

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

MARIA CLARA PINHEIRO LOPES SILVA

**ATIVIDADE URICOLÍTICA DE BACTÉRIAS PROBIÓTICAS: UMA NOVA
ABORDAGEM PARA O TRATAMENTO DA GOTA**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

MARIA CLARA PINHEIRO LOPES SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Leandro Araujo Lobo
Coorientadora: Juliana Almeida de Sá Soares

RIO DE JANEIRO

2025

MARIA CLARA PINHEIRO LOPES SILVA

MARIA CLARA PINHEIRO LOPES SILVA

**ATIVIDADE URICOLÍTICA DE BACTÉRIAS PROBIÓTICAS: UMA NOVA
ABORDAGEM PARA O TRATAMENTO DA GOTA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy", como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Leandro Araujo Lobo

Aprovada em:

Barra da Tijuca, 26 de Novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente



LEANDRO ARAUJO LOBO

Data: 27/11/2025 10:28:15-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Leandro Lobo(orientador)

Maria Paula Gonçalves Borsodi
Profª. Maria Paula Borsodi

Scarlathe Bezerra da Costa
Drª. Scarlathe Costa

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, fonte maior de amor e sabedoria, e aos Bons Espíritos que me amparam, guiando meus passos com intuições serenas e fortalecendo meu coração nas horas de dúvida e cansaço. Que cada aprendizado vivido neste trabalho represente não apenas uma conquista material, mas também um avanço na minha jornada espiritual. Sou grata pela proteção, pela força invisível que me sustentou e pelas oportunidades que, muitas vezes, chegam silenciosas, mas transformam profundamente nosso caminho. Que eu siga merecendo toda luz que recebo e saiba retribuir com humildade e gratidão tudo o que me foi confiado.

Agradeço à minha mãe, a força invisível que sempre sustentou os meus passos. Mulher de coragem silenciosa, de amor que não pede reconhecimento, de entrega que não conhece limites. Nada me faltou porque você sempre esteve lá, preenchendo cada lacuna com cuidado, sacrifício e afeto. Cada página desse trabalho tem seu suor, seu amor, seu sacrifício silencioso. Eu só cheguei aqui porque você sempre insistiu que eu podia, mesmo nos dias em que eu desmoronava. Obrigada por ser a minha fortaleza. Essa conquista é NOSSA!

Ao meu pai e à minha avó materna, que hoje caminham comigo em espírito. A presença que não se toca, mas se sente; que não fala, mas conforta. Em cada vitória, percebo vocês nas entrelinhas, como uma brisa que acaricia e lembra: “você não está sozinha”. Levo vocês tatuados na memória e no coração.

À Luiza, minha melhor amiga, que me acompanha desde o segundo ano do ensino médio e que virou minha vizinha no meu laboratório. Obrigada por ser casa nos dias difíceis e alegria nos dias bons. Por enxugar lágrimas, dividir medos, rir junto e acreditar em mim quando eu já não conseguia. Sua amizade é luz que acalma tempestades.

Ao meu melhor amigo, Chuva, que sempre esteve presente, trazendo leveza, acolhimento e essa forma única de amizade que conforta sem esforço. Obrigada por ser constância em meio ao caos.

À Scar, minha primeira coorientadora, que me ensinou cada fundamento, cada passo, cada detalhe que construiu meu caminho acadêmico. Você foi a mão que apontou as primeiras direções e que plantou em mim a confiança necessária para seguir.

À Juliana, minha coorientadora, obrigada por nunca soltar a minha mão. Mesmo nas broncas, nos apertos e nos desafios, você sempre esteve ali, guiando, apoiando e acreditando. Sua firmeza me fortaleceu; sua generosidade me transformou.

Ao orientador Leandro, sou grata pela oportunidade de integrar este projeto. Obrigada por confiar no meu potencial antes mesmo de eu mesma enxergá-lo. Sua confiança foi uma chama que me incentivou a continuar, mesmo quando tudo parecia pesado demais.

Também agradecer as minhas panelinhas do fundão e do condomínio misturado com a faculdade, vocês fizeram essa trajetória ter sido mais leve em meio a tudo que passei.

A cada um de vocês, deixo um pedaço da minha gratidão, do meu afeto e da minha história. Vocês são as raízes que me sustentaram para que eu pudesse florescer aqui.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Formação do ácido úrico, a partir das degradações das purinas	14
Figura 2: Metabolismo da frutose ligado diretamente a produção do AU por meio da degradação de nucleotídeos purínicos.....	14
Figura 3: Atividade da uricase na conversão do ácido úrico em alantoína.....	15
Figura 4: Análise da degradação de AU e crescimento de <i>Lactococcus lactis</i> em 24h.	21
Figura 5: Análise da degradação de AU e crescimento de <i>Bacteroides ovatus</i> em 24h.	21
Figura 6: Análise da degradação de AU e crescimento de <i>Bacteroides fragilis</i> em 24h.	22
Figura 7: Análise da degradação de AU e crescimento de <i>Bacteroides vulgatus</i> em 24h.	22
Figura 8: Análise da degradação de AU e crescimento de <i>Enterococcus Roggenkampii</i> em 24h.	23

SUMÁRIO

1. Introdução	9
1.1 Microbiota Intestinal	9
1.2 Ácido Úrico	12
1.3 Hiperuricemia e Gota	16
2. Metodologia	19
2.1 Cepas e condições de cultivo	19
2.2 Preparo do meio essencial mínimo (MEM) e meio essencial mínimo com AU	20
2.3 Avaliação do crescimento bacteriano	20
2.4 Monitoramento da atividade da Uricase	20
3. Resultados	21
3.1 Monitoramento da atividade da Uricase em diferentes concentrações de AU e pHs	21
4. Discussão	23
5. Conclusão	25
6. Referências bibliográficas	26

ATIVIDADE URICOLÍTICA DE BACTÉRIAS PROBIÓTICAS: UMA NOVA ABORDAGEM PARA O TRATAMENTO DA GOTA

Maria Clara Pinheiro Lopes Silva¹

Leandro Araujo Lobo²

Juliana Soares de Sá Almeida³

RESUMO

O ácido úrico (AU) é o produto final do catabolismo das purinas em humanos, resultante tanto de fontes exógenas, como alimentos ricos em purinas, quanto de fontes endógenas, como a degradação de ácidos nucleicos e ATP. Sua formação é catalisada pela enzima xantina oxidase, e a excreção ocorre majoritariamente pelos rins e, em menor proporção, pelo intestino, onde bactérias da microbiota intestinal podem degradar o AU por meio do processo de uricólise. Em humanos, a ausência funcional da enzima urato oxidase (uricase) impede a conversão do AU em alantoína, contribuindo para o acúmulo desse metabólito e, consequentemente, para o desenvolvimento de hiperuricemia e gota. A gota é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela deposição de cristais de urato monossódico nas articulações, provocando dor intensa e inflamação recorrente. Os tratamentos convencionais, embora eficazes, estão associados a diversos efeitos adversos, o que reforça a busca por alternativas terapêuticas mais seguras. Diante disso, este trabalho tem como objetivo identificar cepas bacterianas com capacidade uricolítica presentes na microbiota intestinal humana e avaliar seu potencial probiótico para uso no controle dos níveis de ácido úrico. A proposta visa contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas baseadas na modulação da microbiota intestinal, oferecendo uma alternativa menos invasiva e com menores efeitos colaterais para o tratamento da gota e da hiperuricemia.

Palavras-chave: Ácido úrico. Microbiota intestinal. Gota. Hiperuricemia. Probióticos.

