

Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho"

Rodrigo Crespo Barreiros

Frutose, sorbitol e glicose em sangue de mãe, cordão umbilical  
e recém-nascido de termo com 48 horas de vida

Botucatu  
2006

Universidade Estadual Paulista

Rodrigo Crespo Barreiros

Frutose, sorbitol e glicose em sangue de mãe, cordão umbilical  
e recém-nascido de termo com 48 horas de vida

Tese apresentada ao Programa de Pós-  
graduação em Pediatria - Faculdade de  
Medicina de Botucatu, UNESP, para  
obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Cleide Enoir  
Petean Trindade

Barreiros, Rodrigo Crespo

Frutose, sorbitol e glicose em sangue de mães, cordão umbilical e recém-nascido de termo com 48 horas de vida/  
Rodrigo Crespo Barreiros. - 2006.

Dissertação (doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu,  
Universidade Estadual Paulista, 2006.

1. Frutose - Dosagem - Análise bioquímica

XXX 1234.567

Palavras chaves: frutose; recém-nascido, HPLC, dosagem sérica; metabolismo

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à memória de meu pai, Edmar Evangelista Barreiros, meu maior exemplo de conduta ética profissional (competente e dedicado como médico e professor) e ser humano sensato e equilibrado de quem sinto muita saudade e à minha mãe, Martina Crespo Barreiros, minha querida mãe, exemplo de conduta, profissionalismo e de força.

Dedico este trabalho também ao meu filho Juan Francisco e à minha mulher, Ingrid, que trazem alegria e luz para a minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço

À Dra Cleide, minha orientadora, pelas idéias, correções, opiniões, paciência, objetividade, pelo carinho e afeto com que conduziu a orientação de todo o projeto.

Aos meus pais pelo exemplo e incentivo.

À minha querida mulher, por existir e pelas opiniões e paciência.

À tia Rudecinda, minha madrinha, pelo carinho, ajuda, exemplo, apoio e atenção.

À amiga Grasiela, companheira na execução de parte importante da pesquisa, pelas idéias e dedicação no desenvolvimento da metodologia.

À querida Cilmery, bioquímica do Laboratório Experimental de Pediatria da UNESP pela ajuda, dedicação, bom senso.

À Neusa, funcionária aposentada do Laboratório Experimental de Pediatria da UNESP pela dedicação e idéias fundamentais para o desenvolvimento da metodologia.

À querida prima Marina pelo carinho, companheirismo e idéias.

À querida tia Lenita pelo exemplo, carinho e idéias.

Ao querido primo Luiz pelo exemplo, ajuda e apoio na elaboração do projeto.

Ao estimado Professor Neil pela orientação na elaboração da estatística do projeto.

À amiga Ana Elisa pela ajuda na editoração do projeto.

À professora Terezinha, minha querida professora de português, pela leitura e correção do texto.

À bibliotecária Cristina, da Biblioteca do CCMB/PUCSP, pela ajuda e correção das referências bibliográficas.

À Disciplina de Pediatria, em especial ao Dr. Clóvis pelo exemplo e incentivo ao estudo.

Aos queridos colegas de ambulatório, Izilda e José Inácio, pelo companheirismo, pelo afeto e paciência.

À Celeste e Alcinda, queridas amigas e companheiras de viagem, pela alegria e energia, fundamentais para a etapa inicial do projeto.

Ao professor Antero pela orientação e opiniões, importantes no desenvolvimento do projeto e também durante a qualificação.

À professora Ligia pelas opiniões e ajuda.

À minha querida prima Rita, pela ajuda prestada durante toda a elaboração do projeto.

Aos funcionários do Departamento de Pediatria da UNESP, em especial a Adriana e ao Fabiano.

Aos funcionários da Pós-graduação da UNESP, em especial a Regina e ao Natanael.

À UNESP pela abertura e pela oportunidade que me proporcionou, possibilitando o desenvolvimento do projeto.

À PUCSP pelo incentivo e estímulo ao desenvolvimento deste projeto.

Às mães que participaram da pesquisa, pela oportunidade, confiança e desprendimento, viabilizando o desenvolvimento do projeto.

Aos recém-nascidos, objetivo final do projeto e esperança de um Brasil melhor e mais justo.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.

Leonardo da Vinci



Frutose, sorbitol e glicose em sangue de mães, cordões umbilicais e recém-nascidos com 48 horas de vida sob aleitamento materno exclusivo.

## **Resumo:**

**Introdução:** a frutose é um açúcar derivado da glicose pela via do sorbitol presente em placentas de animais ungulados. Em humanos existem poucos relatos sobre a produção de frutose e de polióis pela unidade feto-placentária.

**Objetivo:** determinar a relação entre os níveis sanguíneos de frutose, sorbitol e glicose em mães, em veia de cordão umbilical e em recém-nascidos de termo em aleitamento materno exclusivo.

**Métodos:** foram coletadas amostras de sangue de 26 mães, imediatamente após o parto, da veia umbilical a 2 cm da placenta e do recém-nascido de termo com peso adequado, 30 minutos após o início da mamada. Frutose, sorbitol e glicose foram determinados por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). A análise estatística foi efetuada por análise de variância de Friedman e por coeficiente de correlação de Spearman.

**Resultados:** As concentrações de frutose no recém-nascido ( $105,1 \pm 43,8 \mu\text{mol/L}$ ) foram superiores às do cordão ( $77,24 \pm 35,3 \mu\text{mol/L}$ ) e ambas superiores às maternas ( $56,04 \pm 21,8 \mu\text{mol/L}$ )  $p=0,01$ . Quanto às concentrações de sorbitol, estas foram significativamente mais elevadas no cordão ( $71,1 \pm 29,6 \mu\text{mol/L}$ ) em relação à mãe ( $43,19 \pm 17,8 \mu\text{mol/L}$ ) e ao recém-nascido ( $42,67 \pm 22,2 \mu\text{mol/L}$ ),  $p= 0,01$  sendo que ambas não diferiram entre si. Quanto às concentrações de glicose, os níveis maternos ( $4,82 \pm 0,81 \text{ mmol/L}$ ) foram significativamente maiores que as dos cordões ( $3,57 \pm 0,72 \text{ mmol/L}$ ) e dos recém-nascidos ( $3,04 \pm 0,56 \text{ mmol/L}$ ) e os níveis dos recém-nascidos foram inferiores aos dos cordões ( $p=0,01$ ). Observou-se correlação significativa entre mãe e cordão para a glicose ( $r= 0,62$ ;  $p < 0,0001$ ), não sendo observadas correlações significantes para a frutose e o sorbitol.

**Conclusões:** as concentrações de frutose mais elevadas no cordão umbilical e no recém-nascido em relação às maternas sugerem que a produção de frutose à partir da glicose esteja presente na unidade feto-placentária e no recém-nascido. As concentrações de sorbitol mais elevadas no cordão em relação à mãe e no recém-nascido sugerem que as vias de produção de sorbitol estejam ativas na unidade feto-placentária.

Blood fructose, sorbitol and glucose in mothers, cord blood and in 48-hour-old breast-fed full-term newborns.

**Abstract:**

**Introduction:** Placenta from ungulates produce fructose from glucose by the sorbitol pathway using glucose as a substrate. In humans there are only few reports about the production of fructose and polyols by the fetal-placental unity.

**Objectives:** To determine the relationship between fructose, sorbitol and glucose blood levels from mothers, cord vein and breast-fed full-term newborns at 48 hours after delivery.

**Methodos:** Blood samples were collected from 26 mothers, immediately after the delivery, and from cord vein, at 2 cm from the placenta, and from their full-term breast-fed newborn at 48 hours of life, 30 minutes after the beginning of the breast-feeding. Fructose, sorbitol and glucose were determined by high performance liquid chromatography (HPLC). The Friedman test for analysis of variance and the Spearman test for correlation were utilized for statistical analysis.

**Results:** Newborn fructose concentrations ( $105.1 \pm 43.8 \mu\text{mol/L}$ ) ( $p=0,049$ ) were higher than cord blood ( $77.24 \pm 35.3 \mu\text{mol/L}$ ) and both were higher than maternal concentration ( $56.04 \pm 21.8 \mu\text{mol/L}$ ) ( $p=0,01$ ). Sorbitol concentrations from cord blood were significantly higher in cord blood ( $71.1 \pm 29.6 \mu\text{mol/L}$ ) when compared with maternal ( $43.19 \pm 17.8 \mu\text{mol/L}$ ) and newborn levels ( $42.67 \pm 22.2 \mu\text{mol/L}$ ), ( $p=0,01$ ), and both were similar. Maternal blood glucose levels ( $4.82 \pm 0.81 \text{ mmol/L}$ ) were significantly higher than cord blood ( $3.57 \pm 0.72 \text{ mmol/L}$ ) ( $p=0,001$ ) and newborn blood glucose levels ( $3.04 \pm 0.56 \text{ mmol/L}$ ) were lower than cord blood ( $p=0,001$ ). Significant correlations were only observed between mother and cord blood levels of glucose ( $r = 0.62$ ;  $p = 0.0001$ ).

**Conclusions:** Fructose concentrations in cord blood and newborn blood higher than maternal levels suggest that fructose production from glucose is active in fetal-placental unity and in the newborn. Sorbitol concentrations in cord blood higher than in mother and newborn blood suggest that the sorbitol pathway is active in fetal-placental unity.

## Lista de Quadros e tabelas

<b>Quadro 1</b> - Ocorrência de açúcares simples e sorbitol em alguns itens alimentícios (em g/100g)	19
<b>Tabela 1</b> - Mães segundo as características descritivas estudadas	54
<b>Tabela 2</b> - Recém-nascidos a termo com peso adequado para a idade gestacional, segundo as características descritivas estudadas	55
<b>Tabela 3</b> - Concentrações de glicose (mmol/L), frutose( $\mu\text{mol/L}$ ) e sorbitol ( $\mu\text{mol/L}$ ) em mães de recém-nascidos de termo com pesos adequados para a idade gestacional no momento do parto	56
<b>Tabela 4</b> - Concentrações de glicose (mmol/L), frutose( $\mu\text{mol/L}$ ) e sorbitol ( $\mu\text{mol/L}$ ) em cordão umbilical de recém-nascidos de termo com pesos adequados para a idade gestacional no momento do parto	57
<b>Tabela 5</b> - Concentrações de glicose (mmol/L), frutose ( $\mu\text{mol/L}$ ) e sorbitol ( $\mu\text{mol/L}$ ) em recém-nascidos com pesos adequados para a idade gestacional com 48 horas de vida	57
<b>Tabela 6</b> - Leite materno, segundo os valores bioquímicos de lactose, glicose, galactose e fucose em mmol/L	58
<b>Tabela 7</b> - Correlação entre as variáveis bioquímicas no sangue materno no momento do parto	59
<b>Tabela 8</b> - Correlação entre as variáveis bioquímicas do sangue do cordão umbilical	60
<b>Tabela 9</b> - Correlação entre as variáveis bioquímicas das amostras de sangue dos recém-nascidos com 48 horas de vida, sob aleitamento materno exclusivo	61
<b>Tabela 10</b> - Correlação entre os níveis sangüíneos de glicose materna no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido de termo com 48 horas de vida	62
<b>Tabela 11</b> - Correlação entre os níveis de frutose materna no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido de termo com 48 horas de vida	63
<b>Tabela 12</b> - Correlação entre os níveis sangüíneos de sorbitol de mães no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido com 48 horas	63
<b>Tabela 13</b> - Correlação entre os valores bioquímicos do leite materno	64
<b>Tabela 14</b> - Comparação entre os níveis sangüíneos de glicose, frutose e sorbitol em mãe, no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido a termo com 48 horas de vida (média e desvio padrão)	65
<b>Tabela 15</b> - Comparação entre os valores sangüíneos (média e desvio padrão) de glicose, frutose e sorbitol em mães que não receberam soro glicosado (n = 20) e que receberam	68
<b>Quadro 2</b> - relação de trabalhos científicos envolvendo a dosagem de frutose e sorbitol	77

## Lista de Ilustrações e Figuras

<b>Natureza morta e cesta de frutas</b> de Pablo Picasso	Capa
<b>Figura 1.</b> Vias metabólicas da frutose	23
<b>Figura 2</b> - Correlação entre os níveis sanguíneos de sorbitol e glicose de mães no momento do parto.	59
<b>Figura 3</b> - Correlação entre os níveis sanguíneos de sorbitol e frutose nas amostras de sangue dos recém-nascidos com 48 horas de vida	61
<b>Figura 4</b> - Correlação entre os níveis sanguíneos de glicose entre mãe no momento do parto e cordão umbilical	62
<b>Figura 5</b> - Comparação entre os níveis sanguíneos de glicose em mães no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido com 48 horas de vida	66
<b>Figura 6</b> - Comparação entre os níveis sanguíneos de frutose em mãe, cordão umbilical e recém-nascido com 48 horas de vida	66
<b>Figura 7</b> - Comparação entre os níveis sanguíneos de sorbitol em mães no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido com 48 horas de vida	67

## Lista de abreviaturas

AACE – “American Association of Clinical Endocrinologists” – Associação Americana de Endocrinologistas.

Atm –atmosfera – unidade de pressão numericamente igual ao peso de uma coluna cilíndrica de mercúrio que tem de altura 76cm e de base 1cm<sup>2</sup>.

ATP – “adenosine triphosphate” – trifosfato de adenosina

Ca<sup>++</sup> - cálcio ionizado

EUA – Estados Unidos da América do Norte

FGX – solução nutricional composta de frutose, glicose e xilitol

GLUT – proteína transportadora de monossacarídeos

GLUT1 – proteína transportadora da glicose

GLUT2 – proteína transportadora de monossacarídeos

GLUT5 – proteína transportadora da frutose

H<sup>+</sup> - hidrogênio

HIV - "Human Immunodeficiency Virus" - Vírus da Imunodeficiência Humana.

HPLC – “High performance liquid chromatography “ – cromatografia líquida de alta resolução

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LDL-colesterol – “low density lipoprotein –colesterol” - lipoproteína - colesterol de baixa densidade.

Mol – unidade usada para medir quantidades de substâncias químicas. Um mol de qualquer substância contém 6,02257 x 10<sup>23</sup> átomos, moléculas, íons ou radicais.

Moles – plural de mol.

Na<sup>+</sup> - sódio ionizado

NAD<sup>+</sup> -dinucleotídeo de nicotinamida adenina , forma oxidada

NADH - Forma reduzida da NAD

NADP - dinucleotídeo de nicotinamida adenina fosfato, forma oxidada

NADPH - forma reduzida da NADP

VLDL – “very low density lipoprotein” – lipoproteína de muito baixa densidade

XMRF – xaropes de milhos ricos em frutose

## Sumário

Resumo	7
Abstract	8
Lista de Ilustrações e figuras	9
Lista de quadros e tabelas	10
Lista de abreviaturas	11
Sumário	12
1. Introdução	14
1.1 Características físico-químicas	16
1.2 Fontes de frutose	18
1.3 Consumo de frutose e sorbitol	20
1.4 Absorção intestinal	20
1.5 Metabolismo	21
1.6 Efeitos da frutose em seres humanos	25
1.7 Frutose e obesidade	28
1.8 Utilização clínica da frutose	29
1.9 Concentrações de frutose e sorbitol no sangue	32
1.10 Frutose e sorbitol no período neonatal	33
1.11 Carboidratos no leite materno	37
2. Objetivos	40
2.1 Objetivo geral	41
2.2 Objetivos específicos	41
3. Casuística e métodos	42
3.1 Delineamento do estudo	43
3.2 Seleção da casuística	43
3.2.1 Critérios de inclusão	44
3.2.2 Critérios de exclusão	45
3.2.3 Amostras excluídas	46
3.4 Procedimentos com os recém-nascidos	46
3.5 Coleta das amostras	47
3.5.1 Momentos e procedimentos	47
A) Sangue	47
B) Leite	48
3.5.2 Técnica de preparo das amostras após coleta	48
A) Sangue	48
B) Leite	49
C) Recuperação da amostra	49
3.6 Determinações bioquímicas	49
3.7 Método estatístico	51
4. Resultados	53
4.1 Características descritivas	54
4.1.1 Mães	54
4.1.2 Recém-nascidos	54

4.2 Resultados bioquímicos	56
4.2.1 Mães no momento do parto	56
4.2.2 Recém-nascidos (cordão umbilical) no momento do parto	56
4.2.3 Resultados no recém-nascido com 48 horas de vida	57
4.2.4 Resultados referentes ao leite materno	58
4.3 Resultados das correlações	59
4.3.1 Maternas	59
4.3.2 Recém-nascido no momento do parto	60
4.3.3 Recém-nascido com 48 horas de vida	61
4.3.4 Correlação entre os níveis sanguíneos das variáveis bioquímicas entre a mãe, cordão umbilical e recém-nascido com 48 horas de vida	62
4.3.4.1 Glicose	62
4.3.4.2 Frutose	63
4.3.4.3 Sorbitol	63
4.3.5 Leite materno	64
4.4 Resultado das comparações	64
4.5 Comparação entre os dois grupos	67
5. Discussão	69
5.1 Seleção das mães e dos recém-nascidos	70
5.2 Método de determinação dos carboidratos	72
5.3 Resultado das investigações laboratoriais	73
5.3.1 Níveis de glicose na mãe, cordão umbilical e recém-nascidos com 48 horas de vida	73
5.3.2 Níveis de frutose nas mães, cordão umbilical e recém-nascidos com 48 horas de vida	75
5.3.3 Níveis de sorbitol nas mães, cordão umbilical e recém-nascidos com 48 horas de vida	76
5.3.4 Considerações sobre os níveis de frutose e sorbitol encontradas na literatura	76
5.3.5 Níveis de carboidratos no leite materno	77
5.3.6 Relação entre glicose, frutose e sorbitol	78
5.3.6.1 Resultados das comparações	78
5.4 Considerações finais	82
6. Conclusões	84
7. Referências bibliográficas	86
8. Anexos	98

## 1. INTRODUÇÃO<sup>1</sup>

A frutose é um importante carboidrato encontrado no organismo humano e na maioria das plantas, tendo sido isolada pela primeira vez em 1847 a partir da cana-de-açúcar (Wang & van Eys, 1981). Seu nome deriva do latim fructus, já que as frutas são uma importante fonte de frutose.

Como componente de frutas e outros vegetais, é ingerida regularmente com a dieta. Também é sintetizada no organismo a partir da glicose, através da via do sorbitol, e esse processo está relacionado com a manutenção do equilíbrio óxido-redutivo.

A frutose é mais conhecida por erros inatos associados ao seu metabolismo que podem ter conseqüências clínicas importantes, ela é também possível substituta da glicose na dieta dos diabéticos, pelo fato de possuir estrutura química semelhante à da glicose e não necessitar de insulina para o seu metabolismo.

A ingestão e principalmente a frutose intravenosa podem estar associadas a efeitos colaterais importantes como aumento de triglicérides, colesterol, ácido úrico e ácido láctico.

Os valores de normalidade em relação aos níveis de frutose não estão bem estabelecidos. Isso é decorrente da dificuldade em dosar essa substância. As principais dificuldades estão associadas às quantidades ínfimas de frutose nos líquidos corporais e também pela interferência que a glicose provoca na dosagem de frutose.

A dosagem de frutose em mulheres gestantes, seus filhos recém-nascidos e depois, com 48 horas de vida tem, como objetivo, um melhor conhecimento dos valores normais desse carboidrato tão importante em nosso organismo.

---

<sup>1</sup> Complementação do artigo de revisão Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados, publicado na Revista de Nutrição, Campinas, 2005; 18 (3): 377-389 por Barreiros RC, Bossolan G, Trindade CEP, anexo nº 11.



## 1.1 Características físico-químicas da frutose

A frutose é considerada um açúcar, sendo um composto sólido, incolor, cristalino e solúvel em água. É chamada de "açúcar das frutas". Como todo açúcar, a frutose é um carboidrato e apresenta em sua composição química carbono, hidrogênio e oxigênio, na proporção de 1:2:1 (Malta & Guimarães, 1976).

A frutose é um monossacarídeo, pois é composta por seis átomos de carbonos unidos em ligações simples, apresentando grupamentos hidroxila formados por hidrogênio e oxigênio e um grupamento carbonila, formado por ligação dupla entre carbono e oxigênio. A posição do grupamento carbonila é importante, pois é isso o que determinará se o monossacarídeo, após hidrólise, dará origem à cetona ou aldeído. A frutose apresenta o grupamento carbonila no final da cadeia, dando origem à cetona quando hidrolisada. É chamada, por isso de ceto-hexose. A glicose tem a mesma composição química que a frutose, porém o seu grupamento carbonila está situado no interior da cadeia. A hidrólise da glicose dá origem a aldeídos (Mayes, 1998).

A oxidação de carboidratos é a principal via metabólica produtora de energia para a maioria das células não-fotossintéticas. A oxidação de 1 grama de frutose fornecerá 16KJ de energia (Mayes, 1998).

A oxidação é a combinação de uma substância com oxigênio ou a perda de hidrogênio ou de elétrons. A reversão é chamada de redução. As oxidações biológicas são catalisadas por coenzimas específicas. Elas também são chamadas de co-fatores. Ao contrário das enzimas, as coenzimas podem catalisar uma grande variedade de reações.

A oxidação biológica que envolve a remoção de hidrogênio é também chamada de desidrogenação. Os aceptores de hidrogênio, em tais reações, são os cofatores dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD) ou dinucleotídeo de nicotinamida adenina fosfato (NADP) (Ganong, 1999).

