

AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS DE BAIXO GRAU, BIOQUÍMICOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM RATOS COM DIETA RICA EM FRUTOSE

Evaluation of low-grade inflammatory, biochemical parameters and oxidative stress in rats fed with a high-fructose diet

Camila Koman¹; Silvane Souza Roman²; Luiz Carlos Cichota³;
Alexandre Umpierrez Amaral⁴; Irany Achilles Denti⁵

¹ Acadêmica do Curso de Graduação em Enfermagem da URI Erechim

² Doutora em Ciência Biológicas pela UFSM-RS

³ Doutor em Ciências Farmacêuticas pela UFSM-RS

⁴ Doutor em Ciências Biológicas: Bioquímica pela UFRGS

⁵ Doutor em Ciências da Saúde pela UNIESC-SC. *E-mail:* iranyd@uricer.edu.br

Data do recebimento: 02/12/2024 - Data do aceite: 11/02/2025

RESUMO: O estudo teve como objetivo determinar os efeitos da ingestão de frutose sobre parâmetros inflamatórios de baixo grau, bioquímicos e de estresse oxidativo em ratos submetidos a uma dieta rica em frutose. Foram utilizados 40 animais com 30 dias de vida, divididos em quatro grupos: grupo controle (C), que recebeu ração padrão e água, e grupo tratado, subdividido em três grupos: (1) ração padrão com adição de frutose a 40%, (2) ração padrão com adição de frutose a 30% e (3) ração padrão com adição de frutose a 20%, por sessenta dias. Não houve restrição de alimento ou água. As taxas de mieloperoxidase (MPO), proteína C ultrasensível (PCRUS) e glicemia não apresentaram alterações com significância estatística. No entanto, houve alterações estatisticamente significativas nas taxas de creatinina ($p < 0,001$) nos grupos 40% e 30% e ($p < 0,0001$) no grupo 20%, com a mesma significância para a taxa de filtração glomerular (TFG). O ácido úrico apresentou diferenças significativas nos grupos 40% ($p < 0,001$) e 30% ($p < 0,05$). O colesterol total teve aumento significativo ($p < 0,001$) no grupo 40% e ($p < 0,0001$) nos grupos 30% e 20%. Os triglicerídeos apresentaram aumento ($p < 0,001$) no

grupo 40% e ($p < 0,01$) nos grupos 30% e 20%. A aspartato aminotransferase (AST) mostrou significância estatística ($p < 0,05$) no grupo 20%, enquanto a alanina aminotransferase (ALT) apresentou aumento ($p < 0,01$) no grupo 30% e ($p < 0,001$) no grupo 20%, quando comparados ao grupo controle. Além disso, as taxas de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) no tecido hepático mostraram significância estatística ($p < 0,05$) no grupo 40% e ($p < 0,01$) no grupo 20%. No tecido renal, a significância foi observada no grupo 40% ($p < 0,05$). Portanto, o protocolo do estudo demonstrou alterações metabólicas nas funções hepáticas e renais, além de alterações relacionadas ao estresse oxidativo.

Palavras-chave: Frutose. Toxicidade. Inflamação. Enfermagem.

ABSTRACT: This study aimed to determine the effects of fructose intake on low-grade inflammatory, biochemical, and oxidative stress parameters in rats subjected to a high-fructose diet. A total of forty 30-day-old animals were divided into four groups: the control group (C), which received standard feed and water, and the treated group, which was subdivided into three groups: (1) standard feed with 40% fructose supplementation, (2) standard feed with 30% fructose supplementation, and (3) standard feed with 20% fructose supplementation, for sixty days. There were no food or water restrictions. Mieloperoxidase (MPO), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and blood glucose levels did not show statistically significant changes. However, there were statistically significant alterations in creatinine levels ($p < 0.001$) in the 40% and 30% groups and ($p < 0.0001$) in the 20% group, with the same significance for the glomerular filtration rate (GFR). Uric acid levels showed significant differences in the 40% ($p < 0.001$) and 30% ($p < 0.05$) groups. Total cholesterol significantly increased ($p < 0.001$) in the 40% group and ($p < 0.0001$) in the 30% and 20% groups. Triglyceride levels increased ($p < 0.001$) in the 40% group and ($p < 0.01$) in the 30% and 20% groups. Aspartate aminotransferase (AST) showed statistical significance ($p < 0.05$) in the 20% group, while alanine aminotransferase (ALT) increased ($p < 0.01$) in the 30% group and ($p < 0.001$) in the 20% group compared to the control group. Additionally, the rates of substances reactive to thiobarbituric acid (TBA-RS) in liver tissue showed statistical significance ($p < 0.05$) in the 40% group and ($p < 0.01$) in the 20% group. In kidney tissue, significance was observed in the 40% group ($p < 0.05$). Therefore, the study protocol demonstrated metabolic alterations in hepatic and renal functions, as well as changes related to oxidative stress.

Keywords: fructose; toxicity; inflammation; nursing.

Introdução

A frutose é um monossacarídeo de cadeia de carbono linear e simples, ou seja, um

açúcar simples que não pode ser hidrolisado. Pode ser encontrada naturalmente em frutas e vegetais e, também, é comumente utilizada em alimentos industrializados, pois aumenta a saciedade e possui um índice glicêmico bai-

xo, com absorção lenta. Sua metabolização ocorre no fígado com o auxílio das proteínas transportadoras de glicose (GLUTs 1 a 5), podendo ser convertida em glicose ou armazenada na forma de glicogênio no organismo (Martins *et al.*, 2023).

As proteínas de transporte de sódio-glicose (SGLT/ GLUT) são uma família de proteínas de membrana celular responsáveis pelo transporte ativo de glicose, juntamente com íons sódio através da membrana plasmática. Essas proteínas desempenham um papel crucial na absorção de glicose nos tecidos do corpo, especialmente no intestino e nos rins. (Ubiratan 1998).

O transporte da frutose ocorre por difusão facilitada, um processo passivo que se dá do meio de maior para o de menor concentração. Esse transporte é mediado por um sistema de transporte de monossacarídeos do tipo Na⁺-independente, altamente específico para D-frutose. Além disso, a frutose pode ser sintetizada a partir da sacarose, por meio da reação: sacarose + H₂O, que, sob ação da enzima sacarase, gera uma molécula de D-frutose e uma de D-glicose (Neto; Paula; Assis; 2009).

