

**UNIVERSIDADE REGIONAL INTEGRADA DO ALTO URUGUAI E DAS MISSÕES**  
**PRÓ-REITORIA DE ENSINO**  
**CÂMPUS DE ERECHIM**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

**ANDRESSA VEDOVATTO**

**DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE FRUTOSE VIÁVEL PARA A**  
**GESTÃO DE RATAS WISTAR**

**ERECHIM-RS**

**2017**

**ANDRESSA VEDOVATTO**

**DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE FRUTOSE VIÁVEL PARA A  
GESTAÇÃO DE RATAS WISTAR**

**Trabalho de conclusão de curso,  
apresentado como requisito parcial à  
obtenção do grau de Enfermeira,  
Departamento de Ciências da Saúde da  
Universidade Regional Integrada do Alto  
Uruguai e das Missões – Câmpus de  
Erechim.**

**Orientador: Dr. Irany Achiles Denti.**

**ERECHIM**

**2017**

**ANDRESSA VEDOVATTO**

**DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE FRUTOSE VIÁVEL PARA A  
GESTAÇÃO DE RATAS WISTAR**

**Trabalho de conclusão de curso,  
apresentado como requisito parcial à  
obtenção do grau de Enfermeira,  
Departamento de Ciências da Saúde da  
Universidade Regional Integrada do Alto  
Uruguai e das Missões – Câmpus de  
Erechim.**

Erechim, 6 de dezembro de 2017.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Orientador Irany Achiles Denti

URI- Erechim

---

Prof. Felipe Brock

URI- Erechim

---

Prof. Adriana Bhrem Cantele

URI- Erechim

Dedico este trabalho primeiramente a Deus que me iluminou durante este período; ao Professor Orientador Irany A. Denti que me auxiliou na construção deste trabalho, a minha família, namorado, amigos e colegas pelo apoio fornecido que foi primordial para a conclusão desta etapa importante da minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus pela vida e por me guiar, me iluminar, me proteger e me dar forças durante esta caminhada.

A Universidade, pela oportunidade de ingressar na graduação, pela excelente estrutura física e pela disponibilização de profissionais qualificados para o atender as necessidades acadêmicas.

Aos professores do curso de graduação em enfermagem que possibilitaram o meu crescimento profissional e pessoal, e em especial, ao professor orientador Irazy Achilles Denti por proporcionar a oportunidade de tornar-me bolsista de iniciação científica, por me repassar seus conhecimentos, por acreditar na minha capacidade, e por me auxiliar na construção deste trabalho com muita dedicação e paciência.

Aos meus pais por todo o apoio e incentivo prestado desde o início desta caminhada, abrindo mão de seus sonhos para a concretização dos meus, não medindo esforços para que eu concluísse esta etapa da vida. Por serem meu exemplo na vida, por todo amor carinho e paciência e por estarem ao meu lado em todos os momentos tristes e felizes da minha vida.

Ao meu irmão que mesmo de longe me apoiou e me incentivou, contribuindo com a minha formação.

Ao meu namorado pela paciência, por me amparar nos momentos difíceis e por todo o auxílio prestado durante a graduação.

Aos professores do curso de graduação em farmácia Luiz Carlos Cichota e Alexandre Amaral por colaborarem com o desenvolvimento da pesquisa.

Aos funcionários do Biotério da URI por me ensinarem e auxiliarem no cuidado com os animais utilizados na pesquisa.

As minha amigas e colegas Adriana da Costa, Josilei L. Colossi e Luciele R. Kammler por me acolherem em um momento difícil da minha graduação com tanto amor e carinho. E a todos os meus amigos que contribuíram de alguma forma durante esta jornada.

*A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo.*

(Albert Einstein)

## RESUMO

A frutose é um carboidrato simples que encontra-se presente na alimentação do ser humano desde a antiguidade, porém sua ingestão excessiva pode ocasionar alterações no metabolismo como elevação do ácido úrico, colesterol, triglicerídeos e glicemia, provavelmente por meio da produção de lipídios, ácidos graxos e glicose no metabolismo da frutose e aumento do catabolismo dos nucleotídeos ou da elevação na síntese de purinas, além de ocasionar comprometimentos no aparelho circulatório, hepático e renal, colaborando para o surgimento da síndrome metabólica, relacionada com falhas na reprodução, como infertilidade e aborto. Com isso o objetivo do estudo foi determinar a concentração de frutose compatível com a gestação, além de investigar a existência de alterações gestacionais, bioquímicas e sinais de toxicidade em um grupo de ratas Wistar. Foram utilizadas 25 Ratas Wistar com 60 dias de vida, sendo estas divididas em 5 grupos, contendo 5 animais cada grupo. O grupo controle recebeu ração comercial e os demais ração com adição de frutose nas concentrações 65%, 40%, 30% e 20%. A eutanásia ocorreu no 19º dia de gestação por meio da câmara de CO<sub>2</sub> e após coletou-se dados maternos, fetais e sangue. Por meio de análises verificou-se que o número de fetos do grupo tratado com 65% de frutose apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$  e  $p < 0,01$ ) em relação aos outros grupos, havendo também significância estatística ( $p < 0,01$ ) no peso dos fetos dos grupos tratados com 65%, 40% e 30% quando comparados ao grupo controle. Nos parâmetros bioquímicos foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de colesterol total do grupo tratado com 65% de frutose ( $p < 0,001$ ) e do grupo tratado com 20% ( $p < 0,01$ ); na concentração da glicemia dos grupos tratados com 65% e 40% ( $p < 0,05$ ) e nos níveis de aspartato aminotransferase (AST) do grupo tratado com 65% ( $p < 0,01$ ) quando comparado ao controle e aos demais grupos tratados ( $p < 0,001$ ). Não foi evidenciada diferença estatística em relação ao ácido úrico, creatinina e Alanina aminotransferase (ALT). O estudo constatou que a concentração de 65% de frutose adicionada à ração foi parcialmente incompatível com a gestação. Todos os demais grupos tratados com frutose mantiveram a prenhez. Além disso, os resultados sugerem que o excesso no consumo de frutose prejudicou a fertilidade, o metabolismo e a homeostasia do peso da prole de ratas Wistar, possivelmente provocado por distúrbios metabólicos.