A glicólise é a via metabólica encontrada universalmente nos sistemas biológicos. Esse processo consiste na conversão da glicose, por meio de uma série de reações, a duas moléculas de piruvato. Como resultado das reações, uma pequena quantidade de ATP e NADH é produzida. A maioria da energia proveniente da oxidação da glicose aparece quando o piruvato entra no ciclo do ácido cítrico ou na fosforilação oxidativa. Isso só acontece sob condições aeróbicas. Em condições de anaerobiose o piruvato é convertido em lactato (Mayes, 1998).

A glicólise também é chamada de via de Embden-Meyerhof e acontece no citoplasma das células (Ganong, 1999).

O ciclo de Krebs ou ciclo do ácido tricarboxílico ou ciclo do ácido cítrico é a via metabólica celular mais importante. Esse processo também é chamado de fosforilação oxidativa, ocorrendo em condições de anaerobiose, após a descarboxilação do piruvato até acetil-CoA, no final da glicólise. O ciclo de Krebs está associado a uma cadeia respiratória, isto é, um complexo de compostos transportadores de prótons ( $H^+$ ) e elétrons que consomem oxigênio, sintetizando água e gerando ATP. O processo acontece no interior das mitocôndrias (Ganong, 1999).

Em certos tecidos e células como o fígado, tecido adiposo, glândula mamária ativa, córtex da supra-renal e eritrócitos, uma parte significativa da glicose é oxidada na chamada via das pentoses-fosfato. Nessa via, também chamada de via do fosfogliconato ou "shunt" da hexose-monofosfato, o agente oxidante não é o  $NAD^+$  (como na glicólise), mas o  $NADP^+$ , formando o NADPH (Ganong, 1999).

Por meio da via das pentoses pode ocorrer a combustão total da glicose independente do ciclo de Krebs e obter-se pentoses para a síntese de ácidos nucleicos. Há também a formação de NADPH extra-mitochondrial necessário para a síntese de lipídios. Nessa via é possível converter hexoses em pentoses (Ganong, 1999).

A produção de compostos de fosfato ricos em energia, durante o metabolismo dos carboidratos até o piruvato, depende se o metabolismo ocorrer via Embden-Meyerhof ou pelo shunt da hexose-monofosfato. Pela oxidação ao nível do substrato, conversão de 1mol de glicose fornece 2 moles de ATP, porém por meio da via Embden-Meyerhof, 1 mol de glicose fornece 38 moles de ATP (Ganong, 1999).

## 1.2 Fontes de frutose

A frutose, também conhecida como levulose, além de ser encontrada sob a forma isolada na natureza, é constituinte da sacarose ( $\beta$ -D-frutofuranosil- $\alpha$ -D-glicopironosida) e de outros polímeros, denominados fructans ou inulina (Rumessem, 1992). A inulina está presente na chicória, batata-doce e alcachofra de Jerusalém. A frutose é o monossacarídeo predominante em várias frutas, incluindo maçãs, laranjas e melões. Os vegetais podem conter de 1% a 2% de seu peso na forma de frutose livre e mais de 3% de frutose sob a forma de sacarose (Hallfrisch, 1990).

A frutose pode ser encontrada como rafinose, que é um trissacarídeo, e também como estaquiose, que é um tetrassacarídeo, em algumas leguminosas como a soja, lentilha, ervilha e feijão. Essas formas não são absorvidas pelo intestino humano, sendo fermentadas pelas bactérias do intestino grosso gerando gases que acompanham a digestão dessas leguminosas (Hallfrisch, 1990)

Na década de 70 a separação da frutose e da glicose, a partir de soluções compostas por açúcares invertidos, foi conseguida por meio da cromatografia de troca iônica. A utilização desse método aumentou a produção de frutose pura e diminuiu drasticamente o seu preço. Ao mesmo tempo, o isolamento de isomerases capazes de transformar a D-glicose em D-frutose levou à introdução comercial de xaropes derivados de amido, ricos em frutose (Wang & van Eys, 1981).

A frutose vem sendo empregada como adoçante de bebidas e frutas industrializadas, constituindo de 4 a 8% de seu peso, em decorrência de algumas características como a maior solubilidade em soluções aquosas e pelo fato de ser mais doce, cerca de 1,7 vez mais, que a sacarose. Alimentos produzidos em confeitarias têm, em média, 1 a 2% de frutose, porém se esses alimentos apresentarem frutas em sua composição a quantidade de frutose pode aumentar para cerca de 11%. O mel fornece a maior concentração de frutose (42,2% do peso) sendo considerado um adoçante natural (Hallfrisch, 1990).

A frutose pode ainda ser produzida a partir do sorbitol. Isso ocorre quando esse poliol é oxidado, através de uma reação mediada pela enzima sorbitol-desidrogenase. O sorbitol está presente em várias plantas, em particular na família

das Rosáceas (maçãs, pêras, cerejas, ameixas e abricós), geralmente associado à frutose. Outras fontes de sorbitol são doces, balas, goma de mascar, alimentos e sucos dietéticos (Rumessem, 1992). O quadro 1 apresenta uma quantidade de açúcares simples e sorbitol em alguns alimentos.

Alimento	Frutose	Glicose	Sacarose	Sorbitol
Frutas:				
Maçã	6-8	1-4	1-5	0,2-1
Suco de maçã	6-8	1-4	4	0,3-1
Banana	2-4	3-6	6-14	?
Cereja	5-7	5-7	0,2	1,4-2,1
Uva	5-7	5-7	0,5	0,2
Laranja	2-3	2-3	4-7	-
Suco de laranja	2-6	2-6	2-4	-
Pêra	5-9	1-2	1-2	1,2-3,5
Suco de pêra	5-9	1-2	1-2	1,1-2,6
Ameixa	1-4	2-5	1-5	0,3-2,8
Morango	1-3	1-3	1-2	< 0,1
Melão	2-4	1-2	1-5	1-5
Tomate	1-1,5	1-1,5	< 0,1	< 0,1
Mel	41	34	2	-
Hortaliças e Vegetais:				
Aspargos	1,4	1	0,3	-
Feijão	1-1,5	0,5-1	0,6	-
Repolho	1,6	1,7	0,4	-
Cenoura	1	1	4	-
Alho	1,5	1	1-1,5	-
Alface	0,6	0,5	0,1	-
Cebola	1	2	1	-
Ervilha	< 0,1	< 0,1	1-5	-
Batata	< 0,1	< 0,1	< 0,1	-

**Quadro 1.** Ocorrência de açúcares simples e sorbitol em alguns itens alimentícios (em g/100g) (Matthews, 1987).

### **1.3. Consumo de frutose e sorbitol**

Na dieta humana ocidental os carboidratos correspondem de 200 a 300g ou a cerca de 40-50% das calorias ingeridas. A ingestão diária de frutose livre (excluindo a sacarose), nos EUA, é de aproximadamente 16g/dia, com percentil 90 de 31g/dia. Caso haja ingestão de xaropes de milho, ricos em frutose, o consumo pode atingir 60 a 100g/dia e até 150g/dia se somada à frutose proveniente da sacarose (Rumessem, 1992).

A ingestão de frutose no Brasil não está bem estabelecida. Estima-se um consumo médio de cerca de 4,34g/dia de frutose livre, originária de frutas, doces, hortaliças e outros vegetais. A quantidade de frutose, provinda da sacarose é de aproximadamente 27,5g/dia. Essa estimativa foi baseada em dados estatísticos de consumo de produtos alimentares fornecidos pelo IBGE, utilizando-se como fonte de dados as pesquisas sobre orçamentos familiares realizadas entre outubro de 1995 e setembro de 1996 (IBGE, 1996).

Estudos mostram que a dieta do brasileiro vem sendo modificada, com uma tendência para a redução do consumo de leguminosas, hortaliças e frutas com aumento do consumo de açúcares simples e conseqüentemente de frutose, principalmente a proveniente da sacarose (Monteiro et al., 2000). Essa mudança de hábitos alimentares poderá repercutir no metabolismo lipídico e ocasionar aumento dos lipídios totais e triglicerídeos na circulação.

### **1.4. Absorção Intestinal**

A frutose é absorvida por meio de dois mecanismos distintos, sendo o primeiro um transporte facilitado, independente da glicose, com baixa capacidade e, o segundo um co-transporte, dependente da glicose e com alta capacidade (Perman, 1996).

A difusão facilitada é mediada pela proteína GLUT, que no caso da frutose é a GLUT5. Esse transportador tem alta afinidade pela frutose e pouca afinidade pela glicose. Seu papel é o de atuar no transporte da frutose da dieta e sua ação não depende da estimulação pela insulina (Buchts et al., 1998).

A absorção da frutose aumenta quando é ingerida sob a forma de sacarose ou quando misturada com a glicose, pois durante a absorção da glicose ocorre a abertura de pequenas junções, com movimento de fluido luminal por meio de vias paracelulares. Através desse movimento, pequenos solutos, incluindo a frutose, movem-se passivamente, aumentando em 29% a absorção da frutose quando associada a soluções com glicose (Shi et al., 1997).

O sorbitol é incompletamente absorvido e quando oferecido simultaneamente com a frutose, compete com ela pelo sítio de absorção (Hoekstra & van den Aker, 1996).

Após a absorção a frutose sai do enterócito pela membrana basolateral atingindo o sangue da veia porta que irá transportá-la até o fígado (Buchts et al., 1998). Esse transporte é mediado pela GLUT2, que está situada na membrana basolateral do enterócito.

## **1.5. Metabolismo da frutose**

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 pela GLUT2, não havendo gasto de energia ou necessidade de estímulo pela insulina.

No hepatócito a frutose é rapidamente fosforilada no carbono 1, em uma reação mediada pela frutoquinase ou cetoquinase, ou no carbono 6, em uma reação mediada pela hexoquinase. A maior parte da frutose é fosforilada no carbono 1 pois a hexoquinase tem afinidade maior pela glicose (Hallfrisch, 1990).

A frutose-1-fosfato será então cindida em duas trioses, diidroxiacetona e gliceraldeído-fosfato, em uma reação mediada pela aldolase B.

Essas duas trioses poderão seguir três caminhos distintos, com finalidades diferentes: participarem da via glicolítica, fornecendo piruvato e liberando energia; serem reduzidas até o glicerol, necessário para a síntese de triacilgliceróis, fosfolipídios e outros lipídios, e finalmente serem condensadas até formarem a frutose-1,-6- difosfato e a partir dessa formarem glicose ou glicogênio.

Dessa forma, a frutose poderá dar origem ao piruvato, lipídios ou glicose. Na figura 1 estão representadas as vias metabólicas da frutose e a inter-relação com o metabolismo lipídico e glicídico.

O controle do metabolismo da frutose está relacionado com um derivado fosforilado da frutose. Trata-se da frutose-2,6-difosfato, descoberta em 1980 por Hers e colaboradores e que está presente em todos os tecidos de mamífero, exceto nos eritrócitos maduros, sendo o mais importante efetor da fosfofrutoquinase.

A frutose-2,6-difosfato desempenha importante papel na regulação da glicólise em vários tipos de células e também controla a gliconeogênese nas células que possuem essa habilidade (Van Schaftingen, 1988).

O controle da gliconeogênese por meio da frutose-2,6-difosfato acontece quando há aumento da concentração desta substância e estímulo para a conversão de frutose-6-fosfato em frutose-1,6-difosfato. Conseqüentemente o desdobramento da glicose até piruvato estará aumentado. A diminuição dos níveis de frutose-2,6-difosfato facilita a retirada do fosfato da frutose-1,6-difosfato e então a gliconeogênese é estimulada. O glucagon diminui os níveis de frutose-2,6-difosfato (Ganong, 1999).

A frutose pode ser produzida a partir do sorbitol, por meio da via do sorbitol, que é composta por duas reações em que a forma não fosforilada da glicose é convertida em frutose, tendo como intermediário o sorbitol. A primeira reação necessita de aldolase-redutase e oxida NADPH, enquanto a segunda reação reduz NAD<sup>+</sup> e depende da sorbitol-desidrogenase (Hallfrisch, 1990).

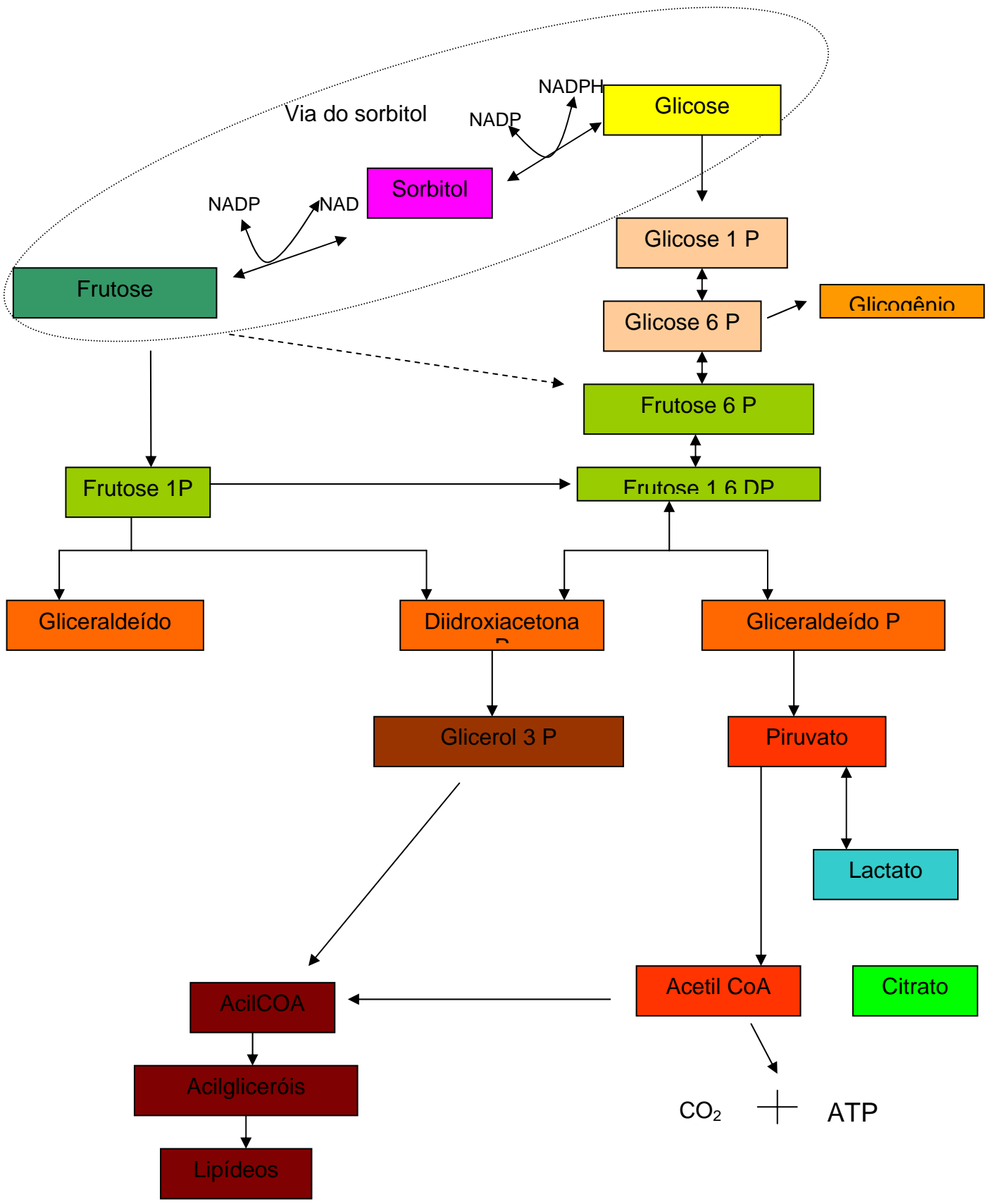


Figura 1. Vias metabólicas da frutose (adaptado de Havel, 2005).



A frutose, pela via do sorbitol, é produzida na próstata e vesícula seminal, a partir da glicose, tendo papel importante no suprimento de energia e mobilidade do espermatozóide. A concentração seminal de frutose é um indicador do tamanho e da capacidade secretora da vesícula seminal. O metabolismo da frutose é feito pela via de Embden-Meyerhof (Wang & van Eys, 1981).

Em condições de normoglicemia a maior parte da glicose é fosforilada, formando glicose-6-fosfato, em uma reação mediada pela hexoquinase. Pequena parte da glicose que não foi fosforilada entra na via do sorbitol, que é uma via alternativa do metabolismo da glicose.

O passo limitador dessa via de poliols é a redução da glicose ao sorbitol, catalisada pela enzima aldolase-redutase. O sorbitol é subsequentemente convertido em frutose por ação da sorbitol-desidrogenase (Yabe-Nishimura, 1998).

Em condições de normoglicemia, a via do sorbitol é responsável pela utilização de 3% da glicose (Morrison et al., 1970). Em situações de hiperglicemia, em decorrência da saturação da hexoquinase pela glicose, ocorrerá aumento do fluxo de glicose pela via do sorbitol acrescentando até 1/3 do total do consumo de glicose (González et al., 1984).

O aumento da via do sorbitol tem como consequência o aumento dos produtos da via do poliols, associado à depleção da nicotinamida dinucleotídeo-fosfato reduzida (NADPH) e da forma oxidada da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD<sup>+</sup>), que são co-fatores usados nessa via. A aceleração da via do sorbitol desencadeia um desequilíbrio metabólico nos tecidos que têm a captação da glicose dependente da insulina. Tal desequilíbrio provoca lesão tecidual precoce nos chamados "órgãos-alvo" das complicações do diabetes, como, por exemplo, o cristalino, a retina, nervos periféricos e os glomérulos (Kinoshita & Nishimura, 1988; Pugliese et al., 1991).

Duas consequências bioquímicas distintas decorrentes do aumento do fluxo da glicose pela via do sorbitol têm sido evocadas para explicar os efeitos deletérios a curto e longo prazo da hiperglicemia nas funções teciduais e estruturais do diabetes. As consequências osmo-regulatórias do acúmulo de sorbitol formam a chamada hipótese osmótica e os efeitos da via do sorbitol na relação das duplas NADH/NAD<sup>+</sup>

e NADP<sup>+</sup>/NADPH ligadas a aldolase-redutase e sorbitol-desidrogenase, respectivamente, formam a chamada hipótese óxido-redutora (Thomas et al., 1994).

O edema celular é a principal característica da hipótese osmótica, especialmente no caso do cristalino exposto à hiperglicemia e é decorrente do acúmulo de sorbitol intracelular (Kinoshita et al., 1981).

Na hipótese óxido-redutora, o fluxo rápido através da aldolase-redutase e sorbitol-desidrogenase determina oxidação das duplas NADPH/NADP<sup>+</sup> e redução das duplas NADH/NAD<sup>+</sup>, conseqüentemente perturbando uma série de reações ligadas a esses nucleotídeos.

## **1.6 Efeitos metabólicos da frutose em seres humanos**

A frutose é o segundo monossacarídeo mais comum na dieta. A taxa de absorção da frutose é relativamente lenta quando comparada à da glicose, porém compatível com a taxa de metabolização hepática, evitando a depleção de nucleotídeos. A administração de grandes quantidades de frutose, por via intravenosa, resulta em queda abrupta na concentração de adenosina trifosfato hepática (ATP) e aumento da desaminação dos nucleotídeos. Isso também pode acontecer após a ingestão de grandes quantidades de frutose da dieta em pessoas com intolerância à frutose, em decorrência da deficiência da frutose-1-fosfato (Nuttall et al., 2000)

Pouca quantidade de frutose ultrapassa o fígado e atinge a circulação geral, sendo, portanto pouco disponível para os tecidos muscular e adiposo (Hallfrisch, 1990). Em humanos sabe-se que a frutose é, na sua maior parte, captada pelo fígado e convertida em glicogênio hepático. Empregando isótopos estáveis diluídos, Nuttall e colaboradores (2000) observaram que, em indivíduos saudáveis, mesmo com a ingestão de grandes quantidades de frutose, o aumento na glicemia foi pequeno. Observaram também que cerca de 20% da frutose ingerida seria responsável pela glicose circulante, sendo o restante armazenado como glicogênio hepático (Nuttall et al., 2000).

Os principais produtos do metabolismo da frutose no fígado são a glicose, o glicogênio e o lactato. Apenas pequena quantidade de frutose será oxidada até dióxido de carbono ou convertida a corpos cetônicos e triacilgliceróis, porém isso depende do estado metabólico no momento da ingestão. Quando ingerida por indivíduos em estado alimentado, a frutose parece ser predominantemente metabolizada até lactato e não convertida em glicose ou glicogênio. Conseqüentemente a resposta insulínica contra-reguladora será menor após a ingestão de frutose quando comparada com a ingestão de sacarose. Quando ingerida em indivíduos em jejum, predominam a gliconeogênese e a produção de glicose a partir da frutose (Treuth et al., 2003).

Há uma nítida inter-relação entre o metabolismo da frutose e o da glicose. A frutose administrada oralmente ou por via intravenosa é captada pelos hepatócitos onde é convertida em glicose e principalmente em glicogênio. Apesar da estimulação da gliconeogênese, a administração de frutose pura produz apenas pequenos aumentos da glicemia (Dirlewanger et al., 2000)

A frutose, além de ser fonte de energia, em substituição a outros carboidratos da dieta, apresenta também efeito catalítico, isto é, pode estimular a translocação da glicoquinase para fora do núcleo do hepatócito. A glicoquinase translocada será responsável pela fosforilação da glicose, uma etapa determinante do metabolismo hepático da glicose. Adultos normais apresentam aumento significativo na tolerância à glicose quando doses baixas (catalíticas) de frutose são adicionadas ao montante de glicose durante teste de tolerância à glicose (Moore et al., 2001).