¹ Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Prof. Doutor

³ Doutoranda

ABSTRACT

Uric acid (UA) is the final product of purine catabolism in humans, originating from both exogenous sources, such as purine-rich foods, and endogenous sources, including the degradation of nucleic acids and ATP. Its formation is catalyzed by the enzyme xanthine oxidase, and its excretion occurs mainly through the kidneys and, to a lesser extent, through the intestine, where gut bacteria can degrade UA via uricolysis. In humans, the lack of a functional urate oxidase (uricase) enzyme prevents the conversion of UA into allantoin, leading to UA accumulation and the development of hyperuricemia and gout. Gout is a chronic inflammatory disease characterized by the deposition of monosodium urate crystals in the joints, resulting in recurrent pain and inflammation. Conventional treatments, although effective, are often associated with adverse side effects, highlighting the need for safer therapeutic alternatives. Therefore, this study aims to identify uricolytic bacterial strains present in the human gut microbiota and evaluate their probiotic potential for controlling uric acid levels. The project seeks to contribute to the development of innovative therapeutic strategies based on gut microbiota modulation, offering a less invasive and safer approach for the treatment of gout and hyperuricemia.

Keywords: Uric acid. Gut microbiota. Gout. Hyperuricemia. Probiotics.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal é composta por um conjunto diversificado de microrganismos que vivem e interagem em diversos sítios do corpo humano — pele, cavidade oral, trato gastrointestinal, trato respiratório e trato urogenital, estabelecendo relações que podem ser simbióticas, comensais ou até patogênicas (Grice & Segre, 2011). Desde o nascimento, o corpo humano começa a ser colonizado por esses microrganismos, a maioria benéfico, que contribuem para o desenvolvimento saudável do recém-nascido. Essa colonização inicial é fortemente influenciada pela mãe, sendo o tipo de parto um dos principais fatores determinantes da composição microbiana (Stinson *et al.*, 2017). No parto normal, por exemplo, o bebê entra em contato com as bactérias do canal vaginal materno, entre elas, espécies dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que auxiliam na formação do sistema imunológico e na proteção contra microrganismos patogênicos (Chong *et al.*, 2018; Chu *et al.*, 2017).

A microbiota intestinal tem um papel essencial na manutenção do equilíbrio do intestino, participando da regulação de diversos processos. Microrganismos da microbiota enviam sinais químicos para as células do sistema imune, que atuam como reguladores do sistema de defesa intestinal — células e moléculas responsáveis por manter o bom funcionamento e o equilíbrio das funções intestinais, atuando na comunicação entre o sistema imune, o sistema nervoso entérico e as células epiteliais (Belkaid & Hand, 2014; Thaïss *et al.*, 2016). Entre esses sinais estão citocinas, hormônios, neurotransmissores e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que atuam em células imunes especializadas e controlam processos como inflamação, permeabilidade intestinal, secreção de muco e renovação celular (Koh *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2020). Esses mediadores também estimulam a liberação de substâncias que ajudam o corpo a responder a diferentes situações, como a entrada de nutrientes ou o surgimento de inflamações, além de integrar a comunicação com o sistema nervoso entérico no chamado eixo intestino-cérebro (Cryan *et al.*, 2019). A microbiota também desempenha importância na regulação das células-tronco intestinais — responsáveis por renovar continuamente o revestimento do intestino — modulando vias de sinalização como Wnt/ β -catenina e Notch, essenciais para o turnover epitelial (Liu *et al.*, 2022; Schroeder & Bäckhed, 2016). Essa regulação

garante a integridade da barreira intestinal, crucial para a absorção de nutrientes, proteção contra patógenos e reparo de danos teciduais, uma vez que microrganismos benéficos fortalecem as junções epiteliais, reduzem a translocação bacteriana e estimulam a secreção de mucinas (Turner, 2009; Johansson *et al.*, 2015). Além disso, a microbiota contribui para processos metabólicos e defesa do hospedeiro por meio da produção de AGCC, competição por nutrientes e síntese de substâncias antimicrobianas (Rowland *et al.*, 2018). Essa complexa rede de interações evidencia seu papel central na homeostase intestinal e na manutenção da saúde gastrointestinal (Goyal *et al.*, 2021).

A composição taxonômica das comunidades microbianas que habitam o corpo varia entre diferentes tecidos e regiões, tanto em diversidade quanto em quantidade. A densidade microbiana aumenta ao longo do trato digestivo, desde o duodeno até o cólon, onde há a maior concentração de células bacterianas. Essas bactérias pertencem principalmente a cinco filos: *Bacillota* (75,9%), *Bacteroidota* (20%), *Actinomycetota* (3%), *Pseudomonodota* (1%) e *Verrucomicrobiota* (0,1%) (Smolinski *et al.*, 2021). O microbioma intestinal é o mais numeroso e complexo do organismo humano, exercendo funções fundamentais para a manutenção da saúde do hospedeiro. Ele atua diretamente na regulação do metabolismo, do sistema imunológico e do sistema digestivo, além de influenciar o comportamento e estar relacionado ao desenvolvimento de doenças neurológicas. Estima-se que ele abrigue trilhões de microrganismos, sendo a maioria bactérias anaeróbias, embora também estejam presentes fungos, arqueas e vírus, especialmente bacteriófagos (Methé *et al.* 2012).

As bactérias que compõem a microbiota vivem em equilíbrio com o hospedeiro, restritas aos sítios específicos onde encontram condições adequadas, como intestino, pele, trato respiratório e urogenital. Barreiras físicas e imunológicas mantêm esses microrganismos restritos a esses locais, evitando que se espalhem para outras regiões. No entanto, fatores como traumas, cirurgias, uso prolongado de antimicrobianos, alterações na dieta e estresse podem comprometer essas barreiras, permitindo que algumas bactérias se desloquem para locais onde normalmente não habitam. Nessas condições, microrganismos antes inofensivos podem causar efeitos patológicos. Os chamados patobiontes — são microrganismos que podem desencadear doenças quando o equilíbrio da microbiota é rompido. A alteração na composição ou na quantidade dos microrganismos normais, conhecida

como disbiose, está associada ao desenvolvimento de diversos processos patológicos (Cameron, 2015).

A microbiota intestinal exerce um papel fundamental na manutenção da homeostase metabólica e imunológica do trato gastrointestinal (TGI), influenciando diretamente processos de digestão, absorção e eliminação de metabólitos. Entre esses metabólitos, o AU tem despertado crescente interesse por sua associação com doenças metabólicas e inflamatórias, como a gota, e a hiperuricemia (Li et al., 2025; Liu *et al.*, 2023). Em condições fisiológicas, cerca de 30% do AU produzido no organismo é eliminado por via intestinal, processo no qual determinadas bactérias desempenham função uricolítica, convertendo o AU em produtos mais solúveis, como a alantoína e alantoato (Li et al., 2025). Espécies pertencentes aos gêneros *Clostridium*, *Eubacterium* e *Anaerostipes* — contribuem de forma significativa no metabolismo intestinal anaeróbico, realizando reações químicas de redução para obter energia em ambientes sem oxigênio. Nos microrganismos, a uricase desempenha papel essencial no metabolismo do nitrogênio, permitindo que o AU seja utilizado como fonte de nitrogênio e carbono. Diversas bactérias do solo e intestinais produzem essa enzima, contribuindo para a degradação biológica do AU tanto em ambientes naturais como em hospedeiros. Dentre os gêneros bacterianos que possuem uricase destacam-se: *Bacillus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Arthrobacter sp.* e *Clostridium sp.* (Nakagawa et al., 2020; Terkeltaub, 2010).