**Palavras-chave:** Frutose. Ratos. Toxicidade. Gestação.

## ABSTRACT

Fructose is a simple carbohydrate that has been present in human food since ancient times, but excessive intake may cause changes in metabolism such as elevation of uric acid, cholesterol, triglycerides and glycemia, probably through the synthesis of cholesterol, fatty acids and glucose in the metabolism of fructose and increase of nucleotide catabolism or elevation in the synthesis of purines, besides causing compromises of the circulatory, hepatic and renal, collaborating for the emergence of the metabolic syndrome, related to reproductive failures such as infertility and abortion. The objective of the study was to determine the concentration of fructose compatible with the pregnancy, besides investigating the existence of gestational changes, biochemical and signs of toxicity in a group of Wistar rats. Wistar mice were used with 60 days of life, being divided into 5 groups, containing 5 animals each group. The control group received commercial ration and the other rations with addition of fructose in the concentrations 65%, 40%, 30% and 20%. Euthanasia occurred on the 19th day of gestation through the CO<sub>2</sub> chamber and after collection of maternal, fetal and blood data. By means of analyzes it was observed that the number of fetuses in the group treated with 65% fructose presented a statistically significant difference ( $p < 0.001$  and  $p < 0.01$ ) in relation to the other groups. There was also a statistical significance ( $p < 0, 01$ ) in the fetal weight of the groups treated with 65%, 40% and 30% when compared to the control group. In the biochemical parameters, there were statistically significant differences in the the group's total cholesterol levels of treated with 65% of fructose ( $p < 0.001$ ) and the group treated with 20% ( $p < 0.01$ ); ( $p < 0.05$ ) and aspartate aminotransferase (AST) levels in the group treated with 65% ( $p < 0.01$ ) when compared to the control group and the other groups treated mice ( $p < 0.001$ ). There was no statistical difference in relation to uric acid, creatinine and Alanine aminotransferase (ALT). The study found that the concentration of 65% fructose added to the feed was partially incompatible with gestation. All other groups treated with fructose maintained pregnancy. Besides that, the results suggest that excess fructose consumption impaired the fertility, metabolism and homeostasis of offspring of Wistar mice, possibly due to metabolic disorders.

**Key words:** Fructose. Mice. Toxicity. Gestation.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Imagem 1</b> - Detecção dos sítios de implantação .....	15
<b>Gráficos I e II</b> - Peso e número dos fetos .....	16
<b>Gráfico III e IV</b> - Peso do fígado e dos rins das matrizes .....	17
<b>Gráficos V e VI</b> - Taxas de colesterol total e glicemia .....	18
<b>Gráfico VII e VIII</b> - Taxa de AST e ácido úrico .....	19
<b>Gráfico IX</b> – Taxas de ALT .....	19

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

Acetil-CoA – Acetilcoenzima

ADP – Difosfato de Adenosina

AMP – Monofosfato de Adenosina

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

ATP – Trifosfato de Adenosina

CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais

CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

Ddg – Primeiro dia de gestação

EROS- Espécies Reativas de Oxigênio

GLUT 5- Transportador de glicose

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A frutose existente na alimentação do ser humano é um carboidrato essencial presente nas frutas, vegetais, mel, xarope de frutose, xarope de milho e no metabolismo humano, onde é sintetizado pela ação da enzima glicogênio-fosforilase hepática (MAYATEPEK; HOFFMANN; MEISSNER, 2010). Consiste em um monossacarídeo também denominado levulose, podendo ser encontrado como rafinose e estaquiose em certos legumes como lentilha, ervilha, soja e feijão (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2005; NUNES et al., 2008). É um açúcar hidrossolúvel, com aspecto incolor e cristalino, tendo sido isolado primeiramente da cana-de-açúcar em 1847. O produto é componente da sacarose e demais polímeros chamados inulina e é encontrado na forma livre como hexose (BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005; GAINO; SILVA, 2011).

Ademais, a frutose pode ser obtida mediante a fragmentação do dissacarídeo sacarose, pela atuação da enzima sacarase no intestino delgado, desta ação surgem dois monossacarídeos, a glicose e a frutose, estes são absorvidos especialmente por um condutor que não necessita da insulina, o transportador de glicose 5 ou GLUT 5 (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2005). A frutose passa por um sistema de absorção no intestino delgado e posteriormente é metabolizada e utilizada especialmente em órgãos como os rins, fígado e intestino delgado, além do tecido adiposo e estruturas do sistema nervoso central. Este processo ocorre pela existência das enzimas frutoquinase, aldolase tipo B e tioquinase (MONTEIRO et al., 2012; TASCETTO, 2013).

A captação intestinal da frutose é limitada e as consequências fisiológicas da má absorção provocam aumento da osmolaridade, fornecendo substrato para fermentação bacteriana rápida, acelerando a motilidade gastrointestinal com alteração do perfil bacteriano (GIBSON et al., 2007). Além disto, devido a sua lipogenicidade, apresenta efeitos metabólicos associados a componentes da síndrome metabólica, representada pela resistência à insulina, aumento da circunferência abdominal, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (DEKKER et al., 2010).

A frutose encontra-se presente na alimentação humana desde a antiguidade, porém nas últimas décadas seu consumo aumentou significativamente. Esta elevação ocorreu devido a expansão do emprego desse açúcar em bebidas e alimentos industrializados, como refrigerantes, bolos e massas (CAMPOS; TAPPY, 2016; ELLIOTT et al., 2002). Para a fabricação desses produtos são utilizados principalmente a sacarose, obtida por meio da cana-de-açúcar e o xarope de milho, produzido em grande quantidade após a elaboração de técnicas

que possibilitaram a obtenção do amido de milho, sua hidrólise em glicose e a transformação desta em frutose. Esses fatores ocasionaram uma elevação de 500% na ingestão de frutose entre os anos 70 e 90 (BOTEZELLI et al., 2010; CASTRO et al., 2011, ORLANDI 2016).

Após a descoberta da presença de grandes quantidades de sacarose na cana-de-açúcar e a possibilidade desta ser armazenada na forma de açúcar cristalizado, a frutose se tornou parte da dieta do ser humano. Primeiramente o açúcar passou a ser empregado na Ásia e no Oriente Médio, porém no período colonial houve uma elevação da sua utilização no mundo todo (CAMPOS; TAPPY, 2016).

Durante um longo período a ingestão de frutose por dia variava de 16 a 20 gramas, obtidas principalmente pelo consumo de frutas. Com a ocidentalização da alimentação, a utilização da frutose teve uma elevação considerável, com isto, as pessoas passaram a ingerir de 85 a 100 gramas diárias (SILVA; D'AVILA, 2007). Além disto, este açúcar pode ser usado para a substituição da glicose em alimentos preparados para os diabéticos, por apresentar estrutura química equivalente, ocorrendo metabolismo sem a presença de insulina. Contudo, os efeitos metabólicos não são muito divulgados (BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005; SILVA; ALMEIDA; FONSECA, 2014).

O consumo adequado de frutose existente em alimentos naturais possui efeito positivo na sua ação como fonte energética, porém existem pesquisas que apontam uma mudança na alimentação da população brasileira, pois reduziu-se a ingestão de legumes, frutas e hortaliças e aumentou-se o consumo de açúcares simples como a frutose, especialmente aquela derivada da sacarose. Essa alteração na dieta do brasileiro proporciona uma elevação dos lipídios totais e triglicerídeos na circulação sanguínea, visto que repercute no metabolismo lipídico. Este fator deve ser observado especialmente na população que possui risco para desenvolvimento de problemas cardíacos (BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005).

Frutosemia é a nomenclatura empregada para descrever o excesso de frutose plasmática após o seu consumo na dieta. A ingestão excessiva de frutose em humanos pode ocasionar alterações metabólicas como a elevação nos níveis de ácido úrico, colesterol, triglicerídeos e glicemia, possivelmente devido ao aumento da síntese de lipídios, ácidos graxos e glicose no metabolismo da frutose e elevação do catabolismo dos nucleotídeos ou da síntese de purinas. Nos últimos anos do século passado e no início deste século, diversas pesquisas evidenciaram que essas alterações metabólicas ocasionam comprometimentos especialmente do aparelho circulatório e renal (DAVIES et al, 1998, MARK et al., 2010, ORLANDI, 2016).

