



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

FERNANDA FONSECA LOPES

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS EXTRATOS DE *GUAZUMA ULMIFOLIA*
SOBRE A HIPERURICEMIA**

OURO PRETO
JANEIRO DE 2022

FERNANDA FONSECA LOPES

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS EXTRATOS DE *Guazuma ulmifolia*
SOBRE A HIPERURICEMIA**

Trabalho de Conclusão de Curso , apresentado ao curso de graduação em Farmácia na Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção de título em bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a. Dr^a. Dênia Antunes Saúde Guimarães

OURO PRETO
JANEIRO DE 2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

L864a Lopes, Fernanda Fonseca.

Avaliação dos efeitos dos extratos de guazuma ulmifolia sobre a hiperuricemia. [manuscrito] / Fernanda Fonseca Lopes. - 2022.
52 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Dênia Antunes Saúde Guimarães.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Hiperuricemia. 2. Gôta (Doença). 3. Plantas medicinais. I. Guimarães, Dênia Antunes Saúde. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616-002.78

Bibliotecário(a) Responsável: Angela Maria Raimundo - SIAPE: 1.644.803



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia



ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA 543ª MONOGRAFIA DO CURSO DE FARMÁCIA DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO. Aos 12 dias do mês de janeiro de 2022, quarta-feira, realizou-se a partir das 15 horas, por videoconferência, a sessão de defesa de monografia do candidato ao grau de Farmacêutico Generalista, **Fernanda Fonseca Lopes, matrícula** intitulada **“AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS EXTRATOS DE *GUAZUMA ULMIFOLIA* SOBRE A HIPERURICEMIA”**. A banca examinadora foi constituída pela Profa. Dra. Juliana Figueira da Silva (UFOP), pela Profa. Dra. Carmen Aparecida de Paula (UFOP) e pela orientadora Profa. Dra. Dênia Antunes Saúde Guimarães (DEFAR-UFOP). De acordo com o regulamento do curso, o orientador, presidente da banca, abriu a sessão, passando a palavra a candidata, que fez a exposição do seu trabalho. Em seguida, foi realizada a arguição pelos examinadores na ordem registrada acima, com a respectiva defesa da candidata. Finda a arguição, a Banca Examinadora se reuniu, sem a presença da candidata e do público, tendo deliberado pela sua aprovação, com a NOTA 9,5. Comunicou-se a candidata que essa nota somente será liberada para a PROGRAD, após a entrega do exemplar definitivo de acordo com as normas estabelecidas pelo Sistema de Bibliotecas e Informação (Sisbin), com as devidas correções sugeridas pela banca e com o aval escrito do orientador. Nada mais havendo para constar, a presente ata foi lavrada e após a leitura pública seguirá assinada pelo orientador e pelo presidente do Colegiado. Ouro Preto, 12 de janeiro de 2022.

DENIA ANTUNES SAUDE
GUIMARAES:623382346
38234634

Assinado de forma digital por DENIA ANTUNES SAUDE GUIMARAES:623382346
Data: 2022.01.12 19:12:38 -03'00'

Profa. Dra. Dênia Antunes Saúde Guimarães
(Orientadora)

NANCY SCARDUA
BINDA:094858067
44

Assinado de forma digital por NANCY SCARDUA BINDA:09485806744
Data: 2022.01.19 14:14:24 -03'00'

Profa. Dra. Nancy Scardua Binda
(Presidente do Colegiado de Farmácia)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer a Deus, sem ele nada disso seria possível. Sempre foi Deus em cada detalhe. Agradeço a ele por ter me dado força e saúde para chegar até aqui, por ter concedido tudo no seu devido tempo, por ter me capacitado para isso e por ter colocado pessoas incríveis ao meu lado que não me deixaram desistir ao longo desses anos.

Agradeço também aos meus pais, Elisângela e Alexandre, por terem sido a minha base, minha força e meu exemplo. Essa vitória é graças a vocês. Amo vocês infinitamente e agradeço eternamente por tudo que fizeram por mim.

Agradeço toda minha família, em especial a vovó Terezinha (em memória), por ter me motivado a ser cada vez melhor na minha profissão para ajudar aqueles que tanto precisam.

Agradeço as minhas irmãs, Gabriela e Daniela, e aos meus cunhados por terem me apoiado, confiado em mim e por ter ajudado a aliviar o estresse da faculdade.

Agradeço aos meus padrinhos, Vanice e Bento, pelo apoio de sempre e carinho.

Agradeço, também, ao Caio, por toda nossa história em Ouro Preto, pelas noites de estudos, pela companhia, ensinamentos e tudo que fez por mim durante esses anos. Você fez parte da minha história em Ouro Preto.

Agradeço a minha amiga Wanessa, por ter sido mais que uma amiga, uma irmã em Ouro Preto, que nossa amizade continue por toda a vida. Você foi uma amiga essencial na minha jornada ouro-pretana.

Agradeço a minha amiga Isabella, por sempre ter me escutado quando precisei, por ter me ajudado em tantas disciplinas, você é perfeita Bella, amo você.

Agradeço ao nosso amigo da EFAR Alex (em memória) por ter sido mais que um grande amigo pra mim.

Agradeço as meninas, Camila e Giovana, por terem sido minha família nesses últimos anos de graduação, nosso apê 301 estará pra sempre no meu coração, foi muito bom dividir a rotina com vocês. Amo vocês pra sempre.

Agradeço minha psicóloga, Jozânia, por não me deixar desistir dos meus sonhos só porque as coisas estavam difíceis.

Agradeço ao Professor Laser, pela primeira oportunidade com a pesquisa dentro da Universidade. E, também, ao Professor Leonardo que me despertou o interesse em trabalhar com animais em experimentação.

Agradeço infinitamente a minha Orientadora, Dênia, por toda a confiança que teve em mim ao me conceder este projeto e por toda oportunidade de crescer tanto profissionalmente quanto pessoalmente. Eu sempre serei grata a você por tudo. Obrigada, você foi peça fundamental para este sonho se tornar realidade.

Agradeço a Rafaela por ter se tornado uma grande amiga e por deixar a rotina do LAPLAMED tão leve.

Agradeço ao Natanael por ter sido um grande amigo, por ter me ajudado e ensinado tanto. Foi muito bom trabalhar com você e levo essa amizade pra vida.

Agradeço a todos do Laboratório de Plantas Medicinais (LAPLAMED) por todo aprendizado agregado.

Agradeço imensamente à Universidade Federal de Ouro Preto por todo conhecimento de qualidade adquirido e por ter contribuído tanto na minha vida acadêmica e pessoal.

Agradeço à Escola de Farmácia e todos os integrantes por toda oportunidade, auxílio e conhecimento que me ofereceu.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) pelo apoio financeiro para a realização deste projeto.

Por fim, agradeço, também, ao CNPq e à PROPI pela bolsa concedida.

RESUMO

A hiperuricemia é caracterizada pela elevação dos níveis séricos de ácido úrico. Esses níveis elevados a longo prazo podem levar a artrite gotosa, doença que provoca dores nas articulações. Os fármacos utilizados na clínica atualmente geram efeitos adversos importantes que justificam a necessidade de pesquisar novos fármacos. O uso de plantas medicinais é bastante comum desde a antiguidade e estudos registrados na literatura comprovaram o efeito anti-hiperuricêmico de algumas delas, no entanto, a literatura possui poucos estudos sobre os efeitos dos extratos da *Guazuma ulmifolia* sobre a hiperuricemia, o que motivou a realização deste estudo. Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos hipouricêmico e uricosúrico do extrato etanólico dos frutos de *G. ulmifolia*. A avaliação da atividade anti-hiperuricêmica foi realizada em ratos Wistar machos por meio da indução da hiperuricemia por oxonato de potássio e ácido úrico. Os animais hiperuricêmicos foram tratados com fármacos uricostático e uricosúrico usados na clínica e com diferentes doses do extrato etanólico dos frutos da *G. ulmifolia*. O sangue e a urina foram coletados para a dosagem dos níveis de ácido úrico. Após a realização das análises estatísticas dos resultados obtidos, pôde-se constatar que o extrato etanólico dos frutos de *G. ulmifolia*, em todas as doses avaliadas, foi capaz de reduzir os níveis séricos de ácido úrico e aumentar a sua excreção na urina. Assim, pôde-se inferir que um dos mecanismos da redução da hiperuricemia foi por meio do efeito uricosúrico. Os resultados encontrados indicaram o potencial do extrato etanólico dos frutos de *G. ulmifolia* como matéria-prima vegetal para a elaboração de fitoterápico com ação na hiperuricemia e gota, o que justifica a continuidade dos estudos.

Palavras-chaves: Mutamba, Hiperuricemia, Gota, Efeito uricosúrico

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR- American College of Rheumatology

AMP- Adenosina Monofosfato

AU- Ácido Úrico

DRESS- Drug reaction or rash with eosinophilia and systemic symptoms

EEFR- Extrato Etanólico do Fruto

EUA- Estados Unidos da América

FDA- Food and Drug Administration

GMP- Guanosina Monofosfato

GLUT 9- Transportador de Glicose

LAPLAMED- Laboratório de Plantas Mediciniais

PRPP- Fosforribosil pirofosfato sintetase

UMS- Urato monossódico

URAT 1- Transportador de Urato

XO- Xantina Oxidase

XOR- Xantina Oxidase Reduzida

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Árvore da <i>Guazuma ulmifolia</i> Lam.....	12
Figura 2: Folha de <i>Guazuma ulmifolia</i>	13
Figura 3: Frutos verdes e maduros de <i>Guazuma ulmifolia</i>	13
Figura 4: Ciclo do ácido úrico.....	17
Figura 5: Transporte renal de urato no tubo proximal do rim.....	19
Figura 6: Inibidores da Xantina Oxidase	22
Figura 7: Febuxostate.....	24
Figura 8: Benzbromarona, Probenecida e Sulfinpirazona.....	25
Figura 9: Frutos de <i>Guazuma ulmifolia</i>	33
Figura 10: Efeitos do EEFR sobre a concentração de ácido úrico no sangue dos roedores.....	34
Figura 11: Efeitos do EEFR sobre a excreção de ácido úrico na urina dos roedores.....	35

LISTA DE QUADROS

Tabela 1: Atividades comprovadas para os extratos da <i>Guazuma ulmifolia</i>	15
Tabela 2: Organização dos grupos experimentais.....	32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1	Guazuma ulmifolia Lamarck.....	11
2.1.1	Uso medicinal	14
2.1.2	Atividades farmacológicas	14
2.1.3	Toxicidade	16
2.2	Ácido úrico: biossíntese, reabsorção e excreção	16
2.2.1	Hiperuricemia.....	19
2.2.2	O tratamento farmacológico para a hiperuricemia	21
2.2.3	Agentes Uricostáticos	22
2.2.4	Agentes uricosúricos.....	25
3	OBJETIVOS.....	27
3.1	Objetivo geral	27
3.2	Objetivos específicos	27
4	MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1	Reagentes/solventes e fármacos.....	28
4.2	Equipamentos e materiais.....	28
4.3	Coleta dos Frutos.....	29
4.4	Preparo do extrato vegetal.....	30
4.5	Avaliação da atividade anti-hiperuricêmica	30
4.5.1	Animais	30
4.5.2	Preparo das soluções	30
4.5.3	Avaliação da atividade anti-hiperuricêmica	31
4.6	Dosagem do ácido úrico sérico	32
4.6.1	Avaliação da atividade uricosúrica do extrato - Dosagem de ácido úrico na Urina	33
4.7	Análise estatística	33
5	RESULTADOS	33
5.1	Material Vegetal	33
5.2	Atividade Anti-hiperuricêmica.....	34
5.3	Atividade Uricosúrica	35
6	DISCUSSÃO.....	36
7	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

ANEXO I.....	51
--------------	----

1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas com propriedades medicinais é uma atividade passada de geração em geração (CORREA JUNIOR, 1991). Neste contexto, pode-se dizer que 2/3 da população do planeta utiliza as plantas muitas vezes como o único recurso terapêutico (ARGENTA et al., 2011). O baixo nível da população associado aos elevados custos dos medicamentos são fatores importantes que colaboram com essa tradição milenar (NEWALL, 2002).

Contudo, o uso popular e tradicional não são fatores que justificam a validação das plantas como medicamentos seguros e eficazes. Por isso, as plantas com propriedades terapêuticas não se diferenciam dos medicamentos sintéticos, sendo necessário também uma preconização ou autorização oficial para o seu uso, fundamentada em evidências científicas que comprovem seus riscos e benefícios (BRASIL, 1995).