Em contrapartida, as alterações na composição microbiana — caracterizadas como disbiose intestinal — podem comprometer a capacidade de degradação do AU, aumentar a absorção de purinas e favorecer o desenvolvimento de diversas doenças como a hiperuricemia e gota (Chu et al., 2021). Além disso, o excesso de AU circulante afeta negativamente a integridade da mucosa intestinal, promovendo estresse oxidativo, inflamação e disfunção da barreira epitelial, o que retroalimenta o desequilíbrio microbiano. Diante desse cenário, estudos recentes têm investigado o potencial terapêutico de probióticos, especialmente dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, na modulação da microbiota e o controle do AU. Esses microrganismos apresentam a capacidade de reduzir os níveis séricos de urato, favorecer a excreção intestinal e restaurar o equilíbrio microbiano, configurando uma alternativa promissora e menos invasiva as terapias farmacológicas convencionais (Yamada et al., 2019; Kong et al., 2021; Zhao et al., 2022).

Assim, compreender a interação entre microbiota intestinal, metabolismo do AU e homeostase gastrointestinal é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras e integradas, com potencial impacto na prevenção e no tratamento de distúrbios metabólicos e inflamatórios associados ao TGI.

1.2 Ácido Úrico

O ácido úrico (AU) é um ácido orgânico fraco, com massa molar de 168,112 g/mol e pKa de 5,8. Em condições fisiológicas de pH, o AU encontra-se predominantemente na forma de urato, formando complexos com íons de sódio — o urato de sódio — que constitui sua principal forma circulante no sangue, por uma substância produzida naturalmente pelo corpo durante a quebra das purinas, compostos que fazem parte do DNA, RNA e de certos alimentos como carnes vermelhas, frutos do mar e leguminosas. O AU é um antioxidante, ajudando a proteger as células contra danos causados pelos radicais livres, que estão ligados ao envelhecimento e a várias doenças. Chega a ser responsável por até 50% da capacidade antioxidante do sangue, o que é bastante relevante. No entanto, o AU é um composto pouco solúvel no sangue e seu acúmulo pode gerar diversos problemas, como a hiperuricemia. (Kang DH, Chen W., 2011). Os alimentos que consumimos contém várias substâncias, incluindo hidratos de carbono, ácidos graxos e aminoácidos. Os aminoácidos, por sua vez, são decompostos no organismo em componentes como ácidos nucleicos, nucleotídeos e bases púricas. As purinas são bases nitrogenadas, passam por um processo de degradação que resulta na formação de hipoxantina, que é então convertida em xantina. A xantina é oxidada pela enzima xantina oxidase, levando a produção de AU, que se transforma em urato de sódio (Figura 1). A maior parte dos uratos é gerada no fígado a partir da degradação de proteínas, tanto endógenas quanto exógenas (Roman, Y.M., 2023). O fígado atua como o principal órgão responsável pela degradação das purinas endógenas, enquanto o intestino delgado participa do metabolismo do excedente proveniente da alimentação (Ristic *et al.*, 2020). Depois de formado, o ácido úrico é eliminado do organismo principalmente por meio dos rins, com uma menor parcela sendo excretada pelo intestino. Aproximadamente dois terços do ácido úrico diário são removidos na urina, em um processo que envolve a filtração glomerular e mecanismos de reabsorção e secreção nos túbulos renais. O restante é direcionado

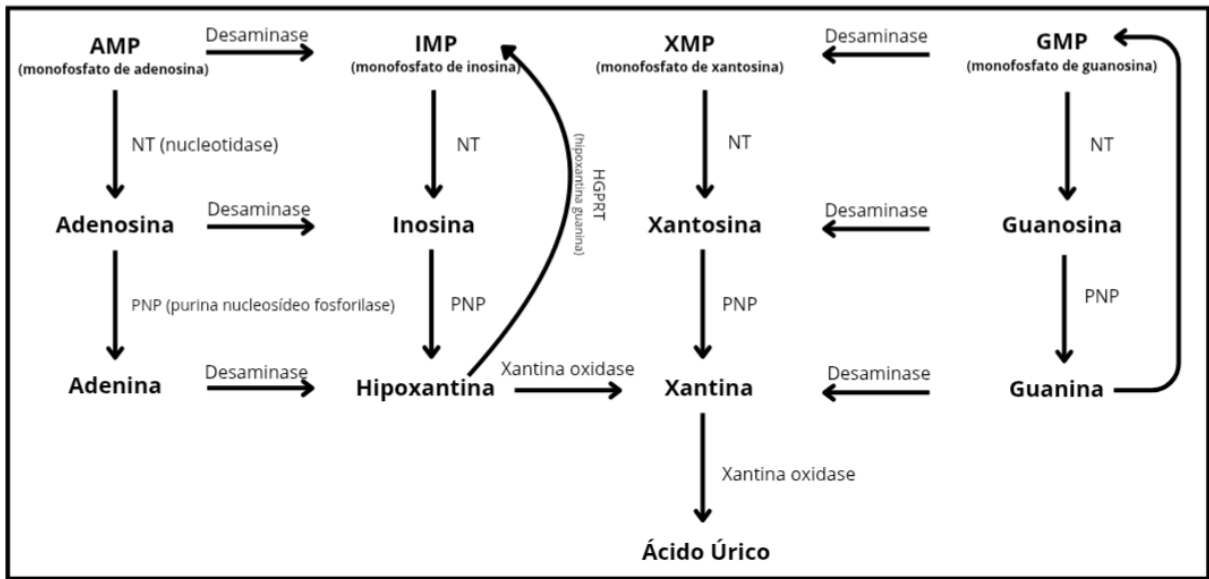
ao lúmen intestinal, onde pode ser metabolizado por microrganismos presentes na microbiota intestinal (Maiuolo *et al.*, 2016).

Essa eliminação intestinal ganha destaque em organismos que possuem a enzima uricase (urato oxidase), a qual transforma o ácido úrico em alantoína — um composto mais solúvel e de fácil excreção. Em humanos e em outros primatas superiores, o gene que codifica essa enzima foi inativado ao longo da evolução, o que contribui para as concentrações naturalmente mais altas de ácido úrico no sangue (Kratzer *et al.*, 2014).

A frutose tem papel importante na formação endógena do AU, sendo um dos principais açúcares relacionados ao aumento da uricemia. O metabolismo da frutose no fígado é rápido e não controlado por mecanismos regulatórios eficientes, o que leva a uma série de reações que favorecem a degradação de nucleotídeos purínicos e consequente produção do AU (Johnson *et al.*, 2020; Lanaspa *et al.*, 2018). Após sua absorção intestinal, a frutose é transportada para o fígado através do transportador GLUT5, onde é rapidamente fosforilada pela enzima frutoquinase (ketoheixoquinase – KHK), formando frutose-1-fosfato. Essa reação consome uma grande quantidade de ATP (adenosina trifosfato), reduzindo as reservas energéticas celulares (Nakagawa *et al.*, 2022) (Figura 2).