O consumo demasiado de frutose na alimentação da população na sociedade contemporânea, vem provocando nos pesquisadores do campo da saúde um enorme interesse sobre o assunto. Após a realização de estudos com animais identificou-se que o alto teor de frutose na dieta ocasiona anormalidades metabólicas, como dislipidemia e hiperinsulinemia, resultando posteriormente em hipoinsulinemia, elevando os níveis glicêmicos na corrente sanguínea, contribuindo para o surgimento de diabetes mellitus (MOURA et al., 2008).

Em um estudo realizado por Montgomery et al. (2015), os autores mencionam que o consumo excessivo de frutose na dieta eleva a lipogênese no fígado, ocasionando o acúmulo de lipídios neste órgão, assim como o surgimento de resistência à insulina. Além disto, Saben et al. (2016), mostraram que dietas contendo alta concentração de frutose colaboram com o surgimento da síndrome metabólica, que se torna um problema para mulheres em idade fértil pois está relacionada com falhas na reprodução, como a infertilidade e aborto.

Verificam-se poucas pesquisas que relacionem complicações da frutosemia à gestação, bem como complicações desta no período da organogênese para a prole. Também não encontramos estudos que esclareçam as concentrações de frutose viáveis para a prenhez. Com o estudo atual pretendemos determinar a concentração de frutose contida na ração compatíveis com a gestação, além de investigar a existência de alterações gestacionais, bioquímicas e sinais de toxicidade em um grupo de ratas Wistar.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

A pesquisa desenvolveu-se por meio de um projeto de iniciação científica da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus de Erechim, no qual o acadêmico participou como bolsista. O presente estudo possui abordagem quantitativa e experimental, realizado em laboratórios localizados nas dependências da Universidade, no período de julho de 2016 a agosto de 2017. Foram utilizadas 25 Ratas Wistar virgens com 60 dias de vida, divididas para o estudo *in vivo*, em 5 grupos contendo 5 animais cada grupo: controle (ração comercial) e tratado (frutose adicionada à ração nas concentrações 65%, 40%, 30% e 20% em peso da ração diária).

A Frutose PA<sup>®</sup> foi adquirida do Labsynth Produtos para Laboratório e produto foi administrado sob a forma de biscoitos. O protocolo de pesquisa para a indução da frutosemia seguiu os padrões utilizados por Elliott et al. (2002). As ratas do grupo controle receberam como alimento ração padrão, estabelecido por Reeves (1993) e posteriormente recomendado

pelo relatório do Instituto Americano de Nutrição para Roedores de laboratório (PHILIP et al., 2009).

As ratas fêmeas Wistar foram colocadas para acasalar com machos da mesma linhagem, na qual detectou-se a prenhez através da visualização microscópica de espermatozoides obtidos por meio de esfregaço vaginal, sendo este considerado o 1º dia de gestação (ddg). Posteriormente, dividiu-se os animais em 5 grupos: o controle, que recebeu ração padrão e os grupos tratados que foram alimentados com frutose nas concentrações 65%, 40%, 30% e 20% do 1º ao 19º dia de gestação. Para todos os grupos foi oferecido água sem restrições.

No 19º dia de gestação os animais sofreram eutanásia por câmara de CO<sub>2</sub>, e na sequência foi coletado sangue, centrifugado e acondicionado em ependorfs e o abdome foi aberto por laparotomia para coleta dos fetos e órgãos. De todos os animais da prole retirou-se o fígado e os rins para pesagem. Além disto foram mensurados outros índices maternos como peso inicial (antes da prenhez) e final (dia da eutanásia).

Para a análise dos índices reprodutivos verificou-se as reabsorções precoces e tardias, fetos vivos e mortos, sítios de implantação e corpos lúteos. Nos caso de ausência de embriões efetuou-se a detecção dos sítios de reabsorção pelo método descrito por Salewisk (1964). Para este teste, o útero foi retirado e dissecado no sentido longitudinal e após imerso em solução de sulfeto de amônio a 10% por dez minutos. Na sequência o órgão foi lavado em água corrente e imerso por dez minutos em soluções de partes iguais de ferrocianeto de potássio e ácido clorídrico a 1%. Ao final da efetuação do método, detectou-se os sítios de implantação por meio de pontos escuros. A contagem de corpos lúteos realizou-se com a utilização de uma lupa para aumentar a visibilidade.

Os níveis de ácido úrico, glicemia, colesterol total, creatinina, aspartato aminotransferase (AST) e Alanina aminotransferase (ALT) foram avaliados por kits comerciais produzidos pelas empresas Labtest, realizados por profissional bioquímico do Curso de Farmácia da URI.

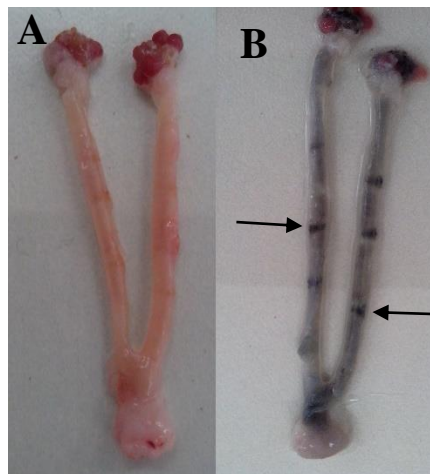
A análise estatística do peso corporal, índices reprodutivos e testes bioquímicos foram feitas pelo teste ANOVA de uma via e teste t, utilizando-se o software GraphPadPrism e considerou-se o nível de significância dos testes quando  $p < 0,05$ .

O projeto foi submetido e aprovado pela CEUA (Comissão de Ética no Uso de Animais - URI Erechim), seguindo as normas éticas e legais estabelecidas pelo CONCEA (Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal).

### 3 RESULTADOS

Após a eutanásia foi possível efetuar mensurações de índices maternos e fetais. Com relação ao número e peso de fetos, o grupo controle obteve em média  $6,8 \pm 1,33$  fetos com peso médio de  $1,48 \pm 0,45$ g. Das fêmeas do grupo tratado com 65% de frutose, somente duas mantiveram a gestação e tiveram  $3,2 \pm 1,0$  fetos com peso de  $0,65 \pm 0,03$ g. As fêmeas que não mantiveram a gestação apresentaram fecundação e nidação, confirmada pela presença de sítios de implantação representados na imagem 1. A imagem 1A mostra o útero antes da realização do método e a imagem 1B os sítios de implantação, visualizados como pontos pretos (setas).

Imagem 1- Detecção dos sítios de implantação

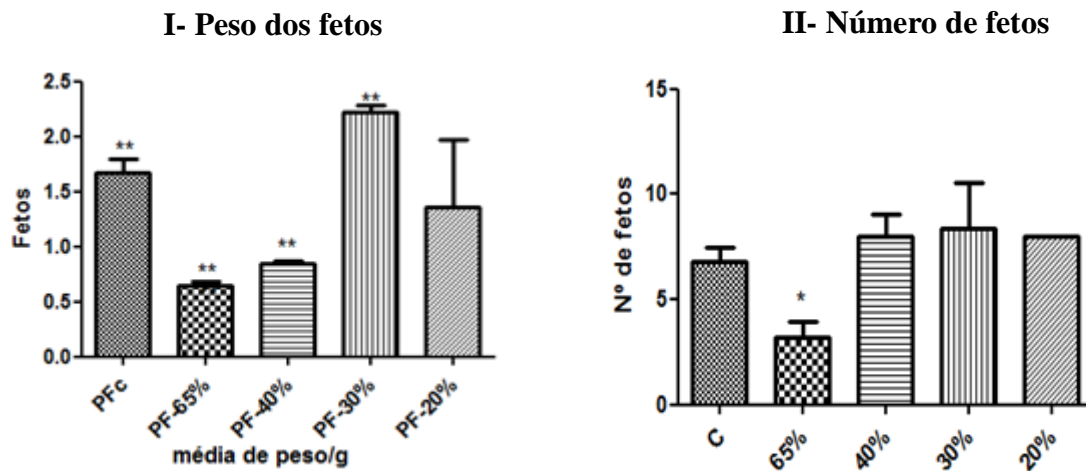


Fonte: o estudo.