Desse modo, muito se têm pesquisado sobre os componentes presentes nestas plantas associados à cura de diversas doenças. Na literatura, já foram comprovados diversos efeitos terapêuticos para a *Guazuma ulmifolia*, e dentre esses efeitos podemos citar: atividade anti-hiperglicemiante, antibacteriana, antifúngica, antissecretora (GALINA et al., 2005) e antiviral (FELIPE et al., 2006). Sobre os seus estudos fitoquímicos já foram identificados, nas diversas partes da planta, como caule, folhas e frutos, a presença de: taninos, flavonoides, alcaloides, saponinas, esteroides e compostos fenólicos. Porém, os frutos ainda seguem sendo os menos estudados (RAMAKRISHNA et al., 2014).

Guazuma ulmifolia é uma planta arbórea pertencente à família Malvaceae, sendo popularmente conhecida como mutamba ou mutambo, nome de origem Tupi-Guarani que significa “fruta dura”. Possui outros nomes populares como araticum-bravo, guaxima-macho e muitos outros (Carvalho, 2007). Esta espécie é comum no cerrado brasileiro e possui uma ampla distribuição geográfica, ocorrendo desde as regiões do México até o sul do Brasil. (Neto; Aguiar, 1999).

Recentemente, um estudo *in vitro* com o extrato dos frutos dessa planta foi realizado no Laboratório de Plantas medicinais (LAPLAMED) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPG CiPharma) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) para avaliar a atividade antioxidante e a capacidade de inibição da xantina oxidase (XO). Nesse estudo foram

encontradas atividades antioxidantes do extrato etanólico, porém não foi constatado atividade de inibição da XO (SILVA, 2019). A XO é a enzima responsável pela conversão da xantina em ácido úrico (VILLELA et al., 1955).

Os níveis de AU (ácido úrico) acima de 6,8 mg/dL no sangue caracterizam a hiperuricemia e a partir disso alguns dos medicamentos usados na clínica para o tratamento de hiperuricemia se baseiam nesse mecanismo de ação, ou seja, pela inibição da XO reduzem a concentração sérica de AU (GUEDES et al., 2014), ou ainda, por meio de um outro mecanismo, o qual acontece pela inibição do transportador de ácido úrico na via de eliminação renal, aumentando assim a sua excreção (DIAZ-TOME, 2013).

Dessa forma, pode-se relacionar o uso da planta no tratamento da hiperuricemia, o que motivou este presente estudo, no qual foram avaliadas as atividades anti-hiperuricêmica e uricosúrica do extrato etanólico dos frutos de *G. ulmifolia* em ratos Wistar.

A hiperuricemia é uma anormalidade bioquímica comumente encontrada na clínica e atinge cerca de 10% da população adulta mundial (MURUGAIYAH & CHAN, 2009). Muitas vezes é assintomática, mas traz inúmeros problemas ao paciente, um deles é a artrite gotosa e a litíase renal (SARMENTO et al., 2009). Contudo, ainda possuem poucos fármacos disponível para seu tratamento, tendo estes muitos efeitos colaterais (BENTO et al., 2019), o que justifica a busca por novos medicamentos com menos efeitos adversos, mais eficazes e seguros.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *Guazuma ulmifolia* Lamarck

A *Guazuma ulmifolia* Lamarck é uma árvore popularmente conhecida como mutamba, possui diversos outros nomes populares a depender da região onde se encontra, como por exemplo: mutamba-preta; guaxima-macho, cabeça-de-negro, periquiteira chico-magro, envireira e pau-de-bicho, chico-magro, camacã, e pau-de-motamba; embireira, mutamba-preta, mutamba-verdadeira, pau-de-motamba, amoreira, araticum-bravo, cabeça-de-negro, coração-de-negro, guaxima-torcida, maria-preta, marolinho, motambo, umbigo-de-caçador e umbigo-de-vaqueiro (BARBOSA; MACEDO, 1993).



Figura 1: Árvore da *Guazuma ulmifolia* Lam.

(Fonte :CARVALHO, 2007)

A *Guazuma ulmifolia* Lamarck é encontrada em diversos locais como: América Latina, México, em Cuba, Bolívia, Brasil, Equador, também é encontrada nas Antilhas (exceto as Bahamas), Cuba, Honduras, Peru, Trinidad e Tobago, no norte da Argentina, na Bolívia, na Colômbia e no Paraguai. No Brasil se encontra em todas as regiões. (LORENZI, 1992). A espécie ocorre, nesses ambientes, em faixas média de temperatura acima de 24°C e altitudes inferiores a 400 m (STEWART et al., 1991).

Esta espécie pertence à família Malvaceae (MORAIS et al., 2017), apresenta crescimento rápido quando não encontra competidores, podendo alcançar 30 metros de altura e 60 cm de diâmetro à altura do peito (Figura 1). A árvore é semidecídua, ou seja, perde suas folhas após passar por uma longa estação seca (CARVALHO, 2007).

As folhas são agrupadas alternadamente ao longo dos galhos. (Figura 2) (SANTOS, 2020) e são do tipo filotaxia alterna, simples, ovalada ou lanceolada, com 5 cm a 18 cm de comprimento e 2 cm a 6 cm de largura, membranácea, mais ou menos aguda no ápice, com a margem levemente denteada ou crenada, apresentando pelos em ambas as faces (CARVALHO, 2007).

A árvore possui flores pequenas, amareladas (Figura 2), medindo de 5 mm a 10 mm de comprimento, ligeiramente perfumadas, com cinco pétalas (CARVALHO, 2007). Ela floresce de maio a outubro e a mutamba também é uma árvore frutífera, que possui frutos quase o ano todo (WEBER & MONTES, 2008).

Seus frutos são como uma capsula globular a ovoide, seco, verrucoso, tendo sua cor alterada de verde para preto durante o amadurecimento (Figuras 3A e 3B). Os frutos possuem 1,5 cm a 3,5 cm de comprimento (CARVALHO, 2007), é duro e por dentro é composto por uma polpa doce e mucilaginosa com em média 46 sementes imersas (PAIVA & GARCIA, 1999).



Figura 2: Folhas de *Guazuma ulmifolia* Lam.

(Fonte: <https://www.mundodassementes.com.br/arvores/sementes-de-mutambomutamba-guazuma-ulmifolia-mundo-das-sementes>)



Figura 3: A: Frutos verdes; B: Frutos maduros de *Guazuma ulmifolia* Lam.

(Fonte: <https://www.curvelofaunaeflora.com.br/2015/08/voce-conhece-a-mutamba.html>);
<https://algarsementes.blogspot.com/2015/08/mutamba-guazuma-ulmifolia-sementes-41603>)

2.1.1 Uso medicinal

A *G. ulmifolia* possui vários usos na medicina popular, ainda que não haja estudos suficientes na literatura que demonstrem a sua segurança de uso e efetividade, suas folhas, raízes e casca já são muito utilizadas para o preparo de chás para o tratamento de disenteria, problemas relacionados com a próstata; no tratamento de asma, hipertermia (febre) (CARVALHO, 2007).

A *G. ulmifolia* possui indicações como fitocosméticos (GALINA et al., 2005). Na região do Nordeste brasileiro, por exemplo, os frutos são utilizados para a preparação de um óleo para cabelo, o qual dizem ser excelente para impedir sua queda, ele é conhecido como “óleo-de-mutamba”, é obtido através da fervura dos frutos em óleo comestível e depois é misturado a uma essência perfumada (CARVALHO, 2007).

Outro uso na medicina popular é a infusão das folhas para o uso interno como agente diaforético e antissifilítico (DA SILVA & BOEIRA, 2018), sudorífico e purgativo (GUARIM NETO, 1984). Em Belize (Belize é uma cidade? Se for cidade, sugiro deixar claro) , o chá de suas folhas é empregado como estimulante uterino para facilitar o parto. Já no Peru, o chá das cascas (não especificado) e folhas são empregados no tratamento de doenças renais e hepáticas (CARVALHO, 2007).

2.1.2 Atividades farmacológicas

Alguns estudos com os extratos de diferentes partes de *G ulmifolia* apresentaram atividades antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante, antidiabética, além de outras. Essas atividades estão descritas no quadro 1 Porém, a literatura ainda é pobre de estudos sobre os frutos e suas propriedades farmacológicas, sendo muito utilizados para os fins medicinais apenas caule, casca, folhas e raízes (RAMAKRISHNA et al., 2014).

QUADRO 1: Atividades comprovadas para os extratos da *Guazuma ulmifolia*

Parte da Planta	Extrato	Ensaio	Resultado	Referência
Material vegetal seco e em pó	Etanólico	<i>in vitro</i>	Efeito antifúngico, antibacteriano e não demonstrou efeito tóxico	Violante et al., 2012
Fruto	Metanólico e de acetato de etila	<i>in vitro</i>	Efeito antioxidante e anti-inflamatório	Santos, 2020
Cascas de caule	Extrato bruto, frações aquosas e acetato de etila	<i>in vitro</i>	Efeito antiviral	FELIPE et al., 2006
Folhas	Etanólico	<i>in vitro</i>	Efeito antioxidante	Morais et al., 2017.
Cascas de caule	Hidroalcólico	<i>in vitro</i>	Efeito antimicrobiano	Fernandes et al., (2005)
Folhas	Etanólico	<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Presença de glucocinina e provável efeito contra diabetes mellitus	Laguna-Hernandez et al., 2017
Cascas de caule	Hidroalcólico	<i>in vitro</i>	Efeito anti-inflamatório	Maldini et al., 2013
Planta seca em pó	Alcoólico	<i>in vitro</i>	Efeito anti-helmíntico	Shekhawat & Vijayvergia, 2011.
Planta seca em pó	Metanol	<i>in vitro</i>	Efeito antifúngico	NEHA, Shekhawat et al., 2010

Outro estudo avaliou a atividade antifúngica do extrato acetado de etila bruto das cascas do caule da mutamba contra o fungo *Botrytis cinerea*, o qual apresentou a capacidade de inibir o crescimento do fungo (GARDENAL et al., 2018). Em outro estudo, o extrato etanólico das folhas *G. ulmifolia* mostrou atividade sobre os parasitos: *Leishmania brasiliensis*, *L. infantum* e *Trypanossoma cruzi* em um ensaio *in vitro* (SHEKHAWAT & VIAYVERGIA, 2011).

Recentemente, um estudo no Laboratório de Plantas Medicinais (LAPLAMED) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) avaliou a capacidade do extrato etanólico do fruto de *G. ulmifolia* em inibir, *in vitro*, a xantina oxidase, o qual constatou-se que o extrato etanólico não foi capaz de inibir a enzima responsável pela conversão da xantina em ácido úrico (SILVA, 2019).

2.1.3 Toxicidade

Sobre a toxicidade da planta foram encontrados dois estudos na literatura, um utilizando o extrato bruto das folhas e outro realizado com o extrato dos frutos, ambos foram testados sobre à *Artemia salina*. A determinação do potencial toxicológico do extrato bruto das folhas ocorreu por meio de um bioensaio com o crustáceo utilizando o extrato etanólico bruto das folhas em concentrações de 1, 10, 100 e 1000 µg/mL. A conclusão do estudo foi que o extrato não apresentou toxicidade em nenhuma das concentrações testadas e sugeriu a sua segurança (MARTINS, 2017). Já o estudo com o fruto ocorreu utilizando-se extrato metanólico e acetato etílico com diferentes partes do fruto, sendo eles: sementes, polpa e casca. Este estudo também foi realizado usando o bioensaio com a *Artemia salina* e o extrato nas concentrações de 20; 40; 60; 80 µg/mL. Ao final do experimento foi indicado uma baixa toxicidade para todos os extratos avaliados (SANTOS, 2020).

2.2 Ácido úrico: biossíntese, reabsorção e excreção

O ácido úrico é um ácido orgânico fraco ($pK_a=5,8$), encontrado no organismo na sua forma solúvel, ou seja, na forma de urato monossódico. (ARAÚJO, 2015). Uma parte deste ácido é obtida por meio da dieta e o restante provém da síntese e degradação endógena dos nucleotídeos das purinas (Figura

4), Adenosina monofosfato (AMP) e Guanosina monofosfato (GMP). Essas purinas são responsáveis pela síntese de DNA e RNA (ANDRADE, 2012; BRETZ, 2015; AZPIAZU, 2019). O resultado dessa via é a conversão, irreversível, da xantina em ácido úrico, logo, pode-se dizer que o ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas (KAHN, 1989).