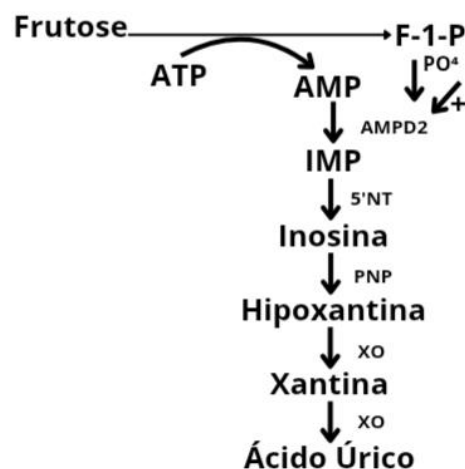
O aumento da produção de AU após a metabolização da frutose está associado a resistência a insulina, estresse oxidativo e inflamação metabólica. O excesso de AU intracelular pode inibir a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), reduzindo a produção de óxido nítrico (NO) e prejudicando a função vascular (Lanaspa *et al.*, 2018). Além disso, o metabolismo da frutose estimula a lipogênese hepática, contribuindo para o acúmulo de gordura no fígado e para a síndrome metabólica. Assim, o consumo elevado de frutose — especialmente na forma de bebidas adoçadas e xaropes industrializados — é um dos principais fatores dietéticos que favorecem a formação de AU e o desenvolvimento de hiperuricemia e gota (Choi e Curhan, 2010; Nakagawa *et al.*, 2022).

Figura 1: Formação do ácido úrico, a partir da degradação de purinas



Fonte adaptada: ("Aula 5 – Ciclo do Ácido Úrico", PUC - Goiás)

Figura 2: Metabolismo da frutose ligado diretamente a produção do AU por meio da degradação de nucleotídeos purínicos



Fonte adaptada: (Int J Mol Sci. 2020).

Os transportadores renais e intestinais — principal regulador dos níveis de AU em seres humanos, como o Glut9 do gene *SLC2A9* tem a capacidade de transportar frutose e glicose e URAT1 tem a capacidade de transportar ânions de urato. Esses transportadores, são importantes proteínas envolvidas no controle dos níveis de AU no organismo, especialmente nos rins, trabalhando de forma complementar para regular a absorção e a excreção (Bobulescu IA, Moe OW., 2012).

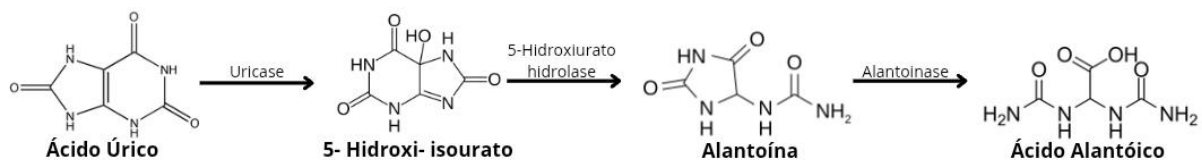
Em humanos, o AU presente no intestino, pode ser utilizada como fonte nutricional por microrganismos da microbiota normal (filos *Actinomycetota*, *Verrucomicrobiota*, *Acidobacteriota* e *Fusobacteriota*) — possuem vias metabólicas capazes de degradar esse composto por meio da uricólise, um processo no qual o AU é convertido em alantoína (Sommer F., Backhed F., 2013).

Esse mecanismo é importante porque permite que essas bactérias aproveitem um substrato abundante no lúmen intestinal, contribuindo para o equilíbrio ecológico da microbiota e influenciando tanto o metabolismo do hospedeiro quanto o turnover de compostos nitrogenados. A biodegradação de purinas por microrganismos intestinais também é descrita como um fator capaz de modular a produção de amônia e a formação de AGCC em algumas comunidades microbianas (Hedrich & Johnson, 2019; Rowland *et al.*, 2018).

Além disso, ao metabolizar o AU, essas bactérias modulam a disponibilidade desse composto no intestino, podendo impactar processos inflamatórios, a integridade epitelial e interações microbianas dependentes de competição por nutrientes. Estudos sugerem que a capacidade de degradar purinas representa uma vantagem metabólica importante em ambientes com disponibilidade variável de carbono e nitrogênio, favorecendo espécies adaptadas a nichos específicos do intestino humano (Tremaroli & Bäckhed, 2012; Gilbert *et al.*, 2018).

A uricólise também destaca a flexibilidade metabólica desses microrganismos: ao utilizar produtos do catabolismo humano como o AU, eles estabelecem uma relação de cooperação metabólica com o hospedeiro, reciclando nutrientes e contribuindo para a homeostase intestinal (Sommer & Bäckhed, 2013; O'Toole *et al.*, 2017). Esse tipo de interação simbiótica evidencia como o metabolismo microbiano influencia funções imunológicas, disponibilidade de nutrientes e manutenção da barreira intestinal.

Figura 3: Atividade da uricase na conversão do ácido úrico em alantoína



Fonte adaptada: (Benn et al., 2018).

Desequilíbrios entre produção e excreção podem causar elevação dos níveis séricos do AU, condição conhecida como hiperuricemia. Devido à baixa solubilidade do AU, sua cristalização como urato de sódio pode levar à formação de depósitos em tecidos, especialmente articulações, desencadeando processos inflamatórios típicos da gota — uma condição inflamatória crônica que tem se tornado cada vez mais comum. O tratamento convencional apresenta limitações, como efeitos colaterais adversos, o que motiva a busca por abordagens terapêuticas alternativas. (Anagnostopoulos, A. *et al.*, 2022).

1.3 Hiperuricemia e Gota

Os níveis plasmáticos de AU são rigidamente controlados e mantidos dentro de uma faixa fisiológica, em adultos, costuma-se usar como referência valores superiores a ~6,0 mg/dL em mulheres e ~7,0 mg/dL em homens (Walker, Hall, Hurst, 1990). Quando a concentração plasmática ultrapassa esse limite de solubilidade, ocorre um desequilíbrio entre a produção e reabsorção do AU. Esse acúmulo pode resultar tanto da diminuição da excreção renal quanto do aumento na síntese hepática de purinas, levando a hiperuricemia (Maiuolo *et al.*, 2016; Perez-Ruiz *et al.*, 2019).

Além disso, o baixo poder de solubilidade do AU no meio extracelular favorece sua precipitação na forma de cristais de urato de monossódio, especialmente em articulações e tecidos periféricos, o que está diretamente relacionado a doença como a gota (Becker, 2021). A alta ingestão de alimentos ricos em purinas — como carnes vermelhas, vísceras e frutos do mar — e o consumo excessivo de frutose e álcool também são fatores que contribuem para o aumento dos níveis séricos de AU (Johnson *et al.*, 2020).

A hiperuricemia é o aumento persistente da concentração de AU no sangue. As principais causas são dietas ricas em purinas, excesso de frutose, alcoolismo, doenças hematológicas (ex: leucemia); fatores metabólicos como obesidade, síndrome metabólica e resistência insulínica. A manifestação clínica da doença se dá pela deposição de cristais de monoidrato de urato em tecidos e articulações, pode ser uma doença assintomática ou predisposta ao desenvolvimento da gota, cálculos renais e lesão renal crônica (Yip K, Cohen RE, Pillinger MH., 2020). Os níveis de AU costumam ser naturalmente mais elevados nos homens do que nas mulheres. Isso ocorre porque o estrogênio exerce um efeito protetor, favorecendo a

excreção renal de urato. Durante o período reprodutivo, esse hormônio ajuda a manter as concentrações séricas do AU mais baixas nas mulheres. No entanto, após a menopausa, a queda dos níveis de estrogênio reduz essa proteção, o que faz com que muitas mulheres passem a apresentar risco maior de desenvolver hiperuricemia e gota (Wu X, You C., 2023).

