

Efeitos de uma dieta hiperlipídica e consumo de bebidas ricas em polifenóis nos parâmetros bioquímicos, histologia renal e pressão arterial de ratas wistar não sedentárias.

Effects of hyperlipidic diet and consumption of drinks containing polyphenol on renal biochemical parameters, renal histology and blood pressure of non-sedentary wistar rats

DOI:10.34117/bjdv6n1-105

Recebimento dos originais: 30/11/2019

Aceitação para publicação: 10/01/2020

Juliana Arruda de Souza Monnerat

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Mário Santos Braga, nº 30 – Centro, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: julianamonnerat@id.uff.br

Bruna Ferreira Mota

Nutricionista graduada pela Universidade Federal Fluminense
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Mário Santos Braga, nº 30 – Centro, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: brunamotaf@hotmail.com

Letícia Monteiro da Fonseca Cardoso

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Mário Santos Braga, nº 30 – Centro, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: ticia.c@gmail.com

Raíza da Silva Ferreira Fiochi

Mestre em Ciências Cardiovasculares pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Mário Santos Braga, nº 30 – Centro, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: raizasf@yahoo.com.br

Nina da Matta Alvarez Pimenta

Residente no programa de Residência Multiprofissional em Saúde – Nutrição em Terapia Intensiva do Hospital Universitário Antônio Pedro.
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Mário Santos Braga, nº 30 – Centro, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: nina_alvarez_@hotmail.com

Isabelle Waleska Santos de Medeiros Silva

Nutricionista graduada pela Universidade Federal Fluminense
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Mário Santos Braga, nº 30 – Centro, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: bemaldronato@gmail.com

Renata Beatriz da Rocha Ramalho

Nutricionista graduada pela Universidade Federal Fluminense
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Mário Santos Braga, nº 30 – Centro, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: renata.rocha93@gmail.com

Cristiane Correia Teixeira

Nutricionista graduada pela Universidade Federal Fluminense
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Mário Santos Braga, nº 30 – Centro, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: cristianecorreia.t@hotmail.com

Maurício Alves Chagas

Doutor em Ciências pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Mário Santos Braga, nº 30 – Centro, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: chagas.m@gmail.com

Sergio Girão Barroso

Doutor em Fisiopatologia Clínica e Experimental pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Mário Santos Braga, nº 30 – Centro, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: sgbarroso@yahoo.com

Gabrielle de Souza Rocha

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Mário Santos Braga, nº 30 – Centro, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: gabriellerocha@id.uff.br

RESUMO

Introdução: O consumo elevado de gordura saturada e sedentarismo estão diretamente relacionados com a obesidade, podendo afetar os rins e alterar a pressão arterial. **Objetivo:** Analisar os efeitos da dieta hiperlipídica e bebidas ricas em polifenóis nos marcadores bioquímicos e histológicos renais e pressão arterial. **Metodologia:** Ratas Wistar, 90 dias de idade, recebendo água e ração ad libitum, divididas em 5 grupos: a) Grupo Controle (GC); b) Grupo Hiperlipídico (GH); c) Grupo Suco de uva integral (GS) (15mL/dia); d) Grupo Vinho tinto (GV) (10mL/dia) e e) Grupo Resveratrol (GR) (15mL/dia). Animais executaram protocolo de treinamento físico, 5dias/semana. Após 60 dias, os animais foram anestesiados e o sangue foi coletado para análises bioquímicas renais. Os rins foram retirados, medidos, pesados e processados para confecção de lâmina histológica. A pressão arterial foi aferida mediante pletismografia da cauda. Resultados representados como média±DP, ANOVA one way e Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn's, considerados significativos quando $p < 0,05$. **Resultados:** os valores de ureia diminuíram no GS, GV e GR comparando com GH ($p < 0,0001$); valores de ácido úrico menores no GS comparando com GH ($p = 0,01$). GH, GS, GV e GR apresentaram diminuição do volume da área medular ($p < 0,003$); densidade volumétrica do GS maior em comparação com o GH ($p = 0,003$). A pressão arterial média (PAM) e pressão arterial sistólica (PAS) aumentaram significativamente no GH ($p < 0,0001$ para ambos). **Conclusão:** Observou-se que o consumo das bebidas junto ao exercício físico foi capaz de reduzir os níveis de ureia e ácido úrico, assim como aumentar a densidade volumétrica renal diante de uma dieta hiperlipídica.

