



ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DROGAS HIPOLIPEMIANTES E *Monascus purpureus* SOBRE O PERFIL LIPÍDICO DE CAMUNDONGOS HIPERLIPIDÊMICOS

Weverton A. de LIMA¹; Daniela CHAGAS¹; Grazielle A. CASSIMIRO², Márcia R. PERON²; Yolanda C. LOYOLA³; José A. D. GARCIA^{1,2}

RESUMO

A dislipidemia está associada a processos inflamatórios e oxidativos no sistema cardiovascular, induzindo a doença coronária aterosclerótica e Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE). O presente projeto teve como objetivo comparar o efeito farmacológico do extrato seco de *Monascus purpureus* aos hipolipemiantes sinvastatina e fenofibrato sobre o perfil lipídico e na HVE de camundongos hiperlipidêmicos. Foram utilizados camundongos LDLr^{-/-}, alimentados com dieta hiperlipídica, divididos em 4 grupos: HL; HLS (sinvastatina); HLF (fenofibrato); HLM (*Monascus purpureus*) que receberam respectivamente solução fisiológica, sinvastatina (0,5mg/kg/dia em 0,2mL), fenofibrato (0,25mg/Kg/dia em 0,2mL) e *Monascus purpureus* (62,5mg/Kg/dia em 0,2mL). Após 15 dias de experimento, foram avaliados o perfil lipídico e a proporção do ventrículo esquerdo (mg) pelo peso do animal (g). Na análise sérica dos lipídeos observou-se prevenção na diminuição do nível HDLc, no aumento nos níveis de VLDLc e Triglicérides (TG) em todos os camundongos dos grupos tratados quando comparados com o grupo HL. Na avaliação dos níveis séricos de Colesterol total (CT) e na fração LDLc observou-se uma diminuição no grupo HLF em relação aos outros grupos estudados. Na proporção de LDL/HDL observou-se que houve diferença significativa entre os grupos tratados quando comparados com os camundongos do grupo HL, e outro achado interessante foi que o grupo HLS foi intermediário entre os grupos HLF e HLM. Na proporção de TG/HDL não se observou diferença entre os grupos tratados, contudo essa proporção nos grupos tratados foi menor que no grupo HL. Na proporção do peso ventricular esquerdo em miligramas (mg) pelo peso do animal em gramas (g) verificou-se que todos os grupos tratados preveniram a HVE nos camundongos. Em conclusão o efeito do *Monascus purpureus* sobre a hiperlipidemia mostrou-se inferior aos outros fármacos, podendo ser uma opção de tratamento auxiliar que causa menos efeitos colaterais que as drogas hipolipemiantes.

Palavras-chave: Dislipidemia; Arroz vermelho; Levedura; Camundongos; Hipertrofia Ventricular Esquerda.

1. INTRODUÇÃO

A regulação do metabolismo lipídico através de drogas ou de alimentos naturais é um alvo importante à intervenção terapêutica no intuito de diminuir o risco de doenças cardiovasculares. Estudo de Cheng-Chieh et al. (2005) demonstrou eficácia do *Monascus purpureus*, conhecido como levedura de arroz vermelho (*Oryza sativa*), na redução dos níveis de colesterol total (CT), LDLc e Triglicérides (TG) devido à presença de substâncias funcionais e com a mesma ação das drogas hipolipemiantes.

O presente projeto teve como objetivo comparar efeito farmacológico do extrato seco de *Monascus purpureus* aos hipolipemiantes sinvastatina e fenofibrato sobre o perfil lipídico e na HVE

¹IFSULDEMINAS, campus de Machado, Machado, MG.

²UNIFENAS, campus Alfenas, Alfenas, MG

³ UNESC – Centro Universitário do Espírito Santo, Colatina, ES.



de camundongos hiperlipidêmicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados camundongos homozigóticos para a ausência do gene do receptor de LDL (LDLr^{-/-}) gerados no *background* C57BL6, machos, com 3 meses de idade e pesando 22 ± 3 gramas. Os animais foram obtidos da *Jackson Laboratories* (EUA) e criados no biotério da pós-graduação da UNIFENAS com controle de temperatura de 12 horas no ciclo claro/escuro, onde o projeto foi desenvolvido em associação com IFSULDEMINAS. Os camundongos receberam alimentação hiperlipídica (20% de gordura total e 1,25% de colesterol e 0,5% de ácido fólico) por 15 dias juntamente com seus respectivos tratamentos: Grupo HL receberam 0,2mL de solução fisiológica (NaCl 0,9%) administrada por gavagem; Grupo HLS receberam sinvastatina de 20 mg (0,5mg/kg/dia em 0,2mL) administrada por gavagem /uma vez ao dia; Grupo HLM receberam o extrato seco de *Monascus purpureus* capsula 600mg (62,5mg em 0,2 mL) administrada por gavagem/duas vezes ao dia; Grupo HLF receberam fenofibrato de 200mg (0,25mg em 0,2mL) administrada por gavagem/ uma vez ao dia.

Os animais foram alimentados com a dieta hiperlipídica e receberam água *ad libitum*. A dosagem dos fármacos foi calculada com base nas respectivas bulas e no peso dos animais. Depois de 15 dias de experimento os camundongos foram anestesiados por via intraperitoneal (ip) utilizando Xilazina/Ketamina (Bayer AS e Parke-Davis®, respectivamente) na concentração de 6 - 40 mg/Kg, respectivamente.