Quando consumida em excesso, principalmente em sua forma artificial, a frutose pode contribuir para inflamação sistêmica, favorecendo a progressão de doenças cardiovasculares e diabetes (LI *et al.*, 2022). Além disso, seu consumo excessivo pode levar ao ganho de peso, resistência à insulina, doenças hepáticas e hipertensão, estando intimamente relacionado à ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis (Silva *et al.*, 2017; Martins *et al.*, 2023).

A inflamação crônica de baixo grau tende a aumentar com a idade devido ao aumento da produção de citocinas. Além disso, há um maior dano tecidual induzido pelo estresse oxidativo. As principais causas envolvidas nesse processo incluem infecções crônicas,

sedentarismo, obesidade, dieta inadequada, disbiose intestinal, estresse, exposição a substâncias químicas e tabagismo (Furman *et al.*, 2019; Parsanathan; Jain, 2020; Oliveira *et al.*, 2020).

Em estudo realizado com camundongos, os resultados mostraram que a ingestão excessiva de frutose levou a distúrbios metabólicos, resistência à insulina, dislipidemia, inflamação e estresse oxidativo. A avaliação histológica hepática evidenciou esteatose, necrose e inflamação hepática (Li *et al.*, 2022). Em outro estudo realizado com camundongos, foram observadas lesões renais, com alterações histológicas e inflamação (Xiaoli; Linwei; Fen, 2020).

Para a avaliação da presença de processo inflamatório de baixo grau, o método mais utilizado é o exame laboratorial de Proteína C Reativa Ultrassensível (PCRUS) (Brasil, 2020). Como o termo já descreve, trata-se de uma proteína sintetizada pelos hepatócitos, sob estímulo da interleucina-6, sendo um dos biomarcadores mais sensíveis, pois se altera rapidamente na presença de inflamação, inclusive de baixo grau (Menezes; Costa; Barreto; Oliveira, 2021; Pereira; Costa, 2022). A denominação “ultrassensível” refere-se à sua capacidade de identificar concentrações muito baixas, inferiores a 0,03 mg/dL de proteína no plasma (Koenig *et al.*, 1999).

Quanto à classificação do risco cardiovascular, segundo as Diretrizes Americanas para o tratamento do colesterol elevado, considera-se risco baixo para valores inferiores a 0,10 mg/dL, risco médio para valores entre 0,10 e 0,30 mg/dL e risco alto para valores superiores a 0,30 mg/dL (Stone *et al.*, 2014). A PCRUS está estreitamente relacionada à aterosclerose e à disfunção endotelial coronariana (Sercelik *et al.*, 2021).

Além da PCRUS, outro marcador inflamatório relevante é a mieloperoxidase (MPO), uma enzima pertencente ao grupo

das peroxidases, encontrada em neutrófilos e monócitos, que está relacionada às respostas imunológicas inatas e à inflamação. A MPO destaca-se como biomarcador de processos inflamatórios crônicos, especialmente os relacionados ao sistema cardiovascular. Níveis elevados dessa enzima indicam maior risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (Koch *et al.*, 2021; Jesus; Fraga; Vieira; Barbosa, 2022).

Todavia, há poucos estudos que investigam o uso da mieloperoxidase como marcador inflamatório, em modelos animais, para avaliar processos inflamatórios de baixo grau envolvendo o sistema cardiovascular. A principal questão do estudo baseia-se na incerteza se a ingestão de frutose ocasiona alterações na expressão da enzima mieloperoxidase e da proteína C reativa ultrasensível. Caso essas alterações sejam significativas, poderá ser afirmado que a ingestão de açúcar induz a um processo inflamatório de baixo grau, permitindo correlacionar o consumo de frutose ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os parâmetros inflamatórios de baixo grau, bioquímicos e de estresse oxidativo, em ratos submetidos a uma dieta rica em frutose.

Material e Métodos

Neste experimento foram utilizados 40 ratos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar, machos, com 30 dias de vida. Os animais foram distribuídos nos grupos controle (10 animais) e tratados (30 animais). O grupo tratado foi subdividido em três grupos: 10 animais receberam ração contendo 40% de frutose, 10 animais receberam ração com 30% de frutose e 10 animais receberam ração com 20% de frutose. Os animais do grupo controle receberam ração normal, sem adição de frutose. A ração com frutose

foi disponibilizada no formato de biscoitos, produzidos pelos pesquisadores. Os animais foram acondicionados em gaiolas-padrão com serragem, contendo cinco animais por gaiola, mantidos em ciclos claro-escuro de 12 horas, à temperatura de $23 \pm 1^\circ\text{C}$, com exaustão, alimento e água *ad libitum*.

Após sessenta dias do início do protocolo, os animais foram eutanasiados. Inicialmente, foi administrada anestesia intramuscular com cloridrato de tiletamina (125,0 mg) e cloridrato de zolazepam (125,0 mg) (Zoletil®, 50 mg/kg, IM). Em seguida, foi realizada toracotomia, seguida de exsanguinação por punção cardíaca, conforme as diretrizes para a prática de eutanásia (Brasil, 2018). Nesse momento, foi coletado o sangue e, na sequência, efetuada a perfusão com soro fisiológico 0,9% para a remoção do maior volume de sangue possível, permitindo que o fígado e os rins fossem submetidos a análises de estresse oxidativo.

Todas as amostras de sangue foram centrifugadas logo após a coleta e armazenadas em freezer a -80°C . A partir dessas amostras, foram realizados testes bioquímicos para ácido úrico, glicemia, ureia, creatinina, taxa de filtração glomerular, triglicerídeos, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, colesterol total, mieloperoxidase (MPO) e proteína C reativa ultrasensível (PCRUS), sendo que os testes de MPO e PCRUS foram conduzidos em laboratório externo. As análises bioquímicas dos demais parâmetros foram realizadas com kits comerciais Labtest®. O estresse oxidativo foi avaliado por meio do método enzimático. Para a determinação da taxa de filtração glomerular, a correlação entre a idade de humanos e ratos foi estabelecida conforme Andreollo *et al.* (2012).

A utilização dos animais seguiu a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos,

aprovada pela Portaria do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) nº 465, de 23 de junho de 2013 (Brasil, 2013; Brasil, 2022). O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da URI Erechim, conforme documento anexo. Todos os esforços foram feitos para minimizar o número de animais utilizados e seu sofrimento.

