômetro da marca Hitachi.

valores de 152,7% nos teores de colesterol total, 49,7% nos teores de colesterol-HDL e 108,0% nos teores de triacilgliceróis (Tabela 1).

A rutina e a quercetina, na dose de 5 mg, foram as substâncias mais eficazes na redução do colesterol total (55% e 56,4%) em relação ao Controle 2, seguidas da morina, naringenina e naringina, enquanto a baicaleína apresentou a menor redução (23,79%). Já na dose de 10 mg, a rutina, a quercetina, a naringenina e a naringina foram as mais eficazes (48,89%, 47,97%, 54,03% e 49,34% de redução), seguidas da morina e baicaleína (41,89% e 45,42% com menores valores). Na concentração de 15 mg, a naringina foi mais eficaz (47,78%).

Em relação ao colesterol-HDL, apesar de o aumento provocado pela ação do Triton ter sido de 49,7%, a relação colesterol-HDL/colesterol total reduziu em 40,5%, deduzidos pela análise dos dados (Tabela 2). Sabe-se que quanto menor

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados indicaram a eficácia do Triton na indução hiperlipidêmica nos animais, com

Tabela 1. Média de lipídeos em soro de ratos machos Wistar que receberam compostos flavonóidicos nas doses de 5, 10 e 15 mg misturados à ração.

Grupos	Tratamento	Dose de Flavonóide (mg)	Colesterol Total (mg/dL)*	Colesterol-HDL (mg/dL)*	Triacilgliceróis (mg/dL)*
1 (controle I)	Ração	-	48,18 ^D	33,48 ^D	35,48 ^E
I)					
2 (controle II)	Ração + Triton	-	121,77 ^A	50,12 ^B	73,80 ^C
II)					
3	Ração + Triton + Baicaleína	5	92,90 ^B	112,31 ^A	11,15 ^F
4	Ração + Triton + Baicaleína	10	66,46 ^C	11,37 ^A	11,18 ^F
5	Ração + Triton + Baicaleína	15	68,10 ^C	54,63 ^B	14,57 ^F
6	Ração + Triton + Morina	5	68,15 ^C	30,77 ^D	51,07 ^D
7	Ração + Triton + Morina	10	70,75 ^C	55,53 ^B	69,00 ^C
8	Ração + Triton + Morina	15	67,87 ^C	54,63 ^B	85,70 ^B
9	Ração + Triton + Naringenina	5	75,13 ^C	32,80 ^D	79,55 ^C
10	Ração + Triton + Naringenina	10	55,97 ^D	47,28 ^C	91,55 ^B
11	Ração + Triton + Naringenina	15	83,73 ^C	44,55 ^C	72,47 ^C
12	Ração + Triton + Naringina	5	77,57 ^C	32,80 ^D	72,22 ^C
13	Ração + Triton + Naringina	10	61,78 ^D	41,68 ^C	70,95 ^C
14	Ração + Triton + Naringina	15	63,58 ^D	35,71 ^D	47,37 ^D
15	Ração + Triton + Quercetina	5	53,07 ^D	20,73 ^E	75,95 ^C
16	Ração + Triton + Quercetina	10	63,35 ^D	20,83 ^E	131,00 ^A
17	Ração + Triton + Quercetina	15	69,27 ^C	46,12 ^C	77,13 ^C
18	Ração + Triton + Rutina	5	54,80 ^D	37,58 ^D	55,00 ^D
19	Ração + Triton + Rutina	10	62,23 ^D	38,73 ^D	88,18 ^B
20	Ração + Triton + Rutina	15	77,27 ^C	32,63 ^D	72,95 ^C

(*) As médias na mesma coluna seguidas de uma mesma letra não diferem ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Scott-Knott.

é esta relação, maior é o risco de ocorrer doenças cardiovasculares, pois a fração colesterol-HDL está correlacionada com a inibição da deposição das LDL nas paredes arteriais e com o transporte reverso de colesterol (Duarte, 1996).

A quercetina (5 e 10 mg) foi a substância que mais reduziu o colesterol-HDL, seguida pela rutina (5, 10 e 15 mg), morina (5 mg), naringenina (5 mg), naringina (5 mg), quercetina (15 mg), naringenina (10 e 15 mg) e naringina (10 mg). As respostas obtidas com a morina (10 e 15 mg) e a baicaleína (15 mg) não foram estatisticamente diferentes das obtidas com o Controle 2 (Tabela 1). Os melhores resultados em relação aos níveis de colesterol-HDL foram obtidos com a baicaleína (5 e 10 mg) o qual apresentou os maiores níveis de colesterol-HDL e a maior relação colesterol-HDL/colesterol total e isto é interessante, pois sabe-se que o colesterol-HDL transporta o colesterol da circulação periférica para o fígado onde é metabolizado (Voet & Voet, 1995).

