

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

MICHELLY PIRES QUEIROZ

**INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE ADOÇANTES EM
PARÂMETROS BIOQUÍMICOS, HISTOPATOLÓGICOS E NA
BIODISTRIBUIÇÃO DO ^{99m}Tc - FITATO DE SÓDIO EM
RATOS *WISTAR***

Cuité/PB

2014

MICHELLY PIRES QUEIROZ

**INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE ADOÇANTES EM PARÂMETROS
BIOQUÍMICOS, HISTOPATOLÓGICOS E NA BIODISTRIBUIÇÃO DO ^{99m}Tc -
FITATO DE SÓDIO EM RATOS *Wistar***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Experimental.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Juliana Késsia Barbosa Soares

Co-orientador (a): Prof^a. Dr^a. Vanessa Santos de Arruda Barbosa

Cuité/PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

Q3i

Queiroz, Michelly Pires.

Influência do consumo de adoçantes em parâmetros bioquímicos, histopatológicos e na biodistribuição da ^{99m}Tc-fitato de sódio em ratos *Wistar*. / Michelly Pires Queiroz. – Cuité: CES, 2014.

50 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Nutrição) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientadora: Dra. Juliana Késsia Barbosa Soares.

Co-orientadora: Dra. Vanessa Santos de Arruda Barbosa.

1. Bioquímica. 2. Sucralose. 3. ^{99m}Tc-fitato de sódio. I.
Título.

CDU 577.1

MICHELLY PIRES QUEIROZ

INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE ADOÇANTES EM PARÂMETROS BIOQUÍMICOS,
HISTOPATOLÓGICOS E NA BIODISTRIBUIÇÃO DO ^{99m}Tc - FITATO DE SÓDIO EM
RATOS WISTAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Experimental.

Aprovação em _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Juliana Késsia Barbosa Soares

Orientadora (Universidade Federal de Campina Grande/Centro de Educação e Saúde)

Prof^ª. Dr^ª. Vanessa Santos de Arruda Barbosa

Co-orientadora (Universidade Federal de Campina Grande/ Centro de Educação e Saúde)

Prof^ª. Msc. Marília Ferreira Frazão Tavares de Melo

Membro Interno (Universidade Federal de Campina Grande/ Centro de Educação e Saúde)

Prof^ª. Dr^ª. Camila Carolina de Menezes Patrício Santos

Membro Interno (Universidade Federal de Campina Grande/ Centro de Educação e Saúde)

Cuité/PB

2014

Dedico este trabalho a Deus, ser supremo, a minha família, em especial as duas pessoas mais importantes da minha vida, meu pai Aluízo e minha mãe M^a do Socorro, a minha orientadora, Dr^a. Juliana Késsia Barbosa Soares, por acreditar em mim.

AGRADECIMENTOS

À Deus, Pai todo poderoso, pelo dom da vida, força, coragem e determinação, por não me deixar fraquejar mesmo nos momentos mais difíceis, por está tão presente em mim.

À minha mãe M^a do Socorro, exemplo de vitória, por ter me guiado sempre pelos melhores caminhos, por me apoiar, incentivar, e realizar os meus sonhos, pelo nosso amor incondicional.

Ao meu pai Aluizo, pelos ensinamentos e incentivo, por ter investido na minha formação, por ter sido pai, mesmo distante.

Aos meus irmãos Alan e Alison, pela compreensão e afeto, por tudo que foram pra mim durante toda vida.

Aos meus avós, tios e primos, por serem essa grande família, por estarem sempre presentes, por todo o amor e incentivo.

À minha orientadora Dr^a. Juliana Késsia Barbosa Soares, pelo empenho, força, determinação, compromisso e responsabilidade, por não me deixar desistir quando cheguei a desacreditar no trabalho, por ser mais que uma orientadora.

À minha co-orientadora Prof^a. Dr^a. Vanessa Santos de Arruda Barbosa, pela excelente dedicação e contribuição.

À Prof^a. Msc. Marília Ferreira Frazão Tavares de Melo, pelo apoio, por ser umas das responsáveis pela estruturação do Laboratório de Nutrição Experimental e avanço das pesquisas.

À Prof^a. Dr^a. Maria Elieidy Gomes de Oliveira por todo o conhecimento transferido para realização desse trabalho, pela ajuda e paciência.

Ao diretor do campus Cuité, Prof^o Ramilton Marinho da Costa, pelo local cedido para realização da pesquisa e pelo seu comprometimento com os alunos.

À todos os professores do curso de nutrição, pelo conhecimento repassado, dedicação e comprometimento.

À todos os meus amigos, pelos momentos de alegria, conselhos, e palavras de entusiasmo, por contribuírem de alguma forma para realização dessa conquista.

À minha grande amiga Berta Suênia, que esteve comigo desde o primeiro ano de curso, compartilhando tanto momentos bons como ruins, que foi como uma mãe para mim.

Às minhas amigas de sala, Thaíse, Erivania, Andréia, Hallynne, Kátia, Mayara, Leyla e Silvana, por tudo que enfrentamos juntas.

Aos alunos do Laboratório de Nutrição Experimental, por me auxiliarem durante a pesquisa e cuidarem dos meus animais quando mais precisei.

À Dr^a Cecília Maria de Carvalho Xavier Holanda, professora da UFRN, pelo o apoio e contribuição.

Ao Prof. Dr. Aldo da Cunha Medeiros, pelo o apoio e contribuição.

À Tarciso Bruno Montenegro Sampaio, professor da Universidade Portuguesa, por dispor o centro cirúrgico e auxiliar nos procedimentos.

À Liga Norterriograndense contra o câncer, por doar o radiofármaco.

À todos os cidadãos Cuitenses, pelo acolhimento.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.

José de Alencar

RESUMO

QUEIROZ, M. P. **Influência do consumo de adoçantes em parâmetros bioquímicos, histopatológicos e na biodistribuição do ^{99m}Tc – fitato de sódio em ratos *Wistar***. 2014. 49f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2014.

Uma dieta rica em carboidratos pode acarretar alguns transtornos metabólicos, como o Diabetes *Mellitus*. Procurando controlar tanto o ganho de peso, como a glicemia plasmática, foram lançados no mercado os adoçantes. Os adolescentes costumam consumir adoçantes contidos em produtos *diets* e *lights* buscando a boa forma. Muitas vezes esse uso é descontrolado, podendo ocasionar alterações metabólicas. Neste estudo, objetivou-se avaliar o efeito da suplementação de um edulcorante artificial (sucralose) e um natural (frutose) sobre o metabolismo de ratos adolescentes, esperando estabelecer uma análise comparativa entre eles. Foram utilizados dezoito ratos *Wistar* machos com 35 dias de vida. Esses animais foram divididos em 3 grupos: O grupo controle (GC) foi tratado com água destilada; O grupo frutose (GF) tratado com 50mg/kg de frutose (edulcorante natural); e o grupo sucralose (GS) 50mg/kg de sucralose, durante 24 dias. Após o fim da administração, o peso e consumo de ração foram aferidos semanalmente. Foram realizadas as seguintes análises bioquímicas: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, Gama glutamil transpeptidase (GGT), bilirrubina total, bilirrubina direta e indireta, colesterol total e frações (LDL e HDL), triglicerídeos (TG), albumina e globulina, análise histopatológica do fígado, e %ATI/g do radiofármaco ^{99m}Tc -fitato de sódio em fígado e sangue para verificar os possíveis efeitos metabólicos causados por esses produtos. Utilizou-se o ANOVA considerando-se $p < 0,05$ estatisticamente significativo. O GF apresentou maior peso corporal somente na primeira semana, em comparação com GS e GC ($p < 0,05$). A histopatologia e %ATI/g do radiofármaco no fígado e sangue não apresentaram diferenças entre os grupos. O GF apresentou maiores valores do AST, da Bilirrubina Indireta, da Fosfatase Alcalina e do GGT quando comparado com os demais grupos (GC e GS) ($P < 0,05$). Analisando a enzima ALT e a albumina, o GF também apresentou diferença significativamente maior, porém quando comparado apenas ao GS ($P < 0,05$). Para os demais parâmetros não foi observado diferença estatística. Conclui-se que a utilização da frutose durante o experimento, foi capaz de alterar as enzimas hepáticas, porém o seu conhecido efeito no aumento dos triglicerídeos não foi visto no presente estudo. Já a sucralose não causou nenhuma alteração. Sendo assim,

vê-se a necessidade de um estudo sobre um consumo mais prolongado usando dosagens moderadas, e que este também seja realizado com humanos para que as recomendações se tornem mais precisas e seguras, não só para adultos, como também para adolescentes.

Palavras chave: sucralose. frutose. ratos adolescentes. parâmetros bioquímicos. ^{99m}Tc - fitato de sódio.

ABSTRACT

QUEIROZ, M. P. **Influence of intake of sweeteners in biochemical and histopathological parameters and in Biodistribution of ^{99m}Tc - sodium phytate in rats.** 2014. 49f. Monograph (Graduation in Nutrition) - University Federal of Campina Grande, Cuité, 2014.

A diet rich in carbohydrates can cause some metabolic disorders as diabetes Mellitus. Aiming control weight gain and plasma glucose, was launched in the sweeteners. Teenagers usually consume sweeteners contained in diets and lights seeking good shape products. Often this use is uncontrolled and may cause metabolic changes. This study aimed to evaluate the effect of supplementation of an artificial sweetener (sucralose) and natural (fructose) on the metabolism of teenager rats, hoping to establish a comparative analysis between them. Eighteen male Wistar rats were used at 35 days of life. These animals were divided into 3 groups : control group (GC) treated with distilled water and fructose group (GF) treated with 50mg/kg of fructose (natural sweetener) and sucralose Group (GS) 50mg/kg sucralose during 24 days. The weight and feed intake were measured weekly. After the end of the administration, the weight and feed intake were measured weekly. Followings biochemical analyzes were measured: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, Gamma glutamyl traspetitidase (GGT), total bilirubin, direct and indirect bilirubin, total cholesterol and fractions (LDL and HDL), triglycerides (TG), albumin were performed and globulin), histopathological liver and % ATI /g radiotracer ^{99m}Tc -sodium phytate in liver and blood to verify the possible metabolic effects caused by these products. We used the ANOVA considering $p < 0.05$ statistically significant. The GF showed higher body weight only in the first week compared with GS and GC ($P < 0.05$). Histopathology and % ATI /g radiotracer ^{99m}Tc -sodium phytate in liver and blood did not differ between the groups. The GF showed higher values of AST, bilirubin, alkaline phosphatase and GGT compared with the other groups (CG and SG) ($P < 0.05$) . Analyzing enzyme ALT and albumin GF also had significantly greater difference, but only when compared with GS ($P < 0.05$) . For other parameters, no statistical difference was observed. We conclude that the use of fructose during the experiment, was able to alter liver enzymes, but his well-known effect in increased triglycerides was not seen in the present study. Have sucralose caused no change. Thus, we see a need for a more prolonged study on consumption using moderate doses, and that this is also carried out with human recommendations to become more accurate and safer not only for adults but also for teenagers.