CATABOLISMO DE PURINAS

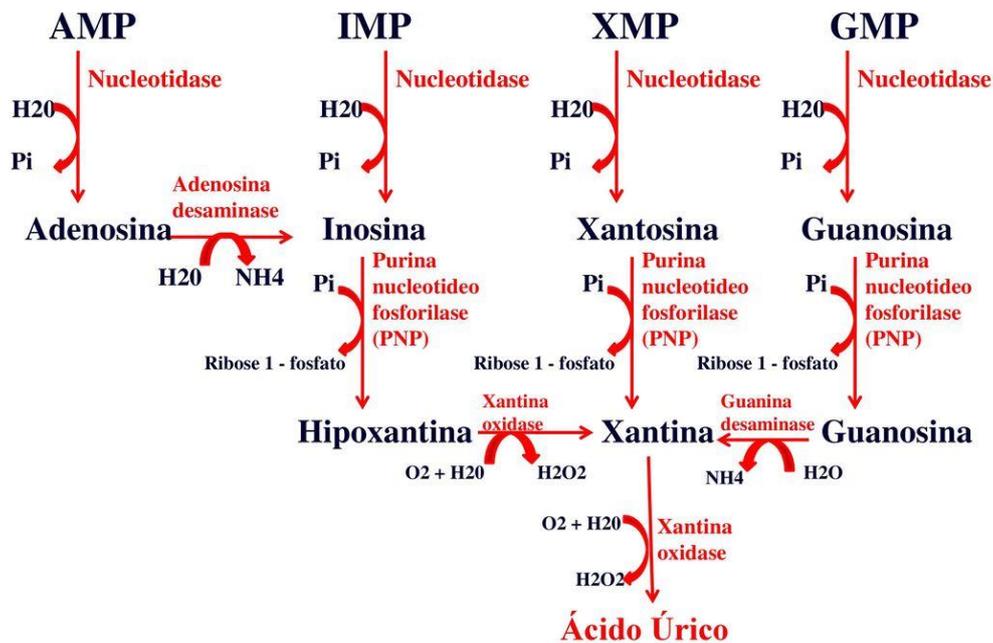


Figura 4: Ciclo do Ácido Úrico

(Fonte: <https://bioquimicabrasil.com/2018/05/07/excesso-de-acido-urico-no-organismo-um-novo-tratamento-descoberto/>)

Em algumas espécies de mamíferos, peixes e aves a via do catabolismo das purinas não para no ácido úrico, essas espécies possuem a enzima uricase que oxida o ácido úrico a alantoína, uma molécula dez vezes mais solúvel e mais facilmente excretada pelos rins (CAMMALLERI & MALARGUANERA, 2007). No entanto, devido à evolução das espécies, os seres humanos e outros primatas perderam essa enzima. Assim, é possível que o ácido úrico se acumule no organismo (VILAÇA et al., 2018).

O do urato monossódico apresenta uma solubilidade de até 6,8 mg/dL (ANTÓN et al., 1986) sendo, normalmente, encontrado, em um adulto saudável, em uma concentração próxima de 6,0 mg/dL (GELATTI et al., 2013). Nessas concentrações o ácido úrico não representa nenhum dano à saúde, participando

de reações antioxidantes, reações oxidantes e pró-inflamatórias (AZEVEDO et al., 2017). Porém, ao passar do limite de solubilidade pode apresentar diversos problemas ao organismo (BARROS et al., 2018).

O ácido úrico no organismo é excretado, principalmente, pelo rim. O processo pelo qual ocorre sua excreção compreende: filtração glomerular, reabsorção pré-secretória, secreção e reabsorção pós-secretória. Esse processo de reabsorção pré-secretória ocorre no túbulo proximal e a secreção e reabsorção pós secretória ocorre no túbulo distal (KAHN, 1988). A taxa diária de acúmulo do ácido úrico é balanceada pela excreção renal, na qual se excreta dois terços da quantidade total sendo o restante eliminado pelo intestino (PIANI et al., 2021).

Este composto é uma molécula pequena que não está ligada a proteínas plasmáticas, por essas características é totalmente filtrado pelos glomérulos, sendo excretado pela urina, em indivíduos saudáveis, cerca de 0,6 g/24 h (PENIDO et al., 2002).

Existem vários transportadores tubulares renais localizados nos túbulos proximais responsáveis pela determinação do ácido úrico filtrado que será excretado (Figura 5). Porém, boa parte do ácido úrico filtrado, cerca de 90%, é reabsorvido nos túbulos proximais através dos transportadores de ácido orgânico, que são os responsáveis tanto pela reabsorção quanto pela secreção do ácido úrico nos túbulos proximais (DA SILVA et al., 2018)

O URAT1 é o transportador tubular do ácido úrico mais importante, este age trocando íons urato por outros íons orgânicos monocarboxilados, através da membrana luminal das células tubulares proximais (DA SILVA et al., 2018). Existe também o transportador GLUT9, responsável pelo transporte da glicose (CAULFIELD et al., 2008; VITART et al., 2008), este está relacionado à reabsorção de ácido úrico e com o transporte da frutose, o que pode explicar a relação do aumento dos níveis séricos de ácido úrico ao aumento da ingestão de frutose (NAKAGAWA et al., 2005; SÁNCHEZ et al., 2008).

A filtração glomerular pode ser alterada e pode-se aumentar a reabsorção de ácido úrico no lúmen tubular ao aumentar as concentrações epiteliais tubulares de lactato, piruvato ou os cetoácidos, acetoacetato e β -hidroxibutirato. Por outro lado, existem alguns fármacos que conseguem aumentar a taxa de

excreção ao deslocar o ácido úrico do transportador, o que resulta em maior excreção de AU na urina (GOLDMAN, 2018).

A via de reabsorção e secreção do ácido úrico está demonstrada na Figura 5.

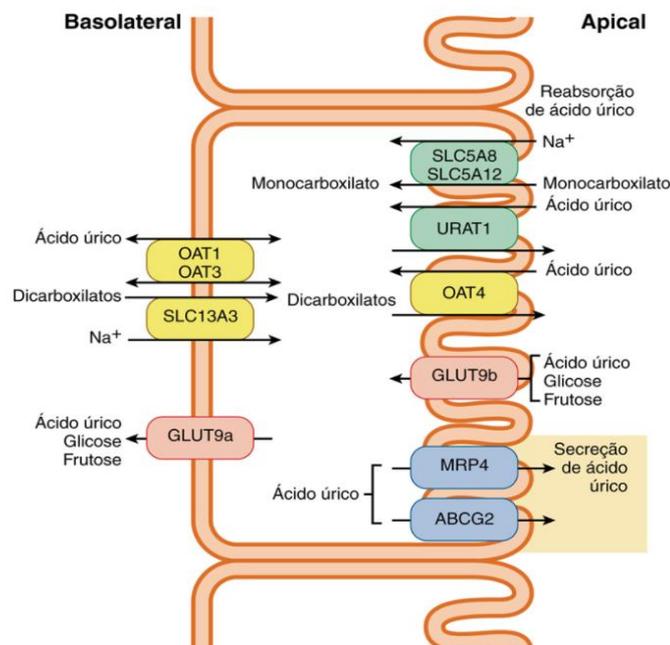


Figura 5: O transporte renal de urato monossódico no tubo proximal do rim

(Fonte: GOLDMAN, 2018)

2.2.1 Hiperuricemia

Pode-se definir hiperuricemia, como sendo os níveis séricos de ácido úrico acima de 7,0 mg/dL para homens e 6,0 mg/dL para mulheres (FENECH et al., 2014) ou ainda quando os níveis séricos estão acima do limite de solubilidade do urato, em pH fisiológico, ou seja, superior a 6,8 mg/dL (HOSS, 2021).

Um fato interessante sobre o ácido úrico no organismo é que a sua concentração no sexo masculino é em torno de 1200 mg, enquanto no sexo feminino é de aproximadamente 600 mg. Isso se deve ao fato de que as mulheres apresentam, em idade fértil, o hormônio estrógeno, o qual pode apresentar efeito uricosúrico. Logo, ao entrar na menopausa, as mulheres também passam a ter níveis de ácido úrico mais elevados podendo levar a hiperuricemia (CHOI et al., 2005).

A hiperuricemia é uma anormalidade bioquímica comum encontrada na rotina laboratorial (ARAÚJO, 2015). Sua prevalência em diferentes populações

varia de 2,6% a 47,2% (ANDRADE, 2012), atingindo 10% da população adulta em todo o mundo (MURUGAIYAH & CHAN, 2009). Nos adultos, fatores como idade, peso, altura, pressão arterial, ingestão de bebidas alcoólicas e níveis de ureia e creatinina estão correlacionados com o aumento do ácido úrico (ANDRADE, 2012).

Sabe-se que a hiperuricemia pode surgir tanto pela hiperprodução do ácido úrico quanto pela sua hipoexcreção e até mesmo pela combinação dos dois fatores (PINHEIRO, 2008). Cerca de 85% a 90% dos casos de hiperuricemia são por problemas de excreção, esses problemas podem ser gerados por fatores genéticos e não genéticos (VAZ, 2015).

Os fatores genéticos que podem alterar a excreção do ácido úrico são: doença renal cística medular, nefropatia familiar juvenil hiperuricêmica e algum polimorfismo nos transportadores de urato. Polimorfismos no URAT1, por exemplo, podem gerar tanto hipouricemia quanto hiperuricemia (ANDRADE, 2012).

Já os fatores não genéticos que alteram a excreção do ácido úrico podem ser causados por condições clínicas como: diminuição da taxa de filtração glomerular; hipertensão; obesidade; esclerose sistêmica; nefropatia do chumbo. Podem ser causadas também pelo uso de algumas substâncias químicas como: diuréticos; álcool; baixas doses de salicilatos (0,06 a 3,0 g/dia); ciclosporina; tacrolimo e levodopa (SODRÉ et al., 2021; PINHEIRO, 2008).

Todavia, a hiperprodução corresponde aos 10% dos casos e pode ocorrer por várias causas, dentre elas os erros congênitos do metabolismo que resultam na superprodução de ácido úrico. Estes erros podem ser um aumento na síntese *de novo* de purinas, como é observado na síndrome de Lesch-Nyhan, na qual há uma sobre atividade da PRPP sintetase ou na síndrome de Kelley-Seegmiller, em que ocorre diminuição do reaproveitamento de purinas (ANDRADE, 2012).

Há também fatores que podem ser genéticos ou não genéticos, que são capazes de alterar a produção do ácido úrico, como nas condições clínicas de: neoplasias mieloproliferativas e linfoproliferativas; obesidade e psoríase. Ou, também, pelo aumento da ingestão de proteína animal (PINHEIRO, 2008); xarope de milho com elevado teor de frutose e pelo uso de alguns medicamentos como: fármacos citotóxicos; ácido nicotínico e extrato pancreático (BALDA et al., 2002).

O problema causado pela hiperuricemia é que o urato monossódico ao passar do seu limite de solubilidade pode precipitar e se acumular em tecidos articulares e periarticulares promovendo a gota. Essa complicação resulta em dor e inflamação característica da doença (PEREZ,2008; LIOTÉ & BARDINI 2007).

Há muito tempo a hiperuricemia estava relacionada apenas como fator de risco para a gota (MOREIRA, 2019), porém estudos apontam vários outros problemas que podem estar relacionados com as altas concentrações de ácido úrico na corrente sanguínea, dentre elas podemos citar : doença renal crônica; resistência à insulina, diabetes, desordens bipolares, dislipidemias, hipertensão arterial, síndrome metabólica, doença aterosclerótica carotídea e outras doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (ARAÚJO, 2015). Outras complicações causadas pela hiperuricemia são as lesões renais como a nefropatia crônica por uratos, a nefropatia aguda e a nefrolitíase (ANDRADE, 2012).

A hiperuricemia é muitas vezes assintomática, o que se caracteriza como uma hiperuricemia sem manifestações clínicas de litíase úrica. (BENTO et al.,2019). Cerca de 85% a 90% dos casos se enquadram nesse quadro clínico e sua descoberta ocorre através de exames laboratoriais de rotina (GÓMEZ & MASCARÓ, 2019) ou ainda quando começam a surgir as complicações clínicas provocadas pelo aumento dos níveis de ácido úrico no organismo. (FERNANDES et al., 2017). O diagnóstico, portanto, consiste na análise laboratorial de amostras de sangue e, ou, de urina para determinação da concentração de ácido úrico (PUIG et al., 2016).

2.2.2 O tratamento farmacológico para a hiperuricemia

O tratamento da hiperuricemia visa a diminuição dos níveis séricos de ácido úrico a valores abaixo do seu ponto de saturação, o qual é recomendado, pelas diretrizes do ACR (American College of Rheumatology) de 2012, um valor sérico de urato de menos de 6 mg/dL em todos os indivíduos, com um alvo ainda menor (<5 mg/dL) para pacientes com gota avançada. (GUIMARÃES, 2017). Esta redução dos níveis séricos de urato se dá tanto pelo uso de agentes uricostáticos, que atuam inibindo a síntese de ácido úrico, quanto pelo uso de

agentes uricosúricos, que agem aumentando a excreção do ácido úrico. (DUBOST et al., 2011).