Palavras-chave: Dieta hiperlipídica, resveratrol, suco de uva, vinho tinto, rim, pressão arterial.

ABSTRACT

Introduction: High saturated fat intake and sedentarism are directly related to obesity, which can affect kidneys and blood pressure. Objective: Analyze the effects of hyperlipidic diet and consumption of drinks containing polyphenol on renal histological and biochemical parameters and blood pressure. Methodology: Wistar rats, with 90 days, receiving food and water ad libitum, divided into 5 groups: a) Control Group; b) Hyperlipidic Group; c) Grape Juice Group(15mL/day); d) Red Wine Group(10mL/day) and e) Resveratrol Group(15mL/day). Animals performed physical training protocol, 5 days/week. After 60 days, the animals were anesthetized and the blood was collected for renal biochemical analysis. The kidneys were removed, measured, weighted on analytical balance and processed for histological slide. Blood pressure was measured by tail plethysmography. Results represented as mean±SD, ANOVA one way e Tukey ou Kruskal-Wallis e Dunn's, considered significant when $p < 0.05$. Results: lower values of urea in GS, GV and GR compared with GH ($p < 0,0001$); lower uric acid values in GS compared with GH ($p = 0,01$). GH, GS, GV and GR showed a decrease in the volume of the medullary area ($p < 0,003$); bigger volumetric density of GS compared to GH ($p = 0,003$). PAM and PAS increased significantly in GH ($p < 0,0001$ for both). Conclusion: It was observed that drink consumption and physical exercise were able to reduce urea and uric acid levels, and increase and renal volume density on a hyperlipidic diet.

Keywords: Hyperlipid diet, resveratrol, grape juice, red wine, kidney, blood pressure.

1 INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade, enfatizando esse cenário em mulheres no período fértil nos últimos 30 anos [1], está diretamente relacionado ao aumento do consumo de gordura saturada e inversamente relacionado à prática regular de atividade física [2,3], gerando estresse oxidativo e estímulo à liberação de citocinas pró-inflamatórias. Estas afetam o sistema nervoso central e renal, além do controle da pressão arterial (PA) [2,4,5].

A influência da obesidade nos rins acontece principalmente através da lipotoxicidade, levando ao acúmulo de metabólitos tóxicos que ocasiona a disfunção mitocondrial, estresse do retículo endoplasmático, apoptose e disfunção renal [6].

Além disso, uma das principais consequências do sobrepeso ou obesidade é o aumento da PA, onde pesquisas demonstram uma relação praticamente direta entre o índice de massa corporal (IMC) da população e a PA sistólica e diastólica [5].

Buscando melhorar esse quadro atual, estratégias terapêuticas como atividade física regular e o uso de artifícios nutricionais são comumente utilizadas [7], levando em consideração a importância de alimentos com compostos bioativos que atuam na proteção do organismo, dentre eles o resveratrol [8].

O resveratrol vem sendo estudado como potencial agente terapêutico na prevenção e tratamento de doenças crônicas, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e anticarcinogênicos [8], sendo um polifenol presente em bebidas derivadas da uva, como vinho tinto e suco de uva tinto integral, capaz de promover uma melhora cardiovascular, prevenir ou diminuir a progressão da obesidade e diabetes [9]. Em experimentos com ratos, o resveratrol preveniu a nefropatia diabética,

apoptose relacionada ao estresse oxidativo no rim e hiperuricemia [10,11]. Além de exercer propriedades antioxidantes e neuroprotetoras e agir efetivamente na prevenção dos danos oxidativos induzidos pela obesidade [4, 12].

Associado a isso, o exercício também desempenha um papel importante no organismo, devido ao seu efeito regulatório na PA e na glicemia, além do papel protetor no sistema renal, prevenindo a doença renal crônica (DRC)[13,14].

Por essa razão, para atuar na prevenção e tratamento dos danos associados ao consumo elevado de gordura saturada e diminuição da prática regular de atividade física são necessários estudos que possam auxiliar no desenvolvimento de novas intervenções dietéticas, visando diminuir os impactos na saúde da população. Com isso, o objetivo do estudo foi analisar os efeitos de uma dieta hiperlipídica (DH) e consumo de bebidas ricas em polifenóis nos parâmetros bioquímicos renais, peso do cérebro, histologia renal e pressão arterial de ratas *Wistar* não sedentárias.