Keywords: sucralose. fructose. adolescent rats. biochemical parameters. ^{99m}Tc - sodium phytate.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Representação da estrutura química da D-frutose.....	18
Figura 2 -	Metabolismo da frutose.....	20
Figura 3 -	Representação da estrutura química da sucralose.....	23
Figura 4 -	Administração de adoçantes por meio de gavagem.....	28
Figura 5 -	Anestesia com cloridrato de xilazina (20 mg/kg) e cloridrato de quetamina (50 mg/kg), por via intramuscular.....	29
Figura 6 -	Aplicação de 0,1 mL de ^{99m} Tc- fitato por veia caudal dos animais.....	29
Figura 7 -	Retirada de sangue por punção cardíaca.....	30
Figura 8 -	Tubos para contagem da atividade radioativa.....	30
Figura 9 -	Amostras do fígado de todos os animais isolados e lavados em solução salina de 0,9%.....	31
Figura 10 -	Fígados pesados em balança de precisão, para posterior detecção de radioatividade por grama de tecido (%ATI/g).....	31
Figura 11 -	Controle semanal do ganho de peso de ratos Wistar tratados com Frutose (GC) n=6 e Sucralose (GS) n=6 comparado com o grupo controle (GC) n=6 recebendo água destilada.....	34
Figura 12 -	Controle semanal do consumo de ração de ratos jovens tratados com frutose (GF), sucralose (GS) e água destilada (GC).....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Biodistribuição do radiofármaco no fígado e sangue de ratos Wistar tratados com diferentes tipos de adoçantes.....	35
Tabela 2 -	Análise bioquímica do sangue de ratos <i>Wistar</i> tratados com diferentes adoçantes durante três semanas.....	36

LISTA DE SIGLAS

ABIAD - Associação Brasileira de Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres
ALT - Alanina Aminotransferase
AST - Aspartato Aminotransferase
CEUA - Comitê de Ética no Uso de Animais
CPTI - Carnitina-Palmitoil Transferase I
DM - Diabetes Mellitus
DNL - Lipogênese de Novo
FDA - Food and Drug Administration
GC - Grupo Controle
GF - Grupo Frutose
GGT - Gama glutamil traspeptidase
GLUT-2 -Glucose Transporter Type 2
GLUT-5 - Glucose Transporter Type 5
GS - Grupo Sucralose
HA – Hipertensão Arterial
HDL - High Density Lipoprotein
HFCS - xarope de milho com alto teor de frutose
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDA - Ingestão Diária Aceitável
IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
LDL - Low Density Lipoprotein
OMS - Organização Mundial de Saúde
pH -Potencial de Hidrogênio
TG - Triglicerídeos
UFRN - Universidade Federal do Rio Grande do Norte
VET – Valor Energético Total
VLDL -Very Low Density Lipoprotein

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	OBJETIVO GERAL	17
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	17
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3.1	ADOÇANTES.....	18
3.1.1	Considerações sobre a frutose.....	18
3.1.2	Considerações sobre a sucralose.....	22
3.1.3	O consumo de adoçantes pela população.....	24
3.2	MEDICINA NUCLEAR.....	26
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
4.1	ANIMAIS E DIETA	28
4.2	QUANTIFICAÇÃO DA RADIOATIVIDADE.....	29
4.3	ANÁLISES BIOQUÍMICAS E HISTOPATOLÓGICAS	32
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
4.5	ASPECTOS ÉTNICOS	32
5	RESULTADOS.....	34
5.1	GANHO DE PESO CORPORAL E CONSUMO DE RAÇÃO.....	34
5.2	QUANTIFICAÇÃO DA RADIOATIVIDADE.....	35
5.3	ANÁLISES BIOQUÍMICAS E HISTOPATOLÓGICAS.....	36
6	DISCUSSÃO.....	37
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS.....	41
	ANEXO.....	48

1 INTRODUÇÃO

O consumo excessivo de carboidratos é responsável por alterações metabólicas nos indivíduos, levando a morbidades como Diabetes *Mellitus* (DM), sobrepeso e consequente aumento da mortalidade da população. Como alternativa para controlar a glicemia plasmática e o ganho de peso, a indústria alimentícia criou os adoçantes e os produtos diets e lights (CASTRO; FRANCO, 2002; VIGGIANO, 2003; OLIVEIRA; FRANCO, 2010).

Segundo o Codex Alimentarius (WHO, 1985), os adoçantes são classificados em dois grupos: 1- Edulcorantes intensos: fornecem somente doçura acentuada, não fornecem calorias, sendo utilizados em pequenas quantidades. 2- Adoçantes de corpo: fornecem energia e textura aos alimentos, são calóricos e utilizados em quantidades maiores.

No grupo dos edulcorantes intensos mais utilizados no Brasil estão o aspartame, sacarina sódica, acesulfame de potássio e sucralose. A sucralose é o único adoçante derivado da sacarose, e que possivelmente apresenta maior semelhança com a frutose. É o segundo adoçante mais utilizado em refrigerantes, sucos e chás industrializados (MEDEIROS; MACIEL, 2013).

Entre os adoçantes de corpo mais consumidos estão a frutose e a estévia. A frutose é encontrada naturalmente em frutas e no mel, mas pode ser obtida também através de processo industrial, ou seja, pela inversão da sacarose. A frutose é bastante consumida por diabéticos, já que não necessita de insulina para entrar na célula (BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005). Porém, estudos mostram que a frutose pode causar alterações no perfil lipídico e alterações hepáticas tanto em humanos como em animais (YOSHINO, et al., 1997; LUNARDELLI; CAMARGO; OLIVEIRA, 2004; BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005; BOCARSLY, et al., 2010; BELTRÃO, 2012).

Com relação aos produtos dietéticos, a portaria 29, de 13 de janeiro de 1998, afirma que o termo diet pode ser utilizado para alimentos destinados a dietas com restrição de nutrientes e alimentos para ingestão controlada de nutrientes, como os alimentos para controle de peso e os destinados a dietas de ingestão controlada de açúcares. Já a portaria 27, de 13 de janeiro de 1998, assume que o termo light é utilizado para alimentos que experimentaram uma redução de 25% em alguns dos seus componentes, seja nos açúcares, nas gorduras totais, no sódio ou no colesterol total (BRASIL, 1998). Os produtos dietéticos estão no mercado brasileiro há mais de 30 anos, porém o incremento da produção deu-se no final da década de 1980 (VIGGIANO, 2003). O consumo desses produtos tem sido observado não só por

pessoas diabéticas, mas também por pessoas que procuram melhorar sua qualidade de vida e controle do peso corporal, incluindo adolescentes.

Os adolescentes consomem adoçantes presentes em produtos como refrigerantes, sucos, produtos de confeitaria, barra de cereais, chocolates, entre outros, na procura por emagrecimento e boa forma. Esse comportamento pode acarretar sérios problemas de saúde, já que esses produtos, muitas vezes, são adicionados de aditivos químicos, que podem causar toxicidade e conseqüentemente alterações danosas às células, em especial as do fígado.

Um dos métodos utilizados no diagnóstico de alterações hepáticas é a cintilografia. Este método é bastante utilizado para diagnóstico de várias doenças, sendo um exame da medicina nuclear. Radionuclídeos *in vivo* são utilizados tanto em diagnósticos (emissores de radiação gama " γ " ou emissores de radiação beta positiva " β +") como em terapias (emissores de radiação beta negativa " β - ") (THRALL; ZIESSMAN, 1995 apud NEVES, 2008).

O principal radionuclídeo empregado em medicina nuclear atualmente é o tecnécio-99m, por apresentar meia-vida de seis horas, ou seja, a cada seis horas a radiação emitida cai pela metade, diminuindo assim o risco de radiação no organismo do paciente e ambiente (GONÇALVES; ALMEIDA, 2005). Além disso, apresenta características físicas favoráveis à formação de imagens de câmaras de cintilação (BARBOSA et al., 2012). Quando um fármaco é marcado com um radionuclídeo, forma um composto chamado de radiofármaco, esse composto passa a emitir suas radiações no órgão onde têm maior afinidade, quando administrado a pacientes. O coloide de fitato de sódio marcado com tecnécio-99m é o radiofármaco que tem sido bastante utilizado para diagnóstico de doenças hepáticas.

Na pesquisa, utilizou-se adoçantes para verificar uma possível hepatotoxicidade ou interação adoçante-radiofármaco, já que pouco se sabe sobre a interferência desses produtos na biodistribuição desse composto.

A partir do exposto, questiona-se se um edulcorante artificial tem maior efeito tóxico do que um natural. Desta forma, hipotetizou-se que a sucralose (um edulcorante artificial), induz uma maior toxicidade em animais do que a frutose (um adoçante natural).

Tendo em vista o elevado consumo desses edulcorantes, tão apreciados pelo público adolescentes, e objetivando elucidar seus possíveis efeitos tóxicos e metabólicos, a presente pesquisa investigou em ratos adolescentes as conseqüências da suplementação de um edulcorante artificial (sucralose) comparado com um natural (frutose) sobre parâmetros bioquímicos, morfológicos e suas possíveis alterações hepáticas que possam interferir na biodistribuição do radiofármaco ^{99m}Tc -fitato de sódio.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da suplementação de um edulcorante artificial (sucralose) e um natural (frutose) sobre o peso, parâmetros bioquímicos, histopatológicos e biodistribuição do ^{99m}Tc -fitato de sódio no fígado de ratos adolescentes, esperando estabelecer uma análise comparativa entre eles.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir o ganho de peso semanal dos ratos tratados com os edulcorantes;
- Verificar as possíveis alterações na biodistribuição do radiofármaco ^{99m}Tc - fitato de sódio no fígado e sangue;
- Aferir os parâmetros bioquímicos;
- Verificar alterações histopatológicas hepáticas dos animais;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ADOÇANTES

3.1.1 Considerações sobre a frutose

Os monossacarídeos são os carboidratos mais simples e, quimicamente, são aldeídos ou cetonas contendo um ou mais grupos hidroxilas na molécula. Os que possuem 6 átomos de carbono são chamados de hexoses, glicose e frutose, sendo compostos por cinco grupos hidroxila. A aldexose D-glicose e a cetoexose D-frutose, são os monossacarídeos mais comuns encontrados na natureza (NELSON; COX, 2006). A Figura 1 mostra a estrutura química da frutose:

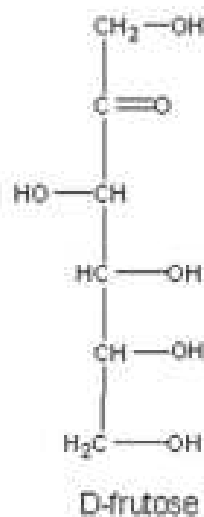


Figura 1. Representação da estrutura química da D-frutose.