2.2.3 Agentes Uricostáticos

Os fármacos uricostáticos são inibidores da xantina oxidase, enzima que catalisa as duas últimas etapas do metabolismo das purinas em humanos. As etapas envolvidas são: a conversão de hipoxantina em xantina e de xantina a urato (Figura 6A). Portanto, fármacos uricostático reduzem os níveis séricos de ácido úrico ao inibir sua síntese. Atualmente, existem dois fármacos capazes de inibir esta síntese, são eles: o alopurinol e o febuxostate. (AZEVEDO et al., 2017).

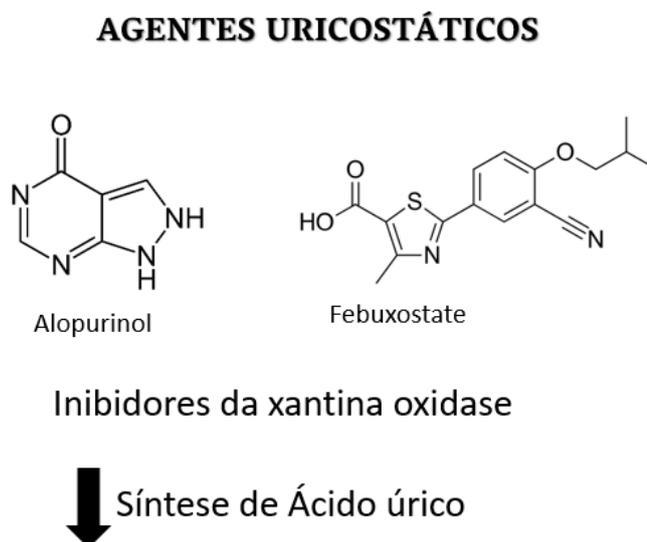


Figura 6: Inibidores da Xantina Oxidase

(Fonte: Própria)

O alopurinol inibe a síntese de produção do ácido úrico por atuar como inibidor competitivo da xantina oxidase (DAY et al., 2007).

Este fármaco é o de primeira escolha para o tratamento da hiperuricemia e para prevenção da gota, quando as concentrações de urato são maiores que 6 mg/dL e, também, quando o paciente é um super produtor ou um sub-excretor de ácido úrico. (AMORIM, 2017).

O alopurinol é administrado por via oral, sofre metabolismo hepático sendo transformado em oxipurinol (Figura 6B) que é, em grande parte, o

responsável por sua ação hipouricêmica. (AZEVEDO et al., 2017; FREZZATTI et al.,2012). O alopurinol atinge seu pico plasmático de 2 a 6 horas após a sua administração, possui meia-vida de 2 a 3 horas para o fármaco ativo e de 18 a 30 horas para o metabolito. A redução dos níveis séricos de ácido úrico ocorre entre 1 e 3 semanas após o uso, podendo demorar de 6 a 12 meses para efeitos significativos. O alopurinol é excretado preferencialmente pelos rins (STAMP et al., 2016).

O alopurinol foi aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso na dose máxima de até 800 mg/dia. (WELLS et al.,2016). As diretrizes do ACR recomendam que o início do tratamento seja realizado com a dose de 100 mg/dia e aumenta-se em 100 mg a cada mês, monitorando o urato sérico, até que o nível de 6,0 mg/dL seja atingido. A dose de 300 mg/dia foi a dose mais bem sucedida para a redução dos níveis séricos do ácido úrico. (SANTOS, 2016; AZEVEDO et al., 2017). Todavia, a dose de alopurinol deve ser ajustada individualmente a depender de alguns critérios de saúde do paciente, por exemplo, em indivíduos com doença renal crônica avançada, a dose inicial deve ser reduzida para 50 mg por dia, com aumentos incrementais da dose de 50 mg (STAMP et al., 2016).

Este medicamento apresenta-se como primeira escolha no tratamento da hiperuricemia por ser de baixo custo, fácil administração (apenas uma vez ao dia por via oral), possui boa tolerância, cerca de 90% dos pacientes e é relativamente seguro. Porém, 10% dos pacientes não respondem ao tratamento e além disso, infelizmente, o medicamento não é isento de efeitos adversos, sendo que esses aparecem em até 20% dos indivíduos que utilizam o alopurinol (AZEVEDO et al., 2017).

Os efeitos adversos mais comuns provocados pelo alopurinol foram: dermatite alérgica, urticária, prurido, intolerância gastrointestinal e náuseas. (KIM et al 2013). Há outros efeitos menos comuns, mas extremamente graves como a síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (conhecida como DRESS – drug reaction or rash with eosinophilia and systemic symptoms) que se manifesta por febre, erupção cutânea, eosinofilia, hepatite, insuficiência renal progressiva e morte devido a vasculite de múltiplos órgãos. Pode-se associar a esse quadro, ou aparecer de forma isolada, a síndrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Essas reações aparecem com maior frequência em pacientes

com insuficiência renal pré-existente ou em uso de diurético. As reações de hipersensibilidade surgem em pacientes que iniciaram a terapia medicamentosa recentemente. Contudo, deve-se interromper o uso ao notar qualquer sintoma de hipersensibilidade (AZEVEDO et al., 2017; KIM et al., 2013).

O febuxostate é um derivado do ácido tiazolocarboxílico. É uma alternativa quando o paciente não responde ao tratamento com alopurinol ou demonstra sensibilidade ou intolerância a este. Este fármaco é um inibidor altamente seletivo da xantina oxidase, inibindo tanto a forma oxidada quanto a forma reduzida da XO, por mecanismo competitivo e não competitivo (BURNS & WORTMANN, 2011). No entanto o febuxostat não se encontra disponível no Brasil (AZEVEDO et al., 2017).

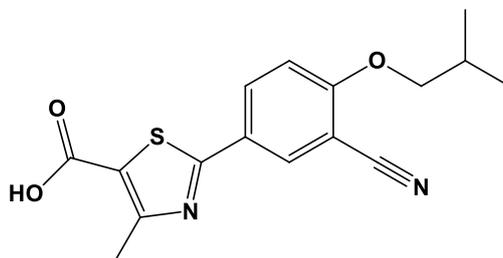


Figura 7: Febuxostate

(Fonte: Própria)

O febuxostate é administrado por via oral, na dose inicial de 40 mg/dia podendo ser aumentada para 80 mg/dia após duas semanas de tratamento (MIGUEL; MEDIAVILLA, 2011). Em casos de níveis séricos de ácido úrico superiores a 6,0 mg/dL após 2-4 semanas de tratamento, pode-se aumentar a dose de febuxostate para 120 mg/ uma vez ao dia (AZEVEDO et al., 2017).

O febuxostate possui metabolismo hepático, tendo pouca excreção renal, em torno de 10% , característica que faz com que seja indicado para pacientes com doença renal crônica, visto que o alopurinol pode causar insuficiência renal ao ser eliminado pelos rins (BECKER et al., 2005). Outro benefício do febuxostate quando comparado ao alopurinol é que este não precisa de ajuste de dose e possui menos interações medicamentosas que podem limitar a eficácia ou segurança. No entanto, devido ao seu alto custo, seu uso é indicado somente em casos de impossibilidade do uso do alopurinol (EDWARDS, 2009).

Como a maioria dos fármacos já existentes no mercado, o febuxostate também não é livre de efeitos colaterais, sendo os eventos mais comuns

observados as alterações na função hepática e a possibilidade de um efeito adverso sinal cardiovascular (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular). Por causa desses efeitos adversos não se recomenda o uso de febuxostate em pacientes com insuficiência cardíaca (REES et al., 2014).

2.2.4 Agentes uricosúricos

Por sua vez, os fármacos uricosúricos são ácidos orgânicos fracos que atuam reduzindo os níveis séricos de ácido úrico por aumentar sua excreção renal. Esses fármacos inibem o transportador URAT-1 e, ou, o GLUT9. O primeiro representa o transportador mais importante para o retorno dos uratos para a corrente sanguínea. Já o segundo também parece estar relacionado com a reabsorção de ácido úrico (NAKAGAWA et al., 2005; SÁNCHEZ et al., 2008).

Os uricosúricos são fármacos de segunda escolha no tratamento da hiperuricemia ou na gota, eles serão primeira escolha apenas quando o paciente não tolerar os fármacos de primeira escolha ou quando não for indicado um inibidor da xantina oxidase (DALBETH; MERRIMAN, 2008).

Outra situação do uso de uricosúricos é utilizá-lo em associação com o alopurinol ou o febuxostate, quando o uso destes isoladamente não for capaz de reduzir os níveis séricos de ácido úrico (AMORIM, 2017).

Os fármacos uricosúricos disponíveis comercialmente são: benzbromarona, probenecida e a sulfinpirazona.

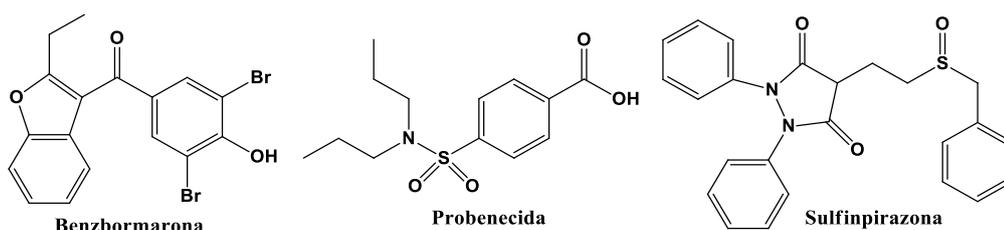


Figura 8: Benzbromarona, Probenecida e Sulfinpirazona

(Fonte: Própria)

A benzbromarona era um fármaco amplamente utilizada na Europa, Ásia e América do Sul, porém em 2003 foi retirada do mercado pois surgiram relatos de hepatotoxicidade grave e supressão da medula óssea. No Brasil ainda é muito utilizada na terapêutica de forma isolada ou associada com o alopurinol, apresentando resultados positivos (AZEVEDO et al., 2019). Contudo, a

benzbromarona também apresenta efeitos adversos como: diarreia; mau funcionamento do fígado; mal-estar; falta de apetite (HEEL et al., 1977; ZÖLLNER et al., 1970).

A probenecida é o único fármaco com atividade uricosúrica disponível nos EUA (AZEVEDO et al., 2017). Apresenta rápida absorção ao ser administrada por via oral, ocorrendo seu pico plasmático entre 1 a 5 horas, e possui metabolismo hepático (CUNNINGHAM et al., 1981). Além de seus efeitos farmacológicos, a probenecida também pode causar alguns efeitos indesejáveis. Embora nem todos esses efeitos colaterais possam ocorrer, se ocorrerem, podem exigir atenção médica. Os efeitos adversos raros, mas que necessitam urgência médica são as reações de hipersensibilidade. Os efeitos mais comuns que se manifestam, e não menos urgentes são: urina sangrenta; micção difícil ou dolorosa; dor lombar ou lateral; erupção cutânea, urticária ou coceira. Outros efeitos menos graves também podem surgir com o uso de probenecida, a saber: dor de cabeça; dor nas articulações; vermelhidão ou inchaço; perda de apetite; náusea ou vômito; tontura; rubor ou vermelhidão do rosto; necessidade frequente de urinar e dor nas gengivas (DRUGS, 2021; WELLS et al., 2016; CUNNINGHAM et al., 1981).

A sulfipirazona é um fármaco uricosúrico que pode ser utilizado no tratamento da hiperuricemia. É administrada por via oral e possui como efeitos adversos: sintomas gastrointestinais, úlcera péptica, anemia, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia e anemia aplástica, erupção cutânea e insuficiência renal. Há relatos ainda de nefrite intersticial que pode ter sido induzida por reações de hipersensibilidade e relatos de dano tubular-intersticial causado pela precipitação de cristais de ácido úrico na urina e inibição da síntese renal de prostaglandina (DRUGS, 2021; MONTRULL et al., 1986).

Considerando-se os problemas causados devido aos altos níveis séricos de ácido úrico e todos os fármacos apresentados com o objetivo de reduzir as concentrações séricas de ácido úrico, e visto que todos apresentam algum evento adverso ou problema com relação ao seu uso, o devido estudo se torna essencialmente útil por representar uma etapa na tentativa de se buscar por um novo fitoterápico para suprir as necessidades terapêuticas e melhorar cada vez mais a vida dos pacientes, trazendo sempre segurança e eficácia para o tratamento da hiperuricemia.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar a avaliação do extrato etanólico dos frutos da *Guazuma ulmifolia* sobre a hiperuricemia.