A frutose, diferentemente da glicose, não estimula a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas (Grant et al., 1980; Curry, 1989). A ausência de estimulação das células  $\beta$  pancreáticas é provavelmente decorrente da ausência da proteína transportadora de frutose GLUT5 nessas células (Sato et al., 1996).

Quanto à produção de lipídios a partir da frutose, estudos, tanto em animais quanto em humanos, demonstraram aumento de triglicerídeos após a ingestão de dietas contendo frutose quando comparadas com dietas com carboidratos mais complexos ou outros açúcares. Há aumento da síntese de gordura em detrimento da gliconeogênese e este aumento ocorre pela maior síntese hepática de glicerol e

ácidos graxos, cerca de 1,4 a 18,9 vezes mais quando comparada com a glicose. O aumento da atividade das enzimas lipogênicas no fígado resulta em maior síntese de lipídios e tem como consequência níveis mais elevados de lipídios totais na circulação e de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (Hallfrisch, 1990).

Em seres humanos, alguns grupos são mais susceptíveis a apresentar hipertrigliceridemia após a ingestão de frutose, como mulheres pós-menopausa, homens com níveis mais elevados de insulina e diabéticos tipo II. Outro fator importante é a ação conjunta de gordura e frutose, levando a efeito sinérgico e clareamento mais lento dos triglicerídeos (Hallfrisch, 1990).

Em artigo de revisão sobre os efeitos da frutose da dieta no metabolismo lipídico, Hollenbeck concluiu que existem fortes evidências que a frutose ingerida, a partir de 20% do total de energia, resulta em aumento no colesterol total e no LDL-colesterol (Hollenbeck, 1993).

Bantle e colaboradores demonstraram que dieta contendo até 17% de frutose, ofertada para grupos de homens e mulheres saudáveis, determinou nos homens aumento significativo de 32% nas concentrações plasmáticas de triacilgliceróis (Bantle et al., 2000).

Outros aspectos do metabolismo da frutose foram revisados por Reiser e colaboradores (1989), tendo sido relatado o aumento nos níveis de ácido úrico plasmático, após consumo de frutose presente na dieta, sendo mais propensos os indivíduos com hipertensão arterial. A hiperuricemia observada é, provavelmente, decorrente de aumento do catabolismo dos nucleotídeos ou aumento da síntese das purinas. Evidências confirmam as duas hipóteses, pois biópsias hepáticas mostraram diminuição no conteúdo de nucleotídeos após a administração de frutose e também houve aumento na incorporação de glicina radioativa no trato urinário, indicando aumento na síntese de purinas (Reiser et al., 1989).

A frutose na dieta pode levar a aumentos significativos nos níveis de lactato, devido ao incremento na atividade da frutoquinase, que supera a capacidade de ação da fosfofrutoquinase e desvia o metabolismo para a glicólise em detrimento da gliconeogênese. Os níveis de lactato decorrentes da dieta, porém, são menores que os encontrados após a administração intravenosa de frutose (Hallfrisch, 1990).

## 1.7 Frutose e obesidade

Nos últimos anos vários autores vêm estudando o papel do consumo da frutose no desenvolvimento da obesidade (Elliot et al., 2002; Bray et al., 2003; James et al., 2004). De acordo com Bray e colaboradores trata-se de uma epidemia que vem atingindo a sociedade ocidental, especialmente a norte-americana. As causas do seu aparecimento ainda não estão esclarecidas. Dentre os possíveis fatores causais podem ser citadas a ingestão excessiva de alimentos altamente gordurosos, aumento do tamanho das porções e dietas com altas concentrações de açúcares como a sacarose e a frutose (Elliot et al., 2002; Bray et al., 2003).

O aumento do consumo de frutose, especialmente sob a forma de xaropes de milho ricos em frutose (XMRF) precedeu a epidemia e pode ser um fator importante no seu surgimento (Bray et al., 2003). A suspeita recaiu sobre a frutose porque a ingestão desse açúcar não está associada à liberação de insulina. A não liberação de insulina pode estar associada à ausência de GLUT5 nas células  $\beta$  do pâncreas (Curry et al., 1989; Sato et al., 1996).

A insulina é importante na modulação da ingestão de alimentos e sua atuação acontece através de dois mecanismos. O primeiro está associado ao poder inibitório das concentrações de insulina no sistema nervoso central, com efeito direto na inibição da ingestão de alimentos. O segundo mecanismo está associado à liberação de leptina pela insulina (Bray et al. 2003). A insulina desempenha papel importante na regulação da produção e liberação da leptina. A leptina é uma proteína produzida pelos adipócitos e funciona como um sinal circulante das reservas de gordura para o sistema nervoso central, onde atua no sentido de limitar a quantidade de gordura armazenada através da inibição da ingestão de alimentos e aumento no gasto energético (Caro et al., 1996; Rohner-Jeanrenaud & Jeanrenaud, 1996).

Como a ingestão de frutose está associada a pouca ou nenhuma liberação de insulina, acredita-se que a ingestão desse açúcar esteja associada a uma tendência à obesidade (Bray et al., 2003).

## 1.8 Utilização clínica da frutose

O uso de frutose na dieta de diabéticos foi preconizado desde 1983, quando Minkowski observou a independência da frutose em relação à insulina para a sua metabolização. Vários estudos posteriores reforçaram a idéia de que a frutose, assim como o sorbitol, seriam benéficos na dieta de diabéticos (Sparks, 1992).

Existem alguns argumentos a favor da utilização da frutose em diabéticos, como a independência em relação à insulina no transporte e distribuição de frutose e sorbitol até a etapa inicial do metabolismo; a absorção mais lenta da frutose e sorbitol em relação à glicose; aumentos mínimos e transitórios na glicemia após a absorção de frutose sorbitol; o fato de a síntese de glicogênio em humanos diabéticos aconteça de maneira adequada após a ingestão de frutose e sorbitol, independentemente do nível de glicose sangüínea; e o fato de a frutose e o sorbitol terem efeito anticetogênico (Wang & van Eys, 1981).

Não existe consenso em relação ao uso desses açúcares entre os especialistas em diabetes. Os autores contrários ao uso consideram que o emprego controlado da frutose e do sorbitol resultaria em glicose em seu polímero, o glicogênio e conseqüentemente, aumento na glicemia. A tendência atual é aceitar a frutose e o sorbitol como adoçantes uma vez que dietas com restrição de carboidratos não são bem aceitas pelos diabéticos. Portanto, pela pouca interferência nos níveis de glicose sangüínea, torna-se uma alternativa para diabéticos que apreciam alimentos doces. A frutose presente na dieta produz menor aumento na glicemia quando comparada a quantidades isocalóricas de sacarose e amido, sendo essa uma vantagem da frutose como adoçante na dieta dos diabéticos. Quando empregada em grande quantidade, o dobro do normal ou 20% das calorias ingeridas, podem ocorrer efeitos colaterais como aumento nos níveis de colesterol. O consumo de grandes quantidades de frutose deve ser evitado em pessoas com dislipidemia, porém diabéticos podem consumir frutas e vegetais sem restrição e ingerir com moderação alimentos contendo frutose como adoçante (Franz et al., 2002).

De acordo com consenso de 2002 da AACE (Associação Norte-Americana de Endocrinologia) o consumo de carboidratos recomendado para pacientes diabéticos deve corresponder de 55 a 60% do total de calorias ingeridas e que o total de carboidratos, mais do que a fonte, parece ser o fator crítico que determina o efeito na glicemia (AACE, 2002).

A frutose também foi utilizada na prevenção e tratamento da hipoglicemia neonatal. A justificativa para a sua utilização decorreu do fato de não provocar efeito rebote de hipoglicemia, ao contrário da terapia com glicose. O seu uso foi desestimulado em decorrência dos eventuais efeitos colaterais associados ao uso da frutose, como o maior consumo de ATP, aumento do lactato e pela possibilidade da criança ser portadora de erro inato associado à frutose (McCann et al., 1966).

A frutose também tem sido utilizada como constituinte de soluções em nutrição parenteral, substituindo parcialmente ou totalmente a glicose. Ela é considerada menos irritante para as veias e tem menor efeito na glicemia quando comparada com a glicose, além de ser independente da insulina e apresentar efeito anticetogênico (Wang & van Eys, 1981; Valero et al., 2001). A infusão rápida, porém, pode resultar em acúmulo de frutose-1-fosfato no fígado, rins e trato gastrointestinal, com depleção intracelular de ATP, dos nucleotídeos de adenina e do fósforo inorgânico. Essas mudanças estão diretamente relacionadas com a dose e a velocidade de infusão (Wang & van Eys, 1981).

Outros efeitos associados à infusão venosa são a acidose láctica e a hiperuricemia. Estudos estabeleceram que a elevação plasmática e urinária de ácido úrico em humanos ocorre devido à rápida degradação do ATP hepático usado na reação catalisada pela frutoquinase (Hallfrisch, 1990).

Estudos em homens saudáveis, usando frutose oral, demonstraram que a concentração ácido úrico aumenta em aproximadamente 18% após 2 horas após a ingestão da frutose e há aumento em até 44% na irudina plasmática, compatível com a depleção de nucleotídeos de pirimidina, induzida pela frutose (Davies et al., 1998).

Estudo realizado por Donmoyer e colaboradores, com cães, recebendo nutrição parenteral prolongada, sugeriu que a frutose, por induzir uma maior entrada de glicose nos hepatócitos através da translocação da glicoquinase, seria importante no controle da glicemia em pacientes hiperglicêmicos sob nutrição parenteral (Donmoyer et al., 2002).

O emprego de soluções de nutrição parenteral contendo frutose pode ser útil em situações em que a utilização de glicose está prejudicada como no pós-operatório imediato e pós-trauma extenso. Estudo prospectivo e randomizado, realizado por Adolph e colaboradores em 1995 com pacientes de unidades de terapia intensiva, demonstrou efeito benéfico, com pouca repercussão no metabolismo da glicose e melhor oxidação de lipídios e mobilização das reservas de lipídios (Adolph et al., 1995).

Em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica, nos quais pode ocorrer hiperglicemia, soluções contendo frutose também podem ser úteis. Em estudo realizado por López Martínez e colaboradores, em 1999, com 119 pacientes internados em unidades de terapia intensiva, observou-se que mistura de carboidratos, em especial frutose, glicose e xilitol (FGX), permitiu fornecer aporte energético adequado, com valores glicêmicos, de colesterol e triglicérides normais e sem aparecimento de efeitos adversos com hiperuricemia ou acidose metabólica (López Martínez et al., 1999).

O principal problema associado ao uso de frutose em nutrição parenteral de paciente pediátrico é o risco de complicações fatais em pacientes com erros inatos relacionados ao metabolismo da frutose, sem diagnóstico prévio. Isso levou à interrupção do uso de frutose e sorbitol nas preparações de nutrição parenteral em pediatria (Heine, 1991).

O uso de frutose foi sugerido no manuseio dietético da diarreia intratável da infância, como fonte alternativa de carboidrato para crianças incapazes de tolerar os polímeros de glicose (Clark et al., 1986).

A frutose foi também utilizada no tratamento da intoxicação alcoólica aguda. Estudos indicaram que 500ml de frutose a 40% ofertados em um período de 30 minutos, aumentavam, em cerca de 25%, a taxa de declínio dos níveis de etanol



sangüíneo. As doses recomendadas variaram de um a três litros de solução de frutose a 10%. Contudo, observou-se a presença de acidose láctica, potencialmente grave. A falta de pesquisas controlada e de outras evidências convincentes contra-indicaram sua utilização, como rotina, na intoxicação alcoólica aguda (Coarse & Cardoni, 1975).

Um derivado fosforilado da frutose vem sendo investigado como agente neuroprotetor na encefalopatia hipóxico-isquêmica. Trata-se da frutose-1,6-difosfato. A administração desse composto, em ratos, reduz de forma significativa a lesão histológica cerebral. A atividade estabilizadora da frutose-1,6-difosfato acontece pela menor depleção de ATP através do aumento da glicólise, prevenindo a formação de radicais oxigênio-reativos e mantendo a concentração de  $Ca^{++}$  e  $Na^{+}$  em níveis normais (Roig et al., 1997). Outras utilizações possíveis da frutose-1,6-difosfato referem-se à melhora do desempenho cardíaco, após cirurgia de colocação de marcapasso, na insuficiência cardíaca, no choque séptico e na lesão aguda pulmonar (Sherman, 1998).

## **1.9 Concentrações de frutose e sorbitol no sangue**

Não existe consenso na literatura em relação aos níveis sangüíneos de frutose considerados normais em seres humanos adultos. Os valores encontrados variam de acordo dependendo, em grande parte, do método de determinação. O mesmo pode ser dito em relação aos valores normais de sorbitol (Pitkänen & Kanninen, 1994).

Para o completo entendimento do papel da frutose e do sorbitol no organismo humano, também para que a utilização clínica desses compostos seja segura, é necessário ter conhecimento dos níveis normais no ser humano. Portanto, há a necessidade de utilização de métodos precisos e sensíveis. A dosagem desses açúcares nos fluidos orgânicos tem sido dificultada pelas baixas concentrações nos mesmos. Em métodos quantitativos de cromatografia gasosa, a análise é prejudicada pelas altas concentrações de D-glicose nas amostras. A concentração normal de frutose nos fluidos orgânicos ainda não foi definida, o que pode ser evidenciado pela grande variação de seus valores encontrada na literatura.

São citados valores de  $18,3 \pm 7,6 \mu\text{mol/L}$  a  $101 \pm 92,1 \mu\text{mol/L}$ , dependendo da metodologia e também do fluido orgânico estudado (Pitkänen & Kanninen, 1994).

Em estudo tendo com o objetivo dosar a frutose sangüínea em pacientes com diabetes, Kawasaki e colaboradores em 2002, usando a cromatografia gasosa/espectrometria de massa obtiveram, no grupo controle, composto de 23 adultos saudáveis, a média de  $8,1 \pm 1,0 \mu\text{mol/L}$  em soro (Kawasaki et al., 2002).

Em outra pesquisa usando a HPLC, Brusati e colaboradores, em 2005, verificaram a presença de polióis no plasma de mães na hora do parto e também em amostras plasmáticas do cordão umbilical. Os valores encontrados para o sorbitol foram de  $2,9 \pm 0,53 \mu\text{mol/L}$  nas amostras de plasma materno e de  $12,2 \pm 0,86 \mu\text{mol/L}$  nas amostras plasmáticas do cordão umbilical (Brusati et al., 2005).

## **1.10 Frutose e sorbitol no período fetal**

O metabolismo da glicose no feto e no recém-nascido humano é bastante estudado e conhecido ao contrário do que ocorre com outros carboidratos como a frutose, a galactose e os polióis como o sorbitol.

O fornecimento materno de glicose para a circulação fetal representa o principal substrato energético para o crescimento e desenvolvimento do feto (Harding & Johnston, 1995) e isso depende da presença de proteínas transportadoras, situadas tanto na face materna dos microvilos quanto na face fetal da membrana basal dos trofoblastos (Hay Jr, 1994, 1995). A proteína transportadora predominante encontrada na placenta, tanto na face materna quanto na fetal do sinciotrofoblasto, é a GLUT1 (Takata et al., 1994; Hahn et al., 1998), que é responsável pelo transporte de glicose.

Quanto à frutose, os estudos na face fetal são principalmente experimentais, usando como modelo a ovelha cateterizada intrauterinamente. O feto da ovelha, animal ungulado, é um modelo adequado ao estudo da frutose, pois seus níveis são elevados

na fase fetal. Esses estudos podem fornecer indicações sobre o transporte através da placenta e também sobre o metabolismo da frutose no período intra-uterino.

A frutose é o principal carboidrato no sangue fetal de todos os ungulados e cetáceos, sendo encontrada em altas concentrações no sangue dos fetos. Apesar da alta concentração o seu uso é considerado baixo em relação à glicose (Teng et al., 2002).

Evidências bioquímicas mostraram que a frutose fetal em ungulados é produzida na placenta a partir da glicose, através da via do sorbitol e sua concentração no feto aumenta quando há aumento dos níveis de glicose (Silver, 1984; Meznarich et al., 1987; McGowan et al., 1995).

Em estudo com infusão de D-[U-14C]frutose em fetos de ovelhas, Meznarich e colaboradores (1987) mostraram que o metabolismo fetal e o placentário são as principais rotas de eliminação da frutose fetal, pois a absorção de frutose e a excreção renal fetal da frutose marcada são responsáveis por apenas 1/10 da quantidade infundida, havendo pequena saída de frutose marcada através da superfície materna da placenta. Esse estudo mostrou uma troca rápida de moléculas de frutose entre a placenta e o feto ovino, indicando que a placenta desempenha papel duplo de produtora e consumidora em relação à frutose da circulação fetal (Meznarich et al., 1987).

O mesmo estudo mostrou que, em fetos de ovelhas bem nutridos, a frutose fetal foi oxidada em um ritmo muito lento, apesar de sua alta concentração, em grande contraste com a glicose, que apresentava uma concentração bem menor, porém com uma taxa de oxidação cinco vezes maior que a da frutose. Entretanto, a frutose foi rapidamente convertida em lactato, tanto na placenta quanto no feto, sem haver uma conversão apreciável à glicose (Meznarich et al., 1987).

O balanço fetal oxidativo está fortemente ligado ao lactato que é produzido na placenta a partir da glicose, frutose e também de aminoácidos. O lactato, produzido em grandes quantidades pela placenta, em todas as espécies, penetra na circulação materna e fetal e não é afetada por mudanças fisiológicas na concentração de

oxigênio do sangue materno ou fetal ou, ainda, do fluxo sangüíneo uterino e umbilical (Hay Jr, 1994).

As concentrações de frutose nos fetos de ungulados variam de 3 a 8 mmol/L, com pequenas quantidades no sangue materno (Silver, 1984).

Foi proposto por Jeffery e Jörnvall, em 1983, que as altas concentrações de frutose no sangue fetal dos ungulados seria decorrente da sua pouca utilização. Como a frutose não é uma fonte de energia, a sua produção a partir da glicose desempenharia um papel osmo-regulador ou teria uma função de transidrogenação. Isso seria compatível com a baixa concentração de frutose em outras espécies como humanos e ratos, cujas placentas contêm uma transidrogenase solúvel no estradiol, não necessitando tanto da via do sorbitol (Jeffery & Jörnvall, 1983).

Estudo "in vitro" feito por Shah e colaboradores em 1999, com células BeWo, que são derivadas do trofoblasto humano, evidenciou a presença da proteína GLUT5, que é a proteína transportadora da frutose. Isso sugere que a frutose pode atravessar a barreira placentária e entrar na circulação fetal como Chinar e colaboradores já haviam sugerido em 1956 (Shah et al., 1999).

Utilizando tecidos do cordão umbilical humano, Brachet, em 1973, investigou a presença da via do sorbitol. O autor observou que glicose, sorbitol e frutose foram detectados, de maneira constante, em tecidos do cordão umbilical humano. Como o tecido do cordão umbilical é pouco oxigenado (suas paredes são espessas, com poucos capilares), seu metabolismo oxidativo é muito lento. Portanto, a regeneração dos nucleotídeos de piridina oxidados tem que depender, principalmente, de reações que não envolvam oxigênio molecular. A re-síntese de NAD<sup>+</sup> a partir do NADH depende essencialmente da redução do piruvato nesse tecido. A primeira reação da via do sorbitol pode então desempenhar um papel similar na regeneração do NADP<sup>+</sup> a partir do NADPH (Brachet, 1973).

Estudo recente, realizado por Jauniaux e colaboradores (2005), utilizando amostras de sangue materno, tecido intervilônico, fluido coelômico e amniótico de gestações humanas de 5 a 12 semanas de duração, determinou a concentração de açúcares livres e polióis. As concentrações foram determinadas através de cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Nesse estudo, as concentrações de frutose e sorbitol

foram mais elevadas nos líquidos coelômico e amniótico, quando comparadas com os valores maternos. Os valores de glicose tiveram relação inversa (Jauniaux et al., 2005).

Os autores concluíram que a via do sorbitol é altamente ativa no feto e teria como principal função a manutenção das concentrações de ATP e o potencial óxido-reduutivo, enquanto o embrião desenvolve-se em um ambiente com baixa concentração de oxigênio (Jauniaux et al., 2005).

O sorbitol é um poliol, isto é, um álcool formado pela redução de aldose. Sua produção é favorecida por condições de baixa oxigenação como a que ocorre no período fetal, resultando em meio alternativo para a produção de lactato e regulação do balanço entre oxidação e redução de nucleotídeos. Apresentam importante função osmótica, além de serem precursores de componentes de membranas celulares (Jauniaux et al., 2005).

O estudo feito por Jauniaux mostra a importância dos polióis e açúcares como a frutose em etapas embrionárias do desenvolvimento humano, restando no adulto apenas vestígios das vias metabólicas dos polióis. Essa importância decorre do fato que no início da vida o embrião recebe nutrientes através de vias diferentes das existentes nas fases fetais mais avançadas, pois a circulação se estabelece mais tardiamente. Esse período também acontece em ambiente com baixa oxigenação e portanto favorável ao metabolismo dos polióis. Durante o primeiro trimestre da gestação, células trofoblásticas "invasoras" ocluem as artérias espiralares maternas determinando pouco fluxo sanguíneo placentário, estando os espaços intervilosos preenchidos com líquido claro. Conseqüentemente, o suprimento de oxigênio nessa fase fetoplacentária é muito baixo. As concentrações elevadas de sorbitol e miositol no estudo feito por Jauniaux e colaboradores sugerem que os tecidos placentários e fetais são as principais fontes desses álcool-açúcares (Jauniaux et al., 2005).

