

ALTERAÇÕES GESTACIONAIS E NA PROLE DE RATAS WISTAR INDUZIDAS PELA INGESTÃO DE FRUTOSE

Gestational amendments and offspring of rats wistar induced by fructose intake

DENTI, I. A.
VIERO, A. A.
ROMAN, S. S.
CICHOTA, L. C.

Data do recebimento: 21/01/2014 - Data do aceite: 29/04/2014

RESUMO: O excesso de ácido úrico sérico causa complicações articulares, metabólicas, renais e cardiovasculares. Neste sentido, temos como objetivo investigar as alterações gestacionais em um grupo de ratas Wistar bem como determinar possíveis alterações no peso e na morfologia da prole. Foram utilizadas 16 ratas Wistar distribuídas, aleatoriamente, nos grupos controle e tratado. Os principais resultados mostram que no grupo de ratas que recebeu frutose não havia sinais da presença de fetos no útero e não houve ganho de peso. No grupo controle, a média de sítios de implantação foram 10,75 fetos com os mesmos valores para os fetos vivos. A média de peso, para o grupo controle, antes da gestação foi de 243,75g e a média de peso no dia da coleta do material foi de 305,75g, com um ganho de peso médio de 62g. A única alteração na gestação do grupo controle é a presença de um sítio de reabsorção. As dosagens do ácido úrico sérico do grupo tratado foi de 1,78mg/dl, sendo que média do grupo controle foi 1,11mg/dl. Para as ratas do grupo tratado foi feito o seguimento do Ciclo estral, onde se observou que todas as fêmeas oscilaram entre o estro, metaestro e diestro.

Palavras-chave: Hiperuricemia. Frutose. Gestação.

ABSTRACT: Excess serum uric acid cause of joint, metabolic, renal and cardiovascular complications. In this sense we aim to investigate the gestational changes in a group of female Wistar rats and to determine possible changes in weight and morphology of offspring. 16 Wistar rats were randomly distributed in control and treated groups were used. The main results show

that in the group of rats that received fructose had no signs of fetuses in the womb and no weight gain. In the control group the average implantation sites were 10.75 fetuses with the same values for live fetuses. The average weight for the control group, before pregnancy was 243.75 g and the average weight on day of data collection was 305.75 g, with a mean weight gain of 62g. The only change in the gestation of the control group was the presence of a site of resorption. The measurements of serum uric acid in the treated group was 1.78 mg / dl, and mean of the control group was 1.11 mg / dl. For the rats in the treated group was made the following of the estrous cycle, where it was observed that all females ranged between estrus, metestrus and diestrus.

Keywords: Hyperuricemia. Fructose. Pregnancy.

Introdução

O ácido úrico é um ácido fraco, frequentemente encontrado como urato, na forma ionizada, em pH fisiológico (CHOI, 2005). A quantidade de urato no organismo é o resultado do balanço entre a ingestão através da alimentação diária, a síntese endógena e a taxa de excreção pela via renal. A hiperuricemia pode ser o resultado da redução da excreção de ácido úrico ou do aumento da produção deste produto. Mesmo em indivíduos cuja excreção diária de ácido úrico esteja acima do normal, pode ocorrer redução relativa na eliminação renal do ácido úrico (GUYTON; HALL, 2006). Estima-se que mais de 10% da população ocidental tem hiperuricemia, mas só 0,5% tem sintomatologia articular que demande atendimento à saúde. A significativa maioria é assintomática e ocorre com maior incidência no sexo masculino, na puberdade. Nas mulheres, os sintomas costumam ser manifestados mais tardiamente e são menos acentuados do que nos homens. O excesso de ácido úrico circulante com sintomatologia de gota tem base genética. Em torno de 30 % das pessoas portadoras da doença articular conhecida como “gota” têm outros casos na família. Aproximadamente 10% dos portadores da doença “gota” produzem