O grupo tratado com frutose à 40% possuiu em média  $8 \pm 2,1$  fetos com peso médio de  $0,85 \pm 0,05$ g; as fêmeas do grupo tratado com frutose à 30% apresentaram  $8,4 \pm 4,27$  fetos com peso de  $2,22 \pm 0,12$ g e o grupo tratado com 20% de frutose teve  $8 \pm 0,0$  fetos com peso de  $1,43 \pm 0,79$ g, havendo diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) no peso dos fetos dos grupos tratados com 65%, 40% e 30% quando comparados ao grupo controle (Gráfico I). Em relação ao número de fetos, o grupo tratado com 65% de frutose apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) quando comparado com os demais grupos, representado no Gráfico II.



## Gráficos I e II - Peso e número dos fetos



Fonte: o estudo.

**Gráfico I** - diferença de peso dos fetos entre os grupos controle e tratados com frutose. PFc = peso dos fetos do grupo controle; PF-65% = peso dos fetos do grupo tratado com frutose a 65%; PF-40% = peso dos fetos do grupo tratado com frutose a 40%; PF-30% = peso dos fetos do grupo tratado com frutose a 30%; PF-20% = peso dos fetos do grupo tratado com frutose a 20%; **Gráfico II**: diferença do número de fetos entre os grupos C = número de fetos do grupo controle; 65% = número de fetos do grupo tratado com frutose a 65%; 40% = número de fetos do grupo tratado com frutose a 40%; 30% = número de fetos do grupo tratado com frutose a 30%; 20% = número de fetos do grupo tratado com frutose a 20%. Parâmetros obtidos de cinco animais por grupo, tratadas durante dezoito dias. A significância estatística foi definida  $p < 0,05$  obtida por ANOVA de uma via com teste  $t$  para comparações múltiplas. \* $p < 0,05$  e \*\* $p < 0,01$  comparado com o grupo controle.

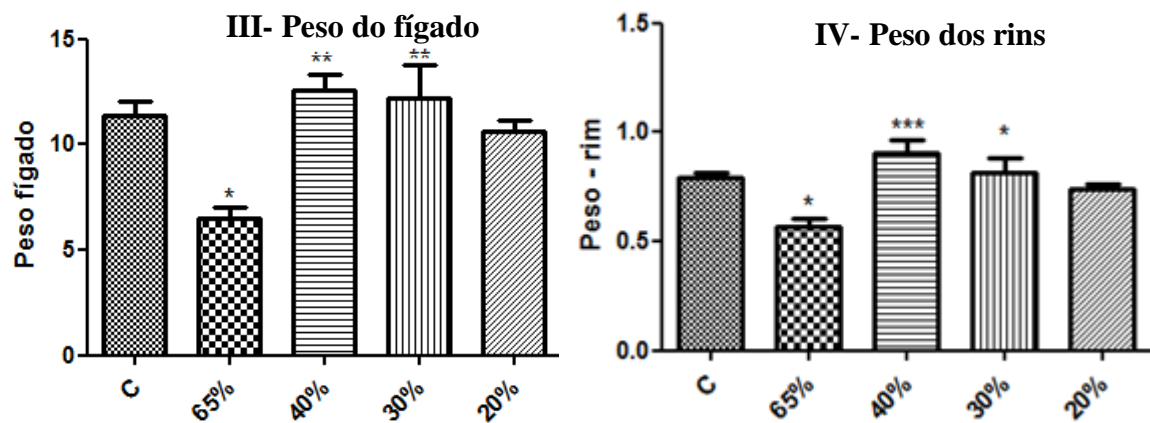
No que se refere à média de peso corporal inicial e final das fêmeas Wistar, obteve-se no grupo controle  $229,6 \pm 9,4$ g no peso inicial e  $293,4 \pm 12,7$ g no peso final, no grupo tratado com frutose a 65% a média no peso inicial foi  $204,6 \pm 10,7$ g e no final  $209,6 \pm 18,6$ g; no grupo que recebeu ração com 40% de frutose a média do peso inicial foi de  $243,6 \pm 22$ g e o final de  $277,6 \pm 20,9$ g. Já o grupo tratado com 30% apresentou uma média de  $231,4 \pm 20,7$ g no peso inicial e  $282,8 \pm 40,8$ g no peso final, e o peso inicial do grupo tratado com 20% foi  $194,7 \pm 9,2$ g e o final foi  $247 \pm 17,5$ g.

Os grupos controle e tratados com 30% e 20% de frutose apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$  e  $p < 0,05$ ) entre o peso inicial e final. Já os grupos tratados com 65% e 40% de frutose não apresentaram diferença significativa entre os pesos. Houve também significância estatística entre o peso final do grupo controle em relação ao grupo tratado com 65%, gráfico não exposto. Através dessa análise podemos perceber que os grupos tratados com 65% e 40% não apresentaram ganho de peso adequado para a gestação, marcadamente para o grupo 65%.

No presente estudo foi efetuado a pesagem do fígado e rins das fêmeas, e após a análise de comparação entre os grupos, evidenciou-se diferença estatisticamente significativa

( $p < 0,05$ ) no peso do fígado do grupo tratado com 65% em relação ao grupo controle e quando comparado com os grupos 40% e 30% ( $p < 0,01$ ), conforme demonstrado no gráfico III. Quanto aos rins, houve diferença estatística na comparação do grupo 65% com o grupo controle ( $p < 0,05$ ), e a significância ficou mais acentuada quando comparado ao grupo 40% ( $p < 0,001$ ), representada no gráfico IV. A condição gestacional pode alterar o tamanho de certos órgãos, porém percebe-se que as matrizes do grupo tratado com 65% que mantiveram a gestação também apresentaram alterações.

Gráficos III e IV – Peso do fígado e dos rins das matrizes



Fonte: o estudo.