## **1.11 Carboidratos no leite materno**

O leite materno é uma secreção evolutiva em sua composição e varia intra e inter, individualmente, em função da duração da lactância, hora do dia e início ou

final da mamada. O regime alimentar materno influencia na composição do leite (Gudiel-Urbano & Goñi, 2001).

Os hidratos de carbono são importantes componentes do leite materno, pois fornecem entre 40-50% das necessidades energéticas do lactente (Gudiel-Urbano & Goñi, 2001). O carboidrato predominante no leite materno humano é a lactose. O conteúdo de lactose no leite humano maduro tem sido relatado entre 6,8g/dL e 7,4g/dl (Kien, 1996). A lactose do leite humano é desdobrada no intestino delgado em dois componentes importantes: a glicose e a galactose.

A glicose é a mais importante, senão a única, fonte de energia metabólica durante o estado alimentado, para o cérebro e outros tecidos nervosos, glóbulos vermelhos, medula renal e para a retina. As elevadas proporções de energia proveniente dos carboidratos do leite humano (41%) contrastam com a contribuição bem menor dos carboidratos do leite de outras espécies, como ratos, cães, porcos e coelhos, onde a proporção é de 5 a 15% (Kien, 1996).

A galactose, correspondendo a 50% da lactose, exerce função metabólica destacada, sendo rapidamente incorporada em glicogênio hepático, constituindo-se em reserva importante de glicose.

Na composição do leite materno encontramos mono, di e oligossacarídeos. Os oligossacarídeos são o terceiro maior componente, atrás somente da lactose e lipídios. Os oligossacarídeos representam aproximadamente 16% dos hidratos de carbono totais do leite materno. Mais de 130 compostos diferentes foram isolados e identificados. O significado biológico de tais compostos foi, em grande parte, desconsiderado, em decorrência da pouca importância nutricional e por tais compostos serem considerados meramente resíduos das reações envolvendo as enzimas glicosil-transferases, importantes na via sintética do leite.

Os oligossacarídeos são compostos por uma combinação variável de D-glicose, D-galactose, ácido siálico (N-acetilneuramínico), L-fucose e N-acetilglicosamina, com uma grande variedade de associação entre eles. A maioria dos oligossacarídeos é composta por uma unidade de lactose na extremidade redutora, enquanto a fucose e o ácido siálico são os restos mais freqüentemente

situados na extremidade não-redutora. As cadeias de oligossacarídeos têm uma extensão de 3 a 11 resíduos de monossacarídeos (Gudiel-Urbano & Goñi, 2001).

Os oligossacarídeos são o componente mais variável do leite humano. A sua síntese depende da herança genética materna, do período da lactação e do momento do dia, porém não é influenciada pela dieta materna. Os níveis de oligossacarídeos são mais elevados nos colostro em relação ao leite maduro, Há aumento nos primeiros 5 dias e depois decréscimo nos três meses seguintes (La Ferla et al., 2002).

Mais recentemente a importância dos oligossacarídeos do leite materno tem sido demonstrada. Eles inibem a adesão bacteriana à superfície das células epiteliais, que é considerada uma etapa inicial crucial para o processo infeccioso. A função anti-infecciosa também é feita através da inibição da colonização e crescimento dos patógenos e também através do efeito pré-biótico, favorecendo o crescimento de bactérias benéficas. A pequena porção que é absorvida está associada à função de sintetizar glicolípidios presentes nos neurônios (Gudiel-Urbano & Goñi, 2001).

A composição de carboidratos do leite materno é variável ao longo da amamentação. Coppa e colaboradores (1993), estudando amostras de leite materno no 4º, 10º, 30º, 60º, 90º e 120º dia pós-parto através de HPLC, observaram essa variação. Lactose, fucose, glicose e galactose foram determinadas. O estudo envolveu coleta de amostras de 46 mulheres. Nesse estudo a glicose e a fucose representavam 12% do total de carboidratos do colostro e diminuíram gradativamente até o 120º dia. Em contraste, a lactose, que representava 70% dos carboidratos no 4º dia, aumentou gradativamente até o 60º dia, quando passou a 83% do total. A maior concentração de oligossacarídeos foi observada no colostro, quando representava 27% do total de carboidratos e foi diminuindo gradativamente até representar 15 a 16% do total no 60º dia (Coppa et al., 1993).

Os valores de lactose no colostro foram de  $56,0(\pm 6,06)$ g/dL. Os monossacarídeos fucose, galactose e glicose somavam  $0,94(\pm 0,34)$ g/dL e os oligossacarídeos  $20,9(\pm 4,81)$ g/dL nas amostras de leite materno do 4º dia, no estudo realizado por Coppa e colaboradores (Coppa et al., 1993).

A quantidade de lactose no leite materno aumenta gradativamente. Em artigo usando a HPLC para dosagem de carboidratos no leite materno, Foda e colaboradores observaram valores de 7,1 a 7,3g/100ml no leite maduro (Foda et al., 2004).

Os possíveis fatores associados à mudança na composição do leite materno são a raça, paridade, idade, dieta, diferenças entre as duas glândulas, estágios da lactação (início-meio e final da mamada), variação diuturna e estágio da amamentação (colostro, leite de transição, leite maduro). De todos os fatores os mais importantes são os três últimos (Jenness, 1979).

---

Considerando a importância dos carboidratos para o metabolismo do feto e recém-nascido e a inter-relação existente entre a frutose e a glicose e tendo em vista a quase inexistência de pesquisas sobre frutose e sorbitol em recém-nascidos, iniciamos estas investigações, no sentido de oferecer valores de normalidade, que possam ser utilizados em pesquisas futuras.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral:**

Avaliar o comportamento da frutose, glicose e sorbitol na unidade feto-materna e no recém-nascido de termo, com peso adequado para a idade gestacional, com 48 horas de vida.

### **2.2 Objetivos específicos:**

- 2.2.1 Determinar as concentrações sanguíneas de frutose, glicose e sorbitol em mães, no momento do parto, no cordão umbilical e em recém-nascido a termo, com peso adequado para a idade gestacional, em aleitamento materno exclusivo, com 48 horas de vida.
- 2.2.2 Relacionar e comparar os níveis de frutose, glicose e sorbitol, determinados em sangue de mãe no momento do parto com os do cordão umbilical.
- 2.2.3 Relacionar e comparar os níveis de frutose, de glicose e sorbitol, determinados no sangue de cordão com os níveis encontrados nos recém-nascidos a termo com peso adequado para a idade gestacional e em aleitamento materno exclusivo com 48 horas de vida.

## **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **3.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de estudo prospectivo, longitudinal, realizado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista - UNESP (anexo 1), no período de julho de 1999 a março de 2000.

Parte desta pesquisa, isto é, a montagem do método de determinação da frutose por cromatografia líquida de alta resolução e a determinação de frutose em amostras de recém-nascidos com 48 horas de vida foram apresentadas como dissertação de Mestrado.

Juntamente com a frutose foram determinados os níveis de galactose, que resultaram em tese de Doutorado, já apresentada por Bossolan (2004).

### **3.2 Seleção da casuística**

Foram selecionadas 26 gestantes em trabalho de parto, com gestação a termo e parto normal, internadas na maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP e na Maternidade do Hospital Sorocabanos, de Botucatu.

Após esclarecimento verbal às parturientes na sala de parto, obteve-se inicialmente o consentimento livre e esclarecido (anexo 2) das mesmas por escrito, coletando-se os dados maternos em um protocolo, conforme modelo previamente estabelecido (anexo 3).

Os recém-nascidos e suas respectivas mães foram selecionados no momento do nascimento, após avaliação das informações fornecidas pela mãe e pelo obstetra na sala de parto. Se essas informações fossem conflitantes com os dados do recém-

nascido, quanto à idade gestacional, doenças maternas e do recém-nascido após o parto, o binômio mãe e recém-nascido era excluído.

Foram selecionados 26 recém-nascidos a termo, ou seja, com idade gestacional entre 37 e 41 semanas e 6 dias, segundo critérios descritos pela Organização Mundial de Saúde (1961), baseada na informação materna sobre a data da última menstruação (regra de Nägele) (Delascio & Guariento, 1994) e confirmada pelo método de Capurro et al.(1978), e com pesos adequados para a idade gestacional, isto é, peso de nascimento situado entre os percentis 10 e 90 da curva de crescimento de Alexander et al. (1996)

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado após estudo piloto com 15 binômios materno-fetais, quando foi verificada a média e os desvios-padrões das variáveis bioquímicas estudadas. O poder do teste foi estabelecido em 20% e o erro atribuído foi de 0,05. O tamanho sugerido foi de 24 para a frutose e de 12 para o sorbitol.

### **3.2 1 Critérios de Inclusão**

1. A seleção das gestantes nos centros obstétricos e unidades de pré-parto dos referidos hospitais foi realizada por meio de visitas diárias dos pesquisadores aos hospitais e tendo como base informações dos obstetras e das gestantes em trabalho de parto. Levou-se em consideração se essas gestantes houvessem realizado controle pré-natal, com número de consultas superior a quatro e tendo certeza da data da última menstruação.
2. As mães não deveriam apresentar qualquer doença e/ou complicação ou receber medicamentos que interferissem nos níveis de glicose.
3. Todas as mães deveriam assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.
4. O parto deveria ser vaginal, sem uso de fórceps e com apresentação cefálica, sem sinais de sofrimento fetal.

5. Os recém-nascidos foram selecionados quando apresentaram boletim de Apgar de 1º minuto maior ou igual a sete.
6. Os recém-nascidos deveriam ser de termo com pesos adequados para a idade gestacional.
7. Os recém-nascidos deveriam apresentar exame físico normal ao nascimento e serem encaminhados ao alojamento conjunto com suas respectivas mães.
8. As mães deveriam apresentar sorologia negativa para sífilis, toxoplasmose e HIV.

### **3.2.2 Critérios de exclusão**

1. Os recém-nascidos que apresentassem qualquer tipo de doença ou complicação nos períodos perinatal ou pós-natal.
2. Os recém-nascidos que apresentassem mal-formações congênitas.
3. Os recém-nascidos que recebessem outro tipo de aleitamento que não o materno exclusivo nas primeiras 48 horas de vida.
4. Os recém-nascidos que tivessem alta antes de 48 horas.
5. Quando as coletas das amostras não estivessem completas, isto é, da mãe, logo após o parto, do cordão umbilical, após a retirada da placenta e por fim, do respectivo recém-nascido com 48 horas, 30 minutos após a mamada.

### **3.2.3 Amostras excluídas**

Foram excluídas três mães e seus respectivos recém-nascidos, pois essas mães receberam solução glicosada no período antes do parto nas seguintes quantidades 25g, 87,5g e 20g, restando 27 binômios materno-fetal.

Considerou-se que essas quantidades poderiam interferir nos níveis de glicose materna e fetal (Nördstrom et al., 1995).

Foram incluídas seis mães e seus respectivos recém-nascidos que receberam pequena quantidade de glicose empregada como via de medicação. As quantidades totais variaram de 0,6 a 5,4g, valor considerado abaixo do nível que interfere na glicemia materna e fetal e considerado por Nördstrom et al (1995) como sendo igual ou superior a 9,0g de glicose por hora (Lawrence et al., 1982; Loong et al., 1987; Nördstrom et al., 1995).

Para confirmar a não-interferência dessa glicose intravenosa ante-natal realizou-se o teste de Mann-Whitney, comparando-se as médias de glicose, frutose e sorbitol das 6 mães e seus respectivos recém-nascidos com as 21 mães e recém-nascidos que não receberam qualquer quantidade de glicose antes do parto. Como não houvesse diferenças significantes entre os grupos, as 6 gestantes foram incluídas na casuística. As análises encontram-se no capítulo de resultados (tabela 15).

## **3.4 Procedimentos com os recém-nascidos**

Os recém-nascidos foram pesados imediatamente após o nascimento. A medida do peso foi realizada na primeira hora de vida, após o banho, em balança eletrônica Filizola, modelo BIP Baby, graduada com divisões de 5g.

O comprimento dos recém-nascidos, após o nascimento, foi medido com antropômetro de madeira, calibrado em mm, tendo uma parte fixa, acoplada no pólo cefálico e outra móvel, nos pés.

Foi ainda determinado o perímetro cefálico de cada recém-nascido. A medida foi realizada passando-se a fita métrica, posteriormente, na altura do processo mais proeminente da região occipital, lateral e bilateralmente na região situada logo acima dos pavilhões auriculares, e frontalmente pela glabella. Utilizou-se fita métrica não elástica, com 1,0 cm de largura, calibrada em mm. Feita aproximação para o mm superior encontrado (Sharma et al., 1990). Após a tomada das medidas foi realizado exame físico de todos os recém-nascidos na sala de parto.

### **3.5 Coleta das amostras**

#### **3.5.1 Momentos e procedimentos**

##### A) Sangue

1. Coleta da mãe imediatamente após o parto por punção venosa periférica. O sangue foi gotejado em um tubo seco contendo uma gota de heparina. O volume aproximado foi de 5 ml.
2. Coleta do cordão, imediatamente após a retirada da placenta, por punção da veia umbilical, aproximadamente a 2 cm da placenta, e colocado em um tubo seco contendo uma gota de heparina. O volume aproximado foi de 5 ml.
3. Coleta do recém-nascido por punção venosa periférica, apresentando 48 horas de vida, mais ou menos 5 horas. Esse sangue foi coletado juntamente com o exame de sorologia (toxoplasmose e sífilis) realizado de rotina no serviço. O volume aproximado foi de 3ml. A amostra foi coletada aproximadamente 30 minutos após o início da mamada.
4. Os recém-nascidos foram amamentados exclusivamente ao seio materno e pesados com roupa, antes e após a mamada, para a estimativa do volume ingerido.

## B) Leite

Com a finalidade de afastar a ingestão de frutose como determinante dos níveis sanguíneos de frutose nos recém-nascidos, procurou-se determinar a presença ou ausência desse carboidrato no leite das mães dos recém-nascidos.

1. Em uma amostra aleatória de 10 mães foi efetuada coleta de leite materno logo após a punção venosa do recém-nascido, isto é, após aproximadamente 48 horas após o parto, mais ou menos 5 horas.
2. O leite foi coletado por gotejamento, em tubo seco, aproximadamente 2 ml.

### 3.5.2 Técnica de preparo das amostras após a coleta

#### A) Sangue:

Para a determinação da frutose, glicose e sorbitol, nas amostras de sangue

1. As amostras foram preparadas no local da coleta colocando-se parte da amostra imediatamente em solução preparada para desproteinizá-la e interromper a glicólise. A solução desproteinizante continha 100µl de água gelada deionizada e destilada e processada no Milli-Q, 50µl de padrão interno da amostra (manitol a 4mg/ml), 50µl de solução de hidróxido de sódio (0,5N), 1ml de acetona pura e 200µl de solução de sulfato de zinco (10% w/v), segundo técnica descrita por Hu et al. (1995) e modificada por Bossolan (2000).
2. 400µl da amostra inicial foram retirados e transferidos para um tubo mantido em gelo, previamente preparado com solução desproteinizante, sendo processada e armazenada em freezer a -80°C para posteriormente ser analisada por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). As amostras foram armazenadas em triplicata, dentro dos padrões da HPLC.

## B) Leite:

Para a determinação de carboidratos nas amostras de leite

1. A análise foi efetuada em leite total de acordo com a Varian Application Note, number 4 (Joseph M, 1998). As amostras foram preparadas por precipitação das proteínas do leite com isopropanol e água e centrifugação. O sobrenadante foi filtrado através de filtro de 0,45 $\mu$ m e as amostras diluídas em água. Para tanto 1ml de leite materno foi precipitado com 1ml de isopropanol PA (Merck). Após a adição de isopropanol, as amostras foram agitadas durante 20 minutos, à temperatura ambiente e centrifugadas por 4 minutos a 10000 rpm. O sobrenadante foi retirado com cuidado para não ser coletado próximo do botão de proteínas. Logo a seguir, o sobrenadante coletado foi diluído 1:10, em água ultra-pura e filtrado duas vezes em unidade filtrante HV millex, em poliestireno em membrana durapore de 0,45 micras (Millipore).

## C) Recuperação da amostra (no sangue):

1. Utilizou-se o manitol como padrão interno da amostra, para quantificar a recuperação da amostra durante a extração. A recuperação correspondeu a 87,82% da amostra injetada, o que pode ser considerada uma boa recuperação para esse procedimento (Tanumihardjo & Penniston, 2002).

## 3.6 Determinações bioquímicas

A determinação dos carboidratos no sangue e no leite foi efetuada por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) empregando os mesmos parâmetros do aparelho.

Nas amostras de sangue das mães no momento do parto, do cordão umbilical e do recém-nascido com 48 horas de vida foram determinadas as concentrações de frutose, glicose e sorbitol.



Nas amostras de leite materno foram determinadas as concentrações de lactose, glicose, fucose e galactose.

Parâmetros da HPLC utilizados:

Foi utilizado o aparelho de HPLC da marca Varian. O sistema HPLC é composto de um módulo, o Varian 9012, no qual se encontra a bomba de injeção, que será responsável por manter um fluxo contínuo do solvente através da coluna. Acoplado a esse sistema há um transdutor de pressão, que tem a função de monitorar a pressão do sistema até a coluna e um sistema de injeção da amostra, necessário para a introdução da amostra no sistema.

Após a amostra ser injetada, a fase móvel circula pelo sistema até a coluna onde ocorre a separação do soluto.

A fase móvel utilizada foi a água, que é um solvente polar. A água foi previamente preparada, através de destilação, deionização e posterior purificação através do sistema Milli-Q Pluss (sistema de água ultra-pura da Millipore)

A coluna utilizada para a separação dos carboidratos foi a coluna da marca Varian, composta de resina de troca catiônica na forma de cálcio iônico (Ca<sup>++</sup>). Seu diâmetro é de 0,65cm e o comprimento é de 30cm, sendo especialmente designada para a separação de polissacarídios, monossacarídios e açúcares alcoólicos. A pressão máxima utilizada foi de 55atm e o fluxo de 0,5ml/minuto. A temperatura da coluna foi mantida constante a 90°C.

Para a detecção da eluição dos solutos foi utilizado o detector de índice de refração 9040(RI) a uma temperatura de 35°C.

Para processar esses resultados foram utilizados amplificadores e controles eletrônicos que transformam a resposta do detector em sinal de saída para o integrador e o registrador de dados. Para realizar essa conversão, foi utilizado o programa L.C.Star Workstation, previamente preparado pela Varian.

A determinação das substâncias foi efetuada empregando-se padrão externo com uma curva de calibração,  $r^2 = 0,98$ .

Os reativos empregados para a curva padrão foram grau HPLC da Sigma Chemical Company©.

Na determinação dos carboidratos do leite materno, observou-se a ausência de frutose e a presença de fucose. Para comprovar a presença de fucose, três amostras de leite foram analisadas, empregando-se coluna de chumbo, que separa adequadamente os padrões de frutose e fucose. Nessas amostras confirmou-se a ausência de frutose e a presença de fucose.

A realização das determinações bioquímicas foi executada no Laboratório de Pesquisa do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pelos pesquisadores com auxílio de docentes do Departamento e a participação de uma auxiliar acadêmica do Laboratório.

### **3.7.Método estatístico**

Para a análise dos resultados foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos, levando-se em consideração a variabilidade das medidas realizadas.

A descrição da casuística foi efetuada por meio de medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio-padrão), bem como mediana, quartis e porcentagem.

Foram aplicados os seguintes testes:

1. Análise de variância por postos de Friedman (Siegel, 1988), com o objetivo de comparar as parturientes, o cordão umbilical, no momento do parto e recém-nascido, com 48 horas de vida em relação aos valores da glicose, frutose e sorbitol.
2. Coeficiente de correlação de Spearman (Siegel, 1988) com a finalidade de estudar as relações entre frutose, sorbitol e glicose em cada grupo e entre os grupos (mãe no momento do parto), cordão umbilical e recém-nascido com 48 horas de vida. O mesmo coeficiente foi aplicado para estudar as relações entre os valores de frutose, glicose e sorbitol no sangue do recém-nascido com 48 horas de vida e o respectivo leite materno. No caso

da glicose, em virtude da distribuição normal, foi possível utilizar o coeficiente de correlação de Pearson (Siegel, 1988).

3. Método de Mann-Whitney para a comparação entre as médias de glicose, frutose e sorbitol em mães que receberam glicose em quantidade total menor que 5,5g durante o trabalho de parto e as mães que não receberam glicose (Norman & Streiner, 1994).

Apesar de ter sido utilizada análise não paramétrica, nas tabelas foram arrolados os valores das médias e dos desvios-padrão, apenas para se ter uma idéia acerca da variabilidade das medidas.

Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% o nível de significância, assinalando-se com um asterisco os valores significantes.

A análise estatística foi executada empregando-se o programa BioEstat 2.0.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características descritivas

#### 4.1.1 Mães

Foram estudadas 26 gestantes com gestação a termo, idade média de  $23,3 \pm 6,75$  anos, com limites extremos de 15 a 39 anos. A média de ganho ponderal durante a gestação foi de  $12,9 \pm 5,57$  Kg, com limites extremos de 4 a 24 Kg. A média do número de gestações foi 2,5 gestações por mãe, com limites extremos de 1 a 14 gestações. Na tabela 1 observam-se os dados das características maternas.