Embora os medicamentos usados no tratamento dessa condição sejam eficazes, podem gerar efeitos adversos significativos. O tratamento dos sintomas alivia a dor e inflamação, mas não previnem a deposição de cristais de urato, exigindo uso contínuo e monitoramento constante (Terkeltaub, 2010; Becker, 2021) (Tabela 1). Os principais fármacos utilizados, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), colchicina e corticosteroides, podem causar efeitos gastrointestinais, como náuseas, vômitos, dor abdominal e úlceras gástricas. O uso prolongado de AINEs também está associado a lesões renais e aumento da pressão arterial. A colchicina, apesar de eficaz na redução da inflamação articular, apresenta janela terapêutica estreita, e seu uso inadequado pode provocar toxicidade, levando a diarreia intensa, vômitos e, em casos graves, mielossupressão e disfunção hepática. Já os corticosteróides, quando utilizados por longos períodos, podem causar imunossupressão, ganho de peso, hiperglicemia e osteoporose. Esses efeitos reforçam a necessidade de alternativas terapêuticas mais seguras e sustentáveis, como abordagens que envolvem a modulação da microbiota intestinal, que tem sido investigada como um possível coadjuvante no controle da hiperuricemia e da inflamação (Dalbeth *et al.*, 2021).

Diante dessas limitações, a microbiota intestinal surge como uma alternativa terapêutica promissora. Certas bactérias intestinais, incluindo espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, apresentam atividade urcolítica. A modulação da microbiota intestinal pode ajudar a reduzir a inflamação sistêmica, melhora a integridade da mucosa intestinal e pode diminuir a necessidade de doses elevadas de medicamentos convencionais, reduzindo o risco de efeitos adversos (Yamada *et al.*, 2019).

Por tanto, o uso de probióticos representa uma abordagem complementar e segura, que auxilia na redução do AU e contribui para a prevenção de complicações associadas à hiperuricemia, oferecendo benefícios adicionais à saúde intestinal e metabólica (Zhao S; Feng P; Hu X; Cao W; Liu P; Han H; Jin W; Li X., 2022).

Tabela 1: Medicamentos usados para tratamento da hiperuricemia e efeitos adversos

Medicamento	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Alopurinol	Inibe a enzima xantina oxidase, reduzindo a produção de AU	Náuseas, diarreia, erupções cutâneas, insuficiência hepática e renal
Febuxostat	Inibidor seletivo da xantina oxidase	Dor de cabeça, diarreia, aumento de transaminases, risco de eventos cardiovasculares
Probenecida	Aumenta a excreção renal de urato bloqueando sua reabsorção tubular	Distúrbios gastrointestinais, risco de dano renal, formação de cálculo renal
Colchicina	Inibe a migração de neutrófilos e inflamação induzida por cristais de urato	Vômito, toxicidade hematológica, neuromuscular e hepática

A gota é caracterizada por um processo inflamatório articular desencadeado pela deposição de cristais de urato monossódico em articulações e tecidos próximos, resultado direto da elevação sustentada dos níveis séricos de ácido úrico. Esses cristais ativam respostas inflamatórias intensas, produzindo crises agudas que, sem tratamento adequado, podem progredir para formas crônicas com alterações estruturais e prejuízo funcional. Embora a hiperuricemia seja o fator central associado ao risco da doença, sua presença não determina obrigatoriamente o aparecimento de sintomas, indicando que elementos genéticos, metabólicos e relacionados à resposta imune também influenciam o desenvolvimento da gota (Dalbeth N.; Gosling A.L.; Gaffo A.; Abhishek A., 2021).

As causas da gota podem ser classificadas como primárias — estão relacionadas a distúrbios genéticos que alteram o metabolismo das purinas e transporte renal de urato; como secundárias — são decorrentes de condições adquiridas, como doença renal crônica, uso de diuréticos, consumo excessivo de álcool, obesidade e hipertensão (Richette; Bardin., 2019). Tratamentos oncológicos

que causam lise tumoral, além da resistência à insulina e a diabetes tipo 2, também estão entre os fatores que aumentam o risco de desenvolver gota. Na lise tumoral aumenta o risco de gota porque, durante a destruição rápida das células tumorais, ocorre uma liberação maciça de ácidos nucleicos no sangue, já na resistência à insulina e no diabetes tipo 2, o aumento do risco está relacionado à redução da excreção renal de ácido úrico. A insulina estimula a reabsorção de urato nos túbulos renais, o que significa que, quando há resistência à insulina, o rim tende a reter mais ácido úrico. Além disso, o estado inflamatório crônico associado ao diabetes contribui para o estresse oxidativo e para o desequilíbrio metabólico, fatores que agravam a hiperuricemia e, conseqüentemente, a gota (George; Taylor., 2023).

2. METODOLOGIA

2.1 Cepas e condições de cultivo

Foram utilizadas cepas com potencial probiótico provenientes da coleção de culturas do Laboratório de Biologia de Anaeróbios no instituto de Microbiologia Paulo de Góes. As amostras foram reativadas em ágar sangue de carneiro suplementado (ASS) com hemina (0,5 mg/mL) e menadiona (10 µg/mL) a partir de estoques congelados a -80 °C. As amostras foram incubadas em atmosfera anaeróbica (80% de N₂; 10% de H₂; 10% de CO₂) a 37°C por no mínimo 48 horas. Após a observação de colônias no ASS, com auxílio de uma alça bacteriológica de platina foi realizada a transferência de colônias isoladas para o caldo *Brain Heart Infusion* (BHI) pré-reduzido e esterilizado anaerobicamente com atmosfera de CO₂. As amostras foram incubadas em anaerobiose a 37°C por 48 horas. Para confirmar a identidade das amostras bacterianas, utilizou-se a técnica MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight). Após a análise, as cepas foram transferidas para o caldo BHI e preparou-se um estoque das mesmas em meio Lisogeny Broth (LB) + 10% Glicerol.

Espécies
Lactococcus Lactis
Bacteroides Ovatus
Bacteroides Fragilis
Bacteroides Vulgatus
Enterococcus Roggenkampii

2.2 Preparo do meio essencial mínimo (MEM) e meio essencial mínimo com AU

O meio essencial mínimo (MEM) foi preparado com a seguinte composição por litro: KH_2PO_4 (0,5 g), K_2HPO_4 (2 g), NaCl (0,1 g), $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,1 g) e CaCl_2 (0,1 g). Para o ensaio suplementado, adicionou-se ácido úrico (AU) à concentração final de 3 g/L. O pH do meio foi ajustado para 7,2 com solução estéril de NaOH ou HCl.

As soluções de AU, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,5 g/L) e CuSO_4 (2,5 g/L) foram preparadas separadamente e esterilizadas por filtração (membrana de 0,2 μm ; pressão máxima 7 bar), uma vez que esses compostos apresentam instabilidade térmica. Os demais componentes foram autoclavados, após o resfriamento dos meios autoclavados as soluções filtradas foram adicionadas aos meios com ausência e presença de AU.

2.3 Avaliação do crescimento bacteriano

O crescimento foi monitorado, permitindo avaliar a viabilidade e adaptação das bactérias em diferentes condições nutricionais. As cepas foram cultivadas em anaerobiose em meio ágar sangue suplementado (ASS) em 37°C por 48 horas, após esse tempo foram inoculadas em anaerobiose em BHI caldo (5ml) em 37°C por 48 horas e centrifugadas por 10 min a 13.000 RPM. O sobrenadante foi descartado e o pellet foi ressuspendido em 1mL de PBS ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 4,5g; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 23,9g; NaCl 74g)/1L 1x estéril. Ajustou-se a densidade óptica das amostras para 1.0 em um espectrofotômetro com comprimento de onda de 600 nm.

