

Carlos André N. Silva¹, Saulo F. P. Braga² & Ary G. da Silva³

Urucum, *Bixa orellana* L. (Bixaceae) - um agente importante na regulação de dislipidemias?⁴

Urucum, *Bixa orellana* L (Bixaceae) - an important agent on dislipidemies regulation?

Resumo Cerca de 17 milhões de pessoas morrem anualmente no mundo, vítimas de doenças cardiovasculares e coronarianas e, no Brasil, elas são responsáveis por 30% das mortes, principalmente em idades superiores aos 64 anos, quando ela quase atinge o valor de 47,1%. As dislipidemias são uma das causas envolvidas na morbidade dos distúrbios cardiovasculares e, portanto, atraem a atenção dos projetos de desenvolvimento de novos fármacos, aplicados ao tratamento terapêutico destas doenças. O urucum, um corante natural extraído de *Bixa orellana* L. (Bixaceae), amplamente utilizado como aditivo alimentar, tem sido indicado como agente hipolipidêmico. Neste trabalho, nós investigamos as bases científicas desta indicação, assim como levantamos os dados disponíveis sobre outras atividades farmacológicas e toxicológicas do urucum.

Palavras-chave Propriedades farmacológicas, doenças coronarianas, hipolipidêmico, toxicologia.

Abstract During a year, about 17 million peoples dye in the world, victims of cardiovascular and coronarian diseases, and in Brazil they are responsible for over 30% of deaths, mainly at the ages over 64th, when it reaches near 47,1%. Dislipemias are on the causes involved in cardiovascular disorder morbidity, and therefore they attract attention to the development of new drugs applicable to these needs of therapeutic treatment. Annatto, a natural plant dying material from *Bixa orellana* L. (Bixaceae), widely used as a

food colorant, has been indicated as a hipolipidemic agent. In this revision paper, we investigate the scientific basis for that indication, as well as we analyze the available data about some other pharmacological and toxicological effects of the annatto.

Keywords Pharmacologic properties, coronarian disorders, hipolipidemic, toxicology.

Introdução

A cada ano, 17 milhões de pessoas morrem no mundo, vítimas de doenças cardiovasculares, sendo a de maior importância as doenças coronarianas. No Brasil as doenças cardiovasculares são responsáveis por mais de 30% das causas de óbito, chegando a 47,1% na faixa etária acima dos 64 anos (Nicolau, 2001).

Um dos fatores de risco de um infarto do miocárdio são os elevados níveis sanguíneos de triglicérides e de colesterol (Mackay & MENSAH, 2004). As dislipidemias são fatores importantes no aparecimento de doenças cardiovasculares, tornando-se necessárias, portanto, a pesquisa e a descoberta de novos fármacos e medidas para a prevenção das dislipidemias (Lima *et al*, 2001).

Sabe-se que no urucum estão presentes substâncias capazes de promover uma redução das concentrações séricas de colesterol e triglicérides (Lima *et al*, 2001). Além disso, outras atividades farmacológicas são verificadas no urucum tais como anti-oxidante (Lima *et al*, 2001), anti-virais (Cáceres *et al*, 1995), anti-microbiana (Lima *et al*, 2001; Fleischer *et al.*, 2003), hipotensor (Rodrigues, 1988) e hiperglicemiante (Morrison *et al*, 1987; Thompson, 1990).

Neste contexto, este trabalho tem como objetivo buscar informações na literatura científica sobre a atuação do urucum e seus componentes nas dislipidemias e em outros processos metabólicos, evidenciando também informações toxicológicas sobre este corante natural.

1 Curso de farmácia do Centro Universitário Vila Velha. Rua Comissário José Dantas de Melo, nº21 Boa Vista - Vila Velha, CEP 29102-770.

2 Curso de farmácia do Centro Universitário Vila Velha. Rua Comissário José Dantas de Melo, nº21 Boa Vista - Vila Velha, CEP 29102-770. saulobraga@terra.com.br.

3 Professor Doutor I do curso de Farmácia do Centro Universitário Vila Velha (UVV). Rua Comissário José Dantas de Melo, nº21 Boa Vista - Vila Velha, CEP 29102-770. arygomes@uvv.br

4 Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia do Centro Universitário Vila Velha.

Dislipidemias

Apesar de mais de 300 fatores de riscos estarem associados a doenças coronarianas, 7 deles são de maior importância: obesidade, *diabetes mellitus*, tabagismo, sedentarismo, dieta inadequada, pressão sanguínea elevada e níveis elevados de lipídios no sangue, entre eles, colesterol total, LDL-colesterol e triglicerídios e baixos índices de HDL-colesterol. Estes fatores podem ser facilmente controlados através de uma educação adequada, controle e uso de medicamentos (Mackay & Mensah, 2004).