ácido úrico em excesso por causas ainda desconhecidas, ou por distúrbio metabólico da síntese das purinas. Contudo, a grande maioria atribui-se o problema na dificuldade de excreção dos uratos através dos rins. Os principais fatores envolvidos no aumento da prevalência dessa enfermidade, observados nas duas últimas décadas, incluem aumento da longevidade, uso de diuréticos e aspirina em dose baixa, insuficiência renal crônica, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e síndrome metabólica. De acordo com vários estudiosos sobre o tema, existe uma tendência em apontar as bebidas alcoólicas como causa de hiperuricemia. Segundo Puig (1984), na ingestão de bebidas com teor alcoólico ocorre maior degradação da ATP (trifosfato de Adenosina) e adenosina monofosfato (AMP), que é convertida em ácido Úrico. Outro estudo conduzido por Lieber et al. (1962) refere que a desidratação causada pelo consumo excessivo de bebidas alcoólicas reduz a excreção renal de ácido úrico. Um estudo conduzido por Lippi et al. (2008) sugere que a hiperuricemia pode ser um fator de risco para doenças cardiovasculares em consequência do estresse oxidativo como um importante papel fisiopatológico. Por outro lado, Cuspidi (2007) investigou a associação de hiperuricemia subclínica com doenças cardíacas, vasculares, alterações renais e hipertensão arterial essencial. Este revelou uma

prevalência global de hipertrofia ventricular esquerda de 28%; alterações da estrutura da parede das carótidas de 27%, e microalbuminúria de 8%. De Luca et al. (2010) conduziu um estudo referente à prevalência do ácido úrico com a extensão da doença arterial coronariana, sendo que o resultado deste foi uma relação significativa entre a existência de hiperuricemia e a doença arterial.

Em uma pesquisa realizada, Suliman (2006) buscou explorar as possíveis associações de ácido úrico sérico elevado com todas as causas de mortalidade e comorbidade em pacientes com doença renal crônica (DRC), dislipidemia e inflamações. Os resultados mostraram que os níveis séricos elevados de ácido úrico têm uma associação com todas as causas de mortalidade. A gravidez é considerada um evento fisiológico atribuído aos mamíferos e, na maioria das gestações, o transcurso ocorre sem problemas. Contudo, são conhecidas algumas complicações e as mais frequentes são a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia. Muito embora não se conheça muitos dos fatores que desencadeiam estas alterações, já foi descrito que a hiperuricemia é um achado comum nestas situações.

Evidentemente que o excesso de ácido úrico circulante pode estar presente antes do início da gestação. Para tentar elucidar este fator Bainbridge (2007) conduziu um estudo onde procurou investigar o ácido úrico como um fator patogênico na pré-eclâmpsia. Usando modelos experimentais, evidenciou que o ácido úrico tem capacidade de promover inflamação, stress oxidativo e disfunção endotelial que, por este motivo, tem potencial para promover alterações no desenvolvimento da placenta e função vascular materna. Em um estudo, Gagliardi (2008) e Rodrigues (2010) mostraram que o aumento dos níveis de ácido úrico é marcador independente de risco de doença cardiovascular.

Na atualidade vivenciamos um aumento significativo da longevidade bem como uma

prevalência aumentada do ganho de peso e da massa de gordura. Estes fatores associados a disfunções metabólicas geraram um rótulo conhecido como síndrome metabólica, que atinge pessoas de praticamente todas as idades.

Em seu estudo DeBoer (2011), buscou identificar adolescentes com níveis elevados de ácido úrico para avaliar a sensibilidade de síndrome metabólica, sendo que os principais resultados mostraram que o ácido úrico pode ser considerado como marcador de risco para a síndrome metabólica e gerar maiores complicações no que se refere ao transcurso da doença. Estudo semelhante desenvolveu Yang (2011), tendo como objetivo correlacionar o nível de ácido úrico como um marcador de risco para síndrome metabólica; após um seguimento de 5,41 anos, 12,34% desenvolveram síndrome metabólica e que esta está mais associada às mulheres do que aos homens. Zhang, Bian e Choi (2010), em estudo semelhante, concluíram que o ácido úrico sérico aumentado foi independentemente associado com a síndrome metabólica.

Bioquimicamente a hiperuricemia é devida ao metabolismo das purinas. Estas são proteínas contidas em alguns alimentos, compostas por aminoácidos com radical amina, fazendo parte da formação dos ácidos nucleicos, estando presentes nos alimentos, e também, nas proteínas do nosso organismo. As purinas sofrem um processo de degradação em hipoxantinas e estas em xantinas. As xantinas, através da ação da enzima xantina oxidase se transformam em ácido úrico e este em uratos de sódio. A maior parte dos uratos é produzida no fígado como consequência do metabolismo das proteínas endógenas e exógenas. Quanto maior for a produção da enzima xantina oxidase, maior será a produção de ácido úrico (ROBERTS, 2005).