Já para os triacilgliceróis, a baicaleína provocou a maior redução, seguida pela rutina (5 mg), morina (5 mg) e naringina (15 mg), cujos

valores não diferenciaram estatisticamente entre si (Tabela 1).

Os resultados são concordantes com os obtidos por Yugarani *et al.* (1992), cujos estudos obtiveram redução significativa de colesterol total e triacilgliceróis, além das LDL, bem como aumento dos níveis de HDL no plasma de ratos hiperlipidêmicos induzidos por dieta, quando tratados com flavonóides.

Diversos mecanismos de ação têm sido atribuídos aos flavonóides para explicar seus efeitos no metabolismo lipídico. Um destes envolve suas ações no aumento da excreção de sais biliares nas fezes, e um outro abrange a capacidade de elevar a atividade do sistema microsomal hepático, conseqüentemente aumentando o metabolismo lipídico (MacDonald *et al.*, 1983).

Kirk *et al.* (1998) sugerem que o aumento da atividade dos receptores de LDL, provocado pelos flavonóides, seja um dos responsáveis pela redução dos níveis de colesterol.

Outro mecanismo de ação envolve a inibição da 5'-deiodinase catalisadora da

Tabela 2. Relação colesterol-HDL/colesterol total no soro de ratos machos Wistar que receberam compostos flavonoídicos a 5, 10 e 15 mg misturados à ração.

Substâncias (Tratamentos)	Dose (mg)	Relação colesterol HDL-I/Colesterol Total
Controle 1 (Ração)	-	0,96
Controle 2 (Ração + Triton)	-	0,41
Ração + Triton + Rutina	5	0,68
Ração + Triton + Rutina	10	0,62
Ração + Triton + Rutina	15	0,42
Ração + Triton + Morina	5	0,45
Ração + Triton + Morina	10	0,78
Ração + Triton + Morina	15	0,80
Ração + Triton + Quercetina	5	0,39
Ração + Triton + Quercetina	10	0,33
Ração + Triton + Quercetina	15	0,66
Ração + Triton + Baicaleína	5	1,21
Ração + Triton + Baicaleína	10	1,67
Ração + Triton + Baicaleína	15	0,80
Ração + Triton + Naringenina	5	0,44
Ração + Triton + Naringenina	10	0,84
Ração + Triton + Naringenina	15	0,53
Ração + Triton + Naringina	5	0,42
Ração + Triton + Naringina	10	0,67
Ração + Triton + Naringina	15	0,56

bioativação de hormônio da tireóide T_4 em T_3 . Esta atividade é extremamente importante, pois a síntese aumentada do hormônio da tireóide poderia acarretar efeitos anabolizantes, distúrbios cardiovasculares e aumento no volume da mitocôndria, provocando maior oxidação nos sistemas enzimáticos e resultando em menor produção de trifosfato de adenosina (ATP) devido à ocorrência do desacoplamento das fosforilações. O monofosfato de adenosina (AMP) cíclico pode formar o 5'AMP em maiores quantidades, enquanto o hormônio da tireóide age impedindo esta formação. Por outro lado, o AMP cíclico atua como modulador positivo sobre a proteína quinase, e esta enzima ativa a lipase, que por sua vez, hidrolisa os triacilgliceróis (Korhle *et al.*, 1986).

Uma outra ação dos flavonóides está relacionada também à formação de ácidos graxos pela ação de fosfolipase A_2 , responsável pela hidrólise de fosfolipídeos presentes nas membranas celulares, com a liberação do ácido araquidônico. Lee *et al.* (1982) mostraram a inibição desta enzima pela queratina. Hope *et al.* (1983), demonstraram também que alguns flavonóides podem inibir a ciclooxigenase e lipoxigenase, impedindo a formação das prostaglandinas e leucotrienos e diminuindo com isto a formação de processos inflamatórios.

CONCLUSÃO

Verifica-se, diante do exposto nesta pesquisa, que a baicaleína foi o flavonóide mais eficiente no controle do colesterol e na manutenção de níveis elevados de colesterol-HDL nas doses de 5 e 10 mg, bem como na redução dos níveis de triacilgliceróis nas 3 dosagens utilizadas (5, 10 e 15 mg).

Com relação a todas as substâncias avaliadas neste estudo, levando-se em conta as doses utilizadas, encontrou-se a maior eficácia da medida de 5 mg/animal, podendo-se estabelecer

esta dosagem como referência para posteriores trabalhos experimentais.