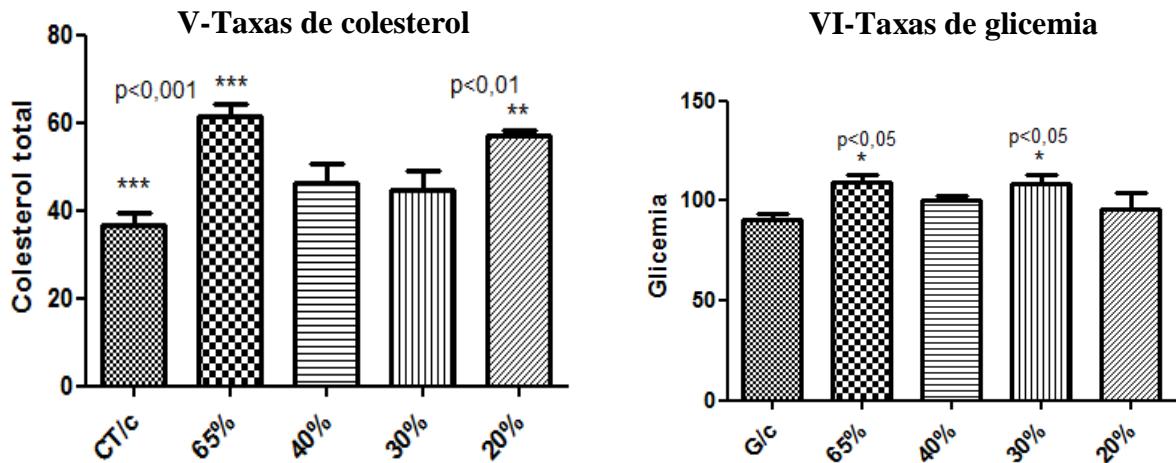
**Gráfico III** - Diferença entre o peso do fígado das fêmeas de cada grupo. C= Peso do fígado do grupo controle; 65%= Peso do fígado do grupo tratado 65%; 40%= Peso do fígado do grupo tratado 40%; 30%= Peso do fígado do grupo tratado 30%; 20%= Peso do fígado do grupo tratado 20%. **Gráfico IV** - Diferença entre o peso dos rins das fêmeas de cada grupo. C= Peso dos rins do grupo controle; 65%= Peso dos rins do grupo tratado com 65% de frutose; 40% = Peso dos rins do grupo tratado com 40% de frutose; 30%= Peso dos rins do grupo tratado com 30% de frutose; 20%= Peso dos rins do grupo tratado com 20% de frutose. Dados de cinco animais por grupo. A significância estatística foi definida  $p < 0,05$ , obtida por ANOVA de uma via com teste t para comparações múltiplas. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  em comparação com o grupo controle.

No que diz respeito aos parâmetros bioquímicos, verificou-se significância estatística no colesterol total do grupo controle relacionado com o grupo tratado com frutose a 65% ( $p < 0,001$ ) e com o grupo tratado com frutose a 20% ( $p < 0,01$ ) conforme exposto no Gráfico V. Ao comparar as taxas de glicemia entre os grupos, identificou-se diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) nos grupos tratados com 65% e 30% em relação ao grupo controle (Gráfico VI).

Entretanto a média da enzima aspartato aminotransferase (AST), foi de  $74 \pm 21,61$  mg/dl no grupo controle,  $134,2 \pm 18,51$  mg/dl no grupo tratado com 65% de frutose,  $54 \pm 18,4$  mg/dl no grupo tratado com 40% de frutose,  $45,6 \pm 21,86$  mg/dl no grupo tratado com 30% de

frutose, e o grupo tratado com 20% de frutose obteve uma média de  $82,25 \pm 22,13$  mg/dl. Após análises pode-se observar que o grupo tratado com 65% de frutose apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) quando comparado com o grupo controle e aos demais grupos tratados (Gráfico VII).

Gráficos V e VI- Taxas de colesterol total e glicemia



Fonte: o estudo.

**Gráfico V** – Taxas de colesterol total. CT/c= Taxa de colesterol no grupo controle; 65%= Taxa de colesterol no grupo tratado com frutose a 65%; 40%= Taxa de colesterol no grupo tratado com 40% de frutose; 30%= Taxa de colesterol no grupo tratado com 30% de frutose; 20%= Taxa de colesterol no grupo tratado com 20% de frutose. **Gráfico VI** – Taxa de glicemia. G/c=glicemia do grupo controle; na sequência 65%, 40%,30%,20% foram as concentrações de glicemia nos demais grupos tratados com frutose. Parâmetros obtidos de ratos Wistar, em grupos de cinco animais com dieta normal para o grupo controle e os demais com dieta com frutose a 65%; 40%; 30% e 20% de frutose adicionado à ração durante dezenove dias. A significância estatística foi definida  $p < 0,05$ ; obtida por ANOVA de uma via com teste  $t$  para comparações múltiplas. \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ , comparação com o grupo controle.

Quanto às taxas de creatinina, ácido úrico e a enzima alanina aminotransferase (ALT), não se observou diferença estatística entre os grupos. No entanto considera-se importante observar que a taxa de creatinina do grupo tratado com frutose a 65% foi sensivelmente mais elevada quando comparada ao grupo controle ( $p=0,0546$ ). No tocante ao ácido úrico, todos os grupos obtiveram taxas superiores quando correlacionadas ao grupo controle (Gráfico VIII). Contudo não há diferença estatisticamente significativa ( $p=0,2124$ ). Em relação a ALT observou-se sensível aumento para o grupo tratado com frutose a 65%, porém não apresentou significância estatística ( $P=0,3011$ ) quando associada aos demais grupos (Gráfico IX).

Gráfico VII e VIII – Taxa de AST e ácido úrico

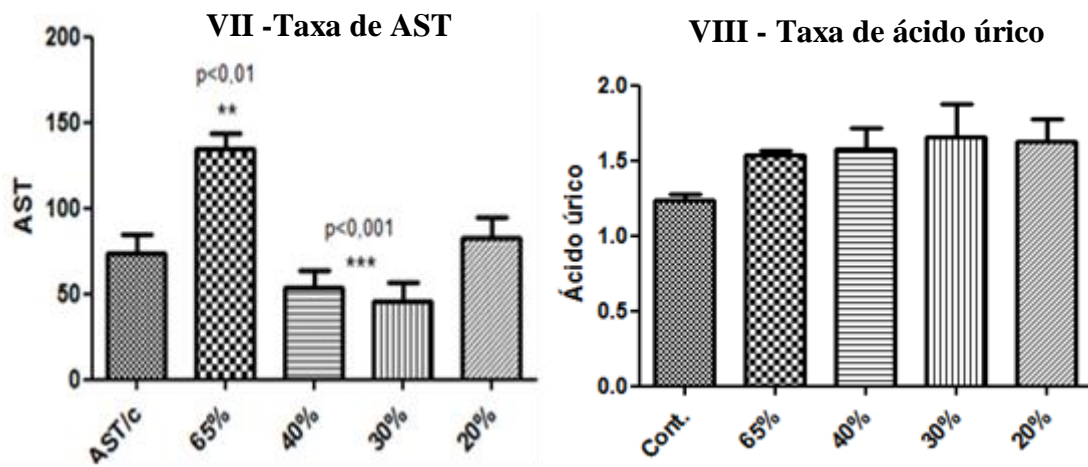
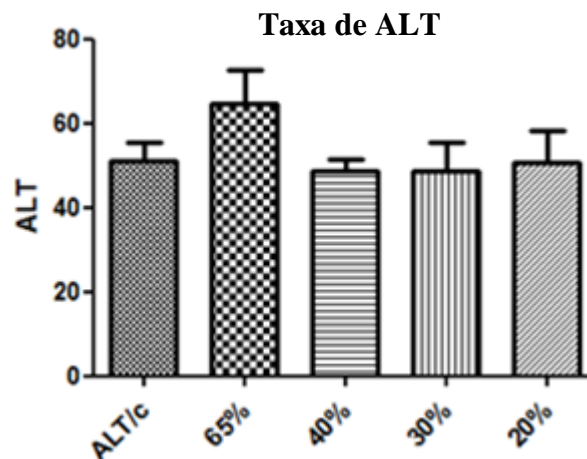


Gráfico IX – Taxas de ALT



Fonte: o estudo.