O problema da hiperuricemia consiste em que os uratos são pouco solúveis em água e isto acarreta uma concentração maior na

corrente sanguínea, ocasionando os sintomas clássicos e mais conhecidos desta doença que são a deposição destes sais no compartimento articular e estes, ao longo do tempo, são os responsáveis pelas alterações nestas estruturas e, conseqüente sintomatologia, conhecida como “gota”. A hiperuricemia em humanos é estabelecida quando os níveis séricos de ácido úrico ultrapassam 7mg/dl (ANDREW; ROSEMBER, 2005). A patogênese da hiperuricemia consiste no produto final das purinas que são sintetizadas a partir de precursores não-purínicos derivadas da degradação dos ácidos nucléicos de origem exógena ou endógena não capturadas. A enzima hipoxantina guanina fosforibosil transferase está envolvida neste processo que é chamado de via de salvação. Uma deficiência desta enzima conduz a um incremento na síntese dos nucleotídeos da purina e conseqüente aumento da produção do ácido úrico (GUYTON; HALL, 2006).

A falta geneticamente condicionada da enzima hipoxantina-guanina fosforibosil transferase causa grande catabolismo dos nucleotídeos, que não podem ser reutilizados, resultando em hiperuricemia que caracteriza a síndrome de Lesch-Nyhan (apresentando como sintomas principais retardo mental, coreoatetose, tendência a automutilação), constituindo-se em causa pouco comum de hiperuricemia (LESCH; NYHAN, 1964; RIJKSEN, 1981). A maioria das pesquisas envolvendo o ácido úrico foi direcionada para mostrar processos fisiopatológicos esqueléticos, metabólicos e do aparelho cardiocirculatório. Poucos estudos relacionam complicações gestacionais como pré-eclâmpsia e eclâmpsia com o aumento do ácido úrico sérico. Além do que foi citado, não encontramos pesquisas que estabeleçam outras correlações relacionadas com a hiperuricemia à gestação bem como complicações desta no período da organogênese para a prole. Neste sentido, o objetivo geral foi

determinar o efeito da toxicidade materna consecutiva à hiperuricemia induzida pela ingestão de frutose na gestação e na prole de ratas Wistar ao longo da gestação.

Materiais e métodos

O protocolo de pesquisa para a indução da hiperuricemia seguiu os padrões utilizados por Elliott et al. (2002), onde os animais foram alimentados com uma dieta contendo 65% de frutose (Synth^R) que foi iniciada oito semanas antes do acasalamento, sendo que esta dieta foi mantida por todo o período de acasalamento e deveria ser mantida durante o período de gestação. O grupo controle recebeu a mesma ração padrão sem a adição da frutose. Para a determinação das taxas de ácido úrico sérico foi coletado sangue da artéria aorta abdominal após a eutanásia. O método utilizado para a dosagem do ácido úrico foi o enzimático, através de analisador automático utilizando-se Kit comercial Labtest.

Foram utilizadas 16 ratas Wistar com 60 dias de idade, pesando em média 220g. A procedência dos animais foi do Biotério da URI – Câmpus de Erechim e o projeto foi aprovado pela CEUA (Comissão de Ética no Uso de Animais URI Erechim), através do PROTOCOLO N° 04/2013. No 19º ddg todas as ratas prenhas foram pesadas e eutanasiadas em câmara de CO₂, para a coleta do material. Os sinais clínicos de toxicidade materna como perda de peso, reflexos de endireitamento, lacrimejamento, edema e mortalidade seguiram o protocolo recomendado por Hollenbach (2010). Visto que no grupo tratado não houve gestação, passados dois meses da coabitação com os machos, diariamente, pelo período de 14 dias, foram coletado 84 lâminas de esfregaço vaginal, examinadas e classificadas para definir a fase do ciclo estral em que se encontravam. A obtenção do material e o método para de-

terminação do ciclo foi feita de acordo com Marcondes (2002).

Resultados

Transcorridos 19 dias da confirmação de gestação das fêmeas do grupo controle, realizou-se a coleta do material para análise. Foram coletados os rins, fígado e placentas para a realização da análise histológica. De cada fêmea, do grupo controle, foram escolhidos aleatoriamente 06 fetos para pesagem e análise, e destes 06, com o mesmo critério, 03 para coleta de rins.