O colesterol é essencial no organismo humano para a síntese de membranas celulares e de hormônios entre outras funções e pode ser obtida através de síntese endógena ou através da dieta (Mackay & Mensah, 2004). Por ser uma substância insolúvel no sangue, o colesterol é transportado por dois tipos de proteínas transportadoras: as lipoproteínas de alta densidade (HDL) e as lipoproteínas de baixa densidade (LDL).

Estudos em países desenvolvidos demonstraram que a população de baixa renda tem maior incidência de doenças coronarianas, maior prevalência dos fatores de risco e que o uso de medicação para reduzir os níveis de colesterol é menor do que a população de alta renda (Mackay & Mensah, 2004).

Uma das indicações gerais para o tratamento de doenças cardiovasculares é a redução dos fatores de risco, entre os quais será enfatizada neste trabalho, a redução do colesterol total (Nicolau, 2001).

Os pigmentos do urucum

O corante do urucum é obtido através do o extrato da camada resinosa externa das sementes de *Bixa orellana* L. (Bixaceae), uma planta tropical conhecida popularmente como urucum ou simplesmente urucu. Tem origem na América do Sul e se difundiu para a América Central, África e Índia (Levy & Rivadeneira, 2000). Destaca-se economicamente por ser o segundo corante natural mais utilizado, do qual o Brasil é o maior produtor e exportador mundial (Levy & Rivadeneira, 2000; Mercadante & Pfander, 2001).

O principal pigmento encontrado nas sementes de urucum, cerca de 80% de pigmentos, é a *cis*-bixina (Figura 1a). A bixina, um composto lipossolúvel, pode ocorrer nas formas *cis* e *trans*. A hidrólise alcalina da bixina resulta no composto hidrossolúvel norbixina (Figura 1c). Quando aquecida, a *cis*-bixina é transformada em *trans*-bixina (Figura 1b), mais estável e mais solúvel. A bixina tem sua solubilidade em água aumentada quando conjugada com ciclodextrina (Lyng et al, 2005). A via biossintética proposta para a bixina

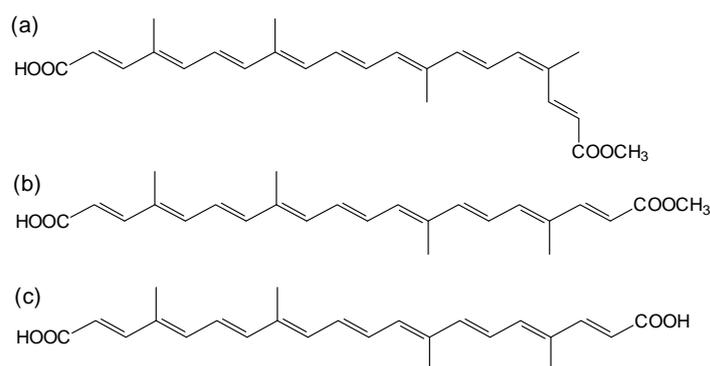


Figura 1 (a) Estrutura da *cis*-bixina (Mercadante & Pfander, 2001); (b) estrutura da *trans*-bixina; (c) estrutura da norbixina (Levy & Rivadeneira, 2000)

e seus derivados inicia-se do licopeno (Jako et al., 2002).

Além desses carotenóides majoritários, estudos realizados identificaram novos carotenóides e elucidaram sua estrutura. Estes carotenóides, encontrados em quantidades pequenas são classificados em ésteres metílicos de apocarotenóides, diapocarotenóides com grupos terminais ésteres metílicos, cetona e aldeído e ácidos de diapocarotenóides esterificados com grupos metila e geranylgeraniol. Além desses compostos, um composto com 14 carbonos foi isolado, além de determinada a presença de fitoeno, fitoflueno, α -caroteno e neurosporeno (Mercadante & Pfander, 2001). No urucum também estão presentes flavonóides, como derivados da apigenina, da luteolina e da quercetina (Lima et al., 2001).

A bixina e a norbixina, por se tratarem compostos altamente insaturados e com sistema de duplas conjugadas, são instáveis ao ar atmosférico e sob a luz (Levy & Rivadeneira, 2000). A bixina mostrou-se um dos mais efetivos agentes seqüestrante do oxigênio singlete (Lima et al., 2003). Utilizando uma solução clorofórmica de extrato de urucum, foi demonstrado que a perda de bixina na solução é maior quando esta é submetida à luz, do que quando submetida ao peróxido de benzoíla, luz e nitrogênio (Najar et al., 1988).

