

*Isolda P.N.N. Maduro
Fabianne M. Albuquerque
Carla Barbosa Nonino
Ricardo Martins Borges
Julio Sérgio Marchini*

*Divisão de Nutrologia,
Departamento de Clínica Médica,
Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto, Universidade de
São Paulo, SP.*

RESUMO

O trabalho verifica e analisa hiperuricemia em nove mulheres obesas, com índice de massa corporal (IMC) $>35\text{kg/m}^2$, sob dieta altamente restritiva (DAR, 400-600kcal/dia) durante 6 semanas. As primeiras duas semanas foram para o diagnóstico clínico e adaptação dietética. Semanalmente foram medidas cetonúria e uricemia e na 4ª. semana foi também determinada a excreção urinária de ácido úrico. A média ($\pm\text{dp}$) do IMC foi de 54 ± 12 e $49\pm 11\text{kg/m}^2$, respectivamente na admissão e alta hospitalar, correspondendo a uma perda de peso de $14\pm 2\text{kg}$ ($p<0,05$). Das pacientes, 78% apresentavam hiperuricemia assintomática, com níveis $>5,7\text{mg/dl}$, atingindo, durante o estudo, o valor máximo de 12mg/dl . Duas pacientes, com níveis de uricemia $>10\text{mg/dl}$, receberam alopurinol. A uricosúria, na 4ª. semana, foi de $770\pm 262\text{mg}/24\text{hs}$. 33% das pacientes excretaram entre 300-700mg, considerados valores normais, e 67% excretaram mais do que 700mg. Nenhuma foi considerada hipoexcretora. Sugere-se que pacientes obesos submetidos à DAR tenham, além de uricemia, os valores de uricosúria monitorizados. Quando ocorrer hiperuricemia, a introdução de fármacos que inibem a síntese de ácido úrico estaria indicada. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/3:266-270)**

Descritores: Obesidade; Ácido úrico; Nutrição; Metabolismo; Dieta altamente restritiva; Dieta

ABSTRACT

Hyperuricemia on Obese Women Receiving a Very Low Calorie Diet.

In the present paper, hyperuricemia was analyzed in nine obese women with body mass index (BMI) $>35\text{kg/m}^2$, while receiving a very low calorie diet (400/600kcal/day) for 6 weeks. The first two weeks were for clinical diagnosis and diet adaptation. Serum uric acid and ketonuria were measured weekly, and on the 4th week total uric acid urinary excretion was also determined. The mean ($\pm\text{SD}$) BMI were 54 ± 12 and $49\pm 11\text{kg/m}^2$, respectively at admission and discharge, corresponding to a body weight loss of $14\pm 2\text{kg}$ ($p<0.05$). 78% of the patients had asymptomatic hyperuricemia, with serum uric acid $>5.7\text{mg/dL}$; during the follow-up the highest value was 12mg/dL . Two patients had values $>10\text{mg/dL}$ and received hallopurinol. At the 4th week, the urinary excretion of uric acid was $770\pm 262\text{mg}$. 33% of the patients excreted between 300-700mg, considered normal, and 67% excreted $>700\text{mg}$; therefore, none was considered hypoexcretor. It is suggested that besides serum uric acid control, total urinary uric acid excretion must be controlled in obese people during restrictive diet therapy. If hyperuricemia is detected introduction of an uric acid inhibitor is recommended. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/3:266-270)**