2.4 Monitoramento da atividade da Uricase:

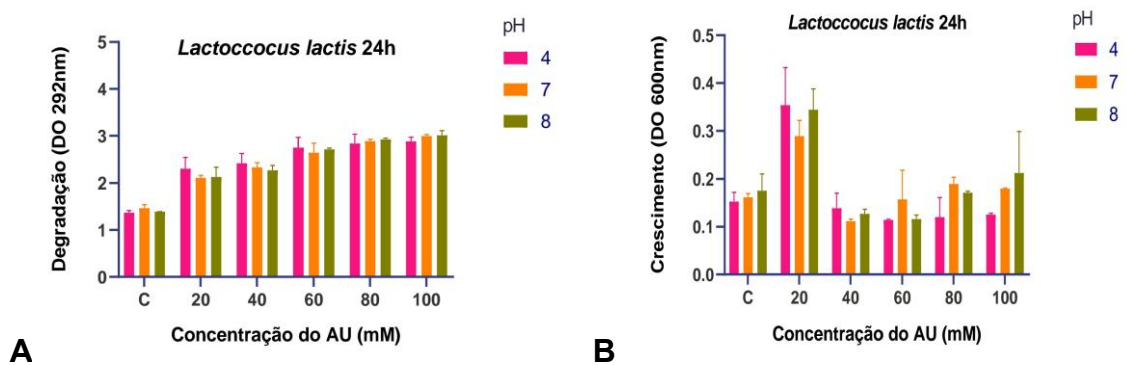
Após avaliação do crescimento bacteriano, foi realizada a identificação das cepas com maior potencial probiótico e capacidade de degradação do AU, foi realizado uma avaliação da influência do AU e do pH no crescimento bacteriano. As amostras foram crescidas em placas de 96 poços com diferentes concentrações de AU (20 μg /40 μg /60 μg /80 μg /100 μg) e diferentes pH (4, 7 e 8) para saber se essas diferentes condições influenciam na atividade de uricase. A quantificação do AU foi realizada por espectrofotometria ($\lambda \approx 292 \text{ nm}$), analisando a redução da absorbância ao longo do tempo como indicativo de degradação enzimática. O crescimento bacteriano foi monitorado por densidade óptica (OD a 600 nm) para correlacionar a atividade enzimática e a proliferação celular. Quanto maior o nível de absorbância (λ

$\approx 292 \text{ nm}$), menos degradação do AU ocorreu; quanto menor o nível de absorbância, mais AU foi degradado pela bactéria.

3. RESULTADOS

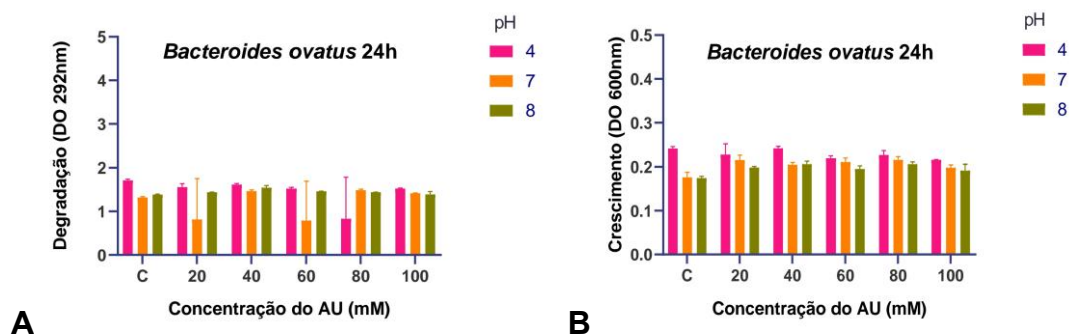
3.1 Monitoramento da atividade da Uricase em diferentes concentrações de AU e pHs

Figura 4: Análise da degradação de AU e crescimento de *Lactococcus lactis* em 24h. (A) Consumo de AU em meio mínimo após 24h de incubação. A leitura é feita através da absorbância em 292nm; (B) Crescimento bacteriano em meio mínimo suplementado com AU. A leitura do crescimento é feita pela absorbância em 600nm



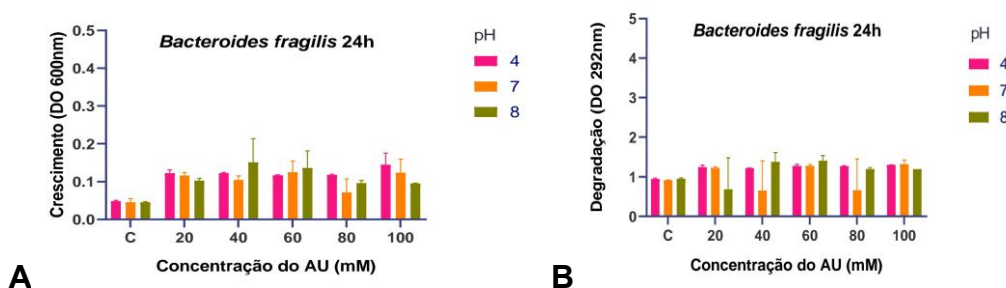
A cepa *Lactococcus lactis* não exibiu atividade uricolítica detectável sob as condições testadas, indicando ausência de utilização do ácido úrico como substrato metabólico. Foi observado crescimento bacteriano, demonstrando que a presença de ácido úrico no meio não comprometeu a viabilidade celular nem atuou como fator inibitório.

Figura 5: Análise da degradação de AU e crescimento de *Bacteroides ovatus* em 24h. (A) Consumo de AU em meio mínimo após 24h de incubação. A leitura é feita através da absorbância em 292nm; (B) Crescimento bacteriano em meio mínimo suplementado com AU. A leitura do crescimento é feita pela absorbância em 600nm



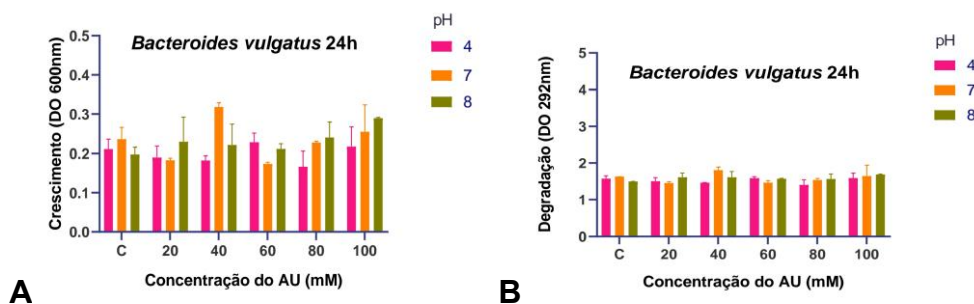
A cepa *Bacteroides ovatus* mostrou atividade uricolítica e maior crescimento em pH 7, preferência por condições neutras para degradar o AU; em pH 4 houve inibição da degradação do AU e do crescimento bacteriano; pH 8 apresentou respostas intermediárias, sugerindo que o pH neutro é o mais favorável para a atividade uricolítica desta cepa. Tanto o crescimento bacteriano quanto a degradação do AU foram diretamente influenciados pelo pH do meio, apresentando maior crescimento e degradação do AU em pH 7 na concentração de 20 μ M.