2 METODOLOGIA

2.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

O ensaio biológico foi realizado no biotério do laboratório de Nutrição Experimental (LABNE) da Faculdade de Nutrição da UFF. Estudo aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFF– CEUA 473/2013. Utilizamos *Rattus norvegicus, albinus, Wistar*, fêmeas, com 90 dias de idade, oriundos do LABNE/UFF. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais de polipropileno, em ambiente com temperatura controlada ($22^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$) e iluminação adequada (claro/escuro; 12/12hs).

Os animais foram divididos em 5 grupos com 6 animais cada, mantidos em gaiola individual, com ração balanceada e água filtrada ofertados sob livre demanda e acompanhados por 60 dias: a) Grupo Controle (GC), recebendo ração segundo AIN93M, a base de caseína; b) Grupo Hiperlipídica (GH), recebendo ração hiperlipídica (20% de gordura proveniente de banha de porco); c) Grupo Suco (GS), recebendo ração hiperlipídica (20% de gordura proveniente de banha de porco), com suco de uva tinto integral da marca AURORA, ofertado em um bebedouro a parte nas gaiolas individuais (15mL/dia); d) Grupo Vinho tinto (GV), recebendo ração hiperlipídica (20% de gordura proveniente de banha de porco), com o vinho tinto (10mL/dia) e) Grupo Resveratrol (GR), recebendo ração hiperlipídica (20% de gordura proveniente de banha de porco), com resveratrol (15mL/dia na concentração de 4%). As bebidas foram ofertadas em bebedouro a parte.

Para a caracterização da amostra a massa corporal e o consumo dos animais foram acompanhados semanalmente. A análise do ganho de massa corporal e da ingestão energética foi

realizada através da pesagem dos animais e das rações ofertadas duas vezes por semana, em balança digital.

2.2 TREINAMENTO FÍSICO

Os animais executaram protocolo de corrida em esteira rolante com velocidade de 10 metros por minuto 5 dias por semana, com duração de 10 minutos totalizando 60 dias.

2.3 COLETA DE SANGUE E ÓRGÃOS

Os animais foram colocados em jejum de 6hs e anestesiados com injeção intraperitoneal de Thiopentax® (tiopental de sódio em pó, de 1g diluído em 50 ml de água destilada, concentração 2%, na dosagem de 0,1mg/100g de peso corporal) e eutanasiados por exsanguinação. O sangue foi coletado em tubo sem anticoagulante e centrifugado em centrífuga (SIGMA) a 3.000 rpm, por 20 minutos, para obtenção do soro, que foi transferido para microtubos e armazenado em freezer (-80°C), até a utilização para as análises bioquímicas. Após, todos os animais foram submetidos ao procedimento de laparotomia mediana. Os rins direito e esquerdo foram retirados, medidos com paquímetro e pesados em balança analítica. Posteriormente foram seccionados e colocados em solução de formaldeído para elaboração das lâminas para análise histológica.

2.4 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

As análises foram realizadas no LabNE/UFF, utilizando materiais e aparelhos necessários para cada tipo de dosagem, sendo elas ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), e ácido úrico (mg/dL).

2.5 ANÁLISES HISTOLÓGICAS

Os métodos histológicos a seguir foram descritos por Bagetti Filho, Hélio José Santos, 2012 [15].

O volume dos rins foi estimado pelo deslocamento de uma solução salina isotônica provocado pelo volume do órgão. Foi considerada a conversão de um grama equivalendo a 10^3mm^3 .

As áreas total, cortical e medular foram mensuradas utilizando o método de Cavalieri. Para isso, os rins foram seccionados transversalmente em fatias de 2 milímetros e um lado de cada fragmento foi fotografado junto com uma régua milimetrada para futura calibração da imagem [15].

As fotografias foram analisadas utilizando o software Image J. O primeiro passo foi a calibração através da régua, onde foi determinado um número de pixels da imagem em milímetros. Após, foram delimitadas as áreas totais e medular de cada foto, possibilitando a obtenção da área cortical por subtração. Utilizando volume obtido anteriormente pelo método de Scherle foi possível calcular o volume da área cortical e medular [15].