Os resultados foram analisados utilizando o teste de análise de variância ANOVA (One ANOVA), seguido do teste *post hoc* de Tukey, para múltiplas comparações. Para verificar a normalidade dos dados foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Análise bioquímica

Inicialmente serão apresentados os resultados da análise bioquímica, expressos através das médias e do desvio padrão (DP), expostos na tabela abaixo.

Esses resultados mostraram que os níveis de MPO foram semelhantes em todos os animais, assim como os de PCRUS, conforme demonstrado nas Figuras 1 e 2. Dessa forma, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle.

Os resultados das taxas de creatinina mostraram significância estatística de $p < 0,001$ para os grupos 40% e 30% e de $p < 0,0001$ para o grupo 20%, em comparação ao grupo controle (Figura 3). Para o ácido úrico, a significância foi de $p < 0,001$ no grupo 40% e de $p < 0,05$ no grupo 30%, também em comparação ao grupo controle (Figura 4). Quanto à taxa de filtração glomerular (TFG), os resultados indicaram que os três grupos tratados apresentaram significância estatística de $p < 0,0001$ em relação ao grupo controle (Figura 5).

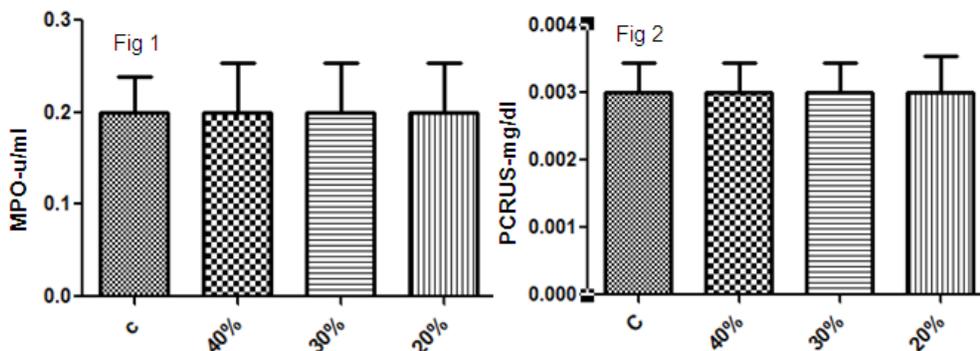
Os resultados das taxas de glicemia, ao comparar os três grupos com adição de frutose à ração, não mostraram significância estatística (Figura 6). No entanto, ao comparar isoladamente o grupo controle com os grupos 40% e 30%, os dados indicaram significância estatística de $p < 0,001$.

Tabela I - Média e DP dos testes bioquímicos.

Teste bioquímico	Méd±DP Grupo 40%	Méd±DP Grupo 30%	Méd±DP Grupo 20%	Méd±DP Grupo Controle
MPO	0,2±0	0,2±0	0,2±0	0,2±0
PCRUS	0,003±0	0,003±0	0,003±0	0,003±0
Creatinina	76,7±5,2	75,8±6,3	77,8±7,3	63,1±6
Ácido Úrico	5,49±0,9	4,49±1,3	4,48±,07	3,35±1,1
TFG	0,62±0,052	0,634±0,058	0,615±0,068	0,80±0,091
Glicemia	187±22,9	190±21,9	185,9±24,8	167±12,7
Coolest. total	63,8±9,1	35,7±10,7	73,6±8,1	45,8±6,0
Triglicerídeos	179,5±45,07	178,1±42,9	178,3±32,93	101,6±22,01
AST	133,5±21,12	137±14,66	144,6±12,17	115,9±34,7
ALT	97,6±12,19	116,7±27,6	132,6±37,39	76,7±13,83

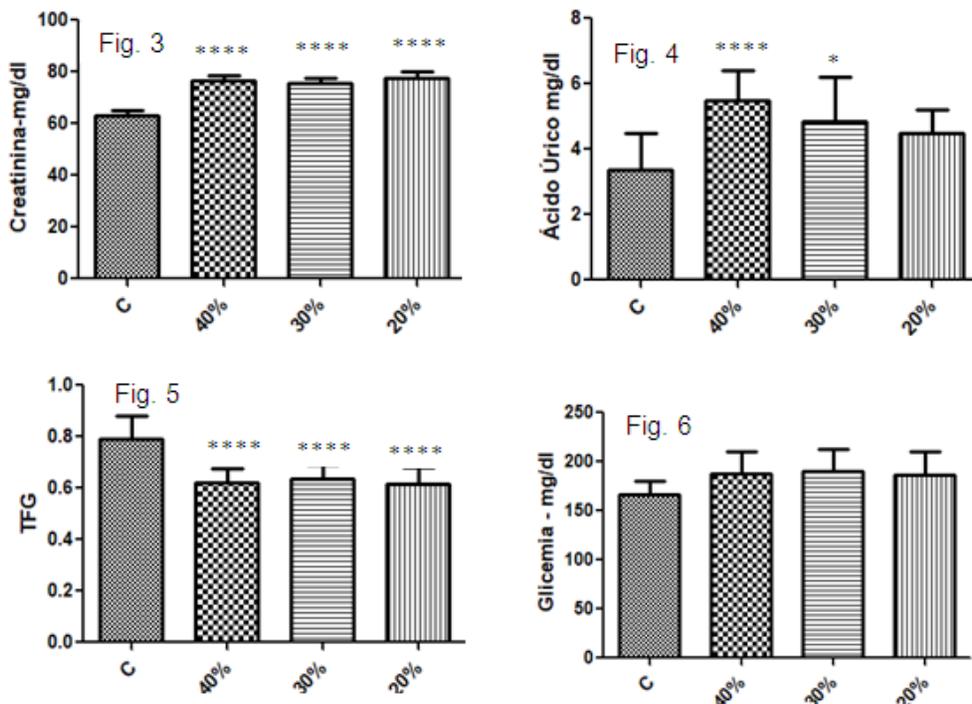
Mieloperoxidase (MPO), proteína C reativa ultrasensível (PCRUS), taxa de filtração glomerular (TFG), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT).

Figuras 1 e 2 – Efeito da ingestão de frutose sobre marcadores inflamatórios de baixo grau.