Figura 6: Análise da degradação de AU e crescimento de *Bacteroides fragilis* em 24h. (A) Consumo de AU em meio mínimo após 24h de incubação. A leitura é feita através da absorbância em 292nm; (B) Crescimento bacteriano em meio mínimo suplementado com AU. A leitura do crescimento é feita pela absorbância em 600nm



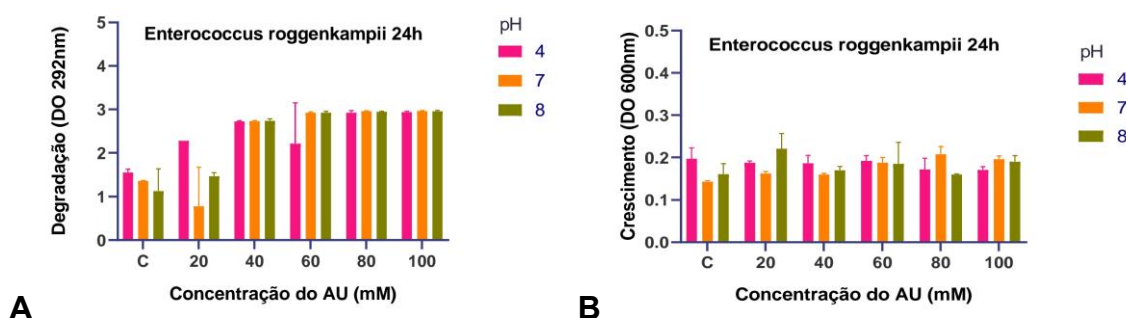
A cepa *Bacteroides fragilis* apresentou maior degradação do AU nas concentrações de 40 μ M e 80 μ M, especialmente em pH 7, indicando atividade uricolítica mais eficiente em condições neutras. Houve um crescimento bacteriano satisfatório em todas as faixas de pH testadas, sugerindo que o pH não limitou o desenvolvimento bacteriano; o pH neutro foi o mais propício para a degradação do AU.

Figura 7: Análise da degradação de AU e crescimento de *Bacteroides vulgatus* em 24h. (A) Consumo de AU em meio mínimo após 24h de incubação. A leitura é feita através da absorbância em 292nm; (B) Crescimento bacteriano em meio mínimo suplementado com AU. A leitura do crescimento é feita pela absorbância em 600nm



A cepa *Bacteroides vulgatus* apresentou atividade uricolítica limitada, com degradação detectável do ácido úrico apenas em pH 4 e pH 7, e somente em determinadas concentrações do substrato. Apesar dessa atividade restrita, o crescimento bacteriano foi mais favorável nos meios ajustados para pH 7 e pH 8 em todas as concentrações avaliadas, indicando que essas faixas de pH constituem o ambiente mais favorável para sua proliferação. Assim, embora *B. vulgatus* seja capaz de metabolizar o AU em condições específicas, sua atividade uricolítica não se correlaciona diretamente com as condições que otimizam seu crescimento celular.

Figura 8: Análise da degradação de AU e crescimento de *Enterococcus Roggenkampii* em 24h. (A) Consumo de AU em meio mínimo após 24h de incubação. A leitura é feita através da absorbância em 292nm; (B) Crescimento bacteriano em meio mínimo suplementado com AU. A leitura do crescimento é feita pela absorbância em 600nm



A cepa *Enterococcus roggenkampii* apresentou atividade uricolítica detectável nas condições de cultivo em pH 7, evidenciando capacidade de metabolizar o ácido úrico nesta faixa de pH. Seu crescimento foi observado apenas nos meios ajustados para pH 7 e pH 8, sugerindo que esses intervalos proporcionam condições físico-químicas mais favoráveis à sua viabilidade. A atividade uricolítica, entretanto, manifestou-se apenas em pH neutro, indicando que a eficiência dessa via metabólica é dependente do microambiente ácido-básico.

4. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo demonstram diferenças marcantes na capacidade uricolítica entre as cepas avaliadas, evidenciando que o potencial de degradação do AU não é uma característica universal entre bactérias intestinais. Esse comportamento diferencial está alinhado à literatura, que aponta que apenas

um subconjunto de microrganismos anaeróbios apresenta as vias metabólicas necessárias para a utilização do AU como fonte de nitrogênio ou carbono (Li *et al.*, 2025; Sorensen & Maibach, 2021).

A ausência de degradação de AU por *Lactococcus lactis* confirma observações já descritas, uma vez que microrganismos deste gênero geralmente não possuem genes associados à uricase ou enzimas complementares da via degradativa (Park *et al.*, 2020). Apesar disso, o crescimento robusto nas diferentes condições reforça que o AU não exerce toxicidade direta sobre essa cepa — achado coerente com estudos que apontam que o urato não inibe o metabolismo láctico em concentrações fisiológicas (Vázquez-Gutiérrez *et al.*, 2019).

A cepa *B. fragilis*, entretanto, demonstrou maior degradação do AU em pH neutro (pH 7) e nas concentrações de 40 μ M e 80 μ M, indicando que o pH exerce influência direta sobre a atividade uricolítica (Fig. 6). Isso mostrou que bactérias anaeróbias intestinais degradam o AU de forma mais eficiente em condições fisiológicas próximas à neutralidade (Li *et al.*, 2025).

No caso de *Bacteroides ovatus*, observou-se atividade uricolítica moderada, também com melhor desempenho em pH neutro, sugerindo que a enzima uricase dessa cepa apresenta estabilidade ótima em pH 7 (Fig. 5). Já *Bacteroides vulgatus* e *Enterococcus roggerkampii* apresentaram atividade limitada de degradação do AU, apesar de exibirem crescimento satisfatório em pH 7 e 8 (Fig. 7 e 8). Esses resultados sugerem que, embora essas espécies sejam capazes de metabolizar o AU em algum grau, o composto não constitui um substrato energético preferencial nas condições avaliadas. Além disso, a presença de AU não exerceu efeito tóxico, reforçando a tolerância de microrganismos intestinais a concentrações moderadas de AU (Dalbeth *et al.*, 2021; Becker, 2021). No conjunto, os dados indicam uma capacidade uricolítica reduzida, insuficiente para promover degradação significativa do AU.

Os resultados obtidos reforçam que a capacidade uricolítica é condicionada por fatores ambientais, como o pH. Estudos genômicos recentes mostram que apenas alguns grupos bacterianos intestinais possuem vias redutivas completas para o catabolismo do AU, especialmente espécies dos gêneros *Clostridium*,

Eubacterium e *Anaerostipes*, o que explica a variação de atividade entre as cepas analisadas (Li *et al.*, 2025). Assim, a presença de microrganismos uricolíticos na microbiota pode representar um mecanismo biológico complementar na regulação dos níveis sistêmicos de AU, oferecendo uma possível alternativa terapêutica para o manejo da hiperuricemia e da gota (Shi *et al.*, 2023).

5. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a capacidade de degradar ácido úrico varia de forma expressiva entre as espécies bacterianas avaliadas, evidenciando que apenas parte da microbiota intestinal possui vias metabólicas adequadas para esse processo. Observou-se também que o pH exerce influência decisiva no desempenho microbiano: condições neutras (pH 7) favoreceram tanto o crescimento celular quanto a atividade uricolítica, indicando que a eficiência da degradação depende diretamente das condições físico-químicas do intestino. Esses achados reforçam que, embora o metabolismo do AU possa ser modulado por microrganismos, essa função parece concentrada em espécies específicas com repertório enzimático completo.