**Tabela 1** - Mães segundo as características descritivas estudadas (dados básicos na tabela A1 do anexo).

26 mães	Média	DP	MD	CV (%)	Max.	Min.
Idade (anos)	23,30		21,00	28,97	39	15
Nº de gestações	2,50		2,00	111,57	14	1
Ganho de peso (Kg)	12,90	5,57	11,50	43,14	24	4

#### 4.1.2 Recém-nascidos

Foram estudados 26 recém-nascidos a termo com pesos adequados para a idade gestacional, nascidos de parto normal, sendo 11 (42,3%) do sexo masculino e 15 (57,7%) do sexo feminino.

Na tabela 2 estão as principais características dos 26 recém-nascidos. A média de idade gestacional foi  $277,6 \pm 8$  dias, com os limites extremos: mínimo de 266 e máximo de 293 dias. O boletim de Apgar de 1º minuto foi, em média,  $8,76 \pm 0,65$ , com limites extremos de 7 a 10. O boletim de Apgar de 5º minuto foi, em média,  $9,88 \pm 0,32$ , com limites extremos de 9 a 10.

A média do peso ao nascimento foi  $3.271 \pm 318,6$  g, com limites extremos de 2630 g e 3805 g. A média do perímetro cefálico (PC) foi  $34,19 \pm 0,89$ , com limites extremos de 32 e 35,5 cm. O perímetro torácico (PT) foi, em média,  $33,4 \pm 1,48$  cm, com limites extremos de 31,5 e 38 cm. A média do comprimento (C) foi  $48,5 \pm 1,88$  cm, com limites extremos de 45 e 53 cm. A variação do peso, medida antes e após as mamadas, foi  $14,23 \pm 3,06$  g o que foi considerado como o equivalente ao volume de leite ingerido.

**Tabela 2** - Recém-nascidos a termo com peso adequado para a idade gestacional, segundo as características descritivas estudadas (dados básicos na tabela A4 do anexo).

	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Md</b>	<b>CV (%)</b>	<b>Valor Min.</b>	<b>Valor Max.</b>
<b>IG (dias)</b>	277,6	8	276	2,88	266	293
<b>Apgar 1 min</b>	8,76	0,65	9	7,43	7	10
<b>Apgar 5 min</b>	9,88	0,32	10	3,30	9	10
<b>Peso (g)</b>	3271	318	3277,5	9,74	2630	3805
<b>PC (cm)</b>	34,19	0,89	34	2,62	32	35,5
<b>PT (cm)</b>	33,42	1,48	33,5	4,43	31,5	38
<b>C (cm)</b>	48,55	1,88	48	3,88	45	53
<b>Variação de peso (g)</b>	14,23	3,06	15	21,53	10	20

## 4.2.Resultados Bioquímicos

### 4.2.1 Mães no momento do parto

A média dos níveis sanguíneos de glicose foi  $4,82 \pm 0,81$  mmol/L, com limites extremos de 3,49 mmol/L e 7,28 mmol/L. A média dos níveis sanguíneos de frutose nas mães, no momento do parto, foi  $56,04 \pm 21,81$   $\mu\text{mol/L}$ , com limites extremos de 13,3  $\mu\text{mol/L}$  e 95,46  $\mu\text{mol/L}$ . A média dos níveis de sorbitol foi  $43,19 \pm 17,81$   $\mu\text{mol/L}$ , com valores extremos de 11,09  $\mu\text{mol/L}$  e 74,22  $\mu\text{mol/L}$ . Na tabela 3 estão exibidos os valores.

**Tabela 3** - Concentrações de glicose (mmol/L), frutose( $\mu\text{mol/L}$ ) e sorbitol ( $\mu\text{mol/L}$ ) em mães de recém-nascidos de termo com pesos adequados para a idade gestacional no momento do parto (n=26) (Dados básicos na tabela A2 do anexo)

	Mediana	1ºQ	3ºQ	Média	DP	Valor min.	Valor max.
<b>Glicose</b>	4,74	4,42	5,22	4,82	0,81	3,49	7,28
<b>Frutose</b>	56,61	43,98	71,03	56,04	21,81	13,3	95,46
<b>Sorbitol</b>	41,01	32,36	56,08	43,19	17,81	11,09	74,22

### 4.2.2 Recém-nascidos (cordão umbilical) no momento do parto

Na tabela 4 encontram-se os valores bioquímicos encontrados no sangue do cordão umbilical (veia umbilical), referentes aos recém-nascidos no momento do parto. A média dos níveis sanguíneos de glicose no cordão foi de  $3,57 \pm 0,72$  mmol/L, com limites extremos de 2,21 mmol/L e 4,88 mmol/L. Os valores encontrados de frutose no cordão umbilical foram, em média, de  $77,24 \pm 35,3$   $\mu\text{mol/L}$ , com valores extremos de 22,75  $\mu\text{mol/L}$  e 136,5  $\mu\text{mol/L}$ . Em relação ao sorbitol, a média dos valores, no cordão umbilical, foi de  $71,12 \pm 29,66$   $\mu\text{mol/L}$ , com valores extremos de 21,92  $\mu\text{mol/L}$  e 125  $\mu\text{mol/L}$ .

**Tabela 4** - Concentrações de glicose (mmol/L), frutose( $\mu\text{mol/L}$ ) e sorbitol ( $\mu\text{mol/L}$ ) em cordão umbilical de recém-nascidos de termo com pesos adequados para a idade gestacional no momento do parto ( n=26) (dados básicos na tabela A3 do anexo).

	<b>Mediana</b>	<b>1º Q</b>	<b>3º Q</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>V. Min</b>	<b>V. Max</b>
<b>Glicose</b>	3,54	3,09	4,03	3,57	0,72	2,21	4,88
<b>Frutose</b>	74,64	51,19	105,8	77,24	35,3	22,75	136,5
<b>Sorbitol</b>	73,16	53,48	91,66	71,12	29,66	21,92	125

#### 4.2.3 Resultados no recém-nascido com 48 horas de vida

Os níveis de glicose foram, em média,  $3,04 \pm 0,56$  mmol/L, nas amostras de sangue dos recém-nascidos sob aleitamento materno exclusivo. Os valores extremos de glicose foram de 2,04 mmol/L e 4,44 mmol/L. Em relação aos níveis de frutose, a média foi de  $105,1 \pm 43,8$   $\mu\text{mol/L}$ , com extremos de 10,5 e 208,6  $\mu\text{mol/L}$ . A média dos valores de sorbitol foi  $42,67 \pm 22,2$   $\mu\text{mol/L}$ , com valores extremos de 8,37  $\mu\text{mol/L}$  e 104,3  $\mu\text{mol/L}$ . Na tabela 5 estão apresentados os resultados.

**Tabela 5** - Concentrações de glicose (mmol/L), frutose ( $\mu\text{mol/L}$ ) e sorbitol ( $\mu\text{mol/L}$ ) em recém-nascidos com pesos adequados para a idade gestacional com 48 horas de vida (n=26) (dados básicos nos anexos, na tabela A5 )

	<b>Mediana</b>	<b>1ºQ</b>	<b>3ºQ</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>V. min</b>	<b>V. max</b>
<b>Glicose</b>	3,07	2,65	3,37	3,04	0,56	2,04	4,44
<b>Frutose</b>	109,5	80,27	132,6	105,1	43,8	10,5	208,6
<b>Sorbitol</b>	41,49	25,37	56,20	42,67	22,20	8,37	104,3

#### 4.2.4. Resultados referentes ao leite materno

Na tabela 6 encontram-se os resultados dos carboidratos identificados nas amostras de leite materno. A média dos níveis de lactose no leite materno foi de  $120,27 \pm 16,09$  mmol/L, com valores mínimos de 92,82 mmol/L e máximo de 146,63 mmol/L. Os níveis de glicose encontrados nas amostras de leite materno foram, em média, de  $0,18 \pm 0,21$  mmol/L, sendo que a glicose não foi encontrada em 5 das 10 amostras de leite. O valor máximo encontrado foi de 0,61 mmol/L. Em relação à galactose a média foi de  $0,20 \pm 0,33$  mmol/L, não tendo sido encontrada em 7 das 10 amostras de leite. O valor máximo de galactose encontrado foi de 0,76 mmol/L. A média de fucose encontrada nas 10 amostras de leite foi de  $3,53 \pm 1,28$  mmol/L, com valor mínimo de 1,41 mmol/L e máximo de 5,50 mmol/L. A frutose não foi encontrada em qualquer das amostras de leite estudadas.

**Tabela 6** - Leite materno, segundo os valores bioquímicos de lactose, glicose, galactose e fucose em mmol/L (dados básicos nos anexos, na tabela A7).

	n	Mediana	1ºQ	3ºQ	Média	DP	V.Min.	V.Max.
<b>Lactose</b>	10	121,50	112,44	129,99	120,27	16,09	92,82	146,63
<b>Glicose</b>	10	0,11	0	0,34	0,18	0,21	0	0,61
<b>Galactose</b>	10	0	0	0,45	0,20	0,33	0	0,76
<b>Fucose</b>	10	3,80	2,45	4,40	3,53	1,28	1,41	5,50

## 4.3 Resultados das correlações

### 4.3.1 Maternas

Houve correlação significativa entre os níveis de glicose e sorbitol no sangue materno ( $r_s=0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 7** - Correlação entre as variáveis bioquímicas no sangue materno no momento do parto.



	Glicose x Frutose	Glicose x Sorbitol	Frutose x Sorbitol
<b>Mãe</b>	rs = -0,0029 p = 0,9888	rs = 0,60* p = 0,001	rs = - 0,1652 p = 0,4200

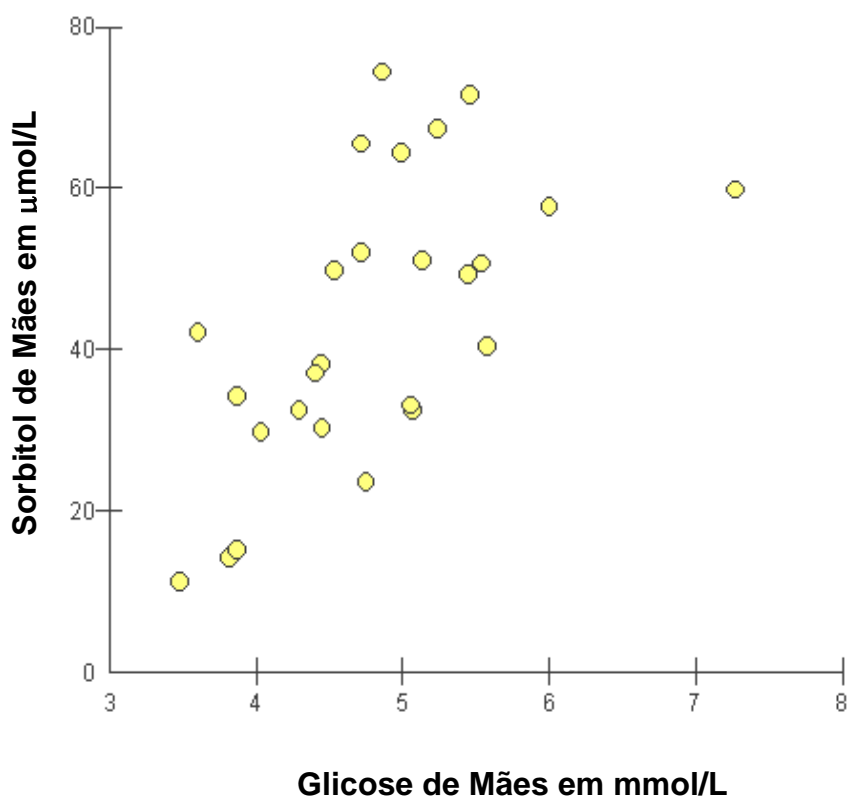


Figura 2 - Correlação entre os níveis sanguíneos de sorbitol e glicose de mães no momento do parto.

#### 4.3.2 Recém-nascido no momento do parto (cordão umbilical)

Não foram observadas correlações significantes entre os níveis de glicose, frutose e sorbitol no sangue de cordão umbilical (tabela 8)

**Tabela 8** - Correlação entre as variáveis bioquímicas do sangue do cordão umbilical

	Glicose x Frutose	Glicose x Sorbitol	Frutose x Sorbitol
<b>Cordão Umbilical</b>	rs = - 0,0841 p = 0,6828	rs = 0,1733 p = 0,3971	rs = 0,2538 p = 0,2109

#### 4.3.3 Recém-nascidos com 48 horas de vida

Observou-se correlação significativa entre os níveis sangüíneos de frutose e sorbitol no sangue de recém-nascido com 48 horas de vida ( $r_s=0,56$ ;  $p < 0,05$ ).

**Tabela 9** - Correlação entre as variáveis bioquímicas das amostras de sangue dos recém-nascidos com 48 horas de vida, sob aleitamento materno exclusivo.

	<b>Glicose x Frutose</b>	<b>Glicose x Sorbitol</b>	<b>Frutose x Sorbitol</b>
<b>RN com 48h</b>	$r_s = -0,1339$	$r_s = 0,2152$	$r_s = 0,56^*$
	$p = 0,5142$	$p = 0,2910$	$p = 0,0027$

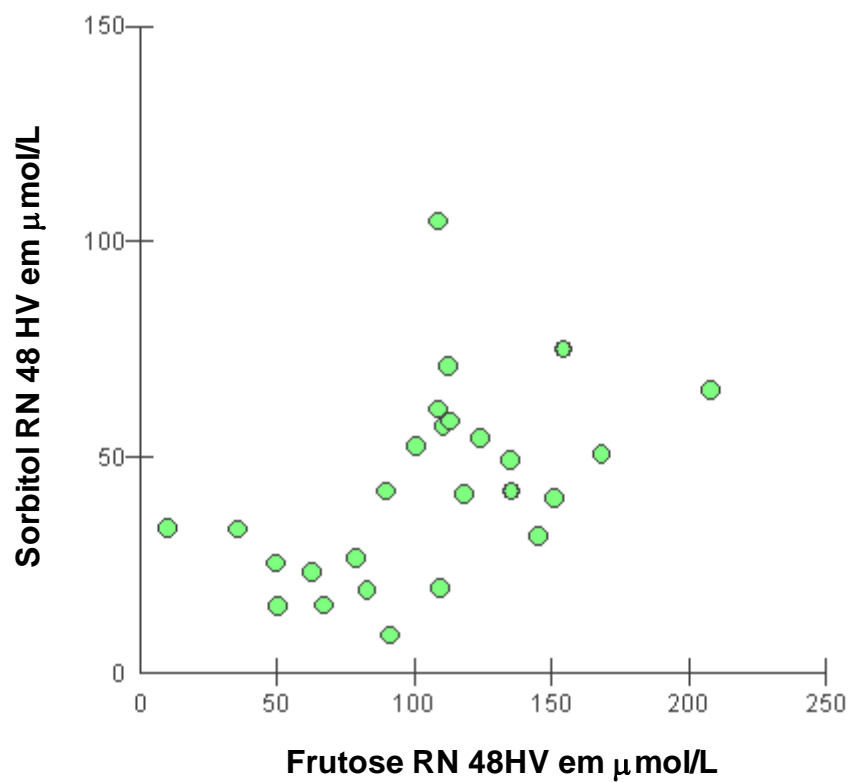


Figura 3 - Correlação entre os níveis sanguíneos de sorbitol e frutose nas amostras de sangue dos recém-nascidos com 48 horas de vida.

#### 4.3.4 Correlação entre os níveis sanguíneos das variáveis bioquímicas entre mãe, cordão umbilical e recém-nascido com 48 horas de vida.

##### 4.3.4.1 Glicose

Observou-se correlação significativa entre níveis sanguíneos de glicose da mãe e do cordão umbilical (Tabela 10 e figura 4).

**Tabela 10** - Correlação entre os níveis sanguíneos de glicose materna no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido de termo com 48 horas de vida.

Variável	r	p
<b>Mãe parto vs cordão umbilical</b>	<b>0,74</b>	<b>0,0001</b>
Mãe parto vs RN 48h	- 0,11056	0,5738
Cordão umbilical vs RN 48h	- 0,0756	0,7136

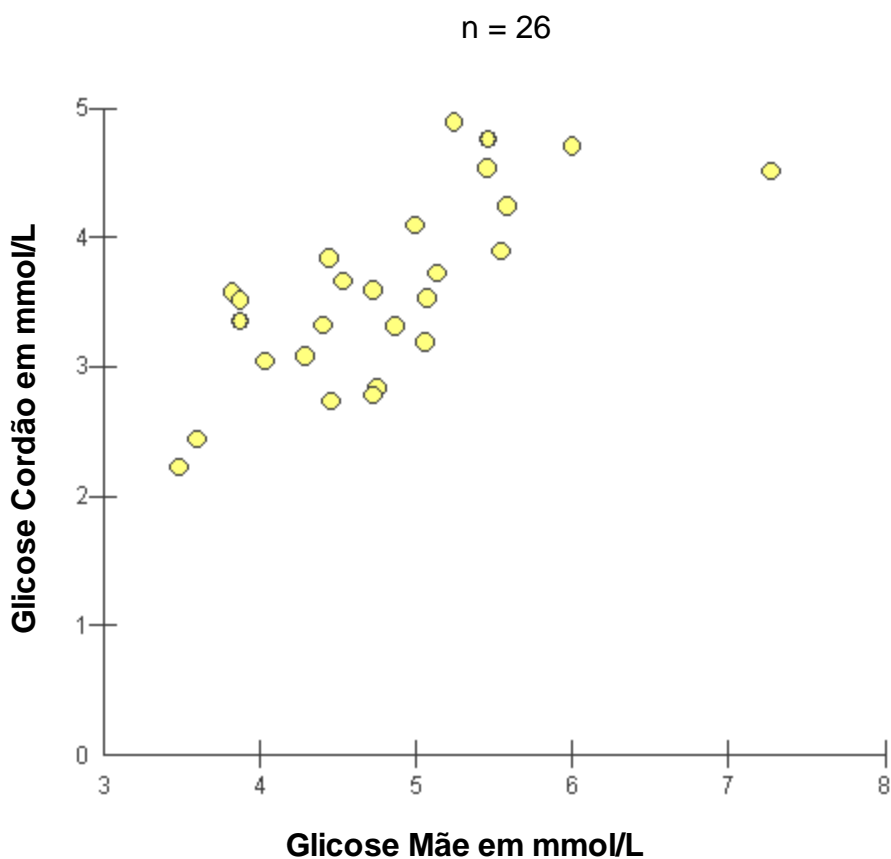


Figura 4 - Correlação entre os níveis sanguíneos de glicose entre mãe no momento do parto e cordão umbilical.

##### 4.3.4.2 Frutose

Não foi observada correlação significativa entre os níveis de frutose das mães, cordões umbilicais e nos recém-nascidos com 48 horas de vidas (Tabela 11).

**Tabela 11** - Correlação entre os níveis de frutose materna no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido de termo com 48 horas de vida.

<b>variável</b>	<b>rs</b>	<b>p</b>
Mãe parto vs cordão umbilical	0,3145	0,1175
Mãe parto vs RN 48h	-0,1710	0,4036
Cordão umbilical vs RN 48h	0,1648	0,4209

n = 26; p < 0,05

#### 4.3.4.3 Sorbitol

Não foram observadas correlações significantes entre os níveis de sorbitol das mães, cordões umbilicais e dos recém-nascidos com 48 horas de vida (Tabela 12).

**Tabela 12** - Correlação entre os níveis sanguíneos de sorbitol de mães no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido com 48 horas.

<b>variável</b>	<b>rs</b>	<b>p</b>
Mãe parto vs cordão umbilical	0,2903	0,1503
Mãe parto vs RN 48h	- 0,1919	0,3477
Cordão umbilical vs RN 48h	-0,0315	0,8787

n = 26; p < 0,05

#### 4.3.5 Leite materno

Nas variáveis bioquímicas do leite materno houve correlação significativa entre os valores de glicose e lactose. Não houve correlação entre os outros valores.

**Tabela 13** - Correlação entre os valores bioquímicos do leite materno

<b>Lactose x Glicose</b>	<b>rs = 0,84</b>	<b>p = 0,002</b>
--------------------------	------------------	------------------

Lactose x Galactose	rs = 0,29	p = 0,41
Lactose x Fucose	rs = -0,28	p = 0,41
Glicose x Galactose	rs = 0,37	p = 0,28
Glicose x Fucose	rs = - 0,51	p = 0,13
Galactose x Fucose	rs = -0,27	p = 0,43

#### 4.4 Resultado das comparações

Na tabela 14 comparamos os níveis sanguíneos de glicose, frutose e sorbitol encontrados no sangue materno no momento do parto, no cordão umbilical e no sangue do recém-nascido a termo com 48 horas de vida em aleitamento materno exclusivo. Os níveis maternos de glicose foram significativamente maiores nas mães em relação aos cordões umbilicais e recém-nascidos com 48 horas de vida e estes apresentaram valores significativamente menores que os observados nos cordões umbilicais.

Na comparação entre os valores de frutose observamos que os níveis de frutose foram significativamente menores nas mães quando comparados com os níveis do cordão e estes menores que os do recém-nascido com 48 horas de vida.

Na comparação entre os valores de sorbitol observamos que os níveis do cordão foram significativamente superiores aos da mãe e do recém-nascido.

**Tabela 14** - Comparação entre os níveis sanguíneos de glicose, frutose e sorbitol em mãe, no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido a termo com 48 horas de vida (média e desvio padrão).