Fonte: Francisco Júnior, (2008).

Esses dois carboidratos podem ser obtidos através da hidrólise da sacarose, sendo então degradados por processos metabólicos para gerar energia. A frutose é mais doce do que a sacarose e, portanto, uma menor quantidade pode produzir o mesmo efeito doce com menos calorias (CAMPBELL, 2000).

Cerca de 10% das calorias contidas nas dietas ocidentais provêm da frutose (cerca de 50 g por dia). Ela é também encontrada como monossacarídeos livres no xarope de milho em alta concentração (55% de frutose/45% de glicose, que é utilizada para adoçar a maioria dos

refrigerantes de cola), em muitas frutas e no mel. Sua entrada nas células não é dependente de insulina e, ao contrário da glicose não promove a secreção de insulina (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006).

A insulina é o hormônio anabólico mais conhecido e é essencial para a manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular. Esse hormônio é secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos após as refeições. A insulina regula a homeostase de glicose em vários níveis, reduzindo a produção hepática de glicose (via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise) e aumentando a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002).

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2003) preconizou que o consumo de açúcares livres não ultrapasse a 10% do valor energético total (VET) da dieta. Gaino e Silva (2011) ressaltam que até o presente momento, não foi disponibilizada nenhuma recomendação de ingestão específica para a frutose, e que o consumo da mesma proveniente de frutas e hortaliças não deve ser desencorajado, pois sua ingestão é considerada segura e saudável.

A digestão dos carboidratos começa na boca pela enzima amilase salivar e a maior parte de sua absorção se dá no duodeno e no jejuno superior. Enquanto outros monossacarídeos, como a glicose e galactose, necessitam de transportadores dependentes de sódio, o transporte da frutose requer um transportador independente de sódio, Glucose Transporter Type 5 (GLUT-5). Todos os monossacarídeos são transportados das células mucosas intestinais para a circulação porta por outro transportador, o Glucose Transporter Type 2 (GLUT-2) (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006). A frutose é primariamente metabolizada no fígado, apesar de o intestino e os rins possuírem enzimas necessárias para o seu catabolismo. Sua rápida entrada no hepatócito é mediada também pela GLUT 2, não havendo gasto de energia ou necessidade do estímulo pela insulina (BARREIROS, 2005).

Não há via catalítica para metabolizar a frutose, desse modo, a estratégia é converter essa ose para um metabolito de glicose. A frutose pode percorrer uma entre duas vias para adentrar a via glicolítica Figura 2. Grande parte da frutose ingerida é metabolizada pelo fígado, utilizando a via da frutose 1-fosfato. A primeira etapa é a fosforilação da frutose à frutose 1-fosfato pela frutocinase. A frutose 1-fosfato é então clivada a gliceraldeído e di-hidroxiacetona fosfato, um intermediário da glicose. Esta clivagem aldólica é catalisada por uma frutose 1-fosfato aldolase específica. O gliceraldeído é a seguir fosforilado a gliceraldeído 3-fosfato, um intermediário da glicólise, pela triose cinase. Em outros tecidos, a

frutose pode ser fosforilada a frutose 6- fosfato pela hexocinase (BERG; TYMOCZKO; STRYER, 2010).

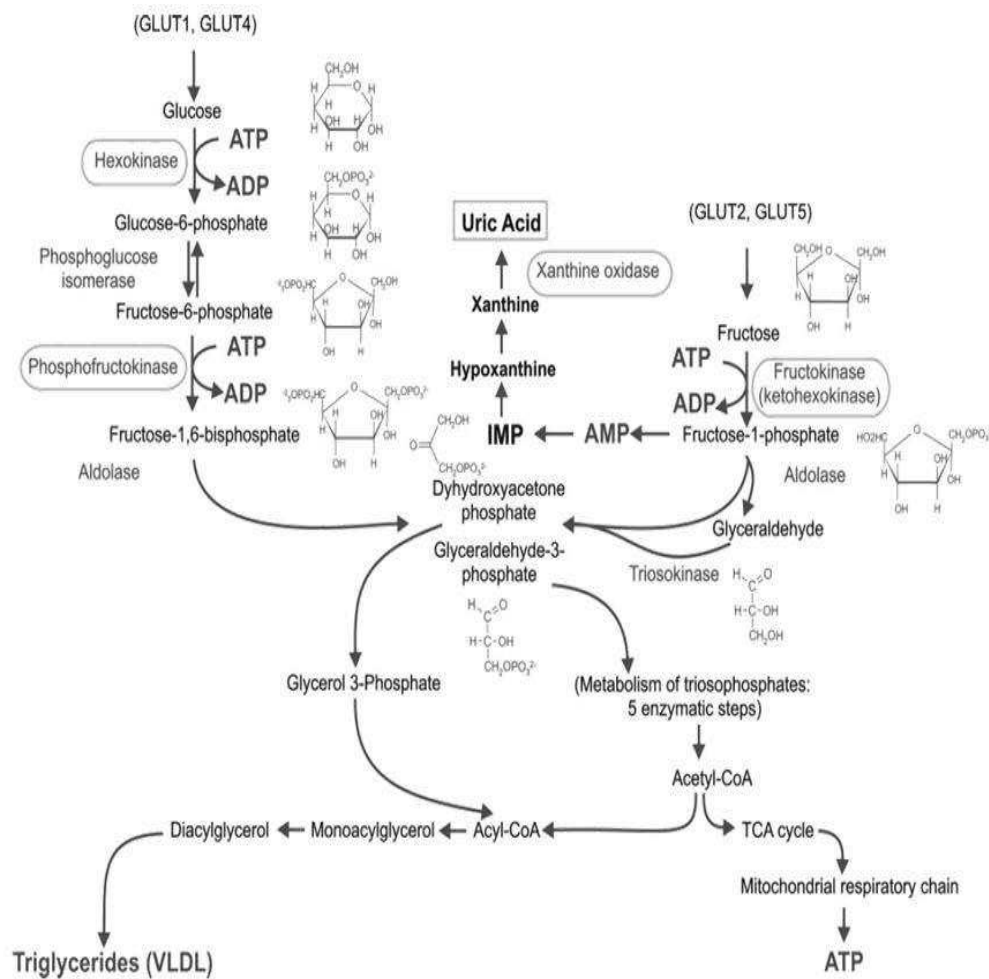


Figura 2. Metabolismo da frutose.

Fonte: Johnson et al., 2009

O ser humano consome grandes quantidades de sacarose e o excesso desse carboidrato pode causar problema de saúde. Esse fato levou a pesquisas de outros agentes adoçantes. Um dos adoçantes propostos foi a própria frutose. Conseqüentemente, um xarope de milho com alto teor de frutose (HFCS) é usado no processamento de alimentos. A presença da frutose modifica a textura do alimento, e essa modificação pode ser dirigida para atender a preferência do consumidor. Adoçantes artificiais têm sido produzidos em laboratório e suspeita-se que causem efeitos colaterais prejudiciais (CAMPBELL, 2000).

Crianças consomem frutose através da ingestão de refrigerantes e outras bebidas adoçadas com carboidrato. À medida que aumenta a ingestão de bebidas adoçadas, diminui o consumo de leite. Um estudo prospectivo relatou uma associação positiva entre o consumo

de bebidas adoçadas com açúcar e a obesidade (LUDWIG; PETERSON; GORTMAKER, 2001).

Há dados que comprovam que o alto consumo de frutose pode levar a alterações metabólicas e hormonais que podem ocasionar o desenvolvimento de resistência à insulina e obesidade (BIGONIYA; NISHAD; SING, 2012).

As alterações nos lipídios plasmáticos ocorre devido a parte dos átomos de carbono da frutose serem utilizados para a síntese de ácidos graxos e glicerol, essa transformação ocorre nos hepatócitos através do processo de lipogênese de novo (DNL). Esse carboidrato inibe a oxidação lipídica hepática, favorecendo assim a reesterificação dos ácidos com o glicerol, dando origem aos TG, e a síntese de Very Low Density Lipoprotein (VLDL) ricas em TG (VLDL-TAG), que finalmente são libertadas para a corrente sanguínea (TAPPY, 2010; TOPPING; MAYES, 1972).

Quanto à obesidade visceral, pôde ser visto nos trabalhos de Fried et al. (1993) e Stanhope e Havel (2011), a explicação para o desenvolvimento desse quadro. Segundo os autores, a absorção e fosforilação massivas de frutose pelo fígado fazem com que pouca frutose chegue à circulação, diferentemente do que ocorre com a glicose. Como este carboidrato estimula a liberação de insulina pelo pâncreas e a frutose não, a ingestão excessiva de frutose vai então resultar numa menor resposta insulinêmica pós-prandial, quando comparada com a da glicose. A insulina aumenta a expressão e atividade da lipase das lipoproteínas que no tecido adiposo subcutâneo é mais sensível aos efeitos da insulina do que a lipase do tecido adiposo visceral. Assim, o aumento de insulina após ingestão de glicose leva a um aumento da atividade da lipase das lipoproteínas e conseqüentemente maior captação de TAG no tecido adiposo subcutâneo. De forma diferente, a diminuída resposta insulinêmica após o consumo de frutose resulta numa baixa atividade da lipase no tecido adiposo subcutâneo, permitindo assim uma maior captação de TAG pelo tecido adiposo visceral, levando possivelmente à obesidade.

Uma vez que a maioria dos estudos usam uma elevada quantidade de frutose, os efeitos da sua ingestão habitual nos TG plasmáticos são ainda controversos (TAPPY, 2010). Em revisão realizada por Ferreira (2010), fica claro que as alterações causadas pela frutose dependem muito da dose de adoçante administrada. Estudo utilizando quantidade moderada de frutose em jejum causou aumento de concentrações plasmáticas de triglicédeos, porém sem qualquer alteração significativa em peso corporal, lipídios intrahepatocelular, lipídios intramiocelular e sensibilidade à insulina (LÊ KA et al. 2006). Segundo Tappy (2010) apesar de nos animais não existir dúvida de que a ingestão elevada de frutose causa resistência à

insulina, nos humanos a evidência é menos impressionante: a frutose induz uma leve disfunção das ações hepáticas da insulina, mas não reduz a sensibilidade global à insulina. Em meta-análise realizada por Livesey e Taylor (2008), os resultados mostraram que ingestão de < 90 g de frutose/dia melhorou significativamente a hemoglobina glicosilada e que dose <100 g de frutose/dia não alterou significativamente o peso corporal, e dose < 50 g de frutose/dia (isto é, próxima à ingestão média diária nos Estados Unidos da América) não causou efeito significativo sobre os triglicérides pós prandial.