Embora não havendo indícios gestacionais visíveis (aumento de peso) nas fêmeas do grupo tratado, em duas foi visualizada uma "rolha ou tampão vaginal", considerando uma possível prenhe. Para estas duas realizou-se o procedimento de coleta, sendo submetidas ao mesmo procedimento do grupo controle. Coletaram-se sangue, rins, fígado e útero. É importante salientar, que não havia sinais da presença de fetos no útero, estando os demais órgãos aparentemente normais, exceto por distensão gasosa do cólon, apresentando coloração mais escura em comparação às cobaias do grupo controle. Na tabela 1 estamos demonstrando alguns dados do grupo controle (C1 a C8) e tratado (T1 e T2). Observa-se que as fêmeas do grupo controle obtiveram ganho de peso durante a gestação, não ocorrendo o mesmo com as duas do grupo tratado, que não estavam prenhas. No grupo controle, a média de sítios de implantação foram 10,75 fetos com os mesmos valores para os fetos vivos, exceto pela presença de um sítio de reabsorção. A média de peso, para o grupo controle, antes da gestação foi de 243,75g e a média de peso no dia da coleta do material foi de 305,75g, com um ganho de peso médio de 62g. Nas duas fêmeas do grupo tratado não se observou nenhum indício de prenhes ou presença de material intrauterino que fizesse

alusão à presença de conceptos. Também não se evidenciou ganho de peso ao longo do período o que pode ser tomado como indício de toxicidade.

Tabela 1 – Indicadores de gestação e sítios de implantação.

| | P. inicial | P. Final | Sítios de implantação | Sítios reabs. | Fetos Vivos | Fetos Mortos | Impl Dir. ² | Impl Esq. ³ |
|------|------------|----------|-----------------------|---------------|-------------|--------------|------------------------|------------------------|
| C1* | 255g | 302g | 12 | 0 | 12 | 0 | 6 | 6 |
| C2* | 220g | 289g | 8 | 0 | 8 | 0 | 4 | 4 |
| C3* | 222g | 308g | 12 | 0 | 12 | 0 | 6 | 6 |
| C4* | 228g | 304g | 10 | 1 | 9 | 1 | 4 | 6 |
| C5* | 212g | 313g | 12 | 0 | 12 | 0 | 6 | 6 |
| C6* | 230g | 298g | 12 | 0 | 12 | 0 | 6 | 6 |
| C7* | 265g | 321g | 10 | 0 | 10 | 0 | 4 | 6 |
| C8* | 246g | 320g | 8 | 0 | 8 | 0 | 4 | 4 |
| T7** | 140g | 143,5g | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T8** | 148g | 147g | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Fêmeas Grupo Controle; P = peso; **Fêmeas Grupo Tratado; ¹Sítios Reabsorvidos; ²Implantação Direita; ³Implantação Esquerda.

Fonte: a pesquisa.

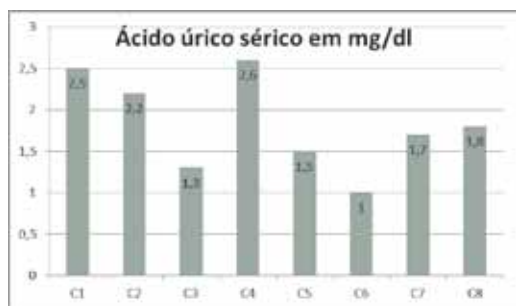
Tabela 2 – Peso dos órgãos maternos

| | Fígado | Rim Direito | Rim Esquerdo | Baço | Útero |
|----|--------|-------------|--------------|------|---------|
| C1 | 11,3g | 0,8g | 0,9g | 0,8g | 39,211g |
| C2 | 12,6g | 0,9g | 0,9g | 0,7g | 33,470g |
| C3 | 13,4g | 1,0g | 1,6g | 1,2g | 38,317g |
| C4 | 11,9g | 0,8g | 0,7g | 0,7g | 23,173g |
| C5 | 10,5g | 0,7g | 0,7g | 0,8g | 29,879g |
| C6 | 10,4g | 0,8g | 0,7g | 0,7g | 30,672g |
| C7 | 13,1g | 0,8g | 0,7g | 0,9g | 31,209g |
| C8 | 11,1g | 1,0g | 0,8g | 0,6g | 30,087g |
| T7 | 5,8g | 0,7g | 0,6g | 0,3g | 0,7g |
| T8 | 4,2g | 0,6g | 0,4g | 0,3g | 0,5g |

Fonte: a pesquisa.