3.2 Objetivos específicos

- Preparar o extrato etanólico dos frutos de *G. ulmifolia*;
- Realizar os experimentos para avaliar os efeitos do extrato etanólico sobre os níveis séricos e sobre a excreção do ácido úrico em ratos Wistar.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 - Reagentes/solventes e fármacos

- Ácidod clorídrico P.A. (Chomoline)
- Ácido úrico (Sigma-Aldrich)
- Ácido úrico monorreagente (Bionclin®)
- Ácido fosfórico 85% P.A.(Vetec)
- Água destilada
- Água Mili-Q (Milipore®)
- Álcool Etilico (Dinâmica Química Contemporânea Ltda®)
- Alopurinol (Sigma-Aldrich)
- Benzpromarona (Sigma-Aldrich)
- Cetamina (Dopalen injetável, Ceva Santé Animale)
- DMSO- Dimetilsufóxido (Vetec)
- Etanol P.A. (Quemis)
- Extrato etanólico do fruto
- Fosfato de potássio monobásico (Vetec)
- Fosfato de sódio dibásico (Vetec)
- Fosfato de sódio dibásico heptahidratado (Vetec)
- Oxonato de Potássio (Sigma-Aldrich)
- Probenecida (Sigma-Aldrich)
- Soro fisiológico 0,9% (salina) (Sequiplax)
- Tampão PBS 10x (pH=7,2): 82g de NaCl + 10,5g de Na₂HPO₄ + 3,55g de NaH₂PO₄.H₂O em 800mL de água Mili-Q®
- Tampão PBS 1X: 100mL tampão PBS 10X em 900mL de água Mili-Q®
- Tween 80 (Synth ®)
- Xilazina (Dopaser injetável, Hertape Calier)

4.2 Equipamentos e materiais

- Agulhas Hipodérmicas (calibre 21 a 25 G , Descarpack ®)
- Agulha de gavage (Bonther®)
- Seringas (1ml BD insulina LUER SLIP®)
- Balança AUW220D (Shimadzu®)
- Balança UX420H (Shimadzu®)

- Cubeta em vidro óptico-K28-114-G (KASVI®)
- Espectrofotômetro (Kasvi®)
- Estufa (Ethik Technology®)
- Álcool Etílico 70%
- Algodão
- Frasco Penicilina 20mL com borracha e selo de flip opp (Pires Embalagens®)
- Lâmina de Bisturi (Solidor®)
- Luva de Procedimento Látex (Descarpack®)
- Mascarã cirúrgica descartável (Protdesc®)
- Micropipeta Volume Variável 100-1.000ul (Olen®)
- Microtubo tipo EPPENDORF - 2 ml (TOPSCIEN®)
- Pinça anatômica dissecação (Golgran®)
- Refrigerador -80°C (Thermo Fisher Scientific ®)
- Refrigerador -20°C (Eletrolux ®)
- Rotaevaporador (Ika®)
- Tesoura cirúrgica inox (Harte Intstrumentos®)
- Tubo Falcon 15 mL (Labor Import®)
- Tubo Falcon 50mL (Labor Import®)
- Vidros de penicilina (Pires Embalagens®)
- Vórtex (Kavi®)

4.3 Coleta dos Frutos

Os frutos da *Guazuma ulmifolia* foram colhidos manualmente no Campus Universitário do Araguaia, da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), localizado na cidade de Pontal do Araguaia, MT (15°55'04,6"S; 52°16'36,9"). O material vegetal foi identificado pela Doutora Maryland Sanchez (Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, UFMT), uma exsicata da planta foi depositada no herbário da UFMT (Universidade Federal de Mato Grosso), sob o registro nº 04198.

4.4 Preparo do extrato vegetal

Os frutos da *G. ulmifolia* foram colocados sobre papel kraft e deixados em temperatura ambiente até a completa secagem, posteriormente foram pulverizados em moinho de facas. A obtenção do extrato ocorreu por meio da percolação de 3 kg dos frutos secos e pulverizados com 16 litros de álcool etílico 95%. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida, a 40°C, em evaporador rotatório. Em seguida, o extrato foi armazenado em frasco de vidro limpo e seco, previamente pesado, identificado e deixado na estufa ventilada a 37 °C até a obtenção do extrato etanólico seco.

4.5 Avaliação da atividade anti-hiperuricêmica

4.5.1 Animais

Os experimentos foram realizados em ratos Wistar macho de linhagem albina da espécie *Rattus norvegicus*, com 12 a 16 semanas de idade, pesando de 180 a 280 g, seguindo a metodologia descrita por Murugaiyah e Chan (2009) com modificações e Bernarde et al., 2019 com modificações. Estes animais foram fornecidos pelo Centro de Ciência Animal da Universidade Federal de Ouro Preto (CCA-UFOP). O protocolo experimental foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Ouro Preto (CEUA-UFOP), certificado Nº 3097151019. Os ratos ficaram alojados no biotério do Centro de Ciência Animal da UFOP, dentro de gaiolas plásticas, contendo 4 animais cada, as quais eram sempre trocadas e limpas, sendo mantidos com ração e água.

4.5.2 Preparo das soluções

O oxonato de potássio (200 mg/kg) foi preparado no dia do uso, diluído em 0,5 mL de salina/animal e homogeneizado com auxílio do aparelho vórtex.

O ácido úrico (1 g/kg) foi preparado no dia do uso diluído em 1 mL de água destilada/animal, sendo homogeneizado com o auxílio do aparelho vórtex.

As soluções dos fármacos benzbromarona (10 mg/kg), probenecida (50 mg/kg) e alopurinol (10 mg/kg), usados nos grupos controle positivo foram diluídos no veículo etanol: tween 80: água destilada (10:20:70) e homogeneizados com auxílio do aparelho vórtex.

4.5.3 Avaliação da atividade anti-hiperuricêmica

A avaliação da atividade anti-hiperuricêmica ocorreu como descrito por Murugaiyah e Chan (2009) e Bernardes et al (2019), com modificações. Primeiramente, dividiu-se os animais (conforme apresentado no quadro 2) em 8 grupos contendo 6 animais cada. Os animais do grupo 1, denominado controle normal, não foram induzidos à hiperuricemia e receberam apenas salina por via intraperitoneal (i.p.). Os animais dos grupos 2 a 8 foram induzidos a hiperuricemia por meio da injeção intraperitoneal (i.p.) de 0,5 mL de suspensão de oxonato de potássio (200 mg/kg) e de 1 mL de suspensão de ácido úrico (1g/kg) por gavagem. Os ratos do grupo 2, nomeado controle hiperuricêmico, receberam apenas o veículo por via i.p. Os ratos dos grupos 3 a 5, denominados controle positivo, receberam, 30 minutos após a indução da hiperuricemia, alopurinol (10 mg/kg, i.p.), benzbromarona (10 mg/kg, i.p.) e probenecida (50 mg/kg, i.p.), respectivamente, fármacos clinicamente usados na terapêutica da gota. Os grupos 6 a 8, considerados teste, receberam, 30 minutos após a indução da hiperuricemia, o extrato etanólico de *G. ulmifolia* em três doses diferentes: 31,25 mg/kg, 62,5 mg/kg e 125 mg/kg, por via i.p.

Os animais foram privados de água e alimento durante a noite anterior ao experimento (MURUGAIYAH & CHAN, 2009). Em seguida, 30 minutos após a indução da hiperuricemia, os ratos receberam os devidos tratamentos. Posteriormente, os animais foram colocados em gaiolas metabólicas individuais por cinco horas e foram fornecidos 100 ml de água da torneira. A ingestão de água foi medida e a urina coletada por cinco horas. A urina foi coletada para a medida do volume urinário e dosagem de ácido úrico excretado. Após 5 horas de experimento, os animais foram eutanasiados com uma associação de cetamina e de xilasina na dose letal (240 e 60 mg/kg, respectivamente), administrada por via intraperitoneal. Após a eutanásia dos animais por superdosagem de anestésicos, foram colhidas amostras de sangue, pela aorta abdominal, para dosagem sérica do ácido úrico.

QUADRO 2: Organização dos grupos experimentais

Grupos N=6	Indução da hiperuricemia (i.p.)	Indução da hiperuricemia (Gavagem)	Tratamento (i.p.)
Controle normal	Salina	Água destilada	Solução Veículo
Hiperuricêmico	Oxonato de Potássio (200 mg/kg)	Ácido úrico (1g/kg)	Solução Veículo
Controle Positivo Alopurinol	Oxonato de Potássio (200 mg/kg)	Ácido úrico (1g/kg)	Alopurinol 10 mg/kg
Controle Positivo Benzbromarona	Oxonato de Potássio (200 mg/kg)	Ácido úrico (1g/kg)	Benzbromarona 10 mg/kg
Controle Positivo Probenecida	Oxonato de Potássio (200 mg/kg)	Ácido úrico (1g/kg)	Probenecida 50 mg/kg
Teste Extrato Etanólico 31,25 mg/kg	Oxonato de Potássio (200 mg/kg)	Ácido úrico (1g/kg)	Extrato Etanólico 31,25 mg/kg
Teste Extrato Etanólico 62,5 mg/kg	Oxonato de Potássio (200 mg/kg)	Ácido úrico (1g/kg)	Extrato Etanólico 62,5 mg/kg
Teste Extrato Etanólico 125 mg/kg	Oxonato de Potássio (200 mg/kg)	Ácido úrico (1g/kg)	Extrato Etanólico 125 mg/kg

(Fonte: Própria)

4.6 Dosagem do ácido úrico sérico

Após a coleta e coagulação do sangue dos animais, o soro foi separado por uma centrifugação a 3000 x g por 15 minutos, a temperatura ambiente. Após descarte do coágulo fez-se uma nova centrifugação do soro a 3000 x g por 15 minutos e o precipitado descartado. Em seguida o soro foi armazenado a -20°C

até o dia da análise. A análise foi realizada seguindo a metodologia descrita pela Bioclin®.

4.6.1 Avaliação da atividade uricosúrica do extrato - Dosagem de ácido úrico na Urina

A dosagem de ácido úrico na urina ocorreu a partir da urina coletada durante as 5 horas de experimentação, também, seguindo a metodologia do teste Bioclin®.

A avaliação da atividade inibitória da xantina oxidase será avaliada futuramente. Infelizmente, não foi possível a realização desta avaliação para o presente trabalho porque o oxonato de potássio não chegou em tempo hábil para a realização dos experimentos.

4.7 Análise estatística

Os resultados obtidos passaram pela Análise de Variância (ANOVA) utilizando o Software GraphPad Prism 5.0, seguido dos testes de Dunnett e Tukey. Foi adotado um intervalo de confiança de 95% e valores de p menores que 0,0001.

5 RESULTADOS

5.1 - Material Vegetal

A extração de 3,0 kg dos frutos com etanol originou, após a remoção completa do solvente, 845,0 g de extrato etanólico seco, 28% de rendimento.



Figura 9: Frutos de *Guazuma ulmifolia*

(Fonte: <https://ciprest.blogspot.com/2017/10/mutamba-ou-mutambo-guazuma-ulmifolia.html>)

5.2 – Atividade Anti-hiperuricêmica

A avaliação da atividade anti-hiperuricêmica ocorreu pela análise estatística dos dados obtidos das concentrações séricas de ácido úrico em cada grupo. O programa utilizado para essa análise foi o One-Way ANOVA.

O grupo controle normal apresentou o ácido úrico em concentrações séricas dentro da normalidade (6,8 mg/dL) e o grupo hiperuricêmico mostrou níveis séricos de ácido úrico elevados, condizente com hiperuricemia (>6,8 mg/dL). Os grupos controles positivos (alopurinol, benzbromarona e probenecida, fármacos de referência) foram capazes de reduzir os níveis séricos de ácido úrico a níveis significativos quando comparados com o grupo hiperuricêmico. Estes resultados se mostraram condizentes com o esperado indicando o bom funcionamento do modelo usado.

Os tratamentos com o extrato etanólico dos frutos de *Guazuma ulmifolia* (EEFR) foram capazes de reduzir os níveis séricos de ácido úrico a níveis significativos em todas as doses avaliadas, quando comparados com os dados do grupo hiperuricêmico. Os animais apresentaram níveis séricos de ácido úrico comparados aos alcançados pelos tratamentos com os fármacos que já são utilizados na clínica.