O processo inflamatório de baixo grau foi estimado por meio das taxas de MPO (Figura 1) e PCRus (Figura 2). Os parâmetros foram obtidos a partir de 10 ratos Wistar machos para cada grupo, sendo o grupo controle (“C”) alimentado com dieta normal, enquanto os demais receberam ração contendo 40%, 30% ou 20% de frutose adicionada. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, e a análise estatística foi realizada por meio da análise de variância *One-Way* ANOVA, com nível de significância estatística definido por $p < 0,05$.

Figuras 3, 4, 5 e 6 – Resultados das taxas de creatinina, ácido úrico, TFG e glicemia.



Os parâmetros foram obtidos a partir de 10 ratos Wistar machos para cada grupo, sendo o grupo controle (“C”) alimentado com dieta normal, enquanto os demais receberam ração contendo 40%, 30% ou 20% de frutose adicionada. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, e a análise estatística foi realizada por meio da análise de variância *One-Way* ANOVA, com nível de significância estatística definido por $p < 0,05$ (** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$).

Na sequência, são apresentados os dados obtidos para as taxas de colesterol total e triglicerídeos. As taxas de colesterol total apresentaram significância estatística de $p < 0,001$ para o grupo 40% e de $p < 0,0001$ para os grupos 30% e 20%, quando comparados ao grupo controle (Figura 7). Os testes para a obtenção dos resultados dos triglicerídeos, apresentados na Figura 8, apontaram significância estatística de $p < 0,001$ para o grupo 40% e de $p < 0,01$ para os grupos 30% e 20%.

A análise estatística dos dados obtidos para AST indicou significância de $p < 0,05$ para o grupo 20%. Por outro lado, os valores de ALT apresentaram significância estatística de $p < 0,01$ para o grupo 30% e de $p < 0,001$

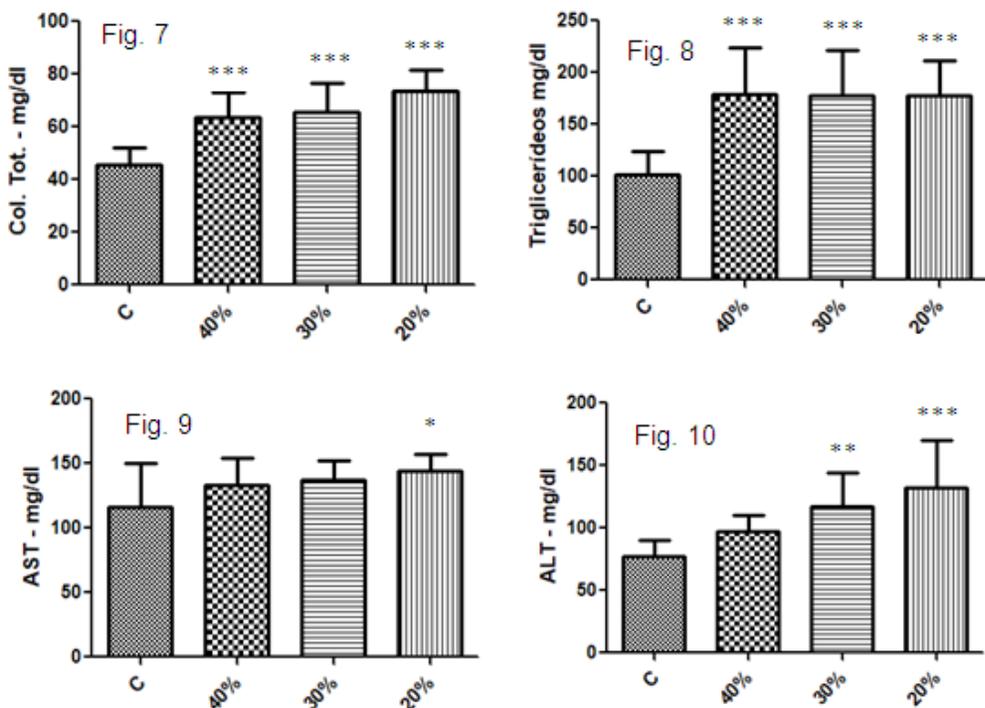
para o grupo 20%, em comparação ao grupo controle (Figuras 9 e 10, respectivamente).

Estresse oxidativo

Abaixo serão apresentados os resultados de alguns parâmetros de estresse oxidativo, expressos através de média e desvio padrão (DP).

As substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) são formadas como subprodutos da peroxidação lipídica e podem ser detectadas utilizando o protocolo proposto para o estudo atual. Quanto ao estresse oxidativo, as taxas de TBA-RS no tecido hepático mostraram significância estatística de $p < 0,05$

Figuras 7, 8, 9 e 10 - mostram os resultados das taxas de colesterol total, triglicerídeos, AST e ALT.



Os parâmetros foram obtidos a partir de 10 ratos Wistar machos para cada grupo, sendo o grupo controle (“C”) alimentado com dieta normal, enquanto os demais receberam ração contendo 40%, 30% ou 20% de frutose adicionada. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão, e a análise estatística foi realizada por meio da análise de variância *One-Way* ANOVA, com nível de significância estatística definido por * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$.

para o grupo 40% e $p < 0,01$ para o grupo 20% (Figura 11). No tecido renal, a significância foi de $p < 0,05$ para o grupo 40%, comparado ao grupo controle (Figura 14).

A partir desses dados, é possível inferir que a dieta definida no protocolo do estudo atual causou peroxidação lipídica, indicando danos a essas biomoléculas. Por outro lado, os níveis de GSH no fígado mostraram significância estatística de $p < 0,05$ para os grupos 40% e 30% (Figura 12), enquanto que no tecido renal, a mesma significância foi

observada para o grupo 40% (Figura 15). A SOD não apresentou significância estatística (Figuras 13 e 16).