Em alguns países, os refrigerantes são adoçados com HFCS, que contém até 55% do monossacarídeo frutose. O HFCS é encontrado também em alimentos processados, desde doces até biscoitos e ketchup (TREMBLAY, RE; BOIVIN, M; PETERS, RDeV, 2006 apud WABITSCH, 2011). Esses dados confirmam que tanto crianças como adolescentes tem livre acesso a esse tipo de carboidrato e que suas consequências para a saúde devem ser investigadas.

3.1.2 Considerações sobre a sucralose

A sucralose foi descoberta em 1976 por pesquisadores ingleses, sendo obtida da sacarose. É o único adoçante intenso derivado desse carboidrato, obtido pela substituição de três grupos hidroxilas por três átomos de cloro Figura 3. Sua nomenclatura química abreviada é 4, 1', 6'- triclorigalactosacarose. A doçura desse edulcorante varia entre 400 e 800 vezes em relação a sacarose, é um adoçante não calórico, pois suas ligações cloro-carbono são estáveis, não sendo hidrolisadas durante a digestão ou metabolismo. Sua excreção é rápida e sem alterações, em 24 horas não há mais adoçantes no organismo. Mostra alta solubilidade em água (28g/100 ml a 20° C) e alta estabilidade térmica em meio aquoso e ácido, e ao armazenamento. É o edulcorante mais estável na faixa de Potencial de Hidrogênio (pH) encontrado nos refrigerantes. É indicada para diabéticos, não apresenta cariogenicidade, nem calorias. Sua Ingestão Diária Aceitável (IDA) é de 15 mg/Kg peso/dia (ADOÇANTES..., 2010)

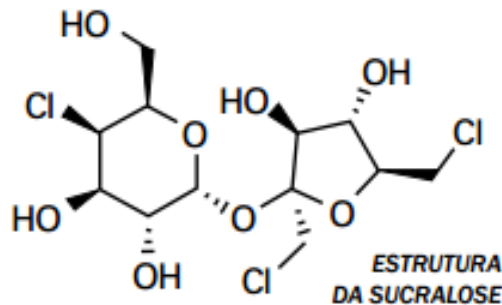


Figura 3. Representação da estrutura química da sucralose.

Fonte: ADOÇANTES... (2010).

A maior parte da sucralose administrada por via oral não é absorvida, sendo excretada inalterada nas fezes. O restante da dose é excretada na urina. Essa absorção ocorre a partir da parte superior do trato gastrointestinal por difusão passiva, como indicado pela medição direta do nível de sangue de ratos. Devido à sua estabilidade, a sucralose é notavelmente versátil, estando presente em uma ampla variedade de alimentos, incluindo: adoçantes de mesa, bebidas não-carbonadas e gaseificadas, goma, frutas, produtos lácteos, sobremesas congeladas, entre outros (GRICE; GOLDSMITH, 2000).

De acordo com Grice e Goldsmith (2000), a ingestão de sucralose para todas as idades é em média 1,1 mg/Kg peso corporal. No Brasil, esse consumo se dá por vários produtos, especialmente refrigerantes. Em estudo realizado por Medeiros e Maciel (2011), verificou-se grande variação na quantidade máxima de consumo diário de bebidas (refrigerantes, chás e sucos) pesquisadas de acordo com o peso corpóreo, sendo identificado um consumo de 0,47L a 5,0L para indivíduos de 30 kg; 0,79L a 8,3L para indivíduos de 50 kg e 1,1L a 11,7L para indivíduos de 70 kg, sendo o ciclamato de sódio o edulcorante limitante mais encontrado (em 51,3% das bebidas avaliadas), seguido de sucralose (28,2%) e acessulfame-k (15,4%). Considerando que os indivíduos de menor peso sejam crianças e adolescentes, esta pesquisa mostra que o consumo está em alta nessas fases da vida e pode ser influenciado por propagandas que apoiam os alimentos industrializados, geralmente voltados para esses grupos, além do meio social em que estão inseridos.

Os estudos sobre esses adoçantes ainda são escassos. A literatura relata que ocorre alta incidência de mineralização renal em ratos que consomem substâncias que causam hipertrofia cecal, como é o caso da sucralose. Essa mineralização pode causar sequelas, como hiperplasia

epitelial renal pélvica. Essa disfunção foi observada em ratas alimentadas com sucralose com maior incidência que no grupo controle (LORD; NEWBERNE, 1990). Quanto à carcinogenicidade, não houve evidência de que a sucralose seja uma substância cancerígena e qualquer aumento na incidência da doença pode ser consequência de elevadas doses administradas nos animais em experimento. Porém, em dois métodos *in vitro* realizados em estudo, observou-se resultado positivo para linfoma, revelando aumento nas células. Mas o resultado não conseguiu alcançar significância estatística (GRICE; GOLDSMITH, 2000).

Estudo realizado por Baird et al. (2000), avaliou a administração da sucralose em diferentes doses e tempos, concluindo que não há indicação de que os efeitos adversos sobre a saúde humana ocorreria da exposição frequente ou a longo prazo para a sucralose nos níveis máximos de ingestão previstos.

Mais pesquisas sobre esse adoçante são necessárias para que seu uso seja aconselhado com segurança, visto que o edulcorante compõe grande parte dos produtos alimentícios consumidos por crianças e adolescentes, seu uso deve ser controlado, de forma a garantir um consumo seguro, mantendo a saúde nessas fases da vida.

3.1.3 O consumo de adoçantes pela população

O Brasil, ao seguir a tendência mundial, tem passado por processos de transição demográfica, epidemiológica e nutricional nas últimas quatro décadas. Essas mudanças produziram, e ainda produzem importantes mudanças no perfil das doenças ocorrentes na população, como um aumento significativo da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (MALTA et al., 2006).

Uma doença crônica bastante prevalente no país, sendo considerado um problema de saúde pública, é o DM. De acordo com a Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE, 2011) esta é uma doença metabólica que se caracteriza pelo aumento dos valores de glicemia plasmática devido à ausência, deficiência e/ou resistência à ação do hormônio insulina, sintetizado pelas células betapancreáticas. Os carboidratos estão presente em diversos alimentos e o consumo excessivo destes podem elevar a glicemia. Devido a isto, é comum o consumo dos adoçantes como alternativa para controlar o excesso de carboidrato no plasma. Sua utilização permite uma redução acentuada no consumo de açúcar e uma diminuição significativa na ingestão de calorias, mantendo a palatabilidade desejável de alimentos e bebidas não alcoólicas (VENCES-MEJIA et al., 2006).

De acordo com a Associação Brasileira de Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD, 2004) os edulcorantes ou adoçantes são aditivos alimentares de sabor extremamente doce, utilizados em alimentos e bebidas industrializados com o objetivo de substituir total ou parcialmente o açúcar. Eles se diferenciam em: 1- adoçantes de mesa: produto formulado para conferir sabor doce aos alimentos e bebidas, devendo ser constituído por edulcorantes previstos na legislação e açúcar, não sendo indicado para diabéticos. 2 – adoçantes dietéticos: produto formulado para dietas com restrição de sacarose, frutose e ou glicose para atender às necessidades de pessoas sujeitas à restrição da ingestão desses carboidratos. As matérias-primas frutose, sacarose e glicose não podem ser utilizadas em sua fabricação.

Esses produtos vêm sendo consumidos tanto por pacientes com DM, como por indivíduos preocupados com a estética do corpo (CASTRO; FRANCO, 2002). O público é bem diversificado, o que aumenta cada vez mais o consumo de adoçantes e produtos dietéticos pela população. Segundo Oliveira e Franco (2010), estima-se que existam no país cerca de 120 indústrias dedicadas à produção de alimentos *light* e *diet*. Esse segmento da indústria de alimentos representa algo entre 3% e 5% dos alimentos vendidos no Brasil.

Os aditivos alimentares como adoçantes e os que estão presentes em alimentos *diets* e *lights*, são regulamentados pela Food and Drug Administration (FDA). A FDA analisa os dados sobre todas as substâncias novas que compõem os alimentos, inclusive os aditivos. Este órgão pode limitar a forma de um aditivo alimentar em alimentos preparados ou em adoçantes de mesa. O fabricante necessita apresentar dados para demonstrar a segurança dessa substância (WHITEHOUSE; BOULLATA; MCCAULEY, 2008).

A fim de alcançar uma mudança na ingestão de açúcares simples, a diretoria norueguesa responsável por assuntos sociais e da saúde recomendou uma redução do consumo de bebidas adoçadas com açúcar. Essa recomendação pode levar ao maior consumo de bebidas *diet* compostas por edulcorantes intensos. A substituição de açúcar por edulcorantes intensos em bebidas pode diminuir as calorias, porém exige aumento no uso de preservativos como ácido benzóico. Por isso, uma consequência dessa mudança seria, não só um maior consumo de edulcorantes intensos, mas também aumento do aditivo químico (HUSOY et al., 2008).

Dos adoçantes de mesa, a frutose é um dos que tem sido incorporado com sucesso na preparação de frutas enlatadas, geleias, doces em pasta, bolos, pudins, tabletes, pó para bebidas, refrigerantes etc, (FERREIRA; ROCHA, 2009).

3.2 A MEDICINA NUCLEAR

As grandes descobertas ocorridas no final do século XIX lançaram as bases para a medicina nuclear. Mas foi no início dos anos 40 que Keston observou pela primeira vez a captação de um radioisótopo pelo tecido humano. Já em 1942, Seidlin realizou com sucesso o tratamento de um câncer com iodo-131 (^{131}I). A partir desses avanços na ciência, surgiu uma nova especialidade que foi denominada Medicina Nuclear (CAMARGO, 2007).

Essa nova especialidade da medicina faz uso de radiofármacos, obtidos a partir de radioisótopos, sendo o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ um dos radioisótopos mais utilizados na medicina nuclear, atuando na marcação de moléculas e estruturas celulares. Sua utilização se dá devido as suas características químicas e físicas, tornando-o adequado para aquisição de imagens com apenas baixas doses administradas ao paciente e rejeitos radioativos praticamente desprezíveis (EARLY; SODEE, 1995; PERKINS; FRIER, 1999 apud NEVES, 2008).