Em conclusão os resultados são promissores quanto à futura utilização destas substâncias no controle do metabolismo lipídico para a prevenção dos distúrbios cardiovasculares, mas é fundamental a investigação de seus aspectos toxicológicos para afastar a possibilidade de efeitos colaterais indesejáveis nos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERLINER, J.A., NAVAB, M., FOGELMAN, A.M., FRANK, J.S., DEMER, L.L., EDWARDS, P.A., WATSON, A.D., LUSIS, A.J. Atherosclerosis: basic mechanism: oxid inflammation and genetic. *Circulation*, Dallas, v.91, n.32, p.2488-2496, 1995.
- BOUSKELA, E., CYRINO, F.Z.G.A., MARCELON, G. Inhibitory effect of the Ruscus extract of the flavonoid hesperidine methylchalcone on increased microvascular permeability induced various agents in the Hamster-Cheek Pouch. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, New York, v.22, n.2, p.225-230, 1993.
- DUARTE, H.S. *Elaboração e avaliação de um formulado em pó, rico em fibra, no controle da hipercolesterolemia*. Viçosa, 1996. 121p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal de Viçosa, 1996.
- HENRY, S.B. *Diagnósticos clínicos e conduta terapêutica por exames laboratoriais*. 16.ed. [s.l. : s.n.], 1982. p.226-228.
- HOPE, W.C., WELTON, A.F., FIEDLER-NAGY, C., BATULA, B.C., COFFEY, J.W. *In vitro*: inhibition of the biosynthesis of slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) and lipoxigenase by quercetin. *Biochemical Pharmacology*, Oxford, v.32, n.2, p.367-371, 1983.
- KATO, N., TOSA, N. Effects of dietary quercetin on serum lipids. *Agricultural Biological Chemistry*, v.47 n.9, p.2119-2120, 1983.
- KIRK, A.E., SUTHERLAND, P., WANG, S.A., CHAT, A., LEBOUF, R.C. Dietary isoflavones reduce plasma

- cholesterol and atherosclerosis in C57 Bl/6mice but not LDL receptor-deficient mice. *Journal of Nutrition*, Bethesda, v.128, n.4, p. 954-959, 1998.
- KOHRLE, J., SPANKC, M., CODY, V., IRMSCHER, K., PRUCHER, H., HESCH, R.D. Characteristics of a new synthetic thyrimine antagonist. *Annales D'Endocrinologie*, Paris, v.47, p.58, 1986. (Abstracts).
- LAEKEMAN, G.M., FLAEYS, M., RWANGABO, P.G., HERMAN, A.G., VLIETINCK, A. J. Cardiovascular effects of 3-methylflavocetin. *Planta Medica*, Stuttgart, v.52, n.6, p.433-437, 1986.
- LEE, T.P., MATTELIANO, M.L., MIDDLETON Jr., E. Effect of quercetin on human polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release and phospholipid metabolism. *Life Sciences*, Oxford, v.31, n.6, p.2765-2774, 1982.
- LIMA, A.O., SOARES, B.J., GRECO, J.B., GALIZZI, J., CANÇADO, J.R. Métodos de laboratório aplicados à clínica: técnica e interpretação. 6.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1985. 543p.
- MacDONALD, I.A., MADER, J.A., BUSSARD, R.G. The role of rutin and quercetin in stimulating flavonol glycosidase by cultured cell-free microbial preparation of human feces and saliva. *Mutation Research*, Amsterdam, v.122, n.34, p.95-102, 1983.
- MANGIAPANE, H., THOMPSON, J., SLATER, A., BROWN, S., BELL, G.D., WHITE, D.A. The inhibition of the oxidation of Low-density-Lipoprotein by (+) catechin, a naturally occurring flavonoid. *Biochemical Pharmacology*, v.43, n.3, p.445-450, 1993.
- MARTINEZ, T.L.R., LOURENÇO, D.M. *Avaliação e conduta nos riscos trombo e aterogênico*. São Paulo : Art Plus, 1996. 164p.
- MATHUR, K.S., SINGHAL, S.S., SHARMA, R.D. Effect of Bengal Gram on experimentally induced high levels of cholesterol in tissues and serum in Albino Rats. *Journal of Nutrition*, Bethesda, v.84, n.8, p.201-204, 1964.
- NISHYAMA, T., HAGIWARA, Y., HAGIWARA, H., SHIBAMOTO, T. Inhibition of malonaldehyde formation from lipids by an isoflavonoid isolated from young green barley leaves. *Journal of the American Chemistry Society*, v.8, n.7, p.811-813, 1993.
- TAKAHAMA, K.G. *Oxygen radicals in chemistry and biology*. Berlim : De Gryter, 1984. p.387.
- VOET, D., VOET, J.G. *Biochemistry*. 2.ed. New York : John Wiley Sons, 1995. p.1361.
- YUGARANI, T., TAN, B.K.H., TEH, M., DAS, N.P. Effects of polyphenolic natural products on the lipid profiles of rats fed high fat diets. *Lipids*, Champaign, v.27, n.3, p.265-290, 1992.
- Recebido para publicação em 21 de junho de 2000 e aceito em 1 de julho de 2001.