Discussão

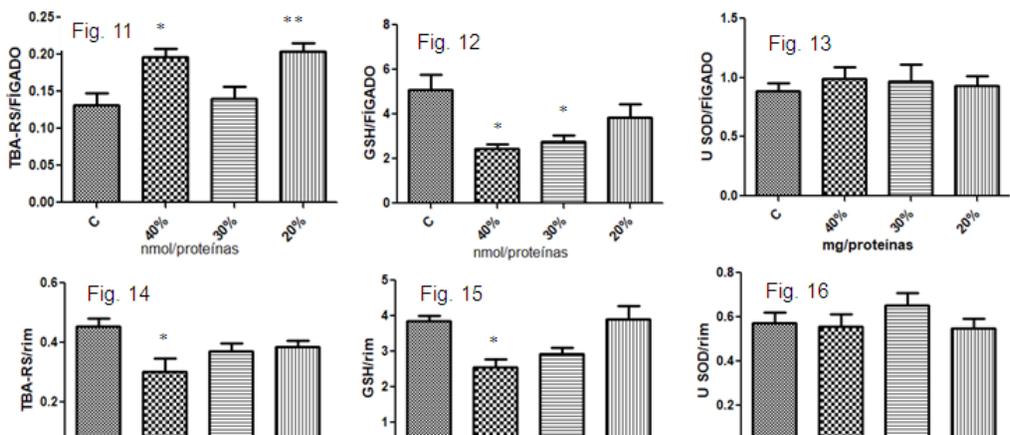
Esta pesquisa focou na ingestão de frutose, uma vez que há dados consistentes indicando um aumento significativo no consumo desse componente dietético na atualidade, assim como os prejuízos decorrentes de seu

Tabela II – Média e desvio padrão dos parâmetros de estresse oxidativo.

Estresse Oxidativo	Méd±DP Grupo 40%	Méd±DP Grupo 30%	Méd±DP Grupo 20%	Méd±DP Grupo Controle
TBA-RS/ Fígado	0,80±0,08	0,57±0,20	0,89±0,21	0,50±0,17
TBA-RS/ Rim	0,34±0,13	0,37±0,06	0,42±0,12	0,52±0,17
GSH/ Fígado	2,46±0,68	3,02±0,93	4,39±1,84	5,14±1,95
GSH/ Rim	2,55±0,53	2,93±0,42	3,90±0,92	4,05±1,29
SOD/ Fígado	0,93±0,19	0,96±0,35	0,99±0,22	0,99±0,28
SOD/ Rim	0,60±0,15	0,65±0,14	0,61±0,17	0,63±0,17

Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), glutatona reduzida (GSH), superóxido dismutase (SOD).

As Figuras 11, 12, 13, 14, 15 e 16 - apresentam os resultados de alguns parâmetros de estresse oxidativo no fígado e nos rins.



Os parâmetros foram obtidos a partir de 10 ratos Wistar machos por grupo, sendo o grupo controle (“C”) submetido a uma dieta normal, enquanto os demais receberam dietas contendo 40%, 30% ou 20% de frutose adicionada à ração. Os dados representam a média ± erro padrão, e a análise estatística foi realizada por meio da análise de variância *One-Way* ANOVA. A significância estatística foi definida como * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$.

consumo excessivo e prolongado. Por outro lado, vale ressaltar que, como na maioria dos estudos desta natureza, encontramos limitações quanto ao número de animais por grupo, o tempo de exposição ao regime alimentar e a impossibilidade da avaliação da indisposição alimentar gerada pela introdução do protocolo e o período de condicionamento, mesmo que em condições adequadas.

Os resultados do estudo atual, obtidos por meio das taxas de MPO e PCRUS, não apresentaram alterações nem diferença estatisticamente significativa. No entanto, Crescenzo *et al.* (2018), em um estudo com ratos, encontraram aumentos estatisticamente significativos nos marcadores inflamatórios de baixo grau, como TNF-alfa e MPO. Além disso, esses processos foram associados ao dano oxidativo aos lipídios hepáticos em ratos jovens e adultos. Outro estudo, conduzido por Feillet-Coudray *et al.* (2019), demonstrou que ratos submetidos a uma dieta rica em frutose apresentaram aumento da interleucina-6, uma citocina envolvida na regulação de processos fisiológicos e patológicos, incluindo inflamações crônicas.

Segundo Sercelik *et al.* (2021), a inflamação detectável pela PCRUS mede um subproduto da aterosclerose. Essa proteína, produzida pelo fígado, quando elevada, pode indicar um processo inflamatório assintomático e não identificado por exames de rotina em diferentes estruturas ou tecidos corporais. Na prática clínica especializada, esse exame é utilizado para estimar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares; contudo, ele não determina a localização nem o órgão específico afetado pelo processo inflamatório. Nessa perspectiva, é possível que o período de exposição à dieta, no estudo atual, tenha sido insuficiente para provocar alterações metabólicas e estruturais vasculares detectáveis pelos testes de PCRUS e MPO.

Feinstein (2021) descreve que a inflamação de baixo grau não é um processo homogêneo, sendo regulada por diversos mecanismos celulares e teciduais. No entanto, está associada a níveis elevados de lipídios, como colesterol e lipoproteínas de baixa densidade (Feinstein, 2024). Os achados do estudo atual também revelaram alterações nas taxas lipídicas, em concordância com essa observação, evidenciando elevações nos níveis de colesterol total e triglicerídeos.

Além disso, o estudo demonstrou aumentos significativos nos níveis de creatinina e redução da taxa de filtração glomerular (TFG) nos grupos tratados, sugerindo possível comprometimento da função renal. Esse achado corrobora os resultados de Cheng *et al.* (2021), que indicam que uma dieta rica em frutose pode levar à insuficiência renal. Zin *et al.* 2022, em estudos com ratos, encontrou resultados semelhantes ao estudo atual nas taxas de dados bioquímicos que mostram alterações no ácido úrico, ureia, creatinina, triglicerídeos e colesterol total da função hepática mostraram alterações para a enzima AST e ALT, exceto a glicemia.

Os níveis elevados de AST e ALT, observados no estudo, indicam dano hepático, o que está em consonância com a pesquisa realizada por Muriel, López-Sánchez e Tovar (2021), na qual foi identificada fibrose e cirrose hepática associadas ao consumo excessivo de frutose. Esse mesmo estudo também relatou um aumento nos níveis de ácido úrico, achado igualmente evidenciado na presente pesquisa.

De acordo com Johnson *et al.* (2020), a frutose, ao transferir a síntese de energia das mitocôndrias para a glicólise, reduz a necessidade de oxigênio, facilitando a sobrevivência em condições de baixa disponibilidade desse elemento. Nessa situação, o metabolismo da frutose é impulsionado, em parte, pela

vasopressina e pela geração de ácido úrico. Por outro lado, conforme Nakagawa *et al.* (2021), o ácido úrico, um subproduto do metabolismo da frutose pró-glicolítico, estimula a inflamação e suprime a aconitase no ciclo do ácido tricarbóxico.