Keywords: Obesity; Uric acid; Nutrition; Metabolism; Very low calorie diet; Diet

*Recebido em 11/11/02
Revisado em 14/01/03
Aceito em 04/04/03*

ARESTRIÇÃO DRÁSTICA DA ingestão de energia é uma opção para o tratamento da obesidade, definindo-se uma dieta altamente restritiva (DAR), como aquela que oferece menos que 800kcal por dia (1). Efeitos clínicos adversos das DAR incluem fadiga, fraqueza, constipação, queda de cabelos, pele seca, unhas quebradiças, náuseas, diarreia, alterações menstruais, edema e intolerância ao frio. Essas complicações são, em geral, transitórias, não interferindo com a prescrição terapêutica. Além destes, podem surgir também outros efeitos adversos considerados mais graves, como: distúrbios cardíacos, incluindo risco de morte súbita e arritmias; colelitíase; hiperuricemia e gota (2). A hiperuricemia pode desenvolver-se secundariamente à superprodução ou à subexcreção de uratos (3). Os níveis séricos de ácido úrico usualmente sobem durante as DAR, em geral secundário à acidose metabólica induzida pela dieta, e usualmente permanecem abaixo de 10mg/dL. Se os níveis de ácido úrico estiverem superiores a esse valor, ou caso surja sintomatologia gotosa, pode-se liberar a ingestão de carboidratos e/ou utilizar tratamento medicamentoso específico. Pacientes com história de gota ocasionalmente desenvolvem crise aguda, embora isso seja raro em pacientes previamente assintomáticos (1). Desta maneira, a prevenção e o tratamento da obesidade, associada ou não à hiperuricemia, são consideradas prioridades de saúde que não podem ser ignoradas (4).

Considerado, portanto, que o uso de DAR é uma opção para a otimização de perda ponderal em indivíduos portadores de obesidade grave, o presente estudo objetivou verificar e analisar o surgimento de hiperuricemia e sua correlação com a excreção urinária de ácido úrico, em um grupo de pacientes obesos com índice de massa corporal (IMC) superior a 35kg/m², submetidos a DAR, sob internação hospitalar.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados pacientes obesos (IMC ≥ 35kg/m²), submetidos ao Programa de Tratamento dos Distúrbios da Conduta Alimentar e do Peso, da Divisão de Nutrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. O programa consiste em uma reeducação do hábito alimentar em nível ambulatorial, com seleção de pacientes portadores de obesidade grave, para a otimização do tratamento sob internação hospitalar. As internações duram em torno de 6 a 8 semanas, havendo, nas primeiras duas semanas, uma

fase de adaptação, com redução progressiva do valor calórico da dieta (200 a 300kcal/dia) até um valor mínimo de 400 a 600kcal/dia, dependendo da tolerância de cada paciente. Todos são submetidos a exames semanais de cetonúria e uricemia. Após a alta hospitalar, os indivíduos retornam ao seguimento ambulatorial. Todos os pacientes são formalmente orientados sobre os benefícios e possíveis efeitos adversos do tratamento proposto e concordam em submeter-se a ele (5). Foram excluídos da análise desse estudo os sujeitos em uso de medicamentos em geral, incluindo aqueles que interferem na produção de ácido úrico e pacientes com gota.

Foram selecionadas 9 pacientes do sexo feminino, com idade de 38±10 anos e IMC inicial de 54±12kg/m², com história de obesidade de pelo menos 8 anos de evolução. Nenhuma apresentava história clínica ou exame físico sugestivos de gota, coledocolitíase, nefrolitíase, diabetes mellitus, ou neoplasia.

Foram analisadas as dosagens séricas semanais de ácido úrico (método enzimático; aparelho Cobas Integra 700, Roche, Suíça), considerando valores plasmáticos de referência, para mulheres, de 2,4 a 5,7mg/dL e, para homens, de 3,4 a 7mg/dL; e cetonúria (fita Multistix® 10SG; Bayer), com resultados expressos em + a ++++/4+. Na 4^a. semana de internação (DAR), foi realizada uricosúria de 24hs (método fosfotungstístico; aparelho espectrofotômetro CELM E-215D, Brasil), considerando valores de referência, 300 a 700mg/urina de 24hs.