Inseridas na tabela 2, constam médias de peso de alguns órgãos maternos. Neste sentido, a média de peso do fígado das ratas do grupo controle foi de 11,78g; rim direito 0,85g; rim esquerdo 0,87g; baço 0,8g e útero 32g. Evidentemente não cabem comparações visto que a gestação induz a alterações funcionais fisiológicas. Contudo, já que tínhamos dados das duas ratas do grupo tratado, entendemos ser pertinente inseri-los, mostrando que a média do peso do fígado foi de 5g; rim direito 0,65g; rim esquerdo 0,5g; baço 0,5g e útero não grávido 0,6g. Mesmo que não seja pertinente efetuar comparações, chama atenção para o peso do fígado e baço do grupo controle comparado com as duas fêmeas tratadas.

Gráfico 1 - Dosagens do ácido úrico do grupo tratado.



Legenda: C1 a C8 = identificação do animal; valores numéricos inseridos nas colunas do gráfico referem-se a dosagem do ácido úrico em mg/dl.

Fonte: a pesquisa.

As dosagens do ácido úrico inseridas no gráfico 1 foram obtidas de um grupo tratado com frutose a 65%, e os valores médios são 1,78mg/dl. Este estudo foi efetuado anteriormente ao desenvolvimento do projeto atual e com ratas fêmeas não prenhas.

Gráfico 2 – dosagens de ácido úrico do grupo controle.

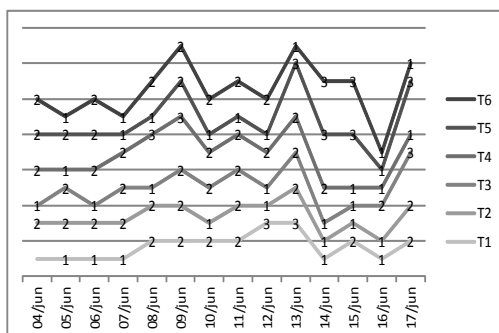


Legenda: C1 a C8 = identificação do animal; valores numéricos inseridos nas colunas do gráfico referem-se à dosagem do ácido úrico em mg/dl.

Fonte: a pesquisa.

Os valores inseridos no gráfico 2 mostram as dosagens do ácido úrico do grupo controle (C1 a C8), expressos em mg/dl. Em C7, pela aparência do plasma na hora do exame, provavelmente ocorreu hemólise e por isso é possível haver diferença quanto aos resultados quando comparado com os demais animais.

Gráfico 3 - Ciclo estral



Legenda: 1=estro; 2=metaestro; 3=diestro; n=6 (T1-T6) Não observamos características histológicas compatíveis com proestro.

Fonte: a pesquisa.

Tendo em vista que no grupo tratado com frutose a 65% não houve prenhes em nenhuma das ratas, iniciamos o seguimento do ciclo estral das seis ratas restantes. Os resultados mostram que houve mudanças consideradas fisiológicas da citologia da mucosa do canal vaginal ao longo do período estudado. Possivelmente, pela coabitação com machos, se observa que todas, em algum momento do período, estariam fisiologicamente aptas para a concepção. Contudo, ainda não dispomos de elementos técnicos que justifiquem os resultados descritos. Possivelmente este seja um tema para investigar futuramente.

Discussão

Há evidências de que o ácido úrico pode ter um papel patogênico na síndrome metabólica, nas doenças cardiovasculares e nas complicações músculo-esqueléticas (SCHULZE, 2004). A hiperuricemia também pode ser um preditor para o desenvolvimento da obesidade e diabetes do tipo 2 (NAKANISHI et al., 2003), bem como nas síndromes de hiperglicemia secundárias de resistência à insulina, tais como as associadas com gota (BERKOWITZ, 1966). O excesso de ácido

úrico também pode estar associado ao uso de diuréticos (LINDHOLM et al., 2003). Thadhani et al. (2004), relacionou a hiperuricemia com a pré-eclâmpsia. Estudos publicados por Stirpe et al. (1970) refere que a ingestão de frutose provoca aumento rápido das taxas de ácido úrico em 30-60 minutos em seres humanos. Este mecanismo foi descrito por Hallfrisch (1990) referindo que a frutose intra hepatócitos é rapidamente fosforilada pela frutokinase a frutose-1-fosfato. Durante esta reação, o ATP doa o fosfato, resultando na geração de ADP, que é posteriormente metabolizado para ácido úrico (SMITH; ROVAMO; RAIVIO, 1977).