Os radiofármacos tem a capacidade de se associarem ao órgão ou tecido específicos do corpo humano. São injetados no paciente, concentrando-se no local a ser examinado e emitindo radiação, que, por sua vez, é detectada no exterior do corpo por um detector apropriado, que pode transformar essa informação em imagens, possibilitando observar o funcionamento daqueles órgãos (GONÇALVES; ALMEIDA, 2005).

Esses compostos apresentam uma distribuição específica e/ou padrões de eliminação esperados quando administrados. A presença de alguma alteração bioquímica ou fisiopatológica pode ocasionar alteração na biodistribuição e eliminação normal do radiofármaco. Essa alteração no comportamento biológico dos compostos auxilia no diagnóstico de doenças e toxicidade de substâncias devido a interação. Além disso, possibilita observar possíveis modificações na biodistribuição devido ao uso de produtos naturais e sintéticos (OWUNWANNE; PATEL; SADEK; 1995 apud NEVES, 2008).

Os estudos envolvendo medicina nuclear estão cada vez mais frequentes e buscam comprovar sua eficácia no tratamento e diagnóstico. Medeiros (2010) avaliou através de cintilografia renal o efeito do sildenafil na isquemia de rins de ratos. Camargo (2007) utilizou da cintilografia para diagnosticar infarto agudo do miocárdio. Outro estudo, comparando os efeitos dos extratos de *Mentha crispa* (hortelã) e de *Hypericum perfloratum* (hipérico) em modelos experimentais, fez uso de radiobiocomplexos para avaliar os efeitos dessas ervas sobre a marcação de estruturas sanguíneas com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, morfometria das hemácias e biodistribuição do radiofármaco no organismo (SANTOS FILHO, 2007). Neves (2008), utilizando também extrato de planta para verificar o efeito de suas substâncias em células

sanguíneas e biodistribuição em órgãos, encontrou que a *Bardana* foi capaz de alterar a distribuição do ^{99m}Tc no compartimento celular, na morfologia das hemácias e na biodistribuição do radiofármaco em alguns órgãos. A pesquisa com marcação de hemácias é de grande importância, pois diagnostica sangramentos gastrointestinais, hemangiomas, trombozes em veias profundas e função cardíaca.

A medicina nuclear também vem sendo bastante utilizada no diagnóstico de células tumorais. Marques (2007), avaliou novos complexos catiônicos de ^{99m}Tc na detecção dessas células. Biagini et al. (2008), diagnosticou osteomalacia oncogênica por meio de cintilografia. Além do uso de medicamentos e fitoterápicos pode-se encontrar também trabalhos que mostram o efeito de alimentos no organismo por meio da utilização de radiofármacos, como estudo realizado por Rocha et al. (2008), analisando o efeito crônico do adoçante sucralose sob a marcação dos constituintes sanguíneos com ^{99m}Tc , morfologia de hemácias e biodistribuição do pertecnetato em ratos, mostrou que não houve alteração após uso de adoçantes nestes parâmetros. Outra pesquisa realizada com pacientes portadores de insuficiência renal crônica, utilizando uma dieta sólida marcada com ^{99m}Tc , concluiu que a doença não aumenta o risco de retenção gástrica (HIRATA et al., 2012).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS E DIETA

Foram utilizados 18 ratos Wistar machos com cinco semanas de vida, provenientes do Laboratório de Nutrição Experimental da Universidade Federal de Campina Grande. Os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas em temperatura controlada de 22 ± 1 °C e ciclo claro – escuro de 12/12h, com ciclo claro começando às 06 h. O acesso à água e ração foi *ad libitum*. Os animais foram divididos em 3 grupos de 6 animais cada e seus pesos aferidos semanalmente, sendo estes registrados na ficha para controle semanal do consumo de ração e ganho de peso corpóreo (**Anexo 1**).

Os animais receberam ração padrão (Essence – Purina) e os grupos experimentais receberam suplementação com edulcorantes uma vez ao dia, por gavagem Figura 4, sendo administrado 2ml/100g/dia durante 24 dias. O grupo controle (GC) foi tratado com água destilada; o grupo frutose (GF) tratado com 50mg/kg de frutose (edulcorante natural); e o grupo sucralose (GS) 50mg/kg de sucralose. O consumo de ração foi medido semanalmente e registrado na mesma ficha utilizada para o controle do ganho de peso corporal (**Anexo 1**).



Figura 4. Administração de adoçantes por meio de gavagem.

Fonte: Próprio pesquisador

4.2 BIODISTRIBUIÇÃO DO RADIOFÁRMACO

No último dia de tratamento, todos animais foram anestesiados com cloridrato de xilazina (20 mg/kg) e cloridrato de quetamina (50 mg/kg), por via intramuscular Figura 5 e todos os grupos receberam, 0,1 mL de ^{99m}Tc - fitato de sódio (0,66 MBq de radioatividade) veia caudal Figura 6.



Figura 5. Anestesia com cloridrato de xilazina (20 mg/kg) e cloridrato de quetamina (50 mg/kg), por via intramuscular.

Fonte: Próprio pesquisador

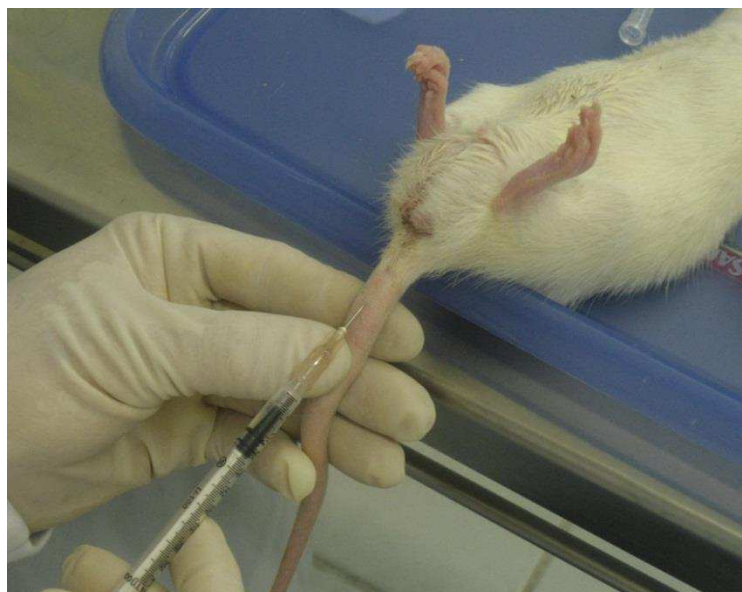


Figura 6. Aplicação de 0,1 mL de ^{99m}Tc - fitato por veia caudal dos animais

Fonte: Próprio pesquisador



Figura 7. Retirada de sangue por punção cardíaca.

Fonte: Próprio pesquisador

O pertecnetato de sódio ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) foi obtido por eluição de um gerador ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) produzido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), e a marcação do “kit” de fitato de sódio com o tecnécio-99m foi preparado e doado pela Liga Norterriograndense contra o Câncer Natal / RN. Após 40 minutos da injeção do radiofármaco, foram retiradas amostras de sangue total por punção cardíaca de todos os animais Figura 7, com seringas levemente heparinizadas, e colocadas em tubos para exames bioquímicos posteriores e em racks para contagem da atividade radioativa Figura 8.



Figura 8. Tubos para contagem da atividade radioativa.

Fonte: Próprio pesquisador

Em seguida, os animais foram sacrificados em câmara de dióxido de carbono (CO₂). As amostras do fígado de todos os animais foram isolados Figura 9, lavados em solução salina de 0,9% e pesados em balança de precisão Figura 10.



Figura 9. Amostras do fígado de todos os animais isolados e lavados em solução salina de 0,9%.

Fonte: Próprio pesquisador



Figura 10. Fígados pesados em balança de precisão, para posterior detecção de radioatividade por grama de tecido (%ATI/g).

Fonte: Próprio pesquisador

Para a detecção de radioatividade por grama de tecido (%ATI/g) utilizou-se um contador gama (Wizard™ Perkin-Elmer, Finlândia), com correção automática de declínio de radiação instalado no Núcleo de Cirurgia Experimental do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). A percentagem da radioatividade total injectada por grama de órgão (% ATI / g) de cada órgão foi calculada dividindo a atividade / g de tecido por atividade total administrada a cada animal.

4.3 ANÁLISES BIOQUÍMICAS E HISTOPATOLÓGICAS

Partes de amostras do fígado foram fixadas em formol 10%, cortadas, coradas com hematoxilina-eosina e desidratadas com etanol e xileno. As alterações histológicas foram avaliadas e quantificadas de acordo com sua intensidade e expressa em cruzes, obtida a partir da média de três campos aleatórios, tendo em conta a seguinte graduação: 0 +: nenhuma mudança, 1 +: ligeiras alterações (menos de 25% do campo examinados, 2 +: mudanças de intensidade moderada (25 a 50% do campo examinado), 3 +: mudanças de intensidade severa (superior a 50% do campo analisados). Encaminhou-se as amostras de sangue obtidas dos animais para análise bioquímica da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, Gama glutamil traspeptidase (GGT), bilirrubina total, bilirrubina direta e indireta, colesterol total e frações (LDL e HDL), triglicerídeos (TG), proteína total e frações (albumina e globulina), utilizando-se o auto-analisador bioquímico Konelab 60i (kit de teste de Weiner, São Paulo, Brasil).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão. A % ATI / g e as análises bioquímicas foram comparadas pelo teste one way ANOVA e as alterações histológicas comparadas pelo teste de Holm Sidak, considerando-se $p < 0.05$ estatisticamente significante. Utilizou-se o programa Sigma Start para a análise dos dados.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Campina Grande. O certificado de aprovação

do Comitê de Ética encontra-se no (**Anexo 2**). Todos os experimentos foram realizados com todos os cuidados preconizados, evitando o sofrimento aos animais.

5 RESULTADOS

5.1 GANHO DE PESO CORPORAL E CONSUMO DE RAÇÃO

Os ganhos de peso corporal semanal dos grupos experimentais estão representados na Figura 11. O grupo frutose apresentou diferença estatisticamente significativa na primeira semana, quando comparado ao grupo controle e grupo sucralose.