Após a anestesia, o sangue foi coletado via retro-orbital, utilizando capilares heparinizados e encaminhado para análises séricas dos lipídeos. Após a coleta do sangue os camundongos foram eutanasiados com tiopental (tiopentato de sódio) a 50 mg/kg via intraperitoneal. Logo após a eutanásia o coração foi removido e o ventrículo esquerdo foi separado, pesado a fresco (mg) e proporção ventrículo esquerdo (mg)/ peso do animal (g) foi determinado para determinar a hipertrofia ventricular esquerda. O protocolo experimental foi aprovado no CEUA-UNIFENAS com parecer 29A/2010.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

No presente estudo, camundongos LDLr^{-/-} alimentados com dieta hiperlipídica (grupo HL) apresentaram dislipidemia severa associada com pronunciada diminuição dos níveis séricos do



9ª Jornada Científica e Tecnológica do IFSULDEMINAS

6º Simpósio da Pós-Graduação

ISSN 2319-0124

HDLc e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (Tabela 1). A diminuição dos níveis séricos do HDL associados à hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia podem induzir ao processo inflamatório cardíaco e pode ser o denominador comum para HVE nos camundongos do grupo HL (Garcia et al., 2008).

Na análise sérica dos lipídeos observou-se que houve aumento no nível HDLc e redução nos níveis de VLDLc e TG em todos os camundongos dos grupos tratados quando comparados com o grupo HL. Os resultados obtidos da análise sérica de HDLc do grupo *Monascus purpureus* foram semelhantes ao estudo randomizado feito por Wang et al. (1997) em pacientes hiperlipidêmicos tratados com *Monascus purpureus*, contudo outros estudos não verificaram resultados positivos (; Wei et al., 2003; Heber et al, 1999).

Tabela 1: Comparação dos níveis séricos de lipídeos (mg/dL) e proporção do peso ventricular esquerdo pelo peso do camundongo (mg/g); entre camundongos dos grupos HL, HLF, HLM e HLS.

PARÂMETROS	GRUPOS			
	HL	HLF	HLM	HLS
	6	8	7	8
HDL mg/dL	33±3 ^b	70±5 ^a	55±7 ^a	63± 5 ^a
LDLmg/dL	814±29 ^a	560±16 ^b	790±28 ^a	764±39 ^a
VLDLmg/dL	50±4 ^a	25±4 ^b	23±2 ^b	30±4 ^b
CT mg/dL	897±36 ^a	655±25 ^b	868±37 ^a	857±48 ^a
TG mg/dL	226±21 ^a	126±19 ^b	116±8 ^b	148±21 ^b
LDL/HDL	22.6±1.5 ^a	8.9±0.5 ^c	15.7±2.4 ^b	12.4±1.7 ^{bc}
TG/HDL	5.7±0.5 ^a	1.4±0.1 ^b	2.2±0.2 ^b	2,4±0.4 ^b
Proporção peso ventricular (mg)/peso animal (g)	4.2±0.1 ^a	3.5±0.1 ^b	3.5±0.1 ^b	3.5±0.1 ^b

Valores foram expressos como média ± EPM. Letras distintas indicam diferenças significantes entre grupos ($p < 0,05$).

Na avaliação dos níveis séricos de CT e na fração LDLc observou-se uma diminuição no grupo HLF em relação aos outros grupos estudados. Na proporção de LDL/HDL observou-se que houve diferença significativa entre os grupos tratados quando comparados com os camundongos do grupo HL, e outro achado interessante foi que o grupo HLS foi intermediário entre os grupos HLF e HLM. Na proporção de TG/HDL não se observou diferença entre os grupos tratados. Contudo, essa proporção nos grupos tratados foi menor que no grupo HL (Tabela 1). Na proporção do peso ventricular esquerdo em miligramas (mg) pelo peso do animal em gramas (g) verificou-se que todos os tratamentos preveniram a HVE nos camundongos hiperlipidêmicos (Tabela 1).

Estudos evidenciaram que a levedura de arroz vermelho (*Monascus purpureus*) tem ação



hipolipemiante, devido à presença de inibidores da enzima HMG-COA redutase (David et al, 2009). No modelo animal dislipidêmico estudado o efeito do *Monascus purpureus* sobre a hiperlipidemia mostrou-se inferior aos outros fármacos, contudo, preveniu a diminuição dos níveis de HDL e o aumento do TG, prevenindo a HVE quando comparados com o grupo HL.

4. CONCLUSÃO

O *Monascus purpureus* apresentou um efeito benéfico, pouco inferior aos outros fármacos estudados nesse projeto. Sabe-se que o *Monascus purpureus* tem um melhor efeito sobre a hiperlipidemia quando associado a uma dieta balanceada. Porém, é necessário que haja mais estudos para comprovar o seu efeito sobre o perfil lipídico em outros modelos de hiperlipidemia, visto que o seu uso venha ser uma opção de tratamento que causa menores efeitos colaterais que as drogas hipolipemiantes.

REFERÊNCIAS

- CHENG-CHIEG, L. et al. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. **European Journal of Endocrinology**, p.679–686, 2005.
- DAVID, J.B. et al. Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients A Randomized Trial. **Annals of Internal Medicine**, n.150, v.12, p.830-9, 2009.
- GARCIA, J.A.D. et al. S-Nitroso-N-Acetylcysteine (SNAC) Prevents Myocardial Alterations in Hipercholesterolemic LDL Receptor Knockout Mice by Antiinflammatory Action. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.51, p.78-85, 2008.
- HEBER, D. et al. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese redyeast-rice dietary supplement. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.69, p.231-236, 1999.
- WANG, J. et al. Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a *Monascus purpureus* (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. **Current Therapeutic Research**, v.58, p.964-978, 1997.
- WEI, W. et al. Hypolipidemic and anti-atherogenic effects of long-term Cholestin (*Monascus purpureus*-fermented rice, red yeast rice) in cholesterol fed rabbits. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, n.14, v.6, p.314–318, 2003.