**Gráfico VII** - medida da enzima (AST). AST/c= taxa de AST no grupo controle; 65%, 40%,30%,20% foram as taxas de AST nos demais grupos tratados com frutose. **Gráfico VIII** - taxa da ácido úrico. Cont.=taxa de ácido úrico do grupo controle; 65%, 40%,30%,20% foram as taxas de ácido úrico nos demais grupos tratados com frutose. **Gráfico IX** - medida da taxa da enzima (ALT). ALT/c= taxa de ALT no grupo controle; na sequência 65%, 40%, 30%, 20% foram as taxas de ALT nos demais grupos. Parâmetros obtidos de ratos Wistar, em grupos de cinco animais com dieta normal para o grupo controle e os demais com dieta com frutose a 65%; 40%; 30% e 20% de frutose adicionado à ração durante dezenove dias. A significância estatística foi definida  $p<0,05$ ; obtida por ANOVA de uma via com teste  $t$  para comparações múltiplas. \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ , comparação com o grupo controle.

#### 4 DISCUSSÃO

Considerando o número e o peso dos fetos é possível inferir que a ingestão de frutose a 65% foi tóxica para a gestação. Outro dado importante e digno de registro é o peso dos fetos do grupo tratado com frutose a 65%, 40% e 30%. Estes dados são relevantes se forem

comparados a serem humanos: fetos com baixo peso e sobrepeso estão associados a riscos de saúde, mais acentuadamente para os que apresentam peso inferior ao normal. Baixo peso ao nascer em humanos está relacionado a elevação do índice de morbidade e mortalidade infantil e ao déficit de crescimento e desenvolvimento; o alto peso pode levar a complicações no momento do parto e eventualmente esta situação pode estar associada a distúrbios metabólicos das progenitoras. No estudo atual observou-se alterações metabólicas, mostradas por meio das taxas de colesterol, ácido úrico e glicemia, além de alteração de enzimas hepáticas.

Em uma pesquisa efetuada por Barreiros (2006), foram analisadas amostras de glicose, frutose e sorbitol de mães logo após o parto, da veia umbilical e dos recém-nascidos por meio de cromatografia líquida de alta resolução. Identificou-se que as médias de frutose foram: no recém-nascidos  $105,1 \pm 43,8 \mu\text{mol/L}$ , no cordão  $77,24 \pm 35,3 \mu\text{mol/L}$  e materna  $56,04 \pm 21,8 \mu\text{mol/L}$ . Com estes resultados verificou-se que tanto os níveis fetais quanto umbilicais foram superiores aos maternos, indicando a ocorrência da passagem de frutose materna por via placentária e provável formação deste açúcar na placenta. Um estudo realizado por Shah et al (1999) explica que a transferência de frutose da mãe para o feto ocorre por meio de proteínas GLUT 5 presentes na placenta.

Ao analisar o peso inicial e final das fêmeas do grupo controle percebe-se que houve ganho esperado de peso, assim como para o grupo tratado com 30% e 20% de frutose adicionada à ração. Contudo, os grupos tratados com 65% e 40% de frutose não apresentaram ganho de peso adequado durante a gestação. Estes dados podem ser correlacionados a toxicidade materna nesta concentração.

O peso obtido durante a gestação tem um papel importante para a evolução normal do embrião, pois quando este apresenta-se inadequado, está relacionado com vários distúrbios que podem acometer o feto, dentre eles encontram-se alterações no desenvolvimento fetal e no tamanho ao nascer, sendo que estes estão associados com a saúde do indivíduo durante toda a sua vida. Podemos perceber que os grupos de fêmeas que não apresentaram o ganho de peso esperado, tiveram seus fetos menores, isto ocorreu, possivelmente, devido a toxicidade materna consecutiva a ingestão de concentrações inapropriadas de frutose.

Percebe-se também com esta pesquisa que altas concentrações de frutose tornam-se incompatíveis com a gestação. Em um estudo realizado por Saben et al. (2016) foram analisados os efeitos de uma dieta com elevada concentração de frutose na prenhez de camundongos. Nessa pesquisa utilizou-se dois grupos de fêmeas, um alimentado com elevadas taxas de frutose (66,8% de frutose, 20,2% de proteína, 12,9% de gordura) e um com

comida normal (28,5% de Proteína, 58% de carboidrato complexo, 13,5% de gordura) durante seis semanas, após as fêmeas foram colocadas para acasalamento. Através de análises percebeu-se que as ratas do grupo que recebeu altas concentrações de frutose na dieta apresentaram menores índices de gravidez e diminuição no número de fetos. Para entender esse fenômeno os pesquisadores realizaram experimentos artificiais de decidualização e descobriram que a ingestão de elevadas taxas de frutose prejudica este processo, pois promove um ambiente pró-oxidativo no endométrio, diminuindo a síntese de hormônios esteróides e promovendo um ambiente uterino adverso para a nidificação.

Bainbridge et al (2007) identificaram em uma pesquisa que o ácido úrico está associado à problemas reprodutivos pois colabora com o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, devido a sua capacidade de desencadear inflamação, estresse oxidativo e alteração endotelial, resultando em modificações na formação da placenta e atividade vascular materna.

Por outro lado, em se tratando do fígado e dos rins das fêmeas, observou-se após a pesagem, diferença estatisticamente significativa no grupo tratado com 65% de frutose quando comparado com o grupo controle, possuindo vísceras com peso significativamente menor em relação aos outros grupos. O processo normal de gestação pode alterar o peso de alguns órgãos. Como a maioria das fêmeas do grupo tratado com 65% não mantiveram a prenhez, pode-se pensar que este fato fez com que o fígado e os rins deste grupo apresentassem diferença significativa comparado com os grupos que mantiveram a gestação. Porém nota-se que as fêmeas do grupo tratado com 65% que mantiveram a gestação tiveram os órgãos significativamente menores, com isto entende-se que a significância ocorreu devido a possível toxicidade materna e alterações hepáticas e renais e não pelo fato da gestação.

Com relação aos parâmetros bioquímicos identificou-se alterações no colesterol dos grupos tratados com 65% e 20%, e na glicemia dos grupos 65% e 30%. Taxas de colesterol total elevadas são consideradas um risco à saúde por potencializarem as chances do desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares, pois o excesso de lipídio no organismo está associado ao surgimento de aterosclerose, uma condição patogênica que ocasiona doenças cardíacas como o infarto, além de patologias cerebrovasculares (MONTEIRO et al, 2012).