	Glicose (mmol/L)	Frutose (μmol/L)	Sorbitol (μmol/L)
<b>Mãe</b>	4,82 ± 0,81 *†	56,04 ± 21,81	43,19 ± 17,81
<b>Cordão</b>	3,57 ± 0,72‡	77,24 ± 35,33*	71,12 ± 29,66 *
<b>RN 48H</b>	3,04 ± 0,56	105,1 ± 43,8†‡	42,67 ± 22,20

### Glicose

Mãe vs cordão \* p= 0,001

Mãe vs recém-nascido com 48h<sup>†</sup> p=0,0001

Cordão vs recém-nascido com 48h<sup>‡</sup> p=0,0001

### Frutose

Mãe vs cordão \*p = 0,001

Cordão vs recém-nascido com 48h<sup>†</sup> p =0,0004

Recém-nascido com 48h vs mãe \*<sup>‡</sup>p =0,0004

### Sorbitol

Mãe vs cordão \* p=0,001

Cordão vs recém-nascido \* p = 0,01

Mãe vs recém-nascido com 48h p = 0,69

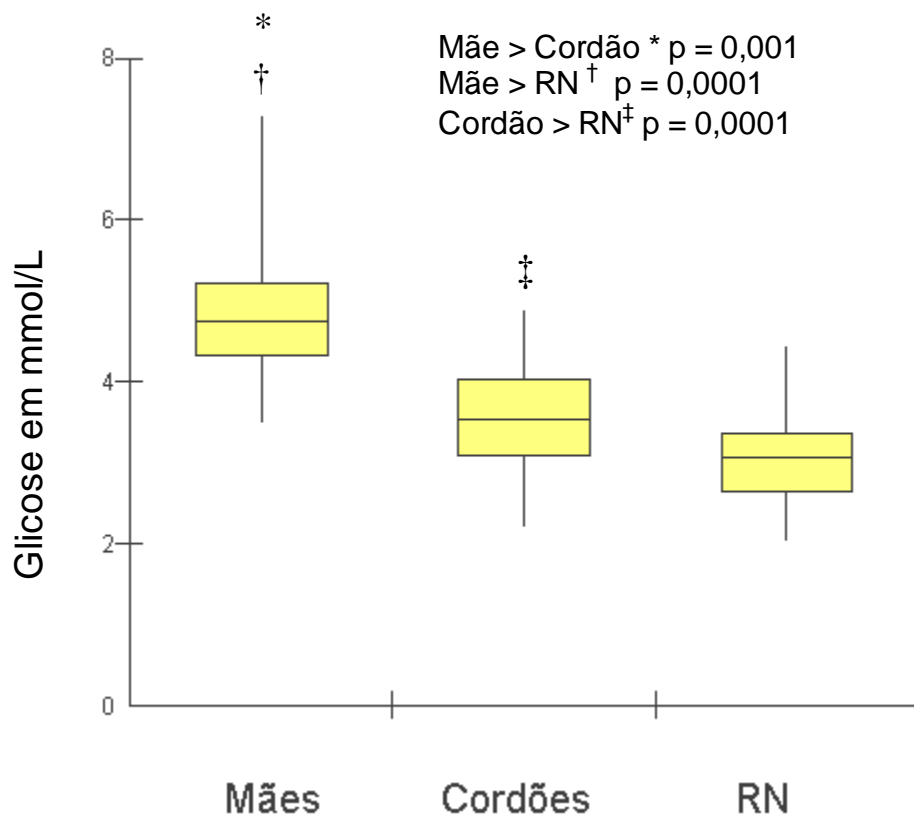


Figura 5 - Comparação entre os níveis sanguíneos de glicose em mães no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido com 48 horas de vida.

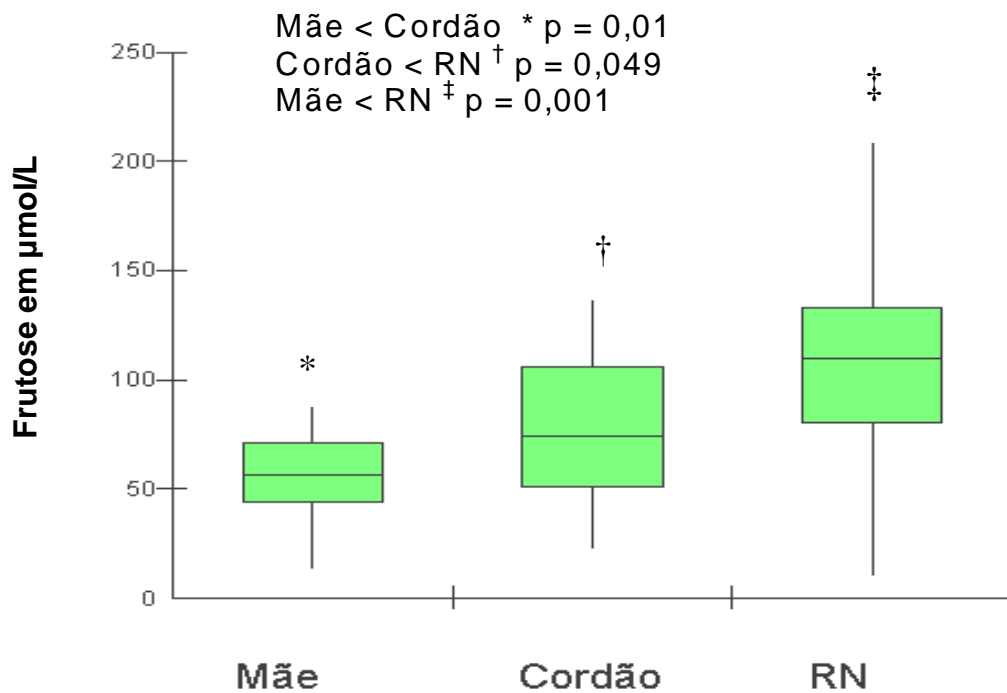


Figura 6 - Comparação entre os níveis sanguíneos de frutose em mãe, cordão umbilical e recém-nascido com 48 horas de vida.

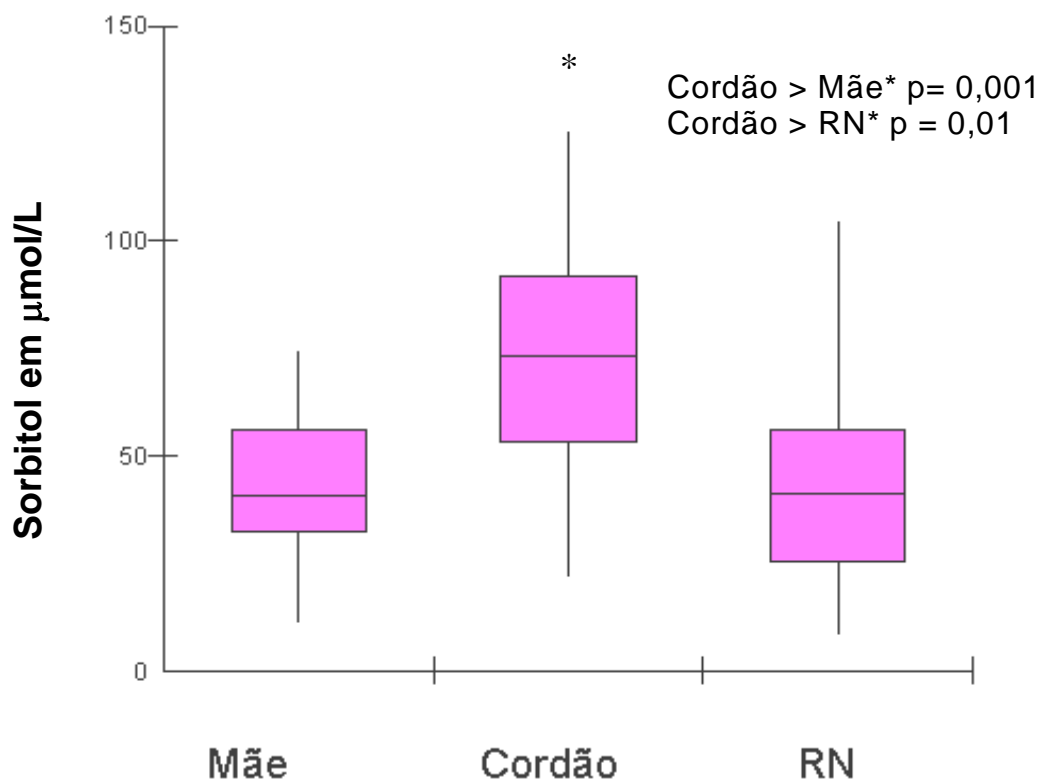


Figura 7 - Comparação entre os níveis sanguíneos de sorbitol em mães no momento do parto, cordão umbilical e recém-nascido com 48 horas de vida.



#### 4.5 Comparação entre o grupo com soro glicosado e o grupo sem soro glicosado durante o trabalho de parto

Na tabela 15 encontram-se os resultados de glicose, frutose e sorbitol referente à comparação entre o grupo de mães que não receberam soro glicosado durante o trabalho de parto (n = 20) e o grupo de mães que receberam soro glicosado (total de glicose em média de 2,7g) durante o trabalho de parto (n = 6). O método utilizado foi o de Mann-Whitney que não mostrou diferenças significantes entre os dois grupos, considerando-se o grupo de 26 mães como homogêneo.

**Tabela 15 -** Comparação entre os valores sanguíneos (média e DP) de glicose, frutose e sorbitol em mães que não receberam soro glicosado (n = 20) e que receberam (n = 6).

Variável	Mãe		Cordão		RN 48HV	
	sem	com	sem	com	sem	com
<b>Glicose (mmol/L)</b>	4,89 ± 0,87	4,58 ± 0,54	3,57 ± 0,75	3,61 ± 0,66	2,93 ± 0,51	3,41 ± 0,60
	p = 0,48		p = 0,95		p = 0,13	
<b>Frutose (µmol/L)</b>	54,5 ± 19,9	61,03 ± 28,7	79,1 ± 35,	61,03 ± 28,7	102,6 ± 44	113,1 ± 46,1
	p = 0,52		p = 0,78		p = 0,60	
<b>Sorbitol (µmol/L)</b>	42,8 ± 18,9	44,2 ± 14,5	69,9 ± 31,3	75,06 ± 25,03	40,11 ± 23,8	51,2 ± 13,6
	p = 0,90		p = 0,80		p = 0,18	

## 5. Discussão

### 5.1 Seleção das mães e dos recém-nascidos

1. As mães selecionadas foram atendidas em duas instituições. Como a Maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP é centro de referência para gestantes de alto risco foi necessário incluir outro serviço. O escolhido foi o Hospital Sorocabanos, que atua em parceria com o serviço de Obstetrícia. Trata-se de hospital para atendimento em nível secundário e, portanto, com maior contingente de gestantes saudáveis e maior ocorrência de parto normal e menor possibilidade de receberem medicações e soluções glicosadas. As mães selecionadas fizeram controle ambulatorial pré-natal adequado e desenvolveram trabalho de parto normal, sem complicações. Os respectivos recém-nascidos foram de termo, com idade gestacional entre 37 e 41 semanas e 6 dias, de acordo com os critérios determinados pela Organização Mundial da Saúde (1961), baseada na informação materna sobre a data da última menstruação (regra de Naegele) (Delascio & Guariento, 1994), com confirmação através do método de Capurro et al. (1978). Os recém-nascidos apresentaram peso adequado para a idade gestacional, de acordo com a curva de crescimento fetal de Alexander et al. (1996). Todos os recém-nascidos foram alimentados exclusivamente por meio do aleitamento materno.

O ganho de peso materno, durante a gestação, foi de  $12,9 \pm 5,57$  Kg, o que se encontra dentro dos padrões de normalidade de acordo com Ehrenberg et al. (2003).

2. Como critério de exclusão as mães não deveriam receber medicamentos que pudessem interferir nos níveis sanguíneos de carboidratos.

Entretanto no Hospital das Clínicas de Botucatu quase todas as mães recebem ocitocina em soro glicosado, o que dificultou em muito a seleção da casuística.

No hospital Sorocabanos a conduta não é tão uniforme, mas parte das mães também recebem soro glicosado.

Após selecionarmos 30 parturientes, em 9 houve infusão de glicose no período final do trabalho de parto. Para que a casuística não se reduzisse a 20 recém-nascidos avaliamos em todos os casos o total de glicose ministrada excluindo somente três casos nos quais as mães receberam quantidades de glicose superior a 5,5 g. Nesses casos a glicose infundida correspondeu a 8,3g, 29 g e 6 g.

Restaram seis casos, nos quais a quantidade de glicose foi pequena, no total, em média 2,7 g, com os limites de 0,6 a 5,4 g, recebidos de 1 a 3 horas antes do parto, valores que segundo a literatura (Lawrence et al., 1982; Mendiola et al., 1982; Loong et al., 1987; Piquard et al., 1989; Nordström et al., 1995) encontram-se muito abaixo dos níveis que podem interferir nos níveis de glicose fetal. Nördstrom et al. (1995) consideraram que os níveis inferiores a 9 g de glicose por hora não interferem nos níveis de glicose materna e fetal.

Os seis casos foram analisados à parte e incluídos no estudo final, pois não se encontrou interferência nos níveis de glicose, frutose ou sorbitol nas mães, nos cordões umbilicais ou nos recém-nascidos com 48 horas de vida.

## **5.2.Método de determinação dos carboidratos**

O método escolhido para a determinação dos carboidratos foi a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Trata-se de um método sensível e preciso, que necessita de pequena quantidade de amostra. O método utilizado foi o descrito por Hu et al. (1995), modificado. A modificação consistiu na utilização de apenas um tubo preparado previamente, evitando-se com isso perda de material. O manitol foi escolhido como padrão interno, com 87% de recuperação.

Na análise das amostras de leite também foi utilizada a metodologia da cromatografia líquida de alta resolução. Para comprovar a existência da fucose excluir a presença da frutose, já que ambas apresentam, tempos de retenção bastante próximos, empregamos, em três amostras, colunas para a determinação de carboidratos, com chumbo, que diferentemente da coluna catiônica com cálcio, permite fazer a distinção entre os dois carboidratos por apresentar tempo de retenção bastante diferentes entre ambos. Desta forma foi possível comprovar a existência, nas dez amostras, apenas de fucose e a inexistência de frutose. Esses achados são confirmados pela literatura, na qual é relatada a inexistência de frutose no leite materno e referida apenas a presença de fucose e outros carboidratos (Jenness, 1979; Coppa et al., 1993; Kien, 1996)

### **5.3 Resultados das investigações laboratoriais**

#### **5.3.1 Níveis de glicose na mãe, no cordão umbilical e no recém-nascido com 48 horas de vida**

A glicose é um dos principais substratos energéticos do metabolismo, especialmente para o metabolismo cerebral. A glicose atravessa a barreira placentária por meio de difusão facilitada com um gradiente de concentração entre o plasma materno e o fetal. O transporte de glicose é muito complexo e mediado pelas proteínas transportadoras da família GLUT. O GLUT 1 e o GLUT3 estão associados com o transporte de glicose placentário (Das et al., 1994, Ericsson et al., 2004). As concentrações normais de glicose no sangue apresentam pequena variação, com valores muito próximos quando comparadas com outros combustíveis metabólicos, variando apenas duas a três vezes os valores normais (Williams et al., 1997)

A média dos níveis sanguíneos maternos de glicose foi de  $4,80 \pm 0,81$  mmol/L, com limites extremos de 3,49 mmol/L e 7,28 mmol/L. A mediana foi de 4,74 mmol/L. Observa-se que os valores encontram-se próximos aos níveis encontrados na literatura (Hawdon et al., 1992). Alguns valores baixos, como 3,49 mmol/L, podem ser atribuídos ao fato de que essas mães não receberam glicose durante o trabalho de parto ou se receberam foram em quantidade insignificante.

A média dos níveis de sanguíneos de glicose no cordão foi de  $3,57 \pm 0,72$  mmol/L, com limites extremos de 2,21 mmol/L e 4,88 mmol/L. A mediana foi de 3,54 mmol/L. Estudos mostram que a concentração plasmática de glicose corresponde à cerca de 70 a 80% da concentração plasmática materna de glicose (Kalhan & Parimi, 2002). Em estudo feito por Hoseth e colaboradores, tendo como amostras sangue do cordão umbilical de recém-nascidos a termo, adequados para a idade gestacional, o valor médio de glicose foi de 4,9 mmol/L, com limites extremos 1,9 mmol/L e 7,4 mmol/L (Hoseth et al., 2000). Na comparação entre os valores de glicose materna e do cordão umbilical, encontramos valores nas unidades feto-placentárias cerca de 74%, em média, dos valores maternos e, portanto, concordantes com a literatura.

Nos recém-nascidos com 48 horas de vida sob aleitamento materno exclusivo, os níveis de glicose foram, em média, de 3,04 mmol/L, com valores extremos de 2,04 mmol/L e 4,44 mmol/L. Após o nascimento, o recém-nascido deve mudar abruptamente de um estado de captação franca de glicose e síntese de glicogênio, para outro, de produção independente de glicose. A manutenção da normoglicemia depende das reservas de glicogênio, da maturidade das vias glicogenólicas e gliconeogênicas e de resposta endócrina adequada. Os eventos endócrinos que estão envolvidos com a liberação da glicose e a mobilização da gordura das reservas periféricas são o aumento da secreção da adrenalina e a queda rápida dos níveis de insulina (Ktorza et al., 1985). Os recém-nascidos alimentados com leite materno apresentam níveis mais baixos de glicemia e níveis mais elevados de corpos cetônicos, quando comparados com recém-nascidos alimentados com fórmulas lácteas (Williams et al., 1997).

Os valores de glicose em recém-nascidos com 48 horas de vida, sob aleitamento materno exclusivo, estão de acordo com os valores de glicemia considerados normais pela literatura e que correspondem a valores superiores a 2,49 mmol/L, a partir de 24 horas de vida (Cornblath et al.2000, Williams et al., 2000). No estudo realizado por Hoseth e colaboradores, o valor médio de glicose para recém-nascidos a termo, com peso adequado para a idade gestacional após 24 horas de vida e sob aleitamento materno exclusivo, foi de 3,4 mmol/L, com valores extremos de 2,1 mmol/L e 5,3 mmol/L (Hoseth et al., 2000).

Os valores de glicose definidos como normais em recém-nascidos ainda são controversos. Os autores definem níveis a partir dos quais o recém-nascido é considerado em hipoglicemia. Para Srinivasan e colaboradores, o recém-nascido a termo em aleitamento materno ou fórmula deve apresentar níveis plasmáticos de glicose a partir de 24 horas de vida superiores a 2,49 mmol/L (Srinivasan, 1986).

Estudo feito por Diwakar e Sasidhar (2002), dosando a glicose plasmática em 200 recém-nascidos a termo, com pesos adequados para a idade gestacional e sob aleitamento materno exclusivo, mostraram valores de  $2,89 \pm 0,79$  mmol/L, com mediana de 2,9 mmol/L e valores mínimos de 1,3 mmol/L e máximo de 7,6 mmol/L com 24 horas de vida. O mesmo estudo, dosando a glicose plasmática em recém-nascidos com 72 horas de vida mostrou a média de 3 mmol/L, com mediana de 2,8

mmol/L e valor mínimo de 1,4 mmol/L e máximo de 7,1 mmol/L (Diwakar, Sasidhar, 2002).

Os valores encontrados nesta pesquisa, com média de  $3,04 \pm 0,56$  mmol/L e mediana de 3,04 mmol/L e valor mínimo de 2,04 mmol/L e máximo de 4,44 mmol/L são compatíveis com o estudo feito pelos autores acima citados.

### **5.3.2. Níveis de frutose nas amostras das mães, cordões umbilicais e recém-nascidos com 48 horas de vida.**

A média dos níveis sanguíneos de frutose nas mães, no momento do parto, foi de  $56,04 \pm 21,81$   $\mu\text{mol/L}$ , com limites extremos de 13,3  $\mu\text{mol/L}$  e 95,46  $\mu\text{mol/L}$ . Não existe consenso em relação aos valores considerados normais de frutose em seres humanos adultos. Os valores encontrados nas amostras das mães estão próximos aos descritos por Q-liu e colaboradores, que foi de  $86 \pm 44$   $\mu\text{mol/L}$ , em estudo envolvendo 15 adultos saudáveis, utilizando-se do método enzimático (Q-liu et al., 1989). Em estudo com 23 adultos saudáveis, realizado por Kawazaki e colaboradores (2002), mostraram valores, em média de  $8,1 \pm 1,0$   $\mu\text{mol/L}$ . A metodologia utilizada foi a cromatografia líquida, porém o método de coleta e conservação foi diferente do utilizado na presente pesquisa (Kawazaki et al., 2002).

Os valores de frutose encontrados no cordão umbilical foram, em média, de  $77,24 \pm 35,3$   $\mu\text{mol/L}$ , com valores extremos de 22,75  $\mu\text{mol/L}$  e 136,5  $\mu\text{mol/L}$ . A mediana foi de 74,64  $\mu\text{mol/L}$ . Não existem valores de referência para os níveis de frutose no sangue de cordão umbilical.

Em relação aos valores de frutose encontrados nas amostras de sangue dos recém-nascidos com 48 horas de vida, sob aleitamento materno exclusivo, a média foi  $105,1 \pm 43,8$   $\mu\text{mol/L}$ , com extremos de 10,5  $\mu\text{mol/L}$  e 208,6  $\mu\text{mol/L}$ . A mediana foi 109,5  $\mu\text{mol/L}$ . Na literatura os valores de normalidade de frutose para recém-nascidos normais ainda não foram estabelecidos. Estima-se que sejam por volta de 166,5  $\mu\text{mol/L}$  (Sparks, 1982).