Esses fatores podem explicar, pelo menos em parte, a prevalência do aumento de peso, obesidade e distúrbios metabólicos em humanos. Muriel, López-Sánchez e Ramos-Tovar (2021) destacam que o consumo excessivo de frutose pode resultar em resistência à insulina, estresse oxidativo, inflamação e aumento das concentrações séricas de triglicerídeos, além de outros distúrbios metabólicos. Esses achados estão alinhados com alguns resultados do presente estudo, com exceção dos marcadores inflamatórios.

Arias-Chávez *et al.* (2022), em um estudo com ratos submetidos a uma dieta crônica rica em frutose, observaram alterações na pressão arterial, marcadores bioquímicos como triglicerídeos e colesterol, estresse oxidativo e modificações morfológicas no músculo cardíaco, em comparação ao grupo controle. Além disso, Magenis *et al.* (2021), em um estudo com camundongos Swiss, alimentados com frutose (10% e 20%), identificaram como principais resultados a hiperglicemia, hiperlipidemia e síndrome metabólica.

No estudo atual, não houve significância estatística na glicemia ao comparar os quatro grupos. Esse achado pode ser explicado pelo fato de a frutose ter uma absorção lenta e um baixo índice glicêmico (Martins *et al.*, 2023). Este aspecto pode justificar, pelo menos em parte, a ausência de elevações consideráveis nos níveis glicêmicos. No entanto, nos três grupos que receberam ração com adição de frutose, as taxas de glicemia foram mais elevadas em comparação ao grupo controle. O estudo de Song *et al.* (2021) realizado com

ratos demonstrou que a frutose pode atenuar o aumento da glicemia tanto em jejum quanto após as refeições, quando comparada à glicose.

A ingestão de frutose, além de ocasionar alterações em parâmetros bioquímicos, inflamatórios e metabólicos, também está relacionada ao estresse oxidativo (Li *et al.*, 2022). Este pode ser impulsionado por fatores intrínsecos ou extrínsecos. Dentre os fatores intrínsecos que podem desencadear o estresse oxidativo, destaca-se a inflamação (Mendes; Pereira; Angelis-Pereira, 2020). Os resultados descritos acima estão em consonância com os achados do presente estudo, que demonstrou alterações significativas nos níveis de TBA-RS e GSH nos tecidos renal e hepático. Alterações em marcadores de estresse oxidativo, estatisticamente significativos (TBARS, GSH, SOD e Catalase) no tecido hepático e renal também foram descritas por (Zin *et al.* 2021).

As substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) refletem o resultado de um processo no qual os radicais livres retiram elétrons dos lipídios, denominado peroxidação lipídica. Quando esse processo ocorre de forma acentuada, observa-se um aumento nos níveis de TBA-RS, como demonstrado neste estudo por meio da avaliação do tecido hepático (Velloso *et al.*, 2021). Já o GSH é um antioxidante natural, não enzimático que desempenha um papel fundamental na defesa contra agentes oxidantes, protegendo as células do organismo. Além disso, o GSH também participa do dobramento de proteínas, auxiliando na organização dos aminoácidos que compõem a proteína para que esta assuma uma estrutura funcional (Averill-Bates, 2023).

Neste estudo, principalmente no tecido hepático, as taxas de GSH foram inferiores quando comparadas ao grupo controle, le-

vantando a hipótese de que a agressão a esse tecido tenha superado a capacidade de síntese antioxidante. Isso sugere a ocorrência de estresse oxidativo induzido pela ingestão de frutose e possivelmente danos às proteínas, com maior ênfase nos grupos 40% e 30%.

Além do GSH, a SOD também desempenha uma função antioxidante no organismo. Essa enzima é capaz de converter o radical superóxido em peróxido de hidrogênio e oxigênio por meio da dismutação, protegendo as células dos danos causados pelas espécies reativas de oxigênio e contribuindo para a redução do estresse oxidativo (Trist *et al.*, 2021; Zhao; Zhang; Yan; Fan, 2021). No presente estudo, não foram constatadas alterações estatisticamente significativas em relação à SOD. Zin *et al.*, 2021

Conclusão

Não evidenciamos inflamação de baixo grau, com base nos resultados da PCRus e MPO. Por outro lado, os achados indicaram alterações na função renal, observadas pelos níveis de creatinina, e no metabolismo, evidenciadas pelas concentrações de ácido úrico, triglicerídeos e colesterol total.

Adicionalmente, os resultados demonstraram alterações na função hepática, expressas pelas enzimas AST e ALT, enquanto os níveis de glicemia não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Além disso, os marcadores de estresse oxidativo, TBA-RS e GSH, mostraram diferenças estatisticamente significativas nos tecidos renais e hepáticos.

REFERÊNCIAS

ANDREOLLO N. A.; SANTOS E.F.; ARAÚJO M.R.; LOPES L.R. Idade dos ratos versus idade humana: qual é a relação? **ABCD Arq Bras Cir Dig.**, v. 25, n. 1, p.49-51, 2012.

ARIAS-CHÁVEZ, D. J.; MAILLOUX-SALINAS, P.; JÚLIO ALTAMIRANO, J.; GÓMEZ-VIQUEZ, N. L. Consumption of combined fructose and sucrose diet exacerbates oxidative stress, hypertrophy and CaMKII δ oxidation in hearts from rats with metabolic syndrome. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 477, p. 1309-1320, 2022.

AVERILL-BATES, D. A. O antioxidante glutationa. **Vitaminas e Hormônios**, v.121, p.109-141, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36707132/> Acesso em: 27 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Exame laboratorial proteína C reativa (PCR)**. Ministério da Saúde. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos-estaduais/exame-laboratorial-2013-proteina-c-reativa-pcr-1#:~:text=O%20que%20C3%A9%3F,sangue%20pelo%20t%3%A9cnico%20de%20laborat%C3%B3rio>. Acesso em: 20 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Resolução Normativa CONCEA nº 57, de 06.12.2022**. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. 2022. Disponível em: https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/legislacao/outros_atos/resolucoes/Resolucao_Normativa_Concea_n_57_de_06122022.html. Acesso em: 10 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Resolução Normativa CONCEA nº 37, de 14/02/2018**. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. 2018. Disponível em: https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/legislacao/outros_atos/resolucoes/Resolucao_CONCEA_n_37_de_15022018.html. Acesso em: 10 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Resolução Normativa CONCEA nº 55, de 5 de outubro de 2022.** Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-n-55-de-5-de-outubro-de-2022-434869177> Acesso em: 10 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Portaria MCTI nº 465, de 23 de maio de 2013.** Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. 2013. Disponível em: https://www.icmbio.gov.br/cepsul/images/stories/legislacao/Portaria/2013/p_mcti_465_2013_diretriz_cuidado_utiliza%C3%A7%C3%A3o_animais_finscient%C3%ADficos_did%C3%A1ticos.pdf. Acesso em: 10 mar. 2024.