Percebeu-se também elevação nas taxas da AST, um sinalizador de lesão hepática. As transaminases são um grupo de enzimas relevantes, por catalisarem a passagem de um conjunto amino de um aminoácido para um cetoácido. As aminotransferase consideradas essenciais são ALT e AST, pois são importantes indicadores de várias modificações metabólicas (BARBOSA et al, 2010). Essas enzimas encontram-se principalmente no músculo, no cérebro e no fígado, sendo que o aumento da sua concentração na corrente

sanguínea representa necrose ou moléstia nesses tecidos. No fígado a ALT é localizada especialmente no citoplasma do hepatócito, já 80% da AST é encontrada na mitocôndria. Esse diferencial na localização de cada enzima facilita o diagnóstico e prognóstico de patologias hepáticas. Na ocorrência de um agravo hepatocelular leve a enzima encontrada no soro é a citoplasmática, já em danos sérios a enzima liberada é a mitocondrial, aumentando a relação AST/ALT (OLIVEIRA; NAGEM; RIBEIRO, 2005).

Após ingerida, a frutose é absorvida pelo intestino e transportada para o fígado resultando em duas ações finais, a produção de energia e a síntese de triglicerídeos. (CAGLIONI, 2014). Na glicólise a frutose é transformada em frutose-1-fosfato por meio da enzima frutoquinase, ocasionando gasto de ATP. Após ocorrem diversos processos de transformação, obtendo como produtos finais neste ciclo o colesterol, ácidos graxos, glicose e lactato. Por conseguinte, o excesso no consumo deste açúcar eleva os níveis destas substâncias na corrente sanguínea (ELLIOTT et al., 2002). Ademais a insulina é secretada pelas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas, o excesso prolongado de ácidos graxos originados nesse processo eleva a síntese de óxido nítrico que ocasiona apoptose das células  $\beta$  (CURI et al, 2002).

O metabolismo da frutose eleva a concentração de citrato na mitocôndria impedindo a ação da fosfofrutoquinase (PFK), um modulador da glicose, resultando no bloqueio da glicólise. Este fato impossibilita a liberação de fosfato nas reações, evitando a sua ligação com o ADP para a formação de ATP. O gasto de ATP para gerar frutose-1-fosfato somado à inibição na sua produção faz com que ocorra acúmulo de ADP, desse modo o monofosfato de adenosina (AMP) é estimulado, ingressando no metabolismo dos nucleotídeos, transformando-se em monofosfato de inosina e posteriormente em ácido úrico. (NELSON; COX, 2014; TASCETTO, 2013). Nas concentrações normais, o ácido úrico possui efeito benéfico no organismo, onde age como um poderoso antioxidante, porém em quantidades acima do desejado pode ocasionar estresse oxidativo, distúrbios celulares e hipertensão arterial (SABEN et al.,2016; TASCETTO, 2013).

Além disso, o bloqueio da glicólise resulta na redução da atuação de glicose para formação de energia, fazendo com que as células hepáticas elevem a utilização dos triglicerídeos armazenados para a síntese de ATPs. A excessiva oxidação lipídica atua como fonte sintetizadora de espécies reativas de oxigênio, podendo estes metabólitos induzir processos inflamatórios e necrose tecidual. Adicionalmente são liberados sinalizadores inflamatórios como o fator de necrose tecidual alfa, podendo este inibir a ação da insulina e do hormônio adiponectin, e por esta via, reduzir a ação da insulina (BOTEZELLI et al.,

2010).

O estudo mostrou que o grupo tratado com frutose a 65% apresentou alteração estatisticamente significativa da enzima AST, quando comparado ao grupo controle. Estes resultados podem ocorrer devido a toxicidade ocasionada pela frutosemia sobre o tecido hepático.

Castro et al., (2011) conduziu estudo com três grupos de ratos Wistar: dois grupos permaneceram por 48h em jejum e após foram alimentados com frutose a 63% durante 24 e 48 horas; e para o terceiro grupo foi oferecido dieta contendo 63% de frutose por um período de 45, 60 e 90 dias. O grupo realimentado durante 24 horas apresentou grande acúmulo de gordura hepática, afetando 100% dos hepatócitos, já no grupo realimentado por 48h houve uma diminuição na concentração de gordura no fígado. Entretanto no grupo alimentado com frutose a 63% durante 45, 60 e 90 dias, ocorreu elevação no depósito de gordura de acordo com o prolongamento do tempo de dieta, sendo que a esteatose hepática foi menor, comprometendo 20% do hepatócitos.

Estudos realizados por Taschetto (2013) e Caglioni (2014) demonstram que o consumo excessivo de frutose está relacionado com o surgimento da síndrome metabólica, estresse oxidativo e elevação dos níveis séricos de lactato. A síndrome metabólica ocorre devido a associação de várias alterações no organismo, como elevação da pressão arterial, obesidade visceral, aumento da concentração de glicose e triglicerídeos na corrente sanguínea e resistência à insulina (MORAES et al., 2009; MOURA et al, 2008). Além disso, está relacionada com outras modificações metabólicas, como condições pró-trombóticas e pró-inflamatórias, acúmulo de lipídios no fígado, elevação das taxas de ácido úrico e problemas reprodutivos (FERREIRA, 2010).

Altas concentrações de frutose no organismo podem resultar no desenvolvimento da insuficiência renal crônica, devido à alterações no metabolismo que originam a síndrome metabólica, fazendo com que a hipertensão arterial e a resistência à insulina, que pode evoluir para diabetes mellitus, ocasionam lesão renal (JOHNSON; LOZADA; NAKAGAWA, 2010). A hipertensão provavelmente ocorre devido à elevação na concentração de ácido úrico circulante, causando vasoconstrição por meio da estimulação do complexo renina-angiotensina (BAINBRIDGE et al., 2007). Corroborando com as alterações metabólicas induzidas pela frutosemia, o estudo atual encontrou taxas elevadas de glicemia, compatíveis com diabetes mellitus e este achado pode explicar, pelo menos em parte, os distúrbios determinados pelo consumo excessivo de frutose na dieta.

Além disso a síndrome metabólica ocasiona distúrbios reprodutivos, como elevação



nos índices de aborto, esterilidade e pré-eclâmpsia (SABEN et al.,2016). Muitas destas alterações podem ser percebidas com o presente estudo, onde identificamos que elevadas taxas de frutose na dieta causam toxicidade materna, prejudicando o metabolismo e a prole de ratas Wistar.

As falhas para o desenvolvimento da pesquisa foram cooperação de profissionais especializados na área da bioquímica e da biologia, colaborando no cuidado com os animais e na realização dos testes bioquímicos. Enquanto limitações encontraram-se a pouca experiência do acadêmico no cuidado e manejo com os animais.

O estudo colabora com a ciência por meio da divulgação dos malefícios da ingestão excessiva de frutose, possuindo potencial para gerar alterações gestacionais e metabólicas como identificado na pesquisa, tornando-se essencial que os profissionais da área da saúde alertem a população em geral sobre a importância de uma dieta balanceada, com consumo controlado de produtos industrializados.

## **5 CONCLUSÃO**

O estudo constatou que a concentração de 65% de frutose adicionada à ração foi parcialmente incompatível com a gestação de ratas Wistar, sendo que 2/5 mantiveram a prenhez e a prole apresentou baixo peso ao nascer. Este grupo também apresentou alterações bioquímicas significativas como elevação do colesterol, da glicemia e da enzima AST.

Todos demais grupos tratados com frutose a 40%, 30% e 20% mantiveram a gestação, porém nenhuma das concentrações propostas pela pesquisa pode ser considerada segura para a gestação, pois, também apresentaram graus moderados de distúrbios relacionados ao metabolismo, evidenciados por alterações no peso dos fetos e modificações nos parâmetros bioquímicos.