Utilizando uma forma de bixina conjugada com ciclodextrina, para determinação a estabilidade desta quando submetida aos efeitos da luz e ar, os resultados obtidos mostraram uma maior resistência do complexo bixina-ciclodextrina quanto aos danos causados pela luz e ar quando comparado com a bixina livre (Lyng et al., 2005).

Atividade no metabolismo

Em estudos realizados, coelhos com hipercolesterolemia induzida por colesterol 1% + ácido

cólico 0,1%, adicionados à ração, foram submetidos a tratamento com bixina, norbixina e quercetina, isoladamente, e à associação de quercetina com bixina e investigado os níveis lipídicos do sangue dos animais. Os resultados mostraram que tanto a bixina quanto a quercetina e a norbixina reduziram o colesterol total, porém a bixina foi a que apresentou um resultado mais expressivo com uma redução do colesterol total de 44,03%. Além disso, os animais que foram tratados com bixina tiveram uma menor redução dos níveis séricos do HDL-colesterol e a redução de triglicérides foi mais significativa para a utilização de quercetina e para a associação de quercetina e bixina (Lima *et al.*, 2001).

Sabe-se que os flavonóides anteriormente citados atuam de maneira similar aos estrógenos, possivelmente ligando-se a receptores estrogênicos do tipo II. Esse mecanismo pode explicar o efeito no metabolismo lipídico uma vez que leva a diminuição da síntese de lipoproteína (a), prevenção da oxidação lipídica, aumento da concentração da lipoproteína-HDL e indiretamente a inibição da agregação plaquetária e promovendo ainda vasodilatação (Lima *et al.*, 2001).

Os carotenóides, como a bixina e a norbixina, devido a sua ação antioxidante, podem agir prevenindo lesões ateroscleróticas por impedir a oxidação das lipoproteínas-LDL. Quando oxidadas as lipoproteínas-LDL causam danos ao endotélio, podendo dar origem a uma lesão aterosclerótica.

Além de interferir no metabolismo lipídico, a transbixina, presente na fração apolar do extrato de urucum, apresentou efeito hiperglicemiante e demonstrou possuir capacidade diabietogênica, quando administrada a cães anestesiados (Thompson, 1990). Uma substância alcali-solúvel também demonstrou efeito hiperglicemiante semelhante em cães e com tendência de elevação dos níveis de insulina no sangue (Morrison *et al.*, 1987). Em ratos, a norbixina induziu hiperglicemia aumentando em 52,6% os níveis séricos de glicose em relação ao grupo controle e em camundongos foi relatada uma redução da glicemia de 21,5% em relação aos níveis do grupo controle (Fernandes *et al.*, 2002). Isto reflete que existem diferenças farmacológicas desta substância entre diferentes espécies.

Outras atividades relatadas para o urucum

O extrato etanólico de folhas e sementes de urucum mostrou um amplo espectro de atividade antibacteriana que foi mais notada nas folhas de urucum (Fleischer *et al.*, 2003). A tintura obtida através da maceração do urucum demonstrou atividade antigonorréica *in vitro* (Cáceres *et al.*, 1995) e a

apigenina demonstrou efeito antiviral (Lima *et al.*, 2001).

Outra atividade importante encontrada no extrato aquoso de urucum foi o efeito hipotensor em ratos albinos. O extrato aquoso obtido por maceração apresentou uma atividade hipotensiva maior que o extrato obtido por decocção (Rodrigues, 1988).

A administração oral de urucum em pó, contendo 30% de bixina, não foi capaz de induzir mutagenicidade nem antimutagenicidade em células da medula óssea de ratos Swiss machos. Na maior dose testada (0,46 g de bixina/kg do animal) houve maior frequência de reticulócitos na medula óssea dos ratos, em relação as menores doses testadas de urucum com o indutor de ciclofosfamida (Lima *et al.*, 2003).

A citotoxicidade da ciclofosfamida está diretamente relacionada com a concentração plasmática de seus metabólitos ativos e, portanto depende de sua ativação pelas enzimas do grupo CYP2B do sistema P450. Sabe-se que o β -caroteno é capaz de interferir no sistema enzimático P450 levando a uma maior ativação de ciclofosfamida e consequentemente um maior efeito citotóxico (Basu *et al.*, 1987).