### **5.3.3 Níveis de sorbitol nas amostras das mães, cordão umbilical e recém-nascidos com 48 horas de vida**

A média dos níveis de sorbitol nas amostras de sangue materno foi de  $43,19 \pm 17,81 \mu\text{mol/L}$  com valores extremos de  $11,09 \mu\text{mol/L}$  e  $74,22 \mu\text{mol/L}$  e com mediana de  $41,01 \mu\text{mol/L}$ . Nas amostras do sangue de cordão umbilical a média foi de  $71,1 \pm 29,6 \mu\text{mol/L}$  e os valores extremos foram de  $21,92 \mu\text{mol/L}$  e  $125 \mu\text{mol/L}$  e mediana de  $73,16 \mu\text{mol/L}$ . Nas amostras de sangue dos recém-nascidos com 48 horas, a média dos valores de sorbitol foi de  $42,67 \pm 22,2 \mu\text{mol/L}$ , com valores extremos de  $8,37 \mu\text{mol/L}$  e  $104,3 \mu\text{mol/L}$  e mediana de  $41,49 \mu\text{mol/L}$ .

Estudo recente, realizado por Brusati e colaboradores (2005), mostrou valores de sorbitol de  $2,9 \pm 0,53 \mu\text{mol/L}$  nas amostras de sangue materno e de  $12,23 \pm 0,86 \mu\text{mol/L}$  as amostras de sangue da veia umbilical. Foram coletadas 50 amostras de sangue materno na hora do parto e de cordão umbilical nesse estudo e a metodologia empregada foi a HPLC. Os valores apresentados por esse estudo estão bem abaixo dos encontrados nesta pesquisa, porém a relação entre os valores maternos e os do cordão são semelhantes (Brusati et al., 2005).

### **5.3.4 Considerações sobre os níveis de frutose e sorbitol encontrados na literatura**

Os valores de frutose e sorbitol encontrados na literatura apresentam grande variação. Essa variação acontece em grande parte pela técnica da determinação. Como são substâncias que se apresentam em pequena quantidade na maior parte das vezes, a técnica de determinação deve ser muito sensível. Outro fator importante é a interferência que a glicose, que é encontrada em quantidade muito maior, pode fazer na determinação bioquímica. A glicose apresenta uma composição química muito semelhante a da frutose e do sorbitol.

Em decorrência dessas dificuldades existem poucos trabalhos a respeito da determinação de valores “normais” de frutose e sorbitol em humanos. Após uma ampla revisão na literatura, pode-se observar que a maioria dos trabalhos científicos sobre o assunto foi realizada com amostragem pequena e as técnicas diferiram



muito entre os diversos trabalhos, além de que muitos desses trabalhos científicos envolviam pacientes com algum tipo de alteração metabólica e/ou doença.

No quadro 2 pode-se observar os valores encontrados em vários trabalhos envolvendo a determinação de frutose e sorbitol

Método	Frutose ( $\mu\text{mol/L}$ )	Sorbitol( $\mu\text{mol/L}$ )	Amostragem	Referência
Cromatografia	48,28 $\pm$ 15,5	13,39 $\pm$ 0,55	8 homens saudáveis	Jolley et al., 1970
Cromatografia líquida/gasosa	31,08 $\pm$ 0,55		32 adultos saudáveis	Aloia, 1973
Cromatografia gasosa/líquida		12 $\pm$ 7	112 amostras de plasma de pacientes com diversas patologias	Servo et al., 1977.
Enzimático	33,3		9 adultos saudáveis	Macdonald et al., 1978
Enzimático		4,1 $\pm$ 0,4	9 adultos saudáveis	Malaisse et al., 1981.
Cromatografia gasosa/espectrometria de massa		0,9 $\pm$ 0,6	33 amostras de indivíduos normais	Roboz et al., 1984
Cromatografia gasosa	26,1 $\pm$ 10,5		11 adultos saudáveis	Yoshioka et al., 1984
Cromatografia gasosa	101,1 $\pm$ 92,1		10 homens e 4 mulheres saudáveis	Kusmierz et al., 1989
Enzimático (fluorimétrico)	86 $\pm$ 44		15 indivíduos normais	Liu et al., 1989
Cromatografia líquida		8,9 $\pm$ 2,3	6 adultos normais	Niwa et al., 1993
Cromatografia gasosa/espectrometria de massa	18,3 $\pm$ 7,6		6 mulheres normais	PitKänen e Kanninen, 1994
HPLC	8,1 $\pm$ 1,0		23 adultos normais	Kawasaki et al., 2002
HPLC		2,9 $\pm$ 0,53	50 mulheres	Brusati et al., 2005

Quadro 2 - relação de trabalhos científicos envolvendo a dosagem de frutose e sorbitol

### 5.3.5 Níveis de carboidratos nas amostras de leite materno coletadas após 48 horas do parto

A média dos níveis de lactose no leite materno foi de 120,27 mmol/L, com valores mínimos de 92,8 mmol/L e máximos de 146,63 mmol/L. Os níveis encontrados de glicose no leite materno foram em média de 0,18 mmol/L para n=5, sendo que a glicose não foi encontrada em 5 amostras das 10 amostras de leite materno. O valor máximo foi de 0,61 mmol/L. Em relação à galactose, a média foi de 0,20  $\pm$  0,33 mmol/L (n=3), não tendo sido encontrada em 7 das 10 amostras. O valor máximo de galactose encontrado foi de 0,76 mmol/L. A média de fucose encontrada nas amostras de leite foi de 3,53  $\pm$  1,28 mmol/L, com valores mínimos de 1,41 mmol/L e máximos de 5,50 mmol/L.

O pequeno número de amostras contendo glicose e/ou galactose devem ocorrer por hidrólise espontânea do leite, uma vez que ambos são componentes da lactose. O interesse, na presente pesquisa, foi determinar a presença ou não de frutose, a fim de excluir a interferência de eventual ingestão de frutose nos níveis sanguíneos de frutose nos recém-nascidos com 48 horas de vida, sob aleitamento materno exclusivo.

Os valores de carboidratos nas amostras do colostro das mães correspondem aos valores encontrados na literatura (Coppa et al., 1993; Cavalli et al. 2006). Chama a atenção o contraste entre as quantidades de lactose e os demais componentes do leite humano, representado por trinta ou mais oligossacarídeos, que podem corresponder a 10 g/L no leite maduro e 25g/L no colostro. Alguns desses oligossacarídeos podem atuar no controle da flora bacteriana por sua capacidade em promover o crescimento de certas cepas de "lactobacilli" (Jeness, 1979).

### **5.3.6 Relações entre glicose, frutose e sorbitol**

#### **5.3.6.1 Resultado das comparações**

Quando comparados os níveis médios dos carboidratos nas mães, cordões umbilicais e recém-nascidos, observa-se queda nos valores de glicose do recém-nascido em relação ao cordão umbilical e deste em relação aos níveis maternos. A glicose atravessa a placenta através de difusão facilitada, via GLUT, a favor do gradiente de concentração. As concentrações plasmáticas de glicose no feto correspondem a 70-80% das concentrações maternas. O consumo de glicose fetal está na dependência do fornecimento, sendo em média de 5mg/kg/min (Williams, 1997). A análise dos valores médios de glicose do cordão umbilical, quando comparados com os valores maternos, mostra que estes corresponderam à cerca de 74% dos valores maternos.

A comparação dos valores de glicose no recém-nascido com 48 horas de vida sob aleitamento materno exclusivo com os valores do cordão umbilical mostraram também queda de cerca de 15%.

O organismo do recém-nascido, após o nascimento, deve ter a habilidade para manter os níveis glicêmicos dentro dos valores de normalidade. A manutenção desses níveis de glicemia é atingida por meio do balanço entre a utilização de glicose e a produção endógena de glicose. O fígado é o principal local de produção endógena de glicose e a glicose é produzida a partir da quebra do glicogênio ou sintetizada a partir do glicerol, lactato, piruvato e de aminoácidos precursores de glicose, sendo a alanina o mais importante, quantitativamente.

Ao nascimento, o recém-nascido deve mudar abruptamente de um estado de absorvedor de glicose e sintetizador de glicogênio para outro, de produtor independente de glicose.

Essa mudança do metabolismo, aliada à menor oferta de carboidratos que acontece no período pós-natal imediato, faz com que os níveis médios de glicose sejam mais baixos comparativamente com os valores maternos e com os do cordão umbilical.

Quanto à frutose, quando se compara o valor médio de frutose nas mães, nos cordões umbilicais e nos recém-nascidos com 48 horas de vida sob aleitamento materno exclusivo, observa-se que as concentrações de frutose na mãe são significativamente menores que no cordão e no recém-nascido.

A frutose encontrada no cordão umbilical provavelmente é o resultado da transferência materna e também resultado de produção placentária. Estudos mostram a existência das proteínas GLUT5 na placenta (Shah et al., 1999), responsáveis pelo transporte de frutose da mãe para o recém-nascido. No cordão umbilical também foi comprovada a existência da via do sorbitol, responsável pela transformação da glicose em frutose, tendo o sorbitol como intermediário (Brachet, 1973). A produção de frutose pela placenta está bem evidenciada em pesquisas tendo animais ungulados como modelo (Silver, 1984; Mezharich et al., 1987; McGowan et al., 1995). A produção de frutose talvez esteja relacionada à função de desidrogenase, desempenhando papel na regulação óxido-redutora, que seria

importante sob condições de baixa oxigenação (Jauniaux et al., 2005), como ocorre na fase fetal.

Em ungulados, a frutose é encontrada em altas concentrações no plasma fetal chegando a duzentos e noventa vezes ao valor observado no plasma materno. Também é encontrada em concentrações cinco vezes mais elevadas em relação às concentrações de glicose. Muitos polióis, principalmente o sorbitol, apresentam concentrações maiores no tecido placentário que no plasma fetal (Teng et al., 2002; Brusati et al., 2005).

A frutose encontrada no recém-nascido com 48 horas de vida e sob aleitamento materno exclusivo certamente reflete produção endógena, pois o leite materno não contém frutose (Jenness, 1979; Wang & van Eys., 1981; Coppa et al., 1993), como demonstrado nesta pesquisa.

A questão que surge é o porquê da sua produção. A frutose é uma hexose, muito semelhante à glicose. O que as diferencia é a posição do grupamento carbonila. Isso implicará que a frutose, quando hidrolisada, forneça cetona, sendo importante precursora do metabolismo lipídico. Além disso, na sua produção, que envolve a redução da glicose e posterior oxidação do sorbitol, ocorre a produção de importantes nucleotídeos de piridina (Wang & van Eys, 1981), produzindo  $\text{NADP}^+$  e  $\text{NADH}$ . Esses co-fatores ou co-enzimas atuam como aceptores de hidrogênio, sendo importantes em várias reações no citosol (Ganong, 1997). Também o catabolismo da glicose se relaciona com o metabolismo dos nucleotídeos de piridina.

Na comparação dos valores de sorbitol observamos que os valores do cordão foram superiores aos da mãe e do recém-nascido, sendo que, em média, a quantidade de sorbitol na mãe foi de  $43,19 \pm 17,8 \mu\text{mol/L}$ , no cordão foi de  $71,1 \pm 29,6 \mu\text{mol/L}$  e no recém-nascido com 48 horas de vida foi de  $42,67 \pm 22,2 \mu\text{mol/L}$ . O sorbitol é um polioliol, isto é, álcool proveniente de açúcar que é formado pela redução da glicose. A sua produção é estimulada por condições de baixa concentração do oxigênio, pois a reação de redução pode ser uma alternativa para produção de lactato e ajudar na regulação do balanço óxido-redutor dos nucleotídeos de piridina (Jauniaux et al., 2005).

A via do sorbitol está em alta atividade na unidade feto-placentária. Em ungulados há liberação de sorbitol da placenta tanto para a circulação fetal quanto para materna (Teng et al., 2002). Brusati e colaboradores, comparando os níveis de sorbitol em sangue de artéria e veia umbilical de recém-nascidos de termo concluem, por meio da diferença artério-venosa de sorbitol no cordão umbilical, que a placenta produz sorbitol. Isto já foi sugerido por trabalho preliminar (Bossolan et al., 2000).

A re-oxidação dos nucleotídeos de piridina sob baixas concentrações de oxigênio é provavelmente uma das principais funções associadas à via do sorbitol intra-útero. Para que a glicólise continue e forneça o ATP é necessária a regeneração constante de  $\text{NAD}^+$  a partir do NADH. Sob condições aeróbicas isso acontece através do transporte de elétrons por meio das enzimas da cadeia mitocondrial, porém, na ausência do oxigênio, essa via está bloqueada. A curto prazo é possível fermentar o piruvato até lactato, porém, por períodos mais prolongados isso pode levar a níveis inaceitáveis de acidose. A concentração de lactato vai aumentando durante as primeiras semanas de gestação, porém, a partir da maior atividade da via do sorbitol inicia-se a maior regeneração do  $\text{NAD}^+$  e o aumento da acidose é interrompido (Jauniaux et al., 2005).

Provavelmente, no final da gestação e durante a adaptação pós-natal, a via do sorbitol ainda se encontra em atividade o que pode ser observado pelos níveis mais elevados de sorbitol nas amostras de sangue do cordão e também pelos níveis mais elevados de frutose que são observados nas amostras de sangue do cordão e dos recém-nascidos com 48 horas sob aleitamento materno exclusivo.

Jauniaux e colaboradores (Jauniaux et al., 2005) efetuaram interessante pesquisa na qual avaliam em embriões humanos de 5 a 12 semanas de gestação, açúcares e polióis de líquidos obtidos da cavidade celômica (entre o embrião e a cavidade uterina), cavidade amniótica, espaço intervilo da placenta e soro materno. Os autores observaram que nessa fase embrionária as concentrações de frutose, sorbitol e outros polióis eram significativamente mais elevadas nos líquidos celômicos e amniótico do que no soro materno, ao contrário do que foi observado com a glicose e o glicerol. Também, no espaço intervilo a concentração de sorbitol era mais elevada do que a materna.

Os autores concluíram que a via dos polióis é extremamente importante em etapas precoces da gestação, quando o embrião não dispõe de oxigenação eficiente por meio da circulação. Essas vias seriam importantes para a produção de ATP e manutenção do potencial de óxido-redução enquanto o embrião se desenvolve em ambiente com baixa saturação de oxigênio.

Finalmente, Jauniaux e colaboradores concluíram que a via reflete uma relação com vias metabólicas filogeneticamente mais antigas; que essas vias são importantes para a reoxidação de nucleotídeos de piridina sob condições de baixa oxigenação; os polióis teriam importância na homeostase do conceito em etapas precoces, regulando o equilíbrio de líquidos, drenando água e nutrientes através da placenta, antes que se estabeleça uma adequada circulação fetal.

A pesquisa ora apresentada, de certa forma, acompanha os resultados descritos por Jauniaux e colaboradores (2005), mostrando que essas vias são observadas no feto e no recém-nascido com 48 horas de vida, pois o sangue do cordão e do recém-nascido com 48 horas de vida sob aleitamento materno exclusivo apresentam níveis mais elevados de frutose e sorbitol em relação ao sangue materno.

Também, Brusati et al. (2005) concluem que as concentrações de polióis estão significativamente mais elevadas em sangue fetal, estabelecendo amplo gradiente de concentração fetal-materno para polióis como inositol, sorbitol e eritritol sugerindo que o trofoblasto placentário seria impermeável a esses compostos. Os autores concluíram que o papel dos polióis, em seres em desenvolvimento, é ainda pouco estudado.

#### **5.4 Considerações finais**

As pesquisas sobre açúcares diferentes da glicose bem como sobre os polióis vêm crescendo recentemente, mostrando a sua importância no metabolismo placentário e fetal. Esta pesquisa mostrou a presença de frutose e de sorbitol na unidade feto placentária e no recém-nascido, sugerindo a importância desses carboidratos em etapas precoces da vida intrauterina quando o embrião e o feto

encontram-se em ambiente com baixa concentração de oxigênio, tornando-se importante via alternativa para o metabolismo oxidativo da glicose. Portanto vias alternativas no metabolismo de carboidratos como a via do sorbitol, que não é dependente de oxigênio para a sua consecução e da qual resultam nucleotídeos de pirimidina regenerados, importantes para o equilíbrio óxido-redutivo fetal assume importância no período de transição para a vida pós-natal.

## 6. CONCLUSÕES

1. O comportamento da glicose foi o esperado com concentrações mais elevadas em mães ( $4,82 \pm 0,81$  mmol/L) em relação ao cordão ( $3,57 \pm 0,72$  mmol/L) e no recém-nascido com 48 horas de vida ( $3,04 \pm 0,56$  mmol/L) em aleitamento materno exclusivo.
2. As concentrações de frutose no sangue de cordão (veia umbilical) ( $77,24 \pm 35,3$   $\mu$ mol/L) e do recém-nascido ( $105,1 \pm 43,8$   $\mu$ mol/L) com 48 horas de vida são mais elevadas do que as concentrações maternas ( $56,04 \pm 21,8$   $\mu$ mol/L), sugerindo que a produção de frutose a partir da glicose é importante mecanismo na fase fetal-placentária e neonatal precoce.
3. As concentrações de sorbitol no cordão umbilical ( $71,1 \pm 29,6$   $\mu$ mol/L) são mais elevadas do que na mãe ( $43,19 \pm 17,8$   $\mu$ mol/L) e no recém-nascido com 48 horas de vida ( $42,67 \pm 22,2$   $\mu$ mol/L), sugerindo que as vias de produção do sorbitol estejam ativas na unidade feto-placentária.
4. As concentrações mais elevadas de frutose e sorbitol em sangue do cordão (veia umbilical) podem ser resultantes do elevado metabolismo dos polióis, na gestação, importantes na re-oxidação dos nucleotídeos de pirimidina, em condições de baixa oxigenação.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adolph M, Eckart A, Eckart J. Fruktose vs. glucose in der total parenteralen ernährung kritisch kranker patienten. *Anaesthesist*. 1995;44(11):770-81.

American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: the American Association of Clinical Endocrinologists system of intensive diabetes self-management – 2000 update. *Endocr Pract*. 2000;6(1):43-84.

Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87:163-8.

Aloia JF. Monossacharides and polyols in diabetes mellitus and uremia. *J Lab Clin Med*. 1973;82(5):809-17.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32:260-7.

Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjets. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1128-34.

Barreiros RC. Determinação dos níveis sangüíneos de frutose em recém-nascidos de termo com pesos adequados para a idade gestacional com 48 horas de vida [dissertação]. Botucatu (SP): Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2001.

Barreiros RC, Bossolan G, Trindade CEP. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. *Rev Nutr*. 2005;18(3):377-89.

Bossolan G. Determinação dos níveis sangüíneos de galactose em recém-nascidos de termo com pesos adequados para a idade gestacional com 48 horas de vida pelo método de cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) [dissertação]. Botucatu (SP): Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2000.

Bossolan G. Galactose, glicose, lactato e piruvato em sangue de mãe, cordão umbilical e recém-nascido de termo com 48 horas de vida. [tese]. Botucatu (SP): Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2004.

Bossolan G, Barreiros RC, Ferreira NM, Miranda AFM, Trindade CEP. Galactose and fructose levels in mothers and full-term newborn infants. Poster presentation - Pediatric Academic Societies and the American Academy of Pediatrics joint meeting - Boston. *Pediatr Res.* 2000;47:283A.

Brachet EA. Presence of the complete sorbitol pathway in the human normal umbilical cord tissue. *Biol Neonate.* 1973;23(3):314-23.

Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:537-43.

Brusati V, Jozwik M, Teng C, Paolini C, Marconi AM, Battaglia FC. Fetal and maternal non-glucose carbohydrates and polyols concentrations in normal human pregnancies at term. *Pediatr Res.* 2005;58(4):700-4.

Buchs AE, Sasson S, Joost HG, Cerasi E. Characterization of GLUT5 domains responsible for fructose transport. *Endocrinology.* 1998;139:827-31.

Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestacional age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1978;93:120-2.

Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of obesity gene. *Diabetes.* 1996;45:1455-62.

Cavalli C, Teng GC, Battaglia FC, Bevilacqua G. Free sugar and sugar alcohol concentrations in human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:215-21.

Clark JH, Bullock L, Fitzgerald JF. Dietary fructose in the management of intractable diarrhea of infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5(1):81-6.

Coarse JF, Cardoni AA. Use of fructose in the treatment of acute alcoholic intoxication. *Am J Health Syst Pharm.* 1975;32:518-9.

Coppa GV, Gabrielli O, Pierani P, Catassi C, Carlucci A, Giorgi PL. Changes in carbohydrate composition in human milk over 4 months of lactation. *Pediatrics*. 1993;91:637-41.

Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsey-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105:1141-5.

Curry DL. Effects of mannose and fructose on the synthesis and secretion of insulin. *Pancreas*. 1989;4(1):2-9.

Davies PM, Simmonds HA, Singer B, Mant TG, Allen EM, Vassos AB, et al. Plasma uridine as well as uric acid is elevated following fructose loading. *Adv Exp Med Biol*. 1998;431:31-5.

Das UG, Schroeder RE, Hay WW Jr, Devastar SU. Time-dependent and tissue-specific effects of circulating glucose on fetal ovine glucose transporters. *Am J Physiol*. 1999;276:R809-17.

Delascio J, Guariento A. Diagnóstico em obstetrícia. In: Delascio D, Guariento A, editors. *Obstetrícia normal Briquet*. São Paulo: Sarvier; 1994. p.271-81.

Dirlewanger M, Schneiter P, Jéquier E, Tappy L. Effects of fructose on hepatic glucose metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279:907-11.