Estudos experimentais em ratos conduzidos por Khosla et al. (2005); Sanchez-Lozada et al. (2002) mostraram excreção urinária diminuída em ratos alimentados por frutose e a possível explicação é que a hiperuricemia causa disfunção endotelial e vasoconstrição renal, também descrito por Ferris e Gorden (1968) como fator de excreção de ácido úrico, sendo que a hiperuricemia pode conduzir a diminuição na excreção de urato (FACCHINI et al., 1991). Estudo conduzido por Nakagawa (2005) com ratos, mostrou que apenas os animais alimentados, com frutose desenvolveram hiperuricemia e hipertrigliceridemia.

Em outubro de 2008, o JAMA publicou artigos relacionando à hiperuricemia como fator de risco para doenças do aparelho cardiovascular. Salientam que o ácido úrico passa livremente pela via placentária e, como consequência, há uma redução no número de néfrons para o feto em desenvolvimento. Neste contexto, “mães com hiperuricemia transferem o mesmo para a corrente circulatória fetal através da placenta”, sendo que este processo pode reduzir o número de néfrons. “A hiperuricemia crônica estimula o sistema renina-angiotensina, contribuindo para a vasoconstrição e, conseqüentemente, aumento da pressão arterial” (BAINBRIDGE, 2007)

Neste contexto, nossos objetivos consistiram no acompanhamento da gestação em um grupo de ratas tratadas com frutose para determinar alguns parâmetros clínicos bem como da sua prole. Contudo, o único parâmetro clínico comparável foi a evidência de que no grupo “tratado” não houve prenhes e que não temos subsídios técnicos para justificar este fato. Não se observou ganho de peso como citam alguns experimentos e por não haver gestação não foi possível visualizar os efeitos do ácido úrico na gestação, onde alguns estudos citam a pré-eclâmpsia e eclâmpsia como consequência e na prole as possíveis alterações nas estruturas dos rins. Os níveis séricos de ácido úrico entre os dois grupos podem ser considerados significativos. Contudo, o que se observou é que no grupo tratado, de alguma forma, havia limitação na ingestão do alimento, e não houve ganho de peso ao longo do período e que este fato pode estar associado à toxicidade com a ingestão do produto (frutose) adicionado à ração. É possível que distúrbios metabólicos, gastrointestinais ou outros processos não conhecidos, consecutivos à ingestão de altas concentrações de frutose, possam ter determinado mudanças não detectadas no comportamento dos animais e que estes impediram a concepção. Não encontramos nenhum estudo semelhante ao que propusemos, nem resultados semelhantes aos que obtivemos. Neste sentido, nossos próximos esforços serão direcionados para propor projetos que possivelmente possam elucidar, pelo menos em parte, os resultados obtidos.

O principal fato que o estudo revelou é que o nosso conhecimento referente à abrangência da ação da frutosemia e da influência do ácido úrico é bastante restrita quando nos referimos à concepção e gestação de ratas. As pesquisas publicadas em periódicos conceituados, a nosso ver, tangenciam o tema relacionando-o com alterações em órgãos específicos. Em linhas gerais, fomos sur-

preendidos com os resultados e, certamente, estes promoverão espaços para a elaboração de novos projetos com esta linha de pesquisa.

Conclusões

Baseado nos resultados obtidos e tendo ciência de que a pesquisa alimenta-se de interrogações, onde um resultado necessita de outro para se confirmar, conclui-se, que não obtivemos dados do grupo tratado para que fosse possível efetuarmos comparações quanto ao peso inicial, peso final, sítios de implantação, sítios de absorção, útero grávido e, principalmente, alterações na prole das ratas tratadas com frutose a 65%. A conclusão mais

sólida e que permite comparações se refere ao ciclo fisiológico do grupo controle no que diz respeito à gestação, comparado com o grupo tratado. Aquele seguiu um curso esperado para o tipo de animal, enquanto no grupo tratado nenhuma das ratas ficou prenha, nas mesmas condições exceto o alimento. Os dados coletados apontam possivelmente para um novo foco de pesquisa, onde poderemos propor projetos para possíveis elucidações dos achados contidos no presente estudo. Ainda não dispomos de informações que justifiquem a não prenhez do grupo tratado. Já que não teremos possibilidades para efetuar comparações, não se justifica o trabalho das análises histológicas propostas no presente estudo.