A análise estatística dos dados foi obtida por meio do cálculo do teste não-paramétrico de Friedman, para a verificação de variação das uricemias semanais; teste não paramétrico de Wilcoxon, para a comparação específica entre a primeira e quarta semanas, e cálculo do coeficiente de correlação não-paramétrico de Spearman, para uricosúria e uricemia na quarta semana de tratamento. Considerado valor de p<0,05, para significância estatística. Resultados foram expressos em média±desvio-padrão.

RESULTADOS

Nove pacientes foram selecionadas para o estudo. Foram submetidas a DAR por um período de seis semanas, atingindo valor calórico mínimo de 400kcal/dia entre a 4^a. e a 5^a. semanas de tratamento. Na tabela 1, observa-se que a perda média de peso foi de 14±2kg (p<0,05), com IMC final de 49±11kg/m² (p<0,05).

Os resultados dos exames laboratoriais estão apresentados na tabela 2. Observa-se que a uricemia

Tabela 1. Características antropométricas e evolução de peso das nove pacientes estudadas, durante as seis semanas de internação hospitalar.

Paciente	Idade (anos)	Altura (m)	PI (kg)	PF (kg)	IMCI (kg/m ²)	IMCF (kg/m ²)
1	38	1,56	116,8	110,0	48,0	45,2
2	43	1,64	122,1	113,6	45,4	42,2
3	52	1,61	133,1	119,3	51,3	46,0
4	18	1,53	115,8	107,0	49,5	45,7
5	35	1,54	103,3	90,4	43,6	38,1
6	39	1,62	176,4	159,0	67,2	60,6
7	25	1,66	187,2	169,2	67,9	61,4
8	43	1,53	93,0	80,2	39,7	34,3
9	48	1,58	191,4	168,6	76,7	67,5
Média	37,9	1,60	137,7	124,1	54,4	49,0
DP	10,1	0,05	35,3*	33,4*	12,2*	10,8*

PI= peso inicial; PF= peso final; IMCI= índice de massa corporal inicial; IMCF= índice de massa corporal final.

*A diferença entre peso e IMC iniciais são estatisticamente diferentes dos resultados finais ($p < 0,05$)

média na semana inicial, controle, contendo de 1200 a 1500kcal/dia, foi de 7 ± 2 mg/dL, sendo que a maioria (78%) já apresentava hiperuricemia assintomática. Houve variações nos valores séricos de uratos no decorrer do estudo (tabela 2) atingindo um valor máximo de 12mg/dL, em uma paciente portadora assintomática de uricemia basal de 11mg/dL. A média da uricosúria de 24hs na 4ª. semana foi de 770 ± 262 mg. Estes resultados foram considerados normais (33% dos pacientes) e aumentados (67% dos pacientes), portanto normo ou hiperexcretadores. Na tabela 2 estão indicados quais pacientes receberam tratamento farmacológico para o controle da hiperuricemia.

Na 4ª. semana, apenas uma paciente não apresentou cetonúria positiva, com uma diminuição da uricemia para 4mg/dL.

Tabela 2. Valores de uricemia, uricosúria e cetonúria no decorrer do estudo.

Semanas	1	2	3	4			5	6
Pacientes (n)	Uricemia mg/dl	Uricemia mg/dl	Uricemia mg/dl	Uricemia mg/dl	Uricosúria mg/dia	Cetonúria	Uricemia mg/dl	Uricemia mg/dl
1	4,3	5,1	4,0	7,7	564	+	5,2	4,6
2	7,4	8,3	12,0	12,1*	1011	++	5,7	4,6
3	7,7	7,5	4,8	7,3	832	+	7,1	6,8
4	11,2	11,0	12,3*	8,6	406	+	6,2	6,8
5	6,5	7,0	4,0	7,1	467	+	6,6	5,7
6	6,0	6,0	6,9	7,2	646	+	7,7	6,2
7	5,8	7,4	7,1	4,0	870	Negativo	7,6	6,2
8	4,3	6,8	6,4	6,1	1160	+	5,9	5,0
9	6,5	5,3	5,7	6,8	973	+	5,9	5,9
Média	6,6	7,2	7,0	7,4	770		6,4	5,8
DP	2,1	1,8	3,1	2,2	262		0,9	0,9

* pacientes que receberam tratamento farmacológico para o controle da hiperuricemia.