Donmoyer CM, Lacy DB, Zhang Y, Chen SS, McGuinness OP. Impact of chronic fructose infusion on the hepatic metabolism during TPN administration. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(6):E1151-8.

Ehrenberg HM, Dieker L, Milluzzi C, Mercer BM. Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1726-30.

Elliot DL, Keim NL; Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:911-22.

Ericsson A, Hamark B, Jansson N, Johansson BR, Powell TL, Jansson T. Hormonal regulation of glucose and system A amino acid transport in first trimester placental villous fragments. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:656-62.

Foda MI, Kawashima T, Nakamura S, Kobayashi M, Oku T. Composition of milk obtained from unmassaged versus massaged breasts of lactating mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:484-7.

Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002;25:148-98.

Ganong WF. Energy balance, metabolism & nutrition. *Review of medical physiology*. 19th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1999. p.267-302.

Gonzalez RG, Barnett P, Aguayo J, Cheng HM, Chylack LT. Direct measurement of polyol pathway activity in the ocular lens. *Diabetes*. 1984;33:196-9.

Grant AM, Christie MR, Ashcroft SJ. Insulin release from human pancreatic islets in vitro. *Diabetologia*. 1980;19(2):114-7.

Gudiel-Urbano M, Goñi I. Human milk oligosaccharides. The role in breast-fed infants health and development. *Arch Latinoam Nutr*. 2001;51(4):332-9.

Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J*. 1990;4:2652-60.

Hahn T, Barth S, Weiss U, Mosgoeller W, Desoye G. Sustained hyperglycemia in vitro down-regulates the GLUT1 glucose transport system of cultured human term placental trophoblast: a mechanism to protect fetal development. *FASEB J*. 1998;12: 1221-31.

Harding JE, Honston BM. Nutrition and fetal growth. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(3): 539-47.

Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev*. 2005;63(5):133-57.

Hay WW Jr. Placental supply of energy and protein substrates to the fetus. *Acta Paediatr Suppl*. 1994;405:13-9.

Hay WW Jr. Regulations of placental metabolism by glucose supply. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7:365-75.

Heine W. [Carbohydrates in parenteral nutrition solutions in pediatrics - a critical evaluation]. *Infusionstherapie.* 1991;18(4):160-4.

Hoekstra EJ, Van den Aker JH. Facilitating effect of amino acids on fructose and sorbitol absorption in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23(2):118-24.

Hollenbeck CB. Dietary fructose effects on lipoprotein metabolism and risk for coronary artery disease. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:800-9.

Hoseth E, Joergensen A, Ebbesem F, Moeller M. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83:117-9.

Hu OY, Hu TM, Tang HS. Determination of galactose in human blood by high-performance liquid chromatography: comparison with an enzymatic method and application to the pharmacokinetic study of galactose in patients with liver dysfunction. *J Pharm Sci.* 1995;84(2):231-5.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares-POF 1995-1996 [Internet] 1996. [acesso em 2002 ago 16]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/>.

James PT, Rigby N, Leach R and International Obesity Task Force. The Obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(1):3-8.

Jauniaux E, Hempstock J, Teng C, Battaglia FC, Burton GJ. Polyol concentrations in the fluid compartments of the human conceptus during the first trimester of pregnancy: maintenance of redox potential in a low oxygen environment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1171-5.

Jeffery J, Jornvall H. Enzyme relationships in a sorbitol pathway that bypasses glycolysis and pentose phosphates in glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;80:901-5.

Jenness R. The composition of human milk. *Semin Perinatol.* 1979;3(3):225-39.

Jolley RL, Scott CD. Preliminary results from high-resolution analyses of ultraviolet-absorbing and carbohydrate constituents in several pathologic body fluids. *Clin. Chem.* 1970;16:687-96.

Joseph M. Varian Chromatography Systems. The analysis of milk sugars with a modern refractive index detector and carbohydrate column. LC Varian Application Note n. 4. Available from: <http://www.varianinc.com/media/sci/apps/lc04.pdf>.

Kalhan S, Parimi P. Gluconeogenesis in the fetus and neonate. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):94-106.

Kawasaki T, Akanuma H, Yamanouchi T. Increased fructose concentrations in blood and urine in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(2):353-7.

Kien CL. Digestion, absorption, and fermentation of carbohydrates in the newborn. *Clin Perinatol.* 1996;23(2):211-28.

Kinoshita JH, Kador P, Catiles M. Aldose reductase in diabetic cataracts. *JAMA.* 1981;246:257-61.

Kinoshita JH, Nishimura C. The involvement of aldose reductase in diabetes complications. *Diabetes Metab Rev.* 1988;4(4):323-37.

Ktorza A, Bihoreau MT, Nurjhan N, Picon L, Girard J. Insulin and glucagon during the perinatal period: secretion and metabolic effects on the liver. *Biol Neonate.* 1985;48(4):204-20.

Kusmierz J, Degeorge JJ, Sweeney D, May C, Rapoport SI. *J Chromatogr.* 1989;497:39-48.

La Ferla B, Prosperi D, Lay L, Russo G, Panza L. Synthesis of building blocks of human milk oligosaccharides. Fucosylated derivatives of the lacto and neolactoseries. *Carbohydr Res.* 2002;337(15):1333-42.

Lawrence GF, Brown VA, Parsons RJ. Feto-maternal consequences of high-dose glucose infusion during labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982;89:27-32.

Liu SQ, Das B, Srivastava SK. A micromethod for the determination of fructose in human erythrocytes and plasma. *Clin Chim Acta*. 1989;181(2):219-22.

Loong EPL, Lao TTH, Chin RKH. Effects of intrapartum intravenous infusion of 5% dextrose or Hartmann's solution on maternal and cord blood glucose. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987;66:241-3.

López Martínez J, Sanchez Castilla M, Juana Velasco P, Diaz Abad R, Rodrigues Roldan JM, et al. Non-glucose carbohydrates in the parenteral nutrition of patients with systemic inflammatory response syndrome. *Nutr Hosp*. 1999;14(2):71-80.

Malaisse WJ, Sener A, Féry F, Balasse EO. Influence of carbohydrate intake upon plasma sorbitol concentration in normal subjects. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:1652-4.

Malta O, Guimarães AP. Açúcar. In: Houaiss A, editor. *Enciclopédia Mirador Internacional*. Rio de Janeiro: Encyclopaedia Britannica do Brasil Publicações; 1976. p.93-7.

Matthews RH, Pehrsson PR, Farhat-Sabet M. Sugar content of selected foods: individuals and total sugars. Washington (DC): HNIS; 1987. p.3-14. (Home Economics Research Report, 48)

Mayes PA. Carboidratos de significado fisiológico. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell NW, editors. *Harper: bioquímica*. 8a ed. São Paulo: Atheneu; 1998.

McCann ML, Chen CH, Katigbak EB, Kotchen JM, Likely BF, Schwartz R. Effects of fructose on hypoglycosemia in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med*. 1966;275(1):1-7.

Macdonald I, Keyser A, Pacy D. Some effects, in man, of varying the load of glucose, sucrose, fructose, or sorbitol on various metabolites in blood. *Am J Clin Nutr*. 1978;31(8):1305-11.

McGowan JE, Aldoretta PW, Hay WW Jr. Contribution of fructose and lactate produced in placenta to calculation of fetal glucose oxidation rate. *Am J Physiol*. 1999;269:E834-9

Meznarich HK, Hay WW Jr, Sparks JW, Meschia G, Battaglia FC. Fructose disposal and oxidation rates in the ovine fetus. *Q J Exp Physiol.* 1987;72(4):617-25.

Monteiro CA, Mondini L, Costa RBL. Mudanças na composição e adequação nutricional da dieta familiar nas áreas metropolitanas do Brasil (1988-1996). *Rev Saude Publica.* 2000;34(3):251-8.

Moore MC, Davis SN, Mann SL, Cherrington AD. Acute fructose administration improves oral glucose tolerance in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1882-7.

Morrison AD, Clements RS Jr, Travis SB, Oski F, Winegrad AI. Glucose utilization by the polyol pathway in human erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1970;40(1):199-205.

Niwa T, Tohyama K, Kato Y. Analysis of polyols in uremic serum by liquid chromatography combined with atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *J Chromatogr.* 1993;613(1):9-14.

Nuttal FQ, Kahn MA, Gannon MC. Peripheral glucose appearance rate following fructose ingestion in normal subjects. *Metabolism.* 2000;49(12):1565-71.

Perman JA. Digestion and absorption of fruit juice carbohydrates. *J Am Coll Nutr.* 1996;15:12-7.

Pitkänen E, Kanninen T. Determination of mannose and fructose in human plasma using deuterium labelling and gas chromatography/mass spectrometry. *Biol Mass Spectrom.* 1994;23(9):590-5.

Pugliese G, Tilton RG, Williamson JR. Glucose-induced metabolic imbalances in the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev.* 1991;7(1):35-59.

Reiser S, Powell AS, Scholfield DJ, Panda P, Ellwood KC, Canary JJ. Blood lipids, lipoproteins, apoproteins and uric acid in men fed diets containing fructose or high-amylose cornstarch. *Am J Clin Nutr.* 1989;49:832-9.

Roboz J, Kappatos DC, Greaves J, Holland JF. Determination of polyols in serum by selected ion monitoring. *Clin. Chem.* 1984;30:1611-5.



Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin, and the brain. *N Engl J Med.* 1996;334:324-5.

Roig T, Bartrons R, Bermudez J. Exogenous fructose-1,6-Bisphosphate reduces K<sup>+</sup> permeability in isolated rat hepatocytes. *Am J Cell Physiol.* 1997;273:473-8.

Rumessen JJ. Fructose and related food carbohydrates. Sources, intake, absorption, and clinical implications. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27(10):819-28.

Sato Y, Ito T, Udaka N, Kanisawa M, Nogushi Y, Cushman SW, Satoh S. Immunohistochemical localization of facilitated-diffusion glucose transporters in rat pancreatic islets. *Tissue Cell.* 1996;28(6):637-43.

Servo C, Palo J, Pitakänen, E. Polyols in the cerebrospinal fluid and plasma of neurological, diabetic and uraemic patients. *Acta Neurol Scand.* 1977;56(2):111-6.

Shah SW, Zhao H, Low SY, Mcardlle HJ, Hundal HS. Characterization of glucose transport and glucose transporters in the human choriocarcinoma cell line, BeWo. *Placenta.* 1999;20(8):651-9.

Sharma JN, Saxena S, Sharma U. Standard curves for mid arm circumferences and mid arm/head circumference ratio in newborns. *Indian J Pediatr.* 1990;57:389-93.

Sherman MP. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy [(letter)]. *Pediatrics.* 1998;102(3pt1):662.

Shi X, Scheld HP, Summers RM, Lambert GP, Chang RT, Xia T, et al. Fructose transport mechanism in humans. *Gastroenterology.* 1997;113(4):1171-9.

Siegel S, Castellan NJ Jr. *Nonparametrics statistics.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1988.

Silver M. Some aspects of equine placental exchange and foetal physiology. *Equine Vet J.* 1984;16(4):227-33.

Sparks JW. Galactose and fructose. In: Polin RA, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology.* Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.384-90.

Takata K, Kasahara M, Ezaki O, Hirano H. Localization of erythrocyte/HepG2-type glucose transporter (GLUT1) in human placental villi. *Cell Tissue Res.* 1992;67(3):407-12.

Tanumihardjo SA, Penniston KL. Simplified methodology to determine breast milk retinol concentrations. *J Lipid Res.* 2002;43:350-5.

Teng CC, Tjoa S, Fennessey PV, Wilkening RB, Battaglia FC. Transplacental carbohydrate and sugar alcohol concentrations and their uptakes in ovine pregnancy. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002;227:189-95.

Thomas TP, Porcellati F, Kato K, Stevens MJ, Sherman WR, Greene DA. Effects of glucose on sorbitol pathway activation, cellular redox, and metabolism of myo-inositol, phosphoinositide, and diacylglycerol in cultured human retinal pigment epithelial cells. *J Clin Invest.* 1994;93(6):2718-24.

Treuth MS, Sunehag AL, Trautwein LM, Bier DM, Haymond MW, Butte NF. Metabolic adaptation to high-fat and high-carbohydrate diets in children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:479-89.

Valero MA, Leo-Sanz M, Escobar I, Gomis P, De la Camara A, Moreno JM. Evaluation of nonglucose carbohydrates in parenteral nutrition for diabetic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55(12):111-6.

Van Schaftingen E. Découverte et rôle du fructose-2,6-bisphosphate. *Acta Gastroenrol Belg.* 1988; 51(2):141-6.

Wang YM, Van Eys J. Nutritional significance of fructose and sugar alcohols. *Ann Rev Nutr.* 1981;1:437-75.

Williams AF. Hypoglycemia of the newborn: a review. *Bull World Health Org.* 1997;75(3):261-90.

Yabe-Nishimura C. Aldose reductase in glucose toxicity: a potential target for the prevention of diabetic complications. *Pharmacol Rev.* 1998;50:21-34.

Yoshioka S, Saitoh S, Seki S, Seki K. Concentrations of non-glucose polyols in serum and cerebrospinal fluid from apparently healthy adults and children. *Clin.Chem.* 1984;30:188-91.

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - UNESP

UNESP - UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU  
COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA

---


Botucatu, 06 de abril de 1.998

OF. 063/98-CEP  
MVCR/asc.

Prezado Senhor,

O Projeto de pesquisa intitulado "*Avaliação bioquímica da frutose, glicose, frutose-6, fosfato e frutose- 1,6, di-fosfato no sangue do binômio materno fetal e no recém-nascido*", recebeu do relator parecer favorável, , aprovado em reunião do CEP de 06 de abril de 1.998.

Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada estima e distinta consideração.

  
Profª Drª Marilza Vieira Cunha Rudge  
Presidente do CEP

Ilustríssimo Senhor  
Dr. Rodrigo Crespo Barreiros  
Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina de Botucatu

### Anexo 3– Protocolo de Pesquisa

<b>PROTOCOLO</b>
AMOSTRA _____ HPLC _____ DATA _____
ENDEREÇO _____
HOSPITAL _____

NOME _____
DATA NASCIMENTO ____/____/2000 HORA _____ SEXO F ( ) M ( )
HOSPITAL _____

<b>HISTÓRIA MATERNA</b>
IDADE _____ ESTADO CIVIL ( ) CASADA ( ) UNIÃO ESTÁVEL ( ) SOLTEIRA ( ) OUTRO – QUAL _____
GRAU DE INSTRUÇÃO ( ) NENHUM ( ) PRIMÁRIO ( ) SECUNDÁRIO ( ) UNIVERSITÁRIO ( ) COMPLETO ( ) INCOMPLETO
PESO MATERNO – GESTAÇÃO ANTES _____ DEPOIS _____
ESTATURA _____ MEDICAÇÃO _____
<b>ONDIÇÃO SÓCIO – ECONÔMICA</b>
PESSOAS QUE TRABALHAM    PROFISSÃO    OCUPAÇÃO    GANHO / SALÁRIO M.
_____    _____    _____    _____
_____    _____    _____    _____
_____    _____    _____    _____
PESSOAS / CASA E SÃO SUSTENTADAS PELA FAMÍLIA _____
RENDA PER CAPITA POR PESSOA _____ CLASS. / EMPREGO _____
TIPO DE CASA ( ) ALVENARIA ( ) TÁBUA ( ) OUTRA _____
CÔMODOS _____ PESSOAS / CASA _____ ÁGUA ENCANADA ( ) S ( ) N
ESGOTO ( ) S ( ) N CASA PRÓPRIA ( ) S ( ) N GELADEIRA ( ) FOGÃO ( )

**ALIMENTAÇÃO - DIETA DIÁRIA NORMAL**

CAFÉ DA MANHÃ COPO DE LEITE \_\_\_\_\_ PÃO \_\_\_\_\_ CAFÉ \_\_\_\_\_ YOGURTE \_\_\_\_\_  
MANTEIGA \_\_\_\_\_ FRUTA \_\_\_\_\_  
REQUEIJÃO \_\_\_\_\_ QUEIJO \_\_\_\_\_  
SUCO ( ) S ( ) N QUAL \_\_\_\_\_

ALMOÇO ARROZ \_\_\_\_\_ FEIJÃO \_\_\_\_\_ CARNE \_\_\_\_\_  
VERDURA \_\_\_\_\_  
FRUTA \_\_\_\_\_  
SUCO \_\_\_\_\_ REFRIGERANTE \_\_\_\_\_  
DOCE \_\_\_\_\_ QUEIJO \_\_\_\_\_  
MASSAS \_\_\_\_\_

JANTAR ARROZ \_\_\_\_\_ FEIJÃO \_\_\_\_\_ CARNE \_\_\_\_\_  
VERDURA \_\_\_\_\_  
FRUTA \_\_\_\_\_  
SUCO \_\_\_\_\_ REFRIGERANTE \_\_\_\_\_  
DOCE \_\_\_\_\_ QUEIJO \_\_\_\_\_  
MASSAS \_\_\_\_\_

NOITE LEITE E DERIVADOS \_\_\_\_\_  
SUCOS \_\_\_\_\_

**GESTAÇÃO ATUAL**

PRÉ - NATAL ( ) S ( ) N LOCAL \_\_\_\_\_ CONSULTAS / N \_\_\_\_\_  
PATOLOGIAS MATERNAS \_\_\_\_\_  
ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS G ( ) P ( ) C ( ) A ( )  
SOROLOGIA MATERNA - TOXO \_\_\_\_\_ SÍFILIS \_\_\_\_\_  
USO DE ANTICONCEPCIONAL \_\_\_\_\_ FUMO \_\_\_\_\_ ÁLCOOL \_\_\_\_\_ DROGA \_\_\_\_\_  
OBS \_\_\_\_\_

**PARTO** ( ) INDUÇÃO ( ) CONDUÇÃO MEDICAMENTO \_\_\_\_\_  
SORO GLICOSADO \_\_\_\_\_  
M. AMNIÓTICA ( ) ÍNTEGRA ( ) ROTA \_\_\_\_\_ HORAS  
LÍQUIDO AMNIÓTICO ( ) CLARO ( ) SANGUINOLENTO ( ) MECÔNIO  
APRESENTAÇÃO ( ) CEFÁLICA ( ) FÓRCEPS ( ) CESÁRIA  
EPSIOTOMIA ( ) S ( ) N  
ANESTESIA \_\_\_\_\_ MEDICAÇÃO \_\_\_\_\_

**NASCIMENTO**

APGAR \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ PESO \_\_\_\_\_ PC \_\_\_\_\_ PT \_\_\_\_\_ PA \_\_\_\_\_ DUM \_\_\_\_\_  
CAPURRO / BALARD \_\_\_\_\_ DBW \_\_\_\_\_  
EXAME FÍSICO + \_\_\_\_\_

---

COLETA MÃE – PARTO ( ) CORDÃO ( )

**RN C/ 48 Hs DE VIDA**

PESO ANTES DA MAMADA \_\_\_\_\_ PESO APÓS A MAMADA \_\_\_\_\_  
TEMPO DE MAMADA \_\_\_\_\_ LEITE NAN – RECEBEU ( ) S ( ) N  
QUANTAS MAMADAS \_\_\_\_\_ HORAS ANTES DA COLETA \_\_\_\_\_  
COLETA – HORA \_\_\_\_\_  
EXAME FÍSICO + \_\_\_\_\_

**MÃE C/ 48 Hs. - ALIMENTAÇÃO**

CAFÉ DA MANHÃ COPO DE LEITE \_\_\_\_\_ PÃO \_\_\_\_\_ CAFÉ \_\_\_\_\_ YOGURTE \_\_\_\_\_  
MANTEIGA \_\_\_\_\_ FRUTA \_\_\_\_\_  
REQUEIJÃO \_\_\_\_\_ QUEIJO \_\_\_\_\_  
SUCO ( ) S ( ) N QUAL \_\_\_\_\_

ALMOÇO ARROZ \_\_\_\_\_ FEIJÃO \_\_\_\_\_ CARNE \_\_\_\_\_  
VERDURA \_\_\_\_\_  
FRUTA \_\_\_\_\_  
SUCO \_\_\_\_\_ REFRIGERANTE \_\_\_\_\_  
DOCE \_\_\_\_\_ QUEIJO \_\_\_\_\_  
MASSAS \_\_\_\_\_

JANTAR ARROZ \_\_\_\_\_ FEIJÃO \_\_\_\_\_ CARNE \_\_\_\_\_  
VERDURA \_\_\_\_\_  
FRUTA \_\_\_\_\_  
SUCO \_\_\_\_\_ REFRIGERANTE \_\_\_\_\_  
DOCE \_\_\_\_\_ QUEIJO \_\_\_\_\_  
MASSAS \_\_\_\_\_

NOITE LEITE E DERIVADOS \_\_\_\_\_  
SUCOS \_\_\_\_\_

**Anexo 2 - Termo de consentimento**

**UNESP - UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

***CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO CLÍNICO***

Tendo sido satisfatoriamente informado sobre o assunto estudo dos açúcares no recém-nascido realizado sob a responsabilidade do Dr. Rodrigo Crespo Barreiros, concordo em participar do mesmo. Estou também ciente que o Dr. Rodrigo Crespo Barreiros estará disponível para responder a quaisquer perguntas e de que posso retirar este meu consentimento a qualquer tempo, sem prejuízo de cuidados médicos; caso não me sinta atendido, poderei entrar em contato com o Chefe do Departamento de Pediatria ou com o Diretor do Hospital das Clínicas de Botucatu.

Botucatu, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2000.

---

Assinatura do paciente ou responsável



**ANEXO 4 -** Cromatograma de um recém-nascido.