Em estudos recentes foi observada uma indução das monoxigenases hepáticas de ratos, especificamente CYP1A e CYP2B pela bixina pura e pelo urucum. O urucum contendo 28% de bixina demonstrou maior capacidade de indução das monoxigenases que a bixina, o que indica que outros compostos presentes no urucum possuem um papel importante na indução do CYP1A e CYP2B (Oliveira *et al.*, 2003).

Toxicologia do urucum

O fato de o urucum ser um corante de origem natural utilizado por muitos séculos na América Latina (Hagiwara *et al.*, 2003), pode levar as pessoas a pensar que se trata de um produto inócuo para o consumo humano. Com o crescente uso dos pigmentos de urucum como corante alimentício e possível utilização na terapêutica faz-se necessários novos estudos toxicológicos complementares aos de duas décadas atrás (Carvalho, 1999; Hagiwara *et al.*, 2003).

Estudos de carcinogênese e anticarcinogênese realizados em fígado de ratos Wistar, introduzindo urucum em sua dieta, mostraram que o urucum não era nem genotóxico, nem carcinogênico na concentração mais elevada testada de 1000 ppm de bixina a 5%. Não foram observados também os efeitos protetores de lesão ao DNA, o que leva a concluir que nessas circunstâncias experimentais, o urucum não mostrou efeito hepatocarcinogênico ou potencial de modificar os danos induzidos por dietilnitrosamina (DEN) ao DNA e pré-neoplásicos no fígado de rato (Agner *et al.*, 2004).

Em estudos de toxicologia subaguda em ratos machos e fêmeas, exames hematológicos, bioquímicos e biópsias não detectaram anormalidades, nem nenhum nível de intoxicação. Porém foi observada apoptose de células do túbulo renal em alguns ratos, sem modificações proliferativas ou de segmento tubular. No mesmo estudo observou-se também que houve um significativo aumento da glicemia e diminuição dos triacilgliceróis e que após a interrupção do tratamento com urucum os níveis de triacilgliceróis em ratos machos elevaram-se acima do grupo controle (Bautista *et al.*, 2004).

Para o extrato de urucum contendo 91,6% de norbixina, foi determinado que até a dose de 69mg/kg/dia, para ratos machos e de 76mg/kg/por dia, para ratas, não foram observados efeitos adversos. Doses maiores provocaram aumento da fosfatase alcalina, albumina, fosfolípidios, relação albumina/globulina e uma hipertrofia hepática com aumento significativo do número de mitocôndrias dos hepatócitos (Hagiwara *et al.*, 2003).

A toxicidade de norbixina pura e o extrato do urucum contendo 50% de norbixina foi investigada após 21 dias de ingestão por ratos e camundongos em diferentes doses e como resultado a bioquímica do plasma dos animais não apresentou nenhum sinal de toxicidade, não foram detectados sinais toxicológicos na análise histopatológica do fígado e de danos ao DNA no fígado ou nos rins dos ratos. Nessa investigação também foi notada uma indução da atividade da alanina-aminotransferase e foi verificado que tanto a norbixina pura como o extrato do urucum induziram uma diminuição dos níveis séricos de proteínas totais e globulinas. A norbixina alterou a glicemia de ambas as espécies. Nos ratos houve indução de hiperglicemia, enquanto nos camundongos houve uma indução de hipoglicemia em relação ao grupo controle, porém os níveis de insulina nestes animais indicaram que as células betas do pâncreas eram funcionais (Fernandes *et al.*, 2002).

Conclusões

Através do levantamento bibliográfico realizado foi possível obter dados sobre o urucum, não somente sobre sua utilização nas dislipidemias, mas também outras propriedades de importância relevante que devem ser consideradas em uma possível utilização do extrato do urucum pelo ser humano para fins terapêuticos.

Apesar desta expectativa gerada em relação às dislipidemias, a literatura não reúne ainda informações consistentes para suportar esta indicação terapêutica, visto que poucos trabalhos foram realizados com este propósito.

Do ponto de vista toxicológico, embora os estudos realizados não tenham classificado o urucum como genotóxico, carcinogênico, mutagênico ou demonstrado uma ausência de toxicidade, as substâncias presentes no urucum apresentaram-se como indutores enzimáticos, podendo interferir no metabolismo de outras drogas dependentes do sistema P450 para sua biotransformação.

Algumas substâncias ativas do urucum possuem características moleculares hidrofóbicas e outras características hidrofílicas, sendo assim, deve-se avaliar qual o método de extração que irá apresentar maior atividade farmacológica, levando em consideração as substâncias com a atividade desejada.