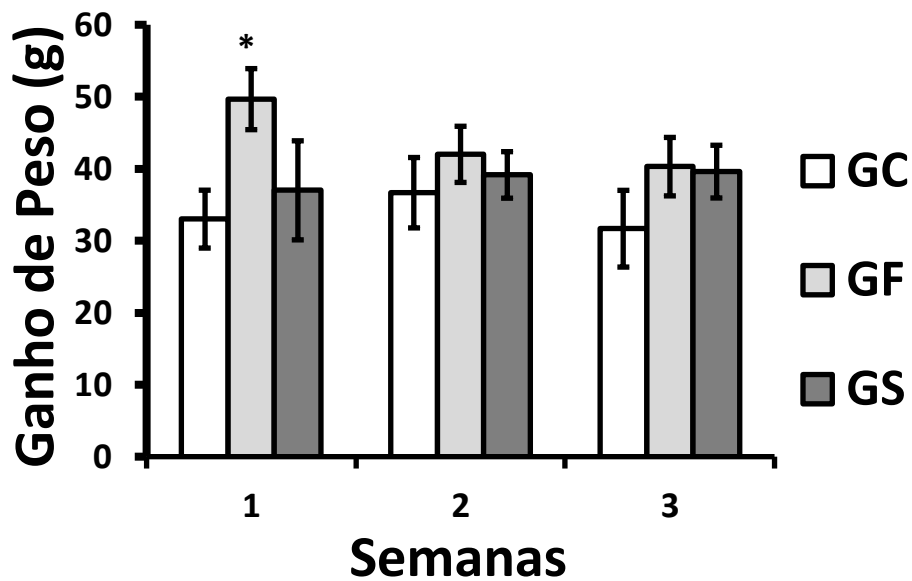


Figura 11. Controle semanal do ganho de peso de ratos Wistar tratados com Frutose (GF) $n=6$ e Sucralose (GS) $n=6$, comparado com o grupo controle (GC) $n=6$, recebendo água destilada. Dados expressos em média \pm dp. (One-way Anova, Holm-Sidak)

Foi possível observar quanto ao consumo de ração Figura 12, que o tratamento de ratos jovens com os edulcorantes Frutose (GC) e Sucralose (GS) comparados com o grupo controle (GC) não foi capaz de induzir diferenças estatísticas.

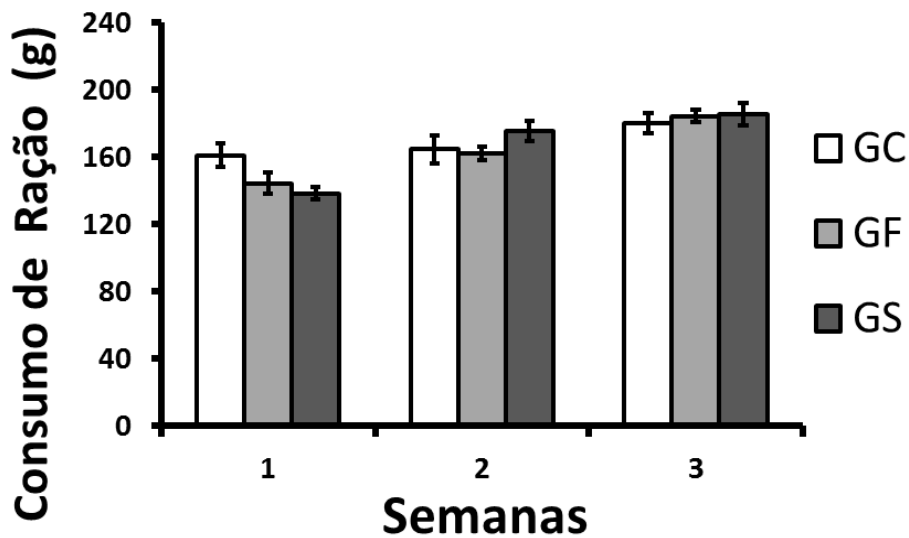


Figura 12. Controle semanal do consumo de ração de ratos jovens tratados com frutose (GF), sucralose (GS) e água destilada (GC). Dados expressos em média±dp. (One-way Anova, Holm-Sidak)

5.2 BIODISTRIBUIÇÃO DO ^{99m}Tc - FITATO DE SÓDIO

A **Tabela 1** mostra a radioatividade por grama de tecido (% ATI/g) do ^{99m}Tc - fitato de sódio no fígado e sangue de animais que foram tratados com frutose, sucralose e água destilada. A partir dos resultados, pode-se observar que não houve diferença significativa na biodistribuição da radioatividade pelos órgãos estudados.

Tabela 1- Biodistribuição do radiofármaco no fígado e sangue de ratos Wistar tratados com diferentes tipos de adoçantes.

Órgãos	GRUPOS		
	Controle	Frutose	Sucralose
Fígado	2,72±1,71	2,36±1,59	2,18±1,38
Sangue	0,06±0,03	0,06±0,04	0,08±0,02

Valores expressos em Média±DP; n=6 por grupo; (One-way Anova, Holm-Sidak); $p>0,05$.

5.3 ANÁLISES BIOQUÍMICAS E HISTOPATOLÓGICAS

Com relação às análises bioquímicas, os dados da Tabela 2 demonstraram que os animais tratados com frutose (GF) apresentaram maiores valores de AST, da Bilirrubina Indireta, da Fosfatase Alcalina e do GGT, quando comparado com os demais grupos (GC e GS) ($P < 0,05$). Analisando a enzima ALT e a albumina, o GF também apresentou diferença significativamente maior, porém quando comparado apenas ao GS ($P = 0,039$). Para os demais parâmetros bioquímicos estudados não foi observado diferença estatística significativa entre os grupos.

No presente estudo a histopatologia do fígado dos ratos em experimento não mostrou diferença estatística significativa. Devido a problemas com equipamento, as fotos das lâminas do fígado não puderam ser registradas.

Tabela 2- Análise bioquímica do sangue de ratos *Wistar* tratados com diferentes adoçantes durante 24 dias.

Parâmetros Bioquímicos	GRUPOS		
	Controle	Frutose	Sucralose
Bilirrubina total (mg/dL)	0,2±0,12	0,35±0,13	0,2±0,00
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,05±0,06	0±0,00	0,08±0,04
TGO/AST (U/L)	43,25±3,20	268±54,04*#	60±55,74
TGP/ALT (U/L)	52,2±8,41	71±9,87#	47±14,31
Bilirrubina Indireta (mg/dL)	0,15±0,06	0,38±0,13*#	0,12±0,04
Proteína Total (g/dL)	6,63±0,44	6,56±0,33	6,34±0,74
Albumina (g/dL)	4,27±0,15	4,76±0,22#	4,06±0,62
Globulina (g/dL)	2,17±0,61	1,80±0,20	2,27±0,47
Colesterol-total (mg/dL)	78,00±13,30	64,80±8,53	73,29±12,80
HDL-colesterol (mg/dL)	53,17±8,57	39,00±6,04	54,43±11,40
LDL-colesterol (mg/dL)	11,67±10,94	15,00±2,83	12,73±12,59
TG (mg/dL)	62,33±19,55	45,00±13,47	54,71±18,02
Fosfatase Alcalina (U/L)	212,50±73,20	775,2±177,01*#	323,14±28,02
GGT (U/L)	1,68±0,36	8,25±2,06*#	2,04±0,23

Valores expressos em Média±DP; n=7; (One-way Anova, Holm-Sidak); TG (triglicerídeos); TGO/AST (Aspartato Aminotransferase), TGP/ALT (Alanina Aminotransferase), GGT (Gamaglutamil traspeptidase)
* versus grupo controle (GC); # versus grupo sucralose (GS)

6 DISCUSSÃO

O presente estudo tratou ratos adolescentes com frutose e sucralose durante três semanas e observou seus efeitos sobre o consumo alimentar e ganho de peso, a biodistribuição do radiofármaco ^{99m}Tc - fitato de sódio no fígado e sangue, parâmetros bioquímicos e histopatológicos. Nossos resultados mostraram que esse tratamento não altera o peso corporal, com exceção do grupo frutose, que na primeira semana de tratamento apresentou maior ganho de peso, a biodistribuição do radiofármaco no fígado e sangue, como também a histopatologia. Porém, houve aumento significativo do AST, ALT, Fosfatase Alcalina, GGT, bilirrubina indireta e albumina ($P < 0,05$) no GF. Apesar das enzimas hepáticas estarem alteradas no grupo frutose, esses danos não foram capazes de alterar a biodistribuição do radiofármaco, assim como o grupo sucralose também não demonstrou nenhuma alteração.

Com relação ao ganho de peso foi observado que GF apresentou aumento na primeira semana de experimento quando comparado aos outros grupos. Esse aumento no ganho peso pôde ser observado mesmo com o consumo de ração tendo sido inalterado no GF, GS e GC. Baseado nesses dados, podemos concluir que foi o adoçante o responsável por esse aumento no ganho de peso e não o consumo de ração. Esses dados corroboram com Sylvetsky; Rother; Brown (2011), em artigo onde é demonstrando associação positiva entre o consumo de adoçantes artificiais e ganho de peso em crianças.

A ausência de alteração na biodistribuição do radiofármaco no presente estudo corrobora com estudo tratando ratos com sucralose em diferentes concentrações, onde não foi encontrada nenhuma alteração na morfologia de células vermelhas e biodistribuição em ratos quando administrado o pertecnetato de sódio em órgãos e tecidos (ROCHA et al. 2008). Rocha et al. (2008) utilizaram ratos com 8 semanas e ofertaram os adoçantes durante 8 dias, enquanto que no presente estudo, os ratos adolescentes foram tratados durante 24 dias e mesmo o período de exposição tendo sido maior, a sucralose também não alterou a biodistribuição do radiofármaco. Outro estudo utilizando técnicas autorradiográficas mostrou que após administração intravenosa de sucralose em ratos, a mesma foi essencialmente eliminada de todos os tecidos em aproximadamente 6 horas, indicando possivelmente ausência de toxicidade (GRICE; GOLDSMITH, 2000). Roberts et al. (2000), analisou a excreção da sucralose em humanos e encontrou que a mesma é o principal componente na urina, juntamente com mais dois componentes polares que representaram apenas 2,6% da dose administrada (entre 1,5 e 5,1% da dose); ambos metabólitos possuíam características de conjugados glucoronidos de sucralose. Esta característica deste adoçante pode justificar a falta

de interferência na biodistribuição do radiofármaco. No estudo, a frutose também não foi capaz de alterar essa biodistribuição. Esse resultado vai ao encontro dos resultados obtidos por Barbosa et al. (2012), que investigaram a biodistribuição do ^{99m}Tc -fitato de sódio no fígado, baço e sangue de ratos alimentados com alimento fonte de frutose (graviola) e não observaram alteração na sua captação.