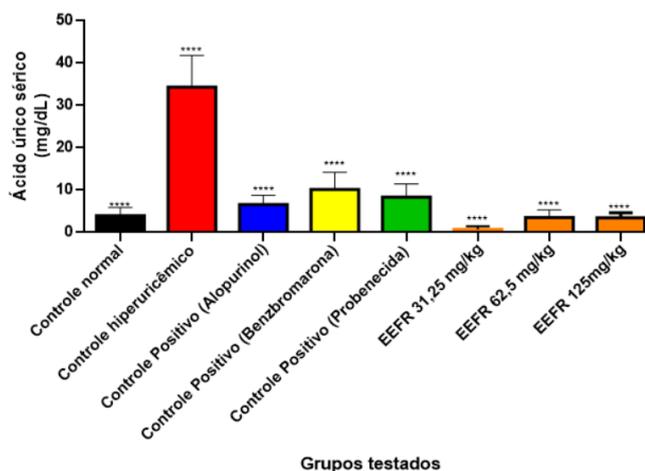


Figura 10: Efeitos do EEFR sobre a concentração de ácido úrico no sangue dos roedores, induzidos a hiperuricemia por oxonato de potássio. **** $P < 0,0001$ comparado ao controle negativo (hiperuricêmico) (ANOVA seguido dos testes Dunnett e Tukey). $N=6$. Alopurinol, benzbromarona e probenecida = controles positivos (fármacos utilizados na clínica).

5.3 Atividade Uricosúrica

A excreção do ácido úrico foi avaliada a partir da análise estatística dos dados obtidos pelas concentrações de ácido úrico na urina usando o programa One-Way ANOVA seguido dos testes de Dunnett e Tukey e foi expressa em mg/kg em 5 horas.

O grupo controle normal comparado ao grupo controle hiperuricêmico não apresentou diferença significativa em relação a concentração de ácido úrico na urina. O grupo controle positivo alopurinol comparado ao grupo controle hiperuricêmico, também, não apresentou diferença significativa.

Os tratamentos com os fármacos benzbromarona e probenecida apresentaram aumento significativo na excreção de ácido úrico quando comparado ao grupo controle hiperuricêmico. Este aumento significativo na excreção do ácido úrico também foi observado nos grupos tratados com o extrato etanólico dos frutos nas doses de 31,25 mg/kg e 62,5 mg/kg, não sendo significativo apenas para o grupo tratado com a dose de 125 mg/kg do extrato.

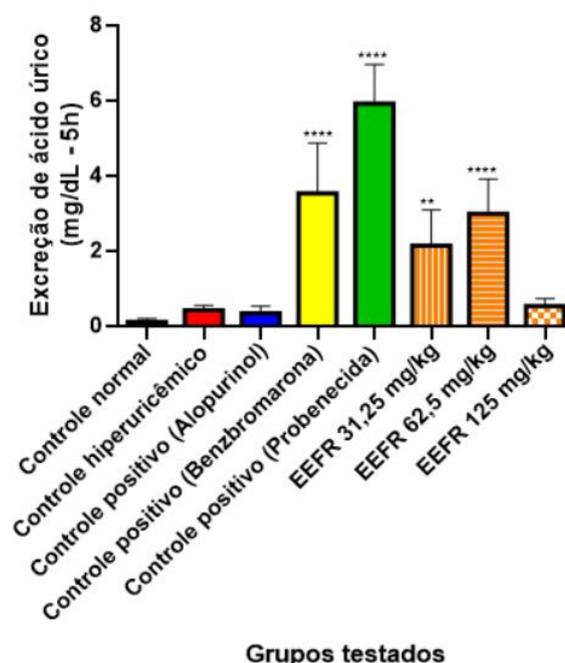


Figura 11: Efeito do EEFR sobre a excreção de ácido úrico na urina dos roedores, induzidos a hiperuricemia por oxonato de potássio. **** $P < 0,0001$ comparado ao controle negativo (hiperuricêmico) (ANOVA seguido de teste Dunnett e Tukey). $N=6$. Alopurinol, benzbromarona e probenecida (fármacos utilizados na clínica).

6 DISCUSSÃO

A hiperuricemia é definida como o aumento das concentrações séricas de ácido úrico acima de 6,8 mg/dL (SILVA et al., 2015). É considerada uma anormalidade bioquímica comum de ser encontrada na clínica. Possivelmente relacionada a hábitos de vida não muito saudáveis (ARAÚJO, 2015; MURUGAIYAH & CHAN, 2009).

O ácido úrico é um ácido fraco de pka 5,8 (PINHEIRO, 2008). Nos primatas, o ácido úrico é produzido principalmente no fígado como produto final do metabolismo de purinas, porém na maioria dos mamíferos a via do metabolismo de purinas não termina no ácido úrico, sendo este convertido a alantoína por meio da enzima uricase. A alantoína é uma substância muito mais solúvel, sendo, portanto, facilmente excretada pelos rins (VAZ, 2015). A perda da uricase por alguns mamíferos ao longo da evolução das espécies possibilitou o acúmulo do ácido úrico no organismo (FERREIRA et al., 2008).

Sabe-se que uma parcela do ácido úrico é oriunda da dieta e outra resultante a etapa final da via de síntese e degradação dos nucleotídeos purínicos, na qual ocorre a conversão irreversível da xantina em ácido úrico pela enzima xantina oxidase. Outra forma de se obter o ácido úrico no organismo é pela sua reabsorção nos túbulos proximais através dos transportadores URAT1 e o GLUT9 (ÁLVAREZ-LARIO & ALONSO-VALDIVIELSO, 2014 ; ANDRADE, 2012).

O ácido úrico presente no organismo é encontrado na sua forma ionizada, urato, sendo solúvel até a concentração de 6,8 mg/dL que é seu limite de solubilidade (VAZ, 2015). Existem vários fatores que propiciam que os níveis séricos de ácido úrico fiquem elevados, entre fatores genéticos e não genéticos, associados a um estilo de vida com uma alimentação mais rica em purinas (PINHEIRO, 2008).

O tratamento da hiperuricemia requer tanto a mudança no estilo de vida do paciente como o uso de medicações (BENTO et al., 2019). Essas medicações funcionam por dois mecanismos distintos que podem, em alguns casos, serem usados em associação (MADURO et al., 2003). Um dos mecanismos pelo qual estes medicamentos agem é por meio da inibição da xantina oxidase, que é a enzima responsável pela conversão irreversível da xantina em ácido úrico na

síntese de degradação dos nucleotídeos purínicos, estes são os fármacos uricostáticos. O outro mecanismo pelo qual os medicamentos reduzem os níveis de ácido úrico é através da inibição do transportador de ácido úrico nos túbulos proximais, o URAT1, levando a um aumento da excreção do ácido úrico. Estes são os fármacos uricosúricos (DALBETH & MERRIMAN, 2009; RIBEIRO, 2018).

Diferentes partes de *G. ulmifolia* já foram avaliadas sendo comprovadas as atividades anticolinesterásica, hipotensora, antifúngica, antimicrobiana, antiviral e anti-inflamatória e as presenças de flavonoides, ácidos fenólicos e taninos condensados (SILVA, 2019; MARTINS, 2017). Estas atividades motivaram a pesquisa, visto que ainda não há estudos *in vivo* sobre a avaliação dos efeitos do extrato etanólico sobre a hiperuricemia. Portanto, no presente trabalho, foram avaliadas a atividade anti-hiperuricemia e uricosúrica do extrato etanólico dos frutos de *Guazuma ulmifolia*.

Os resultados mostraram que os tratamentos dos animais com os fármacos usados na terapêutica, alopurinol, benzbromarona e probenecida, foram capazes de reduzir os níveis séricos de ácido úrico, o que comprovou a eficácia desses fármacos na redução da hiperuricemia.

O alopurinol é o fármaco de primeira linha no tratamento da hiperuricemia, possui como mecanismo de ação a inibição da xantina oxidase (CRUZ, 2006). Como esperado, os resultados para esse fármaco apresentaram redução das concentrações séricas do ácido úrico. A inibição da xantina oxidase impede a formação do ácido úrico, contribuindo assim para a redução dos níveis sanguíneo e logo menor excreção urinária (BUSSMANN, 2014). Porém, ele não pode ser utilizado no tratamento da gota aguda, o que justifica a busca por novos medicamentos.

A benzbromarona e a probenecida são fármacos uricosúricos, ou seja, atuam inibindo o URAT1 e como resultado aumentam a excreção renal de ácido úrico (AZEVEDO et al., 2017). É notório quando se observa os resultados dos tratamentos com esses fármacos, que confirmaram a atividade uricosúrica, visto que a taxa de excreção do ácido úrico aumentou significativamente nos animais que receberam como tratamento tanto a benzbromarona quanto a probenecida.

Ao comparar os resultados obtidos do grupo controle normal ao do grupo hiperuricêmico (negativo), quanto a excreção urinária de ácido úrico, pôde-se observar que não houve diferença significativa entre eles, isso provavelmente

porque indivíduos saudáveis excretam dois terços da quantidade total diária de ácido úrico que é em torno de 800 mg a 1200 mg/dia de ácido úrico, enquanto indivíduos hiperuricêmicos têm uma redução da taxa de excreção, devido há algum problema genético nos transportadores de ácido úrico ou algum medicamento, ou até mesmo o fato de ser hiperuricêmico ter gerado algum dano renal (GOLDMAN, 2018). Portanto, essa comparação torna válido o ensaio.

Em comparação com os resultados apresentados para a concentração de ácido úrico no sangue destes grupos, controle normal e hiperuricêmico, pôde-se notar que houve diferença significativa entre eles, pois o grupo hiperuricêmico como esperado, apresentou níveis elevados de ácido úrico sérico, caracterizando assim a hiperuricemia e validando também o experimento.

Nota-se também que, neste estudo, o extrato etanólico dos frutos de *Guazuma ulmifolia*, em todas as doses avaliadas, foi capaz de reduzir os níveis séricos de ácido úrico. Esse resultado sugere que o extrato pode ter ação tanto uricostática quanto uricosúrica. Quando se analisa os dados da excreção urinária percebe-se que na dose de 62,5 mg/kg a excreção de ácido úrico aumentou em relação ao tratamento com a dose de 31,25 mg/kg. Porém, quando a dose foi aumentada para 125 mg/kg não se observou a excreção de ácido úrico.

Este mecanismo é bem parecido com o que ocorre com o ácido acetilsalicílico, este ácido em pequenas doses compete com o AU para secreção no líquido tubular causando redução da secreção de ácido úrico e grandes doses de ácido acetilsalicílico competem com o AU para reabsorção e, assim, aumentam a excreção do ácido úrico na urina (GROSSMAN & PORTH, 2015). Portanto, a partir desse conhecimento surge a hipótese de que o EEFR em baixa dose compete para ser reabsorvido, eliminando o ácido úrico e em doses mais altas compete para ser secretado, acumulando ácido úrico. É importante lembrar que o AU é secretado e reabsorvido, logo a afinidade do EEFR pode ser antagônica nesses processos a depender da dose.

O efeito anti-hiperuricêmico do EEFR em todas as doses avaliadas foi melhor que os fármacos disponíveis no mercado, isso sugere para além do efeito uricosúrico haver outro mecanismo complementar, como o uricostático. Devido a outras partes da mutamba apresentarem efeitos associados a redução do estresse oxidativo (pg.37) e como todas as doses avaliadas foram eficazes em reduzir os níveis séricos de AU, mesmo sem aumentar a excreção, como na

dose de 125 mg/kg, a hipótese da inibição da xantina oxidase também é bem alicerçada, a qual pode ocorrer por algum metabólito e por isso não ter sido constatada *in vitro*.

7 CONCLUSÃO

Este trabalho foi o primeiro a estudar *in vivo* a atividade anti-hiperuricêmica do extrato etanólico dos frutos de *Guazuma ulmifolia*. A partir dos resultados obtidos foi possível observar que o EEFR reduziu a concentração sérica de ácido úrico em todas as doses avaliadas. Portanto, pôde-se dizer que o EEFR possui atividade anti-hiperuricêmica e que um dos mecanismos pelo qual exerceu esse efeito foi pelo aumento da excreção do ácido úrico na urina.

O estudo indicou também haver a possibilidade de a redução nos níveis séricos do ácido úrico ter ocorrido pela inibição da xantina oxidase hepática. Porém, para afirmar essa hipótese será necessário realizar o experimento da avaliação do efeito de EEFR sobre a inibição da xantina oxidase, por meio da análise do fígado dos animais. Além disso, ainda não foi possível dizer se o extrato tem a capacidade de inibir o URAT1 ou algum outro transportador tubular, como o GLUT9, responsável pela excreção ou secreção do ácido úrico na via de excreção do urato.