Referências

- Agner AR, Barbisan L, Scolastici C & Salvadori DMF (2004) Absence of carcinogenic and anticarcinogenic effects of annatto in the rat liver medium-term assay. **Food and Chemical Toxicology** 42: 1687-1693.
- Bautista AR, Moreira EL, Batista MS, Miranda MS & Gomes IC (2004) Subacute toxicity assessment of annatto in rat. **Food and Chemical Toxicology** 42: 625-629.
- Cáceres A, Menéndez H, Méndez E, Cohobón E, Samayoa BE, Jauregui E, Peralta E & Carrillo G (1995) Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. **Journal of Ethnopharmacology** 48: 85-88.
- Carvalho PRN (1999) Urucum-avanços tecnológicos e perspectivas. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición** 49: 715-735.
- Fernandes ACS, Almeida CA, Albano F, Laranja GAT, Felzenszwalb I, Lage CLS, de Sá CCNF, Moura AS & Kovary K (2002). Norbixin ingestion did not induce any detectable DNA breakage in liver and kidney but caused a considerable impairment in plasma glucose levels of rats and mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry** 13: 411-420.
- Fleischer TC, Ameade EP, Mensah ML & Sawyer IK (2003) Antimicrobial activity of the leaves and seeds of *Bixa orellana*. **Fitoterapia** 74: 136-138.
- Hagiwara A, Imai N, Ichihara T, Sano M, Tamano S, Aoki H, Yasuhara K, Koda T, Nakamura M & Shirai T (2003) A thirteen-week oral toxicity study of annatto extract (norbixin), a natural food color extracted from the seed coat of annatto (*Bixa orellana* L.), in Sprague-Dawley rats. **Food and Chemical Toxicology** 41: 1157-1164.
- Jako C, Coutu C, Roewer I, Reed DW, Pelcher LE & Covello PS (2002) Probing carotenoid biosynthesis in developing seed coats of *Bixa orellana* (Bixaceae) through expressed sequence tag analysis. **Plant Science** 163: 141-145.
- Levy LW & Rivadeneira DM (2000) Annatto. In: Lauro GJ, Francis FJ (eds) **Natural food colorants: science and technology**. New York: Marcel Dekker, p.115-152.

- Lima LRP, Oliveira TT, Nagem TJ, Pinto AS, Stringheta PC, Tinoco ALA & Silva JF (2001) Bixina, norbixina e quercetina e seus efeitos no metabolismo lipídico de coelhos. **Brazilian Journal of Veterinarian Research and Animal Sciences** 38: 196-200.
- Lima ROA, Azevedo L, Ribeiro LR & Savadori DM (2003) Study on the mutagenicity and antimutagenicity of a natural food colour (annatto) in mouse bone marrow cells. **Food Chemical Toxicology** 41: 189-192.
- Lyng SO, Passos M & Fontana JD (2005) Bixin and α -cyclodextrin inclusion complex and stability tests. **Process Biochemistry**, 40: 865-872.
- Mackay J & Mensah G (2004) The atlas of heart disease and stroke. **World Health Organization**. Disponível em <http://www.who.int>, acesso em: 25 abr. 2005.
- Mercadante AZ & Pfander H (2001) Caracterização de um novo carotenóide minoritário de urucum. **Ciência e Tecnologia de Alimentos** 21: 193-196.
- Morrison EY, Smith-Richardson S, West M, Brooks SHE, Pascoe K & Fletcher C (1987) Toxicity of the hyperglycaemic-inducing extract of the annatto (*Bixa orellana*) in the dog **West Indian Medical Journal** 36: 99-103.
- Najar SV, Bobbio FO & Bobbio PA (1988) Effects of light, air, anti-oxidants and pro-oxidants on annatto extracts (*Bixa orellana*). **Food Chemistry** 29: 283-289.
- Nicolau JC (2001) **Angina e Cuidados Pós-infarto do Miocárdio**. Última Atualização: 8 out. 2001. Disponível em: <<http://ids-saude.uol.com.br/psf>>. Acesso em: 26 abr. 2005.
- Oliveira ACAX, Silva IB, Rocha DAM & Paumgartten FJR (2003) Induction of liver monooxygenases by annatto and bixin in female rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** 36: 113-118.
- Rodrigues LA, Fracasso JF & Yashuda Y (1998) The hypotensive action of the extracts from seeds of *Bixa orellana* L. **Revista de Ciências Farmacêuticas** 10: 41-44.
- Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA & Petrovick PR (org) (2003) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5 ed. Florianópolis: Ed. da UFSC.
- Thompson HJ (1990) Isolation, purification and identification of the hyperglycaemic principle of the annatto (*Bixa orellana*). **Kingston** 15: 287.