CANÇÃO, G.; QI, W.; WANG, Y.; PANG, S.; LI, Y. He metabolic effect of fructose on normal rats in a mild dose with glucose and saccharose as control. **Food e Nutrition Research.** 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34262416/> Acesso em: 21 ago.2024.

CHENG, W. L.; LI, S-J; LEE, T-I TING-WEI LEE, T-W; CHUNG, C-C.; KAO, Y-H.; CHEN, Y-J. Sugar Fructose Triggers Gut Dysbiosis and Metabolic Inflammation with Cardiac Arrhythmogenesis. **Biomedicines.** v. 9, n.7, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201938/> Acesso em: 20 ago. 2024.

CRESCENZO, R., CIGLIANO, L.; MAZZOLI, A.; CANCELLIERE, R.; CAROTENUTO, R.; TUSSELLINO M.; LIVERINI, G.; SUSANNA IOSSA, S. Early Effects of a Low Fat, Fructose-Rich Diet on Liver Metabolism, Insulin Signaling, and Oxidative Stress in Young and Adult Rats. **Front. Physiol.** 2018.

FEILLET-COUDRAY, C.; FOURET, G.; VIGOR, C.; BONAFOS, B.; JOVER, B.; BLACHNIO-ZABIELSKA, A.; RIEUSSET, J.; CASAS, F.; GAILLET, S.; LANDRIER, J.F.; DURAND, T.; COUDRAY, C. Long-Term Measures of Dyslipidemia, Inflammation, and Oxidative Stress in Rats Fed a High-Fat/High-Fructose Diet. **Lipids**, v.54, n.1, p.81-97, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30767221/> Acesso em: 14 ago.2024.

FEINSTEIN, M. J. Multi hit interactions of antigens, immune responses, and comorbidities in cardiovascular disease pathogenesis: methods and potential mechanisms. **Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.**, v.41, n.1, p. 523-525, 2021.

FEINSTEIN, M. J. Statins, Inflammation, and Tissue Context in REPRIEVE. **JAMA Cardiology**, v. 9, n. 4, 2024.

FURMAN, D.; CAMPISI, J.; VERDIN, É.; CARRERA-BASTOS, P.; TARG, S.; FRANCESCHI, C.; FERRUCCI, L.; DEREK, D.W.; FASANO, A.; MILLER, G.W.; MILLER, A.H.; ALBERTO MANTOVANI, A.; WEYAND, C.M.; BARZILAI, N.; GORONZY, J.J.; RANDO, T.A.; EFFROS, R.B.; LÚCIA, A.; NICOLE KLEINSTREUER, N.; JORGE M SLAVICH, J.M. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature Medicine**, v. 25, p. 1822-1832. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806905/> Acesso em: 10 abr. 2024.

JESUS, P. R.; FRAGA, L.S.; VIEIRA, B. A.; BARBOSA, M. L. C. Inibidores de Mieloperoxidase como Candidatos a Fármacos Anti-Inflamatórios. **Revista Virtual de Química.** vol. 14, n. 4, 2022. Disponível em: <https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/4309/971>. Acesso em: 20 abr. 2024.

JOHNSON, R. J.; STENVINKEL, P.; ANDREWS, P.; SÁNCHEZ-LOZADA, L.G.; NAKAGAWA, T.; GAUCHER, E.; ANDRÉS-HERNANDO, U.; RODRÍGUEZ-ITURBE, B.; JIMÉNEZ, C.R.; GARCIA, G.; KANG, D. H.; TOLAN, D.R.; LANASPA, M. Fructose metabolism as a common evolutionary pathway of survival associated with climate change, food shortage and droughts. **J Intern Med.**, v. 287, n. 3, p. 252-262, 2020.

KOCH, M. S.; DREWNOWSKI, B.; BUENO, B.F.; RICKLI, C.; BALZER, E.R.; NOVAK, R.S.; VELLOSA, J.C.R. Aspectos gerais da Mieloperoxidase e seu envolvimento em doenças: uma breve

revisão. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.3, p. 28677-28691. 2021 Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/26753/21181> Acesso em: 20 abr. 2024.

KOENIG, W.; SUND, M.; FRÖHLICH, M.; FISCHER, H-G.; LÖWEL, H.; DÖRING, A.; HUTCHINSON, W.L.; PEPYS, M.B. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially health middle-aged men. **Circulation**, v. 99, p. 237-42, 1999. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.99.2.237>. Acesso em: 27 maio 2024.

LI, L.; FANG, B.; ZHANG, Y.; YAN, L.; ELE, Y.; HU, L.; XU, Q.; LI, Q.; DAI, X.; KUANG, Q.; XU, M.; TAN, J.; GE, C. Carminic acid mitigates fructose-triggered hepatic steatosis by inhibition of oxidative stress and inflammatory reaction. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 145, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221011902>. Acesso em: 15 abr. 2024.

MAGENIS, M. L.; DAMIANI, A.P.; SILVEIRA, G. B.; DAGOSTIN, L. S.; MARCOS, P.S.; DE SOUZA, E.; CASAGRANDE, L. R.; LONGARETTI, L. M.; SILVEIRA, P.C.L.; ANDRADE, V.A. Metabolic programming in offspring of mice fed fructose during pregnancy and lactation. **J Dev. Orig. Health Dis.**, v. 13, n. 4, p. 441-454, 2022.

MARTINS, R. S. S.; SILVA, L.G.; AMORIM, M.E.; SILVEIRA, B.R.C.; NAKAO, C.A.S.; SANTOS L.R.S. Os efeitos metabólicos do uso exagerado da frutose em pessoas com diabetes tipo 2. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE**, v. 9, n.10. 2023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/12340> Acesso em: 15 abr. 2024.