Estes resultados permitem concluir que as concentrações de frutose adicionadas à dieta estabelecidas pelo protocolo do estudo mostraram indicadores de toxicidade materna, distúrbios metabólicos relacionados a glicemia, colesterol total e alteração das enzima AST sugestiva de lesão hepática. Também foram evidenciadas alterações moderadas em outros marcadores como o ácido úrico e creatinina. Resumidamente, os resultados sugerem que o excesso no consumo de frutose prejudicou a fertilidade, o metabolismo e a homeostasia do peso da prole de ratas Wistar. São necessários novos estudos para elucidar questões não respondidas na pesquisa atual.

## REFERÊNCIAS

- BAINBRIDGE, S. A., et al. **Ácido úrico como um fator patogênico na pré-eclâmpsia** um Magee-Womens Research Institute, Pittsburgh, PA, EUA, Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Ciências Reprodutivas da Universidade de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, EUA. Departamento de Epidemiologia da Universidade de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, EUA, 2007.
- BARBOSA, A. A et al. Perfil da aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase e biometria do fígado de codornas japonesas. **Revista Brasileira de Zootecnia**, [S.l.], v.39, n.2, p.308-312. 2010.
- BARREIROS, R. C. **Frutose, sorbitol e glicose em sangue de mãe, cordão umbilical e recém-nascido de termo com 48 horas de vida**. 2006. 97 f. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, 2006.
- BARREIROS, R. C; BOSSOLAN, G; TRINDADE, C. E. P. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. **Revista de Nutrição**, [S.l.], v.18, n.3, p.377-389, maio/jun. 2005.
- BOTEZELLI, J. D et al. Consumo de frutose e exercício físico, impacto na síndrome metabólica. **Revista Motriz**, Rio Claro, v.16, n.1, p.231-239, jan./mar. 2010.
- CAGLIONI, J. A. **Associação entre o consumo de frutose, resistência à insulina e diabetes mellitus 2**. 2014. 47 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em nutrição)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.
- CAMPOS, V. C; TAPPY, L. Physiological handling of dietary fructose-containing sugars: implications for health. **International Journal of Obesity**, [S.l.], v. 40, p. 6-11. 2016.
- CASTRO, G. S. F et al. Fructose and NAFLD: metabolic implications and models of induction in rats. **Revista Acta Cirúrgica Brasileira**, [S.l.], v. 26, n. 2, p. 45-50. 2011.
- CURI, R et al. **Entendendo a gordura: os ácidos graxos**. 1. ed. Barueri: Manole, 2002.
- DAVIES, P.M et al. Plasma uridine as well as uric acid is elevated following fructose loading. **Adv Exp Med Biol**, [S.l.], v. 431, p.31-35. 1998.
- DEKKER, M. J et al. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, [S.l.] v. 299, p. E685–E694. 2010.
- ELLIOTT, S et al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], v. 22, p. 911-922. 2002.
- FERREIRA, S. S. **Frutose e a Síndrome Metabólica**. 2010. 51 f. Monografia- Universidade do Porto, Porto, 2010.
- GAINO, N. M; SILVA, M. V. Consumo de frutose e impacto na saúde humana. **Segurança Alimentar e Nutricional**, Campinas, v. 18, n.2, p. 88-98. 2011.

GIBSON, P.R et al. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. **Aliment Pharmacol Ther**, [S.l.], v. 25, p. 349–363. 2007.

JOHNSON, R. J; LOZADA, L. G. S; NAKAGAWA, T. The Effect of Fructose on Renal Biology and Disease, **Journal of the American Society of Nephrology**, [S.l.], v. 21, p. 2036–2039. 2010.

MARK J et al. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, [S.l.], v. 299, p.685–694. 2010.

MAYATEPEK, E; HOFFMANN, B; MEISSNER, T. Inborn errors of carbohydrate metabolism. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, [S.l.], v. 24, p.607-618. 2010.

MONTEIRO, A. A et al. Caracterização do perfil bioquímico em soro de ratos jovens submetidos a concentrações elevadas de frutose. **Revista Inova Saúde**, Criciúma, v. 1, p. 116-129. 2012.

MONTGOMERY, M. K et al. Disparate metabolic response to fructose feeding between different mouse strains. **Scientific Reports**, [S.l.], v.5. 2015.

MORAES, A. C. F de et al. Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n.6, p.1195-1202, jun. 2009.

MOURA, R. F. de. Capacidade aeróbia de ratos alimentados com dieta rica em frutose. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [S.l.], v. 14, n. 5, p. 422-26, set/out. 2008.

NELSON, D. L; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

NUNES, E. A et al. Efeitos distintos da ingestão de frutose e glicose sobre a ressíntese de glicogênio muscular e hepático após exercício em ratos submetidos a treinamento de natação. **Revista Estudos de Biologia**, [S.l.], v.30, p. 35-45, jan/dez. 2008.

OLIVEIRA, T. T; NAGEM, T. J; RIBEIRO, J. N. Análise sérica das enzimas aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e gama glutamiltranspeptidase de coelhos adultos tratados com extrato bruto de própolis. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 25-28. 2005

ORLANDI, Lidiane. **Influência da dieta rica em frutose sobre a hiperalgesia e comportamento doentio em ratos**. 2016. 121 f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas)- Universidade Federal de Alfenas, Alfenas/MG, 2016.

PHILIP G. REEVES, FORREST H. NIELSEN and GEORGE C. FAHEY, JR. **Ain-93 Purified Diets for Laboratory Rodents**: Department of Animal Sciences, University of Illinois, Urbana, IL 61801, 2009.

REEVES PG, NIELSEN FH, FAHEY GC. JR. **Ain-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the american institute of nutrition ad hoc writing committee on**

**the reformulation of the ain-76a rodent diet.** United States Department of Agriculture, Grand Forks Human Nutrition Research Center, ND, 1993. 58202-9034.

SABEN, J. L et al. Excess maternal fructose consumption increases fetal loss and impairs endometrial decidualization in mice. **Endocrinology**, [S.l.], v.157, p.956-968. 2016.

SALEWSKI, E. Método de coloração para um teste macroscópica para pontos de implantação no útero do rato. **Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol**, [S.l.], p.247-367. 1964.

SHAH, S. W et al. Characterization of glucose transport and glucose transporters in the human choriocarcinoma cell line, BeWo. **Placenta**, [S.l.], v. 20, n. 8, p. 651-659. 1999.

SILVA, C. S. da; ALMEIDA, V. A. H. de; FONSECA, F. L. A. Intolerância hereditária à frutose. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, [S.l.], v. 29, n. 3, p. 246-250. 2014.

SILVA, R. J da; D'AVILA, K. A. L. Aumento no consumo de frutose como fator de risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica. **Revista de iniciação científica**, [S.l.], n. 1, p. 73-76. 2007.

SMITH, C. M; MARKS, A; LIEBERMAN, M. **Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. Ed 2ª, 238, 2005.

TASCHETTO, L. **Avaliação dos efeitos de altas concentrações de frutose sobre parâmetros de estresse oxidativo e neuroinflamatórios em córtex cerebral de ratos jovens**. 2013. 61 f. Dissertação (Mestrado em ciências da saúde)- Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2013.