A cintilografia é um método bastante utilizado no diagnóstico de doenças, inclusive doenças hepáticas. Essa especialidade da medicina nuclear faz uso de radiofármacos para avaliar possíveis danos ao órgão. É esperado desse composto uma biodistribuição e eliminação normais, porém quando há algum dano no organismo do paciente a biodistribuição e eliminação podem sofrer alteração. Esse dano pode ocorrer possivelmente devido ao uso de alguma substância (CAMARGO, 2007; MARQUES, 2007; SANTOS FILHO, 2007; NEVES, 2010). Dessa forma, viu-se a importância da utilização desse método para avaliar se os adoçantes em estudo são capazes de causar as descritas alterações.

Quanto às modificações nas enzimas hepáticas causadas pelo consumo de frutose, estas se assemelham a estudo onde os animais foram alimentados com dieta rica em frutose (30%) juntamente com a deficiência de cobre. Os autores atribuem este resultado, possivelmente a inibição da enzima Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPTI), envolvida na beta oxidação, o que acarreta um acúmulo de ácidos graxos no fígado e induz dano hepático (SONG et al., 2012). Em estudo realizado por Barbosa et al. (2012), observou-se que a utilização de extrato de Anona (graviola) (25 mg/kg/dia) não alterou significativamente os níveis de AST e ALT. Porém, apesar do extrato de Anona ser fonte de frutose o mesmo foi ofertado em uma concentração diferente da de Song et al. (2012) e do utilizado na presente pesquisa (50 mg/kg/dia). Avaliar as enzimas hepáticas é de grande importância, visto que sua alteração pode indicar função hepática deficiente, que pode ser causada por doenças transmitida por vírus, doença autoimune, uso de substâncias tóxicas, dieta inadequada, entre outros (ENZIMAS..., 2011).

Os efeitos de dieta rica em alta frutose no fígado já são bem conhecidos, e seu uso em modelos experimentais, com a finalidade de causar esteatose hepática e obesidade é cada vez mais frequente. Bigoniya et al. (2012), observou que ratos alimentados com frutose tiveram seu peso e lipídios plasmáticos aumentados em comparação ao grupo controle. Resultados semelhantes foram encontrados por Bocarsly et al. (2010), que relataram maior ganho de peso, gordura abdominal e aumento de triglicerídeos. Em outro estudo, ratos tratados com dieta rica em alta frutose, apresentaram alta esteatose hepática, sendo esta diminuída quando o

a frutose era acompanhada com resveratrol (Kopec, et al. 2013). No presente estudo, não foi observado no grupo GF alterações no TG, LDL-colesterol, HDL-colesterol e Colesterol total.

Em relação à análise histopatológica, que pode identificar possível toxicidade dos produtos utilizados na pesquisa, essa não mostrou diferença estatística significativa. Em ratos alimentados com alto teor de frutose, esse resultado foi diferente, Kopec et al. (2013), encontrou esteatose hepática em grupo alimentado com esse adoçante, resultado esse não encontrado no grupo controle (livre de frutose).

Crianças e adolescentes são grandes consumidores de bebidas adicionadas de açúcares. Esse consumo está positivamente associado com maior aporte de energia e é pensado para ser um significativo contribuinte para o rápido aumento da obesidade mundial (DREWNOWSKI; BELLISLE, 2007). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2010) a disponibilidade relativa dos macronutrientes mostra o excesso do consumo de açúcar para as famílias de cinco regiões geográficas (variando de 13,9% das calorias totais na Região Norte a 17,4% na Região Sudeste), como também um aumento de 16% para os refrigerantes em sua participação no total de calorias. O uso desses açúcares pode ocasionar um maior consumo de gorduras saturadas, uma vez que há uma relação positiva entre essas duas substâncias. O consumo exagerado destes alimentos é fator de risco para obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (BRASIL, 2006).

Como alternativa de diminuir o consumo de alimentos adicionados de açúcar, geralmente são utilizados edulcorantes artificiais, podem ser incluídos nessa classe de alimentos iogurtes, pudins, bolos, biscoitos, sorvetes e refrigerantes, entre muitos outros itens mais consumidos por crianças e adolescentes (POSITION..., 2004). Portanto o consumo de adoçantes artificiais por crianças e adolescentes ainda é pouco estudado, sendo os seus efeitos adversos não muito bem conhecidos.

Sendo assim, adolescentes que consomem esse tipo de adoçantes e bebidas açucaradas regularmente, sem atingir altas doses, possivelmente apresentarão baixo risco de desenvolver dislipidemias. Esse baixo risco foi confirmado na presente pesquisa, porém utilizando ratos jovens. Desta forma, futuros estudos tornam-se necessários para elucidar tais consequências metabólicas.

7 CONCLUSÃO

Adoçantes artificiais e naturais estão cada vez mais presentes na dieta das pessoas, e escolher qual produto traz mais benefício é tarefa que exige responsabilidade e estudo. A frutose é conhecida por seu efeito esteatótico e obesogênico, porém esses riscos à saúde devem ser determinados por meio de investigação rigorosa e em longo prazo e que considerem as quantidades habitualmente ingeridas pelas pessoas e não doses superestimadas.

Baseado nos dados obtidos com o presente estudo, a quantidade de frutose utilizada não foi capaz de alterar a biodistribuição de radiofármacos, dos parâmetros histopatológicos e as modificações corporais não foram duradouras. Porém, como as enzimas hepáticas sofreram alteração, investigações que avaliem danos hepáticos por um maior período devem ser realizadas. Quanto à sucralose, este adoçante não apresentou toxicidade e nenhum outro efeito danoso ao organismo nos parâmetros aqui investigados.

Para limitar o consumo de produtos ricos em açúcares de adição e adoçantes, vê-se a importância de uma legislação mais exigente, que fiscalize de forma mais segura esses produtos. Enquanto isso, a melhor forma de preservar a saúde é sempre uma alimentação saudável, equilibrada em quantidade e qualidade.

Sendo assim, um consumo mais prolongado utilizando dosagens moderadas, futuramente precisam ser mais bem avaliados e os estudos devem ser realizados também com humanos para que as recomendações se tornem mais precisas e seguras não só para adultos como também para adolescentes.

REERÊNCIAS

ADOCANTES calóricos e não calóricos. **Foods Ingredients Brasil**, n. 15, p. 22-25, 2010.

POSITION of the american dietetic association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 112, p. 739-758, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS DIETÉTICOS E PARA FINS ESPECIAIS E CONGÊNERES, 2004.

BAIRD, I. M; SHEPHARD, N. W; MERRITT, R. J. HILDICK-SMITH, G. Repeated dose study of sucralose tolerance in human subjects. **Food and Chemical Toxicology**, v.38, Suplemento 2, p. 123-129, 2000.

BARBOSA, D. A; LIMA, H. C. S. M; PEREIRA, K. R. S. G; AÇUCENA, M. K. M. T; BARBOSA, V. S, A; HOLANDA, C. M. C. X. Study of the influence of *annona muricata* in the biodistribution of radiopharmaceuticals. In: VIII Congresso Internacional da Sociedade Brasileira de Biociências Nucleares, 2012, Recife. **Anais**, Recife, 2012.

BARREIROS, R. C.; BOSSOLAN, G; TRINDADE, C. E. P. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. **Revista de Nutrição**, v. 18, n. 3, p. 377-389, 2005.

BELTRÃO, F. E. L. **Alopurinol na prevenção da esteato-hepatite não alcoólica e hiperglicemia induzida por dieta rica em frutose em ratos *wistar***. 2012. 84 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Nutrição) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2012.

BERG, J. M; TYMOCZKO, J. L; STRYER, L. **Bioquímica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 453p.

BIAGINI, G. L. K; COUTINHO, P. R.; JONASSON, T. H; UEDA, C. E; GAMA, R. R. Osteomalácia Oncogênica: Cintilografia com Sestamibi -^{99m}Tc na Localização do Tumor Periférico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 9, p.1505-1509, 2008.

BIGONIYA, P; NISHAD, R; SINGH, C. S. Preventive effect of sesame seed cake on hyperglycemia and obesity against high fructose-diet induced Type 2 diabetes in rats. **Food Chemistry**, v.133, p. 1355-1361, 2012.

BOCARSLY, M. E; POWELL, E. S; AVENA, N. M; HOEBEL, B. G. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: Increased body weight, body fat and triglyceride levels. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**. v. 97, p. 101-106, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável**. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº. 27 de 30 de julho de 1997**. Dispõe sobre a Informação Nutricional Complementar.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº. 29 de 30 de julho de 1997**. Dispõe sobre os Alimentos para Fins Especiais.

CAMARGO, A. C. **Otimização dos procedimentos de preparação, marcação e controle de qualidade do glucarato – tecnécio-99m para diagnóstico do infarto agudo do miocárdio**. 2007. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

CAMPBELL, M. K. **Bioquímica**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2000. 426p.

JOSÉ B.C. CARVALHEIRA, J. B. C; ZECCHIN, H. G; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo. v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002

CASTRO, A. G. P; FRANCO, L. J. Caracterização do Consumo de Adoçantes Alternativos e Produtos Dietéticos por Indivíduos Diabético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 3, p. 280-287, 2002.

CHAMPE, P. C; HARVEY, R. A; FERRIER, D. R. **Bioquímica Ilustrada**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 86-135p.

DREWNOWSKI, A; BELLISLE, F. Liquid calories, sugar, and body weight. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n. 3, p. 651-661, 2007.

EARLY, PJ; SODEE, DB. **Principles and Practice of Nuclear Medicine**. 2. ed. London: Mosby, 1995. 50-112 p. In: NEVES, R.F.

Enzimas hepáticas alteradas: por onde começar a investigar?. **Medicina Diagnóstica**. 2. ed, 2011. Disponível em: <http://www.amaissaude.com.br/medicos/boletim-medico/Documents/boletim_saibamais_setembro2011.pdf>. Acesso em: 04 de abril de 2014.

FERREIRA, S. S. **Frutose e a Síndrome Metabólica**. 2010. 51 f. Monografia - Faculdade de ciências da nutrição e alimentação -Universidade do Porto, Porto, 2010.

FERREIRA, V. F; ROCHA, D. R. Potencialidades e oportunidades na química da sacarose e outros açúcares. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 623-638, 2009.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS/ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Codex Alimentarius Commission. **Codex guidelines on nutrition labelling**. CAC/GL 2-1985. Rome, 1985. p. 33-41.

FRANCISCO JÚNIOR, W. E. Carboidratos: Estrutura, Propriedades e Funções. **Química nova escola**, p. 8-13, 2008.

FRIED, S. K; RUSSELL, C. D; GRAUSO, N. L; BROLIN, R. E. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. **Journal of Clinical Investigation**, v. 2, p. 2191-2198, 1993.

GAINO, N. M; SILVA, M. V. Consumo de frutose e impacto na saúde humana. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v. 18, n. 2, p. 88-98, 2011.