AUTORES

Irany Achilles Denti - Enfermeiro, Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal de Santa Catarina, Professor do Curso de Pós-graduação em Terapia Intensiva na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões. E-mail: iranyd@uri.com.br

Anderlise Augusta Viero - Acadêmica do Curso de Graduação em Enfermagem, Bolsista de Iniciação Científica. E-mail: anderliseviero@hotmail.com

Silvane Souza Roman - Doutorado em Ciências Biológicas (Bioquímica Toxicológica) pela Universidade Federal de Santa Maria. Professor titular da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões Erechim. E-mail: roman@uricer.edu.br

Luiz Carlos Cichota (para citação:). Farmacêutico, Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Santa Maria. Professor do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim. E-mail: cichota@uricer.com.br

REFERÊNCIAS

ANDREW, E.; ROSEMBER, G. Doença das articulações e Tumores de Tecidos Moles. In: KUMAR, V. et al. **ROBBINS e COTRAN, patologia: bases patológicas das doenças**. Ed 7. Rio de Janeiro. Elsevier, 2005.

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.

BERKOWITZ D. Gout, hyperlipidemia, and diabetes interrelationships. **JAMA**, n.19, p.77-80, 1966.

CHOI, H.K.; MOUNT, D.B.; REGINATO, A.M. Pathogenesis of gout. **Ann Intern Med**, n. 143, p.499-516, 2005.

CUSPIDI, C. et al. Ausência de associação entre o ácido úrico sérico e danos a órgãos essenciais em uma População de hipertensos em baixa prevalência de hiperuricemia. **American Journal of Hipertensão**, Ltd, 2007.

DE LUCA, A. G., et al. **Ácido úrico não afeta a prevalência e extensão de doença arterial coronariana**: resultados de um estudo prospectivo. 1^a Divisão de Cardiologia, Divisão de Neurologia (LC) e Clinical Chemistry (GB), Azienda Ospedaliera-Universitaria “Maggiore della Carita”, Piemonte Oriental University, Novara, Itália b Royal Brompton Hospital e Imperial College, CDM, London, UK. 2010.

DEBOER, M.D.; GURKA, M.J. **Baixa sensibilidade para a síndrome metabólica para detectar elevações de ácido úrico em mulheres e não-hispânicos, negros adolescentes do sexo masculino**. Source Department de Pediatria, Universidade de Virginia, Charlottesville, VA 22908, Estados Unidos, 2011.

ELLIOTT, S.S.; KEIM, N.L.; STERN, J.S.; TEFF, K.; HAVEL, P.J. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **Am J Clin Nutr**, v.76, n.5, p.911-922, 2002.

FACCHINI F, CHEN YD, HOLLENBECK CB; REAVEN GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. **JAMA**, n. 266, p.3008–3011, 1991.

FERRIS TF AND GORDEN P. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. **Am J Med**, n. 44, p.359–365, 1968.

GAGLIARDI, ANA, C.M., et al. **Ácido úrico: Um marcador de risco cardiovascular aumentado**. Lipid Clinic do Instituto do Coração (InCor) da Universidade de São Paulo Medical School Hospital, Sao Paulo, Brasil, 2008.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2006.

HALLFRISCH J. Metabolic effects of dietary fructose. **FASEB J**, n.4, p.2652-2660, 1990

HOLLENBACH, C.B, et al. Desenvolvimento pós-natal e potencial teratogênico da prole de ratos Wistar no estudo da toxicidade reprodutiva de duas preparações fitoterápicas contendo soja Glycine max (L.) Merr. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.62, n.4, p.845-852, 2010.

KHOSLA UM, ZHARIKOV S, FINCH JL, NAKAGAWA T, RONCAL C, MU W, KROTOVA K, BLOCK ER, PRABHAKAR S, AND JOHNSON RJ. Hyperuricemia Induces Endothelial Dysfunction. **Kidney Int**, n.67, p.1739-1742, 2005.