DISCUSSÃO

Embora o peso corporal represente um dado importante relacionado à avaliação do estado nutricional, prontamente disponível ao médico, essa aparente simplicidade pode obscurecer a complexidade dos processos fisiológicos que envolvem o emagrecimento de pacientes obesos, o que pode refletir no déficit de um ou mais nutrientes, bem como na elevação prejudicial de outros. Assim, os pacientes analisados tinham peso aumentado, considerado importante fator preditivo de risco nutricional negativo, e foram submetidos a regime alimentar hipocalórico com objetivo primordial de perda de peso. Para tanto receberam DAR.

As DAR, fornecendo o mínimo de macronutrientes, são seguras quando executadas sob estrita supervisão médica, preferencialmente sob internação hospitalar. Essas dietas são elaboradas com o objetivo de produzir perda de peso significativa, e idealmente preservar ao máximo a massa magra corporal (2). Por outro lado, pacientes submetidos ao jejum prolongado, ou à DAR, podem desenvolver hiperuricemia. Esta pode ser consequência, pelo menos em parte, da acidose metabólica e do estado de hidratação do compartimento do líquido extracelular, influenciando a reabsorção tubular de íons filtrados e de ácido úrico (6-8).

Lecocq e McPhaul (9), avaliando 15 obesos ingerindo somente água e multivitamínicos por um período de 2 a 4 semanas, verificou um aumento dos níveis séricos de ácido úrico de 6mg/dL para 14mg/dL no final da primeira semana, acompanhado de diminuição da uricosúria de 24h de 1000mg para 350mg, no mesmo período. Esses achados sugerem que a hiperuricemia do jejum decorre não de um aumento da produção, mas de uma diminuição na

excreção renal de ácido úrico, devido à depleção do volume extracelular e da competição pelos corpos cetônicos.

No presente trabalho, pode-se observar que 100% das pacientes sob DAR desenvolveram, em algum momento da internação, elevação dos níveis plasmáticos de ácido úrico. Embora este aumento, no conjunto, não tenha sido estatisticamente significativo, clinicamente pode haver necessidade do início de tratamento medicamentoso. Assim, quando os níveis plasmáticos de ácido úrico atingem 10mg/dL ou mais, recomenda-se a introdução de terapia farmacológica (2). O tratamento disponível para hiperuricemia inclui o uso de drogas inibidoras da síntese de uratos ou agentes uricosúricos. A escolha do tipo de tratamento leva em consideração não só a doença de base, mas se há ou não hiperprodução de uratos (3) A uricosúria correlacionada ao valor plasmático sugere se o defeito reside na hiperprodução ou na hiporexcreção do ácido úrico.

Em um estudo realizado por Yamashita e cols. (10), avaliando o metabolismo de uratos em 27 pacientes obesos, submetidos a dieta de baixa caloria (1500-800kcal/dia), com redução gradual da ingestão energética associada à atividade física, verificou, à admissão hospitalar, níveis séricos de ácido úrico significativamente elevados no grupo masculino ($9,2 \pm 1,9$ mg/dl), com relação ao grupo controle ($5,1 \pm 0,8$ mg/dl); assim como no grupo feminino ($6,8 \pm 1,9$ mg/dl), com a amostra controle ($4,4 \pm 2,1$ mg/dl). No presente trabalho, assim como verificado por Yamashita e cols., os níveis séricos de uratos, na semana inicial, foram considerados elevados, na grande maioria da amostra em estudo (78% das pacientes). No mesmo estudo (10), verificou-se que a depuração de ácido úrico no grupo obeso era menor do que no grupo controle, sugerindo que a hiperuricemia na população obesa seria principalmente atribuída a uma diminuição na depuração do ácido úrico e não a uma superprodução de uratos. No decorrer do estudo (10), houve uma normalização da excreção urinária de uratos na amostra obesa.