Este trabalho demonstrou que o extrato etanólico dos frutos de *Guazuma ulmifolia* possui potencial como matéria-prima para a elaboração de fitoterápico para o tratamento da hiperuricemia e gota, o que justifica a continuidade dos estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÁLVAREZ-LARIO, B. ALONSO-VALDIVIELSO, J. L. Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta. **Nutricion hospitalaria**, v. 29, n. 4, p. 760-770, 2014. AMORIM, R. B. C. **Avaliação do padrão de tratamento da artrite gotosa entre os médicos residentes de reumatologia no Brasil**. Dissertação (mestrado em Ciências Médicas)- Faculdade de Ciências Médicas, Centro Biomédico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, p.91, 2017.

ANDRADE, J. A. M. **Hiperuricemia e distúrbios do metabolismo da glicose em uma população adscrita a um programa de atenção primária**. Dissertação (mestrado em ciências medicas) - Faculdade de Medicina, Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense, Niterói, p.72, 2012.

ANTÓN, F. M., PUIG, J. G., RAMOS, T., GONZÁLEZ, P., & ORDÁS, J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 β (E2) on the renal handling of urate. **Metabolism**, v. 35, n. 4, p. 343-348, 1986.

ARAÚJO, T. F. S. **Investigação de distúrbios metabólicos associados à Hiperuricemia; atividades biológicas de Myrciaria cauliflora, Crataeva tapia e Indigofera suffruticosa**. Tese (doutorado em bioquímica e fisiologia) - Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, p.186, 2015.

ARGENTA, S. C., ARGENTA, L. C., GIACOMELLI, S. R., CEZAROTTO, V. S. Plantas medicinais: cultura popular versus ciência. **Vivências**, v. 7, n. 12, p. 51-60, 2011.

AZEVEDO, V. F., KOS, I. A., VARGAS-SANTOS, A. B., PINHEIRO, G. D. R. C., & PAIVA, E. D. S. Benzbromarone in the treatment of gout. **Advances in Rheumatology**, v. 59:37, 2019.

AZEVEDO, V. F., LOPES, M. P., CATHOLINO, N. M., PAIVA, E. D. S., ARAÚJO, V. A., PINHEIRO, G. D. R. C. Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 346-355, 2017.

AZPIAZU, J.S. **Fisiopatología del Ácido úrico, purinas, pirimidinas y sus manifestaciones clínicas**. Dissertação (Mestrado em Genética Nutricional e

Crescimento e Desenvolvimento Ambiental)- Universidad de Cantabria, Santander, p.40, 2019.

BALDA, C. A.; PLAVNIK, F. L.; TAVARES, A. Revisão: Ácido úrico e hipertensão arterial sistêmica—evidências e controvérsias. **J Bras Nefrol**, v. 24, n. 3, p. 147-52, 2002.

BARBOSA, J. M.; MACEDO, A.C. Essências florestais nativas de ocorrência no Estado de São Paulo: informações técnicas sobre sementes, grupo ecológico, fenológica e produção de mudas. São Paulo : **Instituto de Botânica e Fundação Florestal**, p.125, 1993.

BARROS, S. B. C.; SOUSA, C. A.; ARAÚJO, A. S. D.; MARQUES, M. L.; ANTÃO, E. D.; FILHO, O. A.B.; SABINO, E. B. Gota: aspectos básicos e principais complicações clínicas. **Revista Multiprofissional em Saúde do Hospital São Marcos**, v. 3, n. 1, p. 32-40, 2018.

BECKER, M. A.; SCHUMACHER J. H. R.; WORTMANN, R. L.; MACDONALD, P. A.; EUSTACE, D.; PALO, W. A.; JOSEPH-RIDGE, N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 23, p. 2450-2461, 2005.

BENTO, J. R. S.; DIAS A. R.; SOUSA, N.; ANGÉLICO; P.; FERREIRA R. L. Tratamento da hiperuricemia assintomática: revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 35, n. 6, p. 469-480, 2019.

BERNARDES, A. C. F. P. F.; COELHO, G. B.; ARAÚJO, M. C. de P. M.; SAÚDE-GUIMARÃES, D. A. In vivo anti-hyperuricemic activity of sesquiterpene lactones from *Lychnophora* species. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 29, p. 241-245, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária Portaria no 6/95 de 31.01.95. Diário Oficial da União, v. 200, secção I, p. 1523, 6.2, 1995.

BRETZ, B. A. M. Síndrome da gota úrica em aves mantidas em cativeiro: artigo de revisão. **NBC-Periódico Científico do Núcleo de Biociências**, v. 5, n. 9, p. 21-26, 2015.

BURNS, C. M.; WORTMANN, R. L. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. **The Lancet**, v. 377, n. 9760, p. 165-177, 2011.

BUSSMANN, A. R. **Efeitos do alopurinol na proteção renal por meio da dosagem plasmática e urinária de biomarcadores e histologia: estudo em modelo experimental de lesão de isquemia e reperfusão em ratos sob anestesia inalatória**. Dissertação (mestrado em Anestesiologia) Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista. Botucatu, SP, p.69, 2014.

CAMMALLERI, L.; MALAGUARNERA, M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout. **International journal of medical sciences**, v. 4, n. 2, p. 83-93, 2007.

CARVALHO, P. E. R. **Circular Técnica 141 – Mutamba – *Guazuma ulmifolia***. Embrapa Florestas. Colombo, PR. Novembro, 2007.

CAULFIELD, T.; MCGUIRE, A. L.; CHO, M.; BUCHANAN, J. A.; BURGESS, M. M.; DANILCZYK, U.; TIMMONS, M. Research ethics recommendations for whole-genome research: consensus statement. **PLoS biology**, v. 6, n. 3, p. e73, 2008.

CHOI, H. K.; MOUNT, D. B.; REGINATO, A. M. Pathogenesis of gout. **Annals of internal medicine**, v. 143, n. 7, p. 499-516, 2005.

CORRÊA J. C.; LIN, C.M.; SCHEFFER, M.C. SOB, **Informa**, p. 9, 23, 1991.

CICLO do ácido úrico. **Bioquímica Brasil**, 2018. Disponível em > <https://bioquimicabrasil.com/2018/05/07/excesso-de-acido-urico-no-organismo-um-novo-tratamento-descoberto/>< Acesso em: 13 de Dezembro de 2021.

CRUZ, B. A. Gout. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 6, p. 419-422, 2006.

CUNNINGHAM, R. F.; ISRAILI, Z. H.; DAYTON, P. G. Clinical pharmacokinetics of probenecid. **Clinical pharmacokinetics**, v. 6, n. 2, p. 135-151, 1981.

DALBETH, N.; MERRIMAN, T. Crystal ball gazing: new therapeutic targets for hyperuricaemia and gout. **Rheumatology**, v. 48, n. 3, p. 222-226, 2009.

DA SILVA, B. N.; SOUZA, B. V. D. S.; ALMEIDA, S. K. D. F.; CARVALHO, W. V. D. F.; CARVALHO, P. G. O. ANÁLISE DO ÁCIDO ÚRICO COMO EXAME DIAGNÓSTICO DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA. **Mostra Científica em Biomedicina**, v. 3, n. 1, 2018.

DA SILVA, K. C.; BOEIRA, A. S. P. Panc. **Clube de Autores**, 2018.

DAY, R. O.; GRAHAM, G. G.; HICKS, M.; MCLACHLAN, A. J.; STOCKER, S. L.; WILLIAMS, K. M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. **Clinical pharmacokinetics**, v. 46, n. 8, p. 623-644, 2007.

DIAZ-TORNE, C.; DIAZ-LOPEZ, C. Eficacia y efectividad de los tratamientos reductores de la uricemia. **Seminarios de la Fundación Española de Reumatología**, v. 14, n. 1, p. 8-13, 2013.

DRUGS.COM. **Drugs.com**, 2000. Página inicial. Disponível em <https://www.drugs.com/drug_information.html> Acesso em: 20 de nov. de 2021.

DUBOST, J. J.; MATHIEU, S.; SOUBRIER, M. Traitement de la goutte. **La Revue de médecine interne**, v. 32, n. 12, p. 751-757, 2011.

EDWARDS, N. L. Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout. **Rheumatology**, v. 48, n. suppl_2, p. ii15-ii19, 2009.

FELIPE, A. M. M.; RINÃO, V. P.; BENATI, F. J.; LINHARES, R. E. C.; GALINA, K. J.; de TOLEDO, C. E. M.; NOZAWA, C. Antiviral effect of *Guazuma ulmifolia* and *Stryphnodendron adstringens* on poliovirus and bovine herpesvirus. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 6, p. 1092-1095, 2006.

FENECH, G.; RAJZBAUM, G.; MAZIGHI, M.; BLACHER, J. Serum uric acid and cardiovascular risk: state of the art and perspectives. **Joint Bone Spine**, v. 81, n. 5, p. 392-397, 2014.

FERREIRA, T. M. L. **Estudo de associação entre ácido úrico e o temperamento**. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, p.85, 2008.

FERNANDES, H. M. R.; PEIXOTO, A. C. A.; MAIA, B. S.; MELO, F. R.; MIRANDA, P. N. R. Hiperuricemia assintomática-tratar ou não tratar?-Uma revisão baseada na evidência. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 12, n. 39, p. 1-6, 2017.

FERNANDES, T. T.; DOS SANTOS, A. T. F.; PIMENTA, F. C. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DAS PLANTAS *Plathymentia reticulata*, *Hymenaea courbaril* E *Guazuma ulmifolia*. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 34, n. 2, 2005.

FREZZATTI, R. **Tratamento uricostático, uricosúrico e antioxidante na insuficiência renal aguda e na letalidade induzidas pelo veneno de *Crotalus durissus terrificus* em camundongos**. Dissertação (Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Ciências – Toxinologia) Ciências Biológicas, Instituto Butantan, São Paulo , 2012.

GALINA, K. J.; SAKURAGUI, C. M.; ROCHA, J. C. B.; LORENZETTI, E.R.; MELLO, J. C. P. de. **Contribuição ao estudo farmacognóstico da mutamba (*Guazuma ulmifolia* – Sterculiaceae)**. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) – Pós-graduação em ciências farmacêuticas – Campus de 42 Araraquara, SP; Universidade Estadual de Maringá – Departamento de Biologia & Pós-graduação em ciências farmacêuticas, PR. *Acta Farm. Bonaerense* v. 24, n. 2 , p. 225-233, 2005

GARDENAL, A. C., LEITE, A. R. Z., DA SILVA, A. O. F.; DE MEDEIROS, D. C.; DE OLIVEIRA, D. C. T.; DE MORAES, I. P.; GALENDES, S. B. **AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTIFÚNGICA DOS EXTRATOS BRUTOS DE MUTAMBA E CATUABA CONTRA O FUNGO *Botrytis cinerea***, p. 1-388–416.

GELATTI, G. T.; KAL, J. B.; OLIVEIRA, K. R. D.; BERLEZI E. M. Relação entre níveis de ácido úrico e síndrome metabólica em mulheres pós-menopausa. **Scientia Médica**, v. 23, n. 3, p. 163-168, 2013.

GOLDMAN, Lee. **Goldman-Cecil Medicina**. : Grupo GEN, 2018. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150706/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

GÓMEZ, E. P.; MASCARÓ, F. S. Hiperuricemia y gota. **Revista Terapéutica del Sistema Nacional de Salud**, v. 33, n. 4, p. 110-115, 2009.

GROSSMAN, S. PORTH, M., C. **Porth Fisiopatologia**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. Grupo GEN, 2015. 978-85-277-2839-3. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2839-3/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

GUARIM NETO, G. Plantas do Brasil-Angiospermas do Estado de Mato Grosso. **Rodriguésia**, v. 36, n. 59, p. 105-121, 1984.

GUEDES, M.; ESPERANÇA, A.; PEREIRA, A. C.; REGO, C. Qual o efeito da redução da hiperuricemia nos eventos cardiovasculares? Revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 33, n. 11, p. 727-732, 2014.

GUIMARÃES, F. M. G. Tratamento da gota na atenção primária à saúde. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 12, n. 39, p. 1-8, 2017.

HEEL, R. C.; BROGDEN, R. N.; SPEIGHT, T. M.; AVERY, G. S. Benzbromarone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in gout and hyperuricaemia. **Drugs**, v. 14, n. 5, p. 349-366, 1977.

HOSS, I. M. **Efeito da Mobilização Articular Passiva em Modelo Experimental de Artrite Gotosa**. Dissertação (Mestrado em Biociências e Saúde) Ciências Biológicas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Paraná, 2021.

KAHN, A. M. Indirect coupling between sodium and urate transport in the proximal tubule. **Kidney international**, v. 36, n. 3, p. 378-384, 1989.

KAHN, A. M. Effect of diuretics on the renal handling of urate. In: **Seminars in nephrology**. 1988. p. 305-314.