LESCH, M.; NYHAN, W.L. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. **Am J Med**, n.36, p.561-570, 1964.

LIEBER, C.S.; JONES, D.P.; LOSOWSKY, M.S.; DAVIDSON, C.S. Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in man. **J Clin Invest**, n.41, p.1863-1870, 1962. LINDHOLM LH, PERSSON M, ALAUPOVIC P, CARLBERG B, SVENSSON A, and SAMUELSSON O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). **J Hypertens**, n.21, p.1563-1574, 2003.

LIPPI, Giuseppe, et al. A relação paradoxal entre o ácido úrico sérico e doença cardiovascular. **American Journal of Hipertensão**, Ltd. 2008.

MARCONDES F K, BIANCHI, F J, TANNO, A P. Determinação das fases do ciclo estral em ratas: considerações úteis. **Braz. J. Biol.**, v.62, n.4A, p.609-614, 2002.

NAKAGAWA T. Et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. Divisão de Nefrologia, Hipertensão e Transplante, PO Box 100224, University of Florida, Gainesville, FL 32610, EUA, 2005.

NAKANISHI N, OKAMOTO M, YOSHIDA H, MATSUO Y, SUZUKI K, AND TATARA K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. **Eur J Epidemiol**, n.18, p.523-530, 2003.

PUIG, J.G.; FOX, I.H. Ethanol-induced activation of adenine nucleotide turnover. Evidence for a role of acetate. **J Clin Invest**, n.74, p.936-941, 1984.

RIJKSEN, G.; STAAL, G.E.J.; VAN DER VLIST, M.J.M. Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency with full expression of the Lesch-Nyhan syndrome. **Hum Genet**, n.57: 39-47, 1981.

ROBERTS, J.M.; BODNAR, L.M.; LAIN KY, et al. **Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension.** *Hypertension* 2005;46:1263-1269

RODRIGUES, S.L. et al. **Sexo distribuição de ácido úrico sérico e fatores de risco cardiovascular: estudo de base populacional.** De Ciências Fisiológicas. Departamento, Universidade Federal do Espírito Santo, Espírito Santo, Brasil, 2010.

SANCHEZ-LOZADA LG, TAPIA E, AVILA-CASADO C, SOTO V, FRANCO M, SANTAMARIA J, NAKAGAWA T, RODRIGUEZ-ITURBE B, JOHNSON RJ, AND HERRERA-ACOSTA J. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. **Am J Physiol Renal Physiol**, n. 283, p.1105-1110, 2002.

SCHULZE, M.B.; MANSON, J.E.; LUDWIG, D.S.; COLDITZ, G.A.; STAMPFER, M.J.; WILLETT, W.C.; AND HU, F.B. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. **JAMA**, n. 292, p.927-934, 2004.

SMITH, C.M.; ROVAMO, L.M.; AND RAIVIO, K.O. Fructose-induced adenine nucleotide catabolism in isolated rat hepatocytes. **Can J Biochem**, n. 55, p.1237-1240, 1977.

STIRPE, F.; DELLA CORTE, E.; BONETTI, E.; ABBONDANZA. A.; ABBATI, A.; DE STEFANO F. Fructose-induced hyperuricaemia. **Lancet**, n. 2, p.1310-1311, 1970.

SULIMAN, M.E. et al. Relação de mortalidade para o ácido úrico na doença renal crônica, dislipidemia e inflamação. **Am J Kidney**, National Kidney Foundation, 2006.

THADHANI, R.; ECKER, J.L.; MUTTER, W.P.; WOLF, M.; SMIRNAKIS, K.V.; SUKHATME, V.P.; LEVINE, R.J.; KARUMANCHI, S.A. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. **Hypertension**, n.43, p.988-992, 2004.

YANG, T. et al. **Nível de ácido úrico como um marcador de risco para síndrome metabólica: um estudo de coorte chinesa.** Source Department da Saúde Administração de Empresas, Meihu University, Pingtung County, Taiwan. Copyright, Elsevier Ireland Ltda, 2011.

ZHANG, Z.; BIAN,L.; CHOI,Y. **Ácido úrico sérico: um marcador da síndrome metabólica e aterosclerose subclínica em homens coreanos.** Source Shanghai Jiaotong University, Shanghai, China; Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Coreia do Sul, 2010.