GONÇALVES, O. D.; ALMEIDA, I. P. S. A energia nuclear e seus usos na sociedade. **Ciência Hoje**, v. 37, n. 220, p. 36-44, 2005.

GRICE, H. C.; GOLDSMITHL, A. Sucralose dan Overview of the Toxicity Data. **Food and Chemical Toxicology**, v. 38, n. 2, p. S1-S6 2000.

HIRATA, E. S; MESQUITA, M. A; FILHO, G. A; CAMARGO, E. E. Estudo do Esvaziamento Gástrico por Cintilografia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 1, p. 39-47, 2012.

HUSOY, T; MANGSCHOU, B; FOTLAND, T. O; KOLSET, S. O; NOTVIK, J. H; TOMMERBERG, I; BERGSTEN, C; ALEXANDER, J; FROST, A. L. Reducing added sugar intake in Norway by replacing sugar sweetened beverages with beverages containing intense sweeteners – A risk benefit assessment. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 9, p. 3099-3015, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: aquisição alimentar domiciliar per capita – Brasil e grandes regiões**. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. p. 1- 282.

JOHNSON, R. J; PEREZ-POZO, S. E; YURI Y. SAUTIN, Y. Y; MANITIUS, J; SANCHEZ-LOZADA, L. G; FEIG, D. I; SHAFIU, M; SEGAL, M.; GLASSOCK, R. J; SHIMADA, M; RONCAL, C; NAKAGAWA, T. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? **Endocrine Reviews**, v. 30, n. 1, p. 96 -116, 2009.

KOPEC, A; PIATKOWSKA, E; LESZCZYNSKA, T; KORONOWICZ, A. Effect of long term administration of resveratrol on lipid concentration in selected organs and liver's histology in rats fed high fructose diet. **Journal of Functional Foods**, v. 5, p. 299-305, 2013.

LÊ KA; FAEH, D; STETTLER, R; ITH, M; KREIS, R; VERMATHEN, P; BOESCH, C; RAVUSSIN, E; TAPPY, L. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 6, p. 1374-1379, 2006.

LIVESEY, G; TAYLOR, R . Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 5, p. 1419-1437, 2008.

LORD, G. H.; NEWBERNE, P. N. Renal mineralization da ubiquitous lesion in chronic rat studies. **Food and Chemical Toxicology**, v. 28, n. 6, p. 449-455, 1990.

LUDWIG, D. S; PETERSON, K. E; GORTMAKER, S. L. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. **The Lancet**. v. 357, n. 9255, p. 505-508, 2001.

LUNARDELLI, A; CAMARGO, M. D; OLIVEIRA, J. R. Ação da frutose-1,6-biofosfato sobre a toxicidade aguda do ácido nicotínico. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 36, n. 2, p. 87-90, 2004.

MALTA, D.C; CEZÁRIO, A. S; MOURA, L; MORAIS, N. O. L; SILVA JÚNIOR, J. B. A construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do Sistema Único de Saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 15, n. 3, p. 47-65, 2006.

MARQUES, F. L. N. **Preparo e avaliação de novos complexos catiônicos de ^{99m}Tc]tecnécio para detecção de células tumorais**. 2007. 115 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

MEDEIROS, J. C.; MACIEL, B. L. L. **Avaliação de edulcorantes declarados em rótulos de refrigerantes, chás e sucos comercializados em Natal/RN.** 2011. Disponível em: <<http://www.fiebulletin.net/index.php/fiebulletin/article/view/2762>>. Acesso em 13 de abr de 2013.

MEDEIROS, P. J. **Efeito do sildenafil na lesão renal por isquemia - reperfusão em ratos.** 2010. 63 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2010.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica.** 4 ed. São Paulo: Sarvier, 2006. 237p.

NEVES, R. F. **Estudo de efeitos de um extrato de *Arctium lappa* (Bardana) na marcação dos constituintes sanguíneos com tecnécio-99m, na biodisponibilidade do radiofármaco pertecnetato de sódio e na morfologia de hemácias de ratos *wistar*.** 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2010.

OLIVEIRA, P. B.; FRANCO, L. J. Consumo de adoçantes e produtos dietéticos por indivíduos com diabetes melito tipo 2, atendidos pelo Sistema Único de Saúde em Ribeirão Preto, SP. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 5, p. 455-462, 2010.

OWUNWANNE, A; PATEL, M; SADEK, S. **Preparation of radiopharmaceuticals. The handbook of Radiopharmaceuticals.** London: Chapman and Hall, 1995. In: NEVES, R. F.

PERKINS, A; FRIER, M. **Nuclear medicine pharmaceutical research.** London: Taylor & Francis, 1999. 178p.

ROBERTS, A; RENWICK, A. G; SIMS, J; SNODIN, D. J. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. **Food and Chemical Toxicology**, v. 38, n. 2, p. 31- 41, 2000.

ROCHA, G. S; PEREIRA, M. O; BENARROZ, M. O; FRYDMAN, J. N. G; GARCIA-PINTO, A. B; PEREIRA, M. J; FONSECA, A. S; BERNARDO-FILHO, M. Effects of Chronic Sucralose Sweetener on the Labeling of Blood Constituents with Technetium-99m, Morphology of Red Blood Cells and the Biodistribution of Sodium Pertechnetate in Rats. **Brasileiros Archives of Biology e Tecnologia**, v.51, n. special, p. 127- 133, 2008.

SANTOS FILHO, S. D. **Comparação de efeitos dos extratos de *hypericum perforatum* (hipérico) e de *mentha crispa* (hortelã) em diferentes modelos experimentais.** 2007. 92 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL.
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. **Terapia Nutricional no Diabetes Mellitus**. Projetos Diretrizes, p. 1-8, 2011.

SONG, M; SCHUSCHKE, D. A; ZHOU, Z; CHEN, T; PIERCE JR, W. M; WANG, R; JOHNSON, W. T; MCCLAIN, C. J. High fructose feeding induces copper deficiency in Sprague–Dawley rats: A novel mechanism for obesity related fatty liver. **Journal of Hepatology**, v. 56, p. 433-440, 2012.

STANHOPE, K. L; HAVEL, P. J. Fructose consumption: Recent results and their potential implications. **Anais da New York Academy of Sciences**, v. 1190, p. 1-13, 2011.

SYLVETSKY, A; ROTHER, K. I; BROWN, R. Artificial Sweetener use among children: Epidemiology, recommendations, metabolic outcomes, and future directions. **Pediatric Clinics of North America**, v. 58, p. 1467-1480, 2011.

TAPPY, L; KIM-ANNE, L. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. **Physiological Reviews**, v. 90, p. 23-46, 2010.

TOPPING, D. L; MAYES, P. A. The immediate effects of insulin and fructose on the metabolism of the perfused liver. **Biochemical Journal**, v. 126, p. 295-311, 1972.

THRALL, J. H; ZIESSMAN, H. A. **Nuclear medicine the requisites**. St Louis, Missouri: Mosby Year Book. 1995. **In**: NEVES, R. F.

VENCES-MEJIA, A; LABRA-RUIZ, N; HERNANDEZ-MARTINEZ, N; DORADO-GONZALEZ, V; GOMEZ-GARDUNO, J; PEREZ-LOPEZ, I; NOSTI-PALACIOS, R.; CARRANZA, R. C; ESPINOSA-AGUIRRE, J. J. The effect of aspartame on rat brain xenobiotic-metabolizing enzymes. **Human & Experimental Toxicology**, v. 25, n. 8, p. 453 - 459, 2006.

VIGGIANO, C. E. O produto dietético no Brasil e sua importância para indivíduos diabéticos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 1, n. 1, p. 36-42, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**. Geneva, 2003. 160 p. (WHO. Technical Report Series, 916).

WABITSCH, M. Prevenção da obesidade em crianças pequenas. **In:** TREMBLAY, RE; BOIVIN, M; PETERS, RDeV, eds. Enciclopédia sobre o Desenvolvimento na Primeira Infância [on-line]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; p. 1-12, 2011. Disponível em:< <http://www.encyclopedia-crianca.com/documents/WabitschPRTxp1.pdf>>. Acesso em: 10 de janeiro de 2014.

WHITEHOUSE, C. R; BOULLATA, J; MCCAULEY, L. A. The Potential Toxicity of Artificial Sweeteners. **American Association of Occupational Health Nurses Journal**, v. 56, n. 6, p. 251-259, 2008.

YOSHINO, G; HIRANO, T; MAEDA, E; MURATA, Y; NAKA, Y; NAGATA, K; KAZUMI, T; URAYAMA, T. Effect of long-term exogenous hyperinsulinemia and fructose or glucose supplementation on triglyceride turnover in rats. **Atherosclerosis**. v. 129, p. 33-39, 1997.

ANEXOS

Anexo 1. Ficha para controle semanal do consumo de ração e ganho de peso corpóreo.

Grupo _____

Nº animal _____

Data nasc. _____

Ínicio Experimento _____

Consumo de Ração

Data:

O	
R	
I	

Data:

O	
R	
I	

Data:

O	
R	
I	

Data:

O	
R	
I	

O: Oferecido

R: Rejeitado

I: Ingerido

Peso Corporal

Data:

P. Inicial	
P. final	
Ganho	

Data:

P. Inicial	
P. final	
Ganho	

Data:

P. Inicial	
P. final	
Ganho	

Data:

P. Inicial	
P. Final	
Ganho	

Observações:

Pesquisador Responsável _____

Anexo 2. Certificado de aprovação de Comitê de  tica.

Universidade Federal de Campina Grande
Centro de Saúde e Tecnologia Rural
Comissão de  tica no Uso de Animais
Av. Sta Cecília, s/n, Bairro Jatobá, Rodovia Patos,
CEP: 58700-970, Cx postal 64, Tel. (83) 3511-3057



A: Sr . Juliana K ssia Barbosa Soares (Coordenadora)

Sr . Soares;

Protocolo CEP n  128-2013

CERTIDÃO

ASSUNTO: "Influência do consumo de ado cantes em parâmetros bioquímicos histopatológicos e biodistribui o no fígado de ratos wistar."

Cientificamos a V.Sa. que seu projeto teve parecer consubstanciado orientado pelo regulamento interno desta comissão e foi aprovado por **Referendum**, em 10 de fevereiro de 2014, estando à luz das normas e regulamentos vigentes no país atendidas as especifica es no uso de animais para fins científicos e didáticos.

Secretaria da Comissão de  tica o Uso de Animais – CEUA da UFCG.

Patos, 10 de outubro de 2013.

Onaldo Guedes Rodrigues
Coordenador do CEUA