KIM, S. C.; NEWCOMB, C.; MARGOLIS, D.; ROY, J.; HENNESSY, S. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. **Arthritis care & research**, v. 65, n. 4, p. 578-584, 2013.

LAGUNA-HERNÁNDEZ, G.; RIO-ZAMORANO, C. A.; MENESES-OCHOA, I. G.; BRECHÚ-FRANCO, A. E. Histochemistry and immunolocalisation of glucokinin

in antidiabetic plants used in traditional Mexican medicine. **European journal of histochemistry: EJH**, v. 61, n. 2, 2017.

LIOTÉ, F.; BARDIN, T. Traitement de la goutte. **Revue du rhumatisme (Ed. française)**, v. 74, n. 2, p. 160-167, 2007.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras**: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. 2ª Ed. Nova Odessa: Plantarum, 1992.

MADURO, I. P.; ALBUQUERQUE, F. M.; NONINO, C. B.; BORGES, R. M.; MARCHINI, J. S. Hiperuricemia em obesas sob dieta altamente restritiva. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, p. 266-270, 2003.

MALDINI, M.; DI MICCO, S.; MONTORO, P.; DARRA, E.; MARIOTTO, S.; BIFUCLO, G.; PIACENTE, S. Flavanocoumarins from *Guazuma ulmifolia* bark and evaluation of their affinity for STAT1. **Phytochemistry**, v. 86, p. 64-71, 2013.

MARTINS, E. L. C. **Avaliação da atividade biológica do extrato bruto da folha da *Guazuma ulmifolia* (Mutamba)**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Tocantins. Palmas, TO, 2017.

MIGUEL, C.; MEDIAVILLA, M. J. ABORDAGEM ACTUAL DA GOTA. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, n. 5, 2011.

MONTRULL, H. L.; MEIROVICH, C. I.; BRIZUELA, N. Y.; EDELSTEIN, N. Efectos de sulfipirazona sobre tejidos miocárdicos con estimulación eléctrica o sin ella. **Rev. Fac. Cienc. Méd.(Córdoba)**, p. 24-7, 1986.

MORAIS, S. M., C-J. , J. T.; RIBEIRO, L. M., SOUSA, H. A.; SILVA, A. A. S.; FIGUEIREDO, F. G.; COUTINHO, H. D. M. Phenolic composition and antioxidant, anticholinesterase and antibiotic-modulating antifungal activities of *Guazuma ulmifolia* Lam.(Malvaceae) ethanol extract. **South African Journal of Botany**, v. 110, p. 251-257, 2017.

MOREIRA, N. K. N. A. **Avaliação da queda da taxa de filtração glomerular associada à hiperuricemia em pacientes com doença renal crônica**

avançada. Dissertação (Mestrado em ciências da saúde) Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

MURUGAIYAH, V.; CHAN, K-L. **Mechanisms of antihyperuricemic effect of Phyllanthus niruri and its lignan constituents. Journal of ethnopharmacology**, v. 124, n. 2, p. 233-239, 2009.

MUTAMBA ou Muttambo. **Viveiro Ciprest**, 2017. Disponível em > :<https://ciprest.blogspot.com/2017/10/mutamba-ou-mutambo-guazuma-ulmifolia.html>< Acesso em: 12 de Dezembro de 2021.

MUTAMBA *Guazuma ulmifolia*. **Algar sementes**, 2020. Disponível em > <https://algarsementes.blogs.sapo.pt/mutamba-guazuma-ulmifolia-sementes-41603>< Acesso em: 21 de Dezembro de 2021.

NAKAGAWA, T.; TUTTLE, K. R.; SHORT, R. A.; JOHNSON, R. J. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. **Nature clinical practice Nephrology**, v. 1, n. 2, p. 80-86, 2005.

NEHA, S.; REKHA, V. Evaluation of antimicrobial potential of some medicinal plants against plant and human pathogens. **Journal of Pharmacy Research**, v. 3, n. 4, p. 700-702, 2010.

NETO, J. C. D. A.; AGUIAR, I. B. D. Desarrollo ontogénico de plántulas de *Guazuma ulmifolia* (Sterculiaceae). **Revista de Biología Tropical**, v. 47, n. 4, p. 785-790, 1999.

NEWALL, C. A. **Plantas medicinais: guia para profissional de saúde**. Editorial Premier, 2002.

PAIVA, D.Q.; GARCIA, Q.S. Germinação de sementes de *Guazuma ulmifolia* Lam. (Sterculiaceae). In: CONGRESSO NACIONAL DE BOTÂNICA, 50., 1999, Blumenau. **Programas e resumos**...Blumenau: Sociedade Botânica do Brasil: Universidade Regional de Blumenau, 1999.p. 130.

PENIDO, M. G. M. G.; DINIZ, J. S. S.; GUIMARÃES, M. M. M.; CARDOSO, R. B.; SOUTO, M. F. D. O.; PENIDO, M. G. Excreção urinária de cálcio, ácido úrico

e citrato em crianças e adolescentes saudáveis. **Jornal de Pediatria**, v. 78, p. 153-160, 2002.

PÉREZ, S. S. Inmunopatogenia de la gota. **Rev. chil. reumatol**, p. 133-137, 2008.

PIANI, F.; CICERO, A. FG.; BORGHI, C. Uric acid and hypertension: prognostic role and guide for treatment. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 3, p. 448, 2021.

PINHEIRO, G. R. C. **Reverendo a orientação dietética na gota. Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, p. 157-161, 2008

PUIG, J. G.; BELTRÁN, L.; CHEW, C. M.; TORRES, R.; MÁRQUEZ, D. T.; REINO A. P. La ecografía en el diagnóstico de la hiperuricemia asintomática y la gota. **Revista Clínica Española**, v. 216, n. 8, p. 445-450, 2016.

RAMAKRISHNA, U. V.; SINHA, S. N.; NEELAM KUMARI, Vijay Bhatnagar. A Review on pharmacognostic, phytochemical, chemical profile and apoptosis induction in yeast cells of *Guazuma Ulmifolia*. **PHARMANEST**, v. 5, p. 2130-2141, 2014.

REES, F.; HUI, M.; DOHERTY, M. Optimizing current treatment of gout. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 10, n. 5, p. 271-283, 2014.

RIBEIRO, J. M. Hiperuricemia e risco cardiovascular. **Atherosclerosis**, v. 278, p. 226-231, 2018.

SÁNCHEZ-LOZADA, L. G., TAPIA, E., BAUTISTA-GARCÍA P., Soto, V., Ávila-Casado, C., Vega-Campos, I. P., ... & Johnson, R. J. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. **American journal of physiology-renal physiology**, v. 294, n. 4, p. F710-F718, 2008.

SANTOS, F. Gota: uma revisão. **Revista Médica da UFPR**, v. 3, n. 1, 2016.

SANTOS, M. N. G. **Extratos do fruto de *Guazuma ulmifolia* (mutamba): perfil fitoquímico, avaliação do potencial anti-inflamatório e nano-encapsulação com poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)**. Tese (Doutorado em Nanociência

e Nanobiotecnologia) Universidade de Brasília, Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia, Brasília, 2020.

SARMENTO, J. F.; CAVALCANTE, V. D. A.; SARMENTO, M. T. R.; BRAZ, A. D. S.; FREIRE E. A. Artrite da gota tofácea crônica mimetizando artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 49, p. 741-746, 2009.

SEMENTES de Mutamba. **Mundo das Sementes**, 2021. Disponível em >www.mundodassementes.com.br/arvores/sementes-de-mutambomutamba-quazuma-ulmifolia-mundo-das-sementes< Acesso em : 21 de Dezembro de 2021.

SHEKHAWAT, N.; VIJAYVERGIA, R. Anthelmintic activity of extracts of some medicinal plants. **International Journal of Computational Science and Mathematics**, v. 3, n. 2, p. 183-187, 2011.

SILVA, H. A. D.; CARRARO, J. C. C.; BRESSAN, J.; HERMSDORFF, H. H. M. Relação entre ácido úrico e síndrome metabólica em uma população com risco cardiometabólico. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, p. 202-208, 2015.

SILVA, M. G. **Avaliação da atividade antioxidante, teor em compostos fenólicos e inibição da xantina oxidase do extrato etanólico dos frutos da Guazuma ulmifolia Lam.** 2019. 45 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019.

SODRÉ, M. L.; FERREIRA, A. S.; FERREIRA, A. C.; SILVA, A. C. S.; SÁ C. M. A.; D FILHO, C. A.; MONTEIRO, S. C. M. Relação entre concentrações séricas de ácido úrico, resistência insulínica e alterações metabólicas em adolescentes. **J Bras Patol Med Lab**, v. 57, p. 1-7, 2021.

STAMP, L. K.; CHAPMAN, P. T.; PALMER, S. C. Allopurinol and kidney function: An update. **Joint Bone Spine**, v. 83, n. 1, p. 19-24, 2016.

STEWART, J. L.; DUNSDON, A. J.; HUGHES, C. E. Early results from a Leucaena species/provenance trial in Honduras. **Leucaena Research Reports**, v. 12, p. 101-104, 1991.

VAZ, M. S. M. **Efeito anti-hiperuricêmico do extrato etanólico das folhas da *Echinodorus macrophyllus* e avaliação do potencial genotóxico e mutagênico in vivo**. Dissertação (Mestrado em mestre em Ciências da Saúde). Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Grande Dourados. Dourados, MS, 2015.

VILAÇA, C. O.; RIBAS, M. C. A.; LEITE, M. A. A.; BREDER, R.; PESSOA B. L.; BASTOS, V. H.; ORSINI, M. Participação do ácido úrico em doenças neurodegenerativas. **Revista Neurociências**, v. 26, p. 1-22, 2018.

VILLELA, G. G.; AFFONSO, O. R; RIBEIRO, L. P.; MITIDIERI, E. Distribuição da xantina oxidase no fígado e no sôro de rato. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 53, p. 563-571, 1955.

VIOLANTE, I. M. P., HAMERSKI, L., GARCEZ, W. S., BATISTA, A. L., CHANG, M. R., POTT, V. J. & GARCEZ, F. R., 2012. Atividade antimicrobiana de algumas plantas medicinais do cerrado da Região Centro-Oeste do Brasil. **Brazilian Journal of Microbiology**, 43(4):1302-1308.

VITART V.; RUDAN, I.; HAYWARDd C.; GRAY, NK.; FLOYD, J.; PALMER,CN.;; WRIGHT, A. F. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. **Nat Genet**. 2008; 40:437-42.

WELLS, B. G.; DIPIRO, J. T.; SCHWINGHAMMER, T. L.; DIPIRO, C. V. **Manual de farmacoterapia**. McGraw Hill Brasil, 2016.

WEBER, J. C.; MONTES, C. S. Geographic variation in tree growth and wood density of *Guazuma crinita* Mart. in the Peruvian Amazon. **New Forests**, v. 36, n. 1, p. 29, 2008.

ZÖLLNER, N.; DOFEL, W.; GRÖBNER, W. Die Wirkung von Benzbromaronum auf die renale Harnsäureausscheidung Gesunder. **Klinische Wochenschrift**, v. 48, n. 7, p. 426-432, 1970.

ANEXO I



República Federativa do Brasil
Ministério da Educação
Universidade Federal de Ouro Preto
Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação
Pró-Reitoria de Graduação
Pró-Reitoria de Extensão
Pró-Reitoria de Assuntos Comunitários e Estudantis
Diretoria de Relações Internacionais

Certificamos que o trabalho **AValiação DO EFEITO DO EXTRATO ETANÓLICO DOS FRUTOS DE GUAZUMA ULMIFOLIA LAM. SOBRE A HIPERURICEMIA**, de autoria de **FERNANDA FONSECA LOPES, DÉBIA ANTUNES SAÚDE-GUIMARÃES, RAFAELA CUNHA MATOSINHOS e NATANAEL RIBEIRO DOS SANTOS**, foi apresentado no **XXIX SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA** do ENCONTRO DE SABERES – UFOP, realizado de 29 de Novembro a 03 de Dezembro de 2021.

Ouro Preto, 03 de Dezembro de 2021.

Autenticidade



Código: 163967119961bb659f09a3e

Prof. Marcos Eduardo Carvalho G. Knupp
Pró-Reitor de Extensão e Cultura

Prof.ª Dr.ª Tábata Rossi Garbin
Pró-Reitora de Graduação

Renata Guerra de Sá Costa
Pró-Reitora de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação

Jacqueline Pinheiro Schultz
Diretora de Relações Internacionais

Natália de Souza Lisboa
Pró-reitora de Assuntos Comunitários e Estudantis

Este certificado foi gerado eletronicamente e sua autenticidade poderá ser atestada informando o código em www.encontrodesaberes.ufop.br/certificados