Diferente do que é encontrado na literatura com relação ao jejum (9), alguns pacientes, no presente trabalho, apresentaram cetose, com discreta elevação da uricemia, e grande uricosúria, além de não ter havido correlação entre a uricosúria e a uricemia. Nestes casos, para obesos com IMC maior que $35\text{kg}/\text{m}^2$, sob DAR, seria esperada a queda da uricosúria. Por outro lado, estes pacientes podem apresentar um comportamento diferente, como sugerem os dados do presente trabalho. Assim, nem sempre há uma relação absoluta entre DAR,

ketonúria positiva, excreção urinária de ácido úrico e hiperuricemia, podendo outros mecanismos estar envolvidos no metabolismo e excreção renal de uratos, assim como verificado por Yamashita e cols. (10), em pacientes obesos submetidos a dieta de baixa caloria; ou ainda, que estudos posteriores com dosagens seriadas de uricosúria possam melhor avaliar se houve uma flutuação ou queda da excreção renal do ácido úrico em pacientes submetidos à DAR.

No presente trabalho, somente dois pacientes (22% da amostra) apresentaram uricemia em torno de 12mg/dL; nestes pacientes foi introduzida droga inibidora de síntese de uratos, com queda da uricemia, em 1 semana, de 4 unidades.

Em conclusão, pode-se sugerir que pacientes obesos com IMC superior a $35\text{kg}/\text{m}^2$ submetidos a DAR tenham os valores de uricosúria monitorizados, além de uricemia. Quando ocorrer hiperuricemia, estes resultados serão importantes para decisão do tipo de fármaco a ser utilizado. Mais ainda, os resultados do presente trabalho sugerem que obesos podem compensar a elevação de uricemia com maior uricosúria, independente da cetose. Nestes casos são indicadas drogas que inibem a síntese de ácido úrico.

REFERÊNCIAS

1. Atkinson RL. Low and very low calorie diets. *Med Clin of North Am* 1989;73:201-15.
2. Blackburn W. Responsible and irresponsible use of very low calorie diets in the treatment of obesity. *JAMA* 1990;263:83-5.
3. Zollo JA. Segredos em medicina interna. In: Rubin R, editor. *Segredos em reumatologia*. 1ª ed., 1994; 434-5.
4. National Task Force on Prevention and Treatment of Obesity. Very low calorie diets. *JAMA* 1993;270: 967-3.
5. Nonino CB, Chueire FB, Silva LF, Teixeira AB, Moretto VL, Dos Santos JE. Programa multidisciplinar de internação hospitalar para tratamento de pacientes com obesidade mórbida. *Rev Bras Nutr Clin* 1997;12:140.
6. Sapir DG, Owen OE. Renal conservation of ketone bodies during starvation. *Metabolism* 1975;24:23-33.
7. Hoffer JL. Metabolic consequences of starvation. In: Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern nutrition in health and disease*. 9th ed, 1999:645-65.
8. Weiman T, Eknoyan G, Suki WN. The influence of the extracellular volume on the tubular reabsorption of uric acid. *J Clin Invest* 1993;270:967-74.

9. Lecocq FK, McPhaul JJ. Effect of starvation high fat diets and ketone infusions on uric acid ballance. **Metabolism** 1965;14:186-97.
10. Yamashita S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Fujioka S, Tarui S. Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects: marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. **Int J Obes** 1986;10:255-64.

Endereço para correspondência:

Isolda Prado de Negreiros Nogueira Maduro
Divisão de Nutrologia, Departamento de Clínica Médica,
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP
Av. Bandeirantes, 3900
14049-900 Ribeirão Preto, SP
e.mail: isoldaprado@hotmail.com