Os resultados obtidos ampliam a compreensão sobre a interação entre microbiota e metabolismo das purinas e abrem perspectivas para o desenvolvimento de estratégias probióticas baseadas em bactérias uricolíticas. Tais abordagens podem representar alternativas complementares para o controle da hiperuricemia e da gota, favorecendo a degradação intestinal do AU e potencialmente reduzindo a sobrecarga renal associada a essas condições metabólicas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAGNOSTOPOULOS, A. et al. *Gout: pathophysiology, diagnosis and management*. Frontiers in Medicine, v. 9, p. 862145, 2022.

BECKER, M. A. *Clinical manifestations and diagnosis of gout*. The New England Journal of Medicine, v. 384, n. 14, p. 1383–1391, 2021.

BENN, C. L. et al. *Uric acid and inflammation: insights into gout and cardiovascular disease mechanisms*. Nature Reviews Rheumatology, v. 14, p. 679–689, 2018.

BOBULESCU, I. A.; MOE, O. W. *Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties*. Advances in Chronic Kidney Disease, v. 19, n. 6, p. 358–371, 2012.

CAMERON, J. L. *Disbioses intestinais e saúde humana: implicações clínicas e terapêuticas*. World Journal of Gastroenterology, v. 21, n. 25, p. 7454–7462, 2015.

CHOI, H. K.; CURHAN, G. *Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study*. BMJ, v. 336, n. 7639, p. 309–312, 2010.

CHONG, C. Y. L. et al. *The impact of the maternal microbiome on the infant gut microbiome*. Frontiers in Microbiology, v. 9, p. 2227, 2018.

CHU, D. M. et al. *Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery*. Nature Medicine, v. 23, n. 3, p. 314–326, 2017.

CHU, Y. et al. *The role of gut microbiota in the pathogenesis of hyperuricemia and gout: mechanisms and therapeutic implications*. Frontiers in Microbiology, v. 12, p. 813215, 2021.

DALBETH, N. et al. *Gout*. The Lancet, v. 397, n. 10287, p. 1843–1855, 2021.

GEORGE, J.; TAYLOR, W. *Metabolic and renal factors influencing gout development*. Current Opinion in Rheumatology, v. 35, n. 1, p. 45–52, 2023.

GOYAL, N. et al. *Host-microbiome interactions: the key role of gut barrier function*. Gut Microbes, v. 13, n. 1, p. 1–21, 2021.

GRICE, E. A.; SEGRE, J. A. *The human microbiome: our second genome*. Annual Review of Genomics and Human Genetics, v. 12, p. 151–170, 2011.

HUANG, Y. et al. *Purine metabolism in Escherichia coli: genetic and biochemical insights*. Journal of Bacteriology, v. 202, n. 18, p. e00254-20, 2020.

JOHNSON, R. J.; LANASPA, M. A.; GAUCHER, E. A. *Uric acid: a danger signal from the RNA world that may have a role in the epidemic of obesity, metabolic syndrome, and cardiorenal disease*. Journal of Internal Medicine, v. 271, p. 433–446, 2011.

JOHNSON, R. J. et al. *Fructose metabolism as a common evolutionary pathway of survival associated with climate change, food shortage, and droughts*. Journal of Internal Medicine, v. 287, n. 3, p. 252–262, 2020.

KANG, D. H.; CHEN, W. *Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease*. Seminars in Nephrology, v. 31, n. 5, p. 447–452, 2011.

KONG, X. et al. *Gut microbiota modulation by probiotics reduces serum uric acid levels and ameliorates hyperuricemia in mice*. Frontiers in Microbiology, v. 12, p. 652390, 2021.

KRATEK, M. et al. *Evolutionary loss of uricase in hominoids and its implications for human health*. Molecular Biology and Evolution, v. 38, n. 6, p. 2482–2493, 2021.

KRATZER, J. T. et al. *Evolutionary history and metabolic insights of ancient uricase loss in hominoids*. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 111, n. 10, p. 3763–3768, 2014.

LANASPA, M. A. et al. *Uric acid, fructose, and the control of blood pressure*. Nature Reviews Nephrology, v. 14, p. 577–589, 2018.

LI, D. et al. *A reductive uric acid degradation pathway in anaerobic bacteria*. Nature Microbiology, v. 10, p. 121–133, 2025.

- LIU, X. et al. *Gut microbiota and uric acid metabolism: potential therapeutic targets for gout and hyperuricemia*. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1210332, 2023.
- MAIUOLO, J. et al. *Regulation of uric acid metabolism and excretion*. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 9, p. 1520, 2016.
- METHÉ, B. A. et al. *A framework for human microbiome research*. *Nature*, v. 486, p. 215–221, 2012.
- NAKAGAWA, T. et al. *A causal role for fructose-induced metabolic syndrome and hyperuricemia*. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 5, p. 2570, 2022.
- NAKAGAWA, T. et al. *Uric acid metabolism and microbial uricase in health and disease*. *Nutrients*, v. 12, n. 11, p. 3383, 2020.
- PEREZ-RUIZ, F. et al. *Management of hyperuricemia in gout: focus on urate-lowering therapy*. *Drugs*, v. 79, p. 187–203, 2019.
- RICCHETTE, P.; BARDIN, T. *Gout*. *The Lancet*, v. 394, n. 10200, p. 1929–1941, 2019.
- RISTIC, B. et al. *Uric acid metabolism and excretion in the human body*. *Clinica Chimica Acta*, v. 507, p. 75–83, 2020.
- ROMAN, Y. M. *Purine metabolism: biochemical and clinical perspectives*. *Clinical Biochemistry Reviews*, v. 44, n. 1, p. 35–51, 2023.
- SHI, Y. et al. *Gut microbial uricase and uric acid metabolism: emerging therapeutic implications for gout and hyperuricemia*. *Frontiers in Microbiology*, v. 14, p. 1175823, 2023.
- SMOLINSKI, A. et al. *Human gut microbiome: composition, function, and clinical relevance*. *Microorganisms*, v. 9, n. 10, p. 2113, 2021.
- SOMMER, F.; BÄCKHED, F. *The gut microbiota — masters of host development and physiology*. *Nature Reviews Microbiology*, v. 11, p. 227–238, 2013.

STINSON, L. F. et al. *The maternal microbiome and its role in early human development*. *Reproduction*, v. 153, n. 6, p. R143–R155, 2017.

TERKELTAUB, R. *Gout: novel therapies for an ancient disease*. *Arthritis Research & Therapy*, v. 12, n. 1, p. 236, 2010.

WALKER, H. K.; HALL, W. D.; HURST, J. W. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. 3. ed. Boston: Butterworths, 1990.

WANG, Y. et al. *Gut microbiota and uric acid metabolism: insights into the therapeutic potential of probiotics*. *Frontiers in Physiology*, v. 13, p. 873041, 2022.

WU, X.; YOU, C. *Gender differences in uric acid metabolism: from mechanisms to clinical implications*. *Clinical Rheumatology*, v. 42, n. 3, p. 643–654, 2023.

YAMADA, N. et al. *Probiotic Lactobacillus gasseri PA-3 reduces serum uric acid levels through absorption of intestinal purines in hyperuricemic subjects*. *European Journal of Nutrition*, v. 58, n. 5, p. 1783–1793, 2019.

YIP, K.; COHEN, R. E.; PILLINGER, M. H. *Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene?*. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 32, n. 2, p. 123–130, 2020.

ZHANG, Y. et al. *Functional analysis of Enterococcus species in nitrogen metabolism*. *Microbial Ecology*, v. 82, n. 1, p. 122–133, 2021.

ZHAO, S. et al. *Probiotics modulate gut microbiota and alleviate hyperuricemia in mice through uric acid degradation*. *Frontiers in Microbiology*, v. 13, p. 857593, 2022.