MENDES, A. P. A.; PEREIRA, R. C.; ANGELIS-PEREIRA, M. C. Estresse oxidativo e sistema antioxidante: conceitos fundamentais sob aspectos da nutrição e da ciência dos alimentos. *Tecnologia de Alimentos: Tópicos Físicos, Químicos e Biológicos*. **Editora Científica**, v. 2, p. 296-312. 2020. Disponível em: <https://downloads.editoracientifica.org/articles/200800988.pdf> Acesso em: 05 maio 2024.

MENEZES, C. A.; COSTA, G. L. O. B.; BARRETO, R. F.; OLIVEIRA, V. S. Proteína C reativa importante biomarcador de risco cardiometabólico na obesidade infanto-juvenil. **Saúde Coletiva**. vol. 11, n. 65, 2021. Disponível em: <https://revistasaudecoletiva.com.br/index.php/saudecoletiva/article/view/1576/1805> Acesso em: 15 abr. 2024.

MURIEL, P.; LÓPEZ-SÁNCHEZ, P.; RAMOS-TOVAR, E. Fructose and the Liver. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n.13, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34203484/> Acesso em: 20 ago. 2024.

NAKAGAWA, T.; SANCHEZ-LOZADA, L.G.; ANDRES-HERNANDO, A.; KOJIMA, H.; KASAHARA, M.; RODRIGUEZ-ITURBE, B.; BJORNSTAD, P.; LANASPA, M.A.; JOHNSON, R.J. Endogenous Fructose Metabolism Could Explain the Warburg Effect and the Protection of SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease. **Front Immunol**, v.12. 2021.

NETO, R.M.; PAULA, L.H.C.; ASSIS, A.C.B. Vias Metabólicas de Hidrocarbonetos, Lipídios e Proteínas. *In: Síndrome metabólica uma visão para o clínico*. Ed. Atheneu, 164 p, 2009.

OLIVEIRA, C. B. C.; BRITO, L.A.; FREITAS, M.A.; DE SOUZA, M.P.A.; RÊGO, J.M.C.; MACHADO, R. J. A. Obesidade: inflamação e compostos bioativos. **Journal of Health and Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1-5. 2020. Disponível em: <https://unichristus.emnuvens.com.br/jhbs/article/view/2785/1047>. Acesso em: 15 abr. 2024.

PARSANATHAN, R.; JAIN, S.K. Novel Invasive and Noninvasive Cardiac-Specific Biomarkers in Obesity and Cardiovascular Diseases. **Mary Ann Liebert, Inc.**, v. 18, n. 1, p. 10–30, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618136/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

PEREIRA, M. S.; COSTA, R. M. M. **Proteína c reativa (pcr) e velocidade de hemossedimentação**

(vhs) como biomarcadores nos processos inflamatórios: revisão de literatura integrativa. Centro Universitário Doutor Leão Sampaio Pós-graduação em Hematologia Clínica. Juazeiro do Norte. 2022. Disponível em: https://sis.unileao.edu.br/uploads/3/POSGRADUACAO/P__S221.pdf Acesso em: 10 abr. 2024.

SERCELIK, A., TANRIVERDI, O., ASKIN, L., TURKMEN, S.A Associação da Relação Proteína C-Reativa/Albumina em Pacientes com Ectasia da Artéria Coronária Isolada. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v. 116, n. 1, p. 48-54. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/bLf69LhCPZQbNkYDyPgNcTn/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 09 abr. 2024.

SILVA, D. B.; LEAL, E. de M.; SANTOS, G.M.; OLIVEIRA, J.M.S.; SALDANHA, N.M.P.; SOUSA, P.V.L.; OLIVEIRA, K.S.; CAVALCANTE, R.M.S.; BARROS, N.V.A. Caracterização dos efeitos da frutose na Dieta de pacientes diabéticos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v. 20, n. 2, p.139-145. 2017. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20171001_162056.pdf Acesso em: 14 abr. 2024.

STONE, N. J.; ROBINSON, J. G.; LICHTENSTEIN, A. H.; MERZ, N. B. *et al.* Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. **Circulation**. 2014.

TRIST, B. G.; HILTON, J.B.; HARE, D. J.; CROUCH, P.J.; DUPLO, K.L. Superoxide Dismutase 1 in Health and Disease: How a Frontline Antioxidant Becomes Neurotoxic. **Angewandte Chemie International Edition Engl.**, v. 60, n. 17, p. 9215-9246, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144830/> Acesso em: 27 ago.2024.

UBIRATAN, U.F. Transportadores de Glicose. **Arq. Bras. de Endocrinologia e Metabologia**, v. 42, n.6, 1998.

VELLOSA, J. C. R.; BIAVATTI, M.; FRANÇÓIA, P.C.O.; MELLO, B.J.; ALMEIDA, A.C.; BUENO, G.E. Estresse oxidativo: uma introdução ao estado da arte. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p.10152-10168. Curitiba. 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/23823/19133> Acesso em: 15 abr. 2024.

XIAOLI, C.; LINWEI, Q.; FEN, W. 18 α -Glycyrrhetic acid (GA) ameliorates fructose-induced nephropathy in mice by suppressing oxidative stress, dyslipidemia and inflammation. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 125, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106383/>. Acesso em: 10 abr. 2024.

ZHAO, H., ZHANG, R., YAN, X., FAN, K. Superoxide dismutase nanozymes: an emerging star for anti-oxidation. **Journal of Materials Chemistry**, v.9, n.35, p.6939-6957, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161407/> Acesso em: 21 ago. 2024.

ZIN, C.F.F.; CICHOTA, L.; AMARAL, A.U.; DENTI, I.A. Avaliação do efeito protetor da vitamina d sobre parâmetros maternos e fetais, da função hepática e renal de ratas wistar submetidas a dieta com frutose ao longo da gestação. **International Journal of Health Science**, v. 2, n. 47, p. 1-20, 2022.

ZIN, L.; TONELLO, A.; ROMAN, S.S.; CICHOTA, L.C.; AMARAL, A.U.; DENTI, I.A. Influência da frutosemia crônica sobre parâmetros de crescimento e desenvolvimento, maternos, fetais, bioquímicos e estresse oxidativo de ratas Wistar. **Latin American Journal of Development**, v. 3, n. 2, p. 819-838, 2021.