Foi realizada uma seleção dos três fragmentos centrais seccionados anteriormente para posterior confecção da lâmina histológica. Os fragmentos foram colocados em cassetes para

realização da desidratação feita com diferentes concentrações de etanol e depois duas etapas com xilol, todas com duração de 1 hora. Esses fragmentos foram emblocados em parafina e após secção de fatias de 5 μm de espessura as mesmas foram coradas pelo método de hematoxilina e eosina para verificação da densidade volumétrica (Vv) [15].

Para estimar o volume ocupado pelos glomérulos no córtex de cada órgão (Vv), foram analisados campos histológicos de diferentes secções do córtex renal pelo método de contagem de pontos M42. Os glomérulos que tocaram ou ultrapassaram as linhas inferior/superior e lateral que delimitam a área quadrangular foram excluídos da contagem. Os demais glomérulos que se encontravam na área entram na avaliação e os pontos que se sobrepuseram a eles foram contabilizados. A Vv é calculada pelo número de pontos que se sobrepõem aos glomérulos dividido pelo número total de pontos da grade [15].

2.6 PRESSÃO ARTERIAL

A aferição da pressão arterial (PA) foi realizada mediante pletismografia da cauda, um método não invasivo (Pletismógrafo de Cauda 1. 10 – Insight). Os animais foram condicionados em tubos cilíndricos com abertura para a cauda por 5 dias consecutivos durante 10 minutos para adaptação. Após adaptação, o protocolo de PA teve início, onde o manguito sensor acoplado na cauda dos animais captou os sinais a serem registrados no computador pelo software do fabricante (Insight, São Paulo). As aferições foram realizadas no início e no final do experimento, no período da manhã, com os animais acordados, considerando apenas os valores obtidos na ausência de movimentação espontânea da cauda do animal. Três medições consecutivas foram registradas e a PA média foi calculada.

2.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os resultados foram representados como média \pm DP, utilizando ANOVA *one way* e Tukey como pós teste ou Kruskal-Wallis e Dunn's como pós-teste, quando apropriado. Os valores do peso do rim e do cérebro foram corrigidos para o peso de cada rata (g/100g). Foi considerado significativo os resultados quando $p < 0,05$. Para estas análises foi utilizado o software Graph Pad Prism versão 5.00, 2007(San Diego, CA).

3 RESULTADOS

Ao final do experimento, não foram observadas diferenças significativas entre os pesos inicial e final de cada grupo ($p=0,95$), assim como não houve diferença significativa no ganho de massa corporal dos animais quando comparados ao GC ($p=0,47$) (Tabela1).

Já na ingestão energética foi observada diferença significativa entre os grupos. Os animais que receberam uma DH tiveram maior ingestão energética quando comparado ao GC, que recebeu uma dieta balanceada ($p=0,0001$) (Tabela1).

Tabela 1: Massa Corporal, Ganho de massa corporal e ingestão energética de ratas *Wistar* fêmeas submetidas ao treinamento físico após 60 dias de experimento:

	GC	GH	GS	GV	GR	p valor
Massa Corporal (g)	289,5±	286,3±	284,2±	286,3±	289,2±	0,95
	15,03	4,98	13,89	14,75	14,06	
Ganho de massa corporal (g)	55,58±	56,0±	48,25±	53,75±	61,42±	0,47
	6,78	9,50	8,91	18,34	13,66	
Ingestão energética (kcal/dia)	54,69±	67,96±	65,20±	69,90±	72,04±	P=0,000 1
	2,22	6,02*	5,24*	7,07*	6,89*	

Nota: Grupo Controle, alimentados com dieta controle (GC), n=6; grupo hiperlipídico, alimentados com ração hiperlipídica (GH), n=6; grupo suco, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo suco de uva tinto integral (15mL/dia) (GS), n=6; grupo vinho, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo vinho tinto (10mL/dia) (GV), n=6 e grupo resveratrol, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo solução de resveratrol 4% (15mL/dia) (GR), n=6. Considerado significativo quando $p<0,05$ (*).

Nos marcadores renais foram observadas diferenças significativas nos valores de ureia (mg/dL), sendo GR significativamente menor quando comparado ao GC; além de GS, GV e GR significativamente menores comparando-os com o GH e o GR significativamente menor do que o GS ($p<0,0001$). Não foram observadas diferenças significativas nos valores de creatinina (mg/dL) entre os grupos ($p=0,18$). Com relação aos valores de ácido úrico (mg/dL), houve diferença significativa; quando comparado com GC o GH foi maior, já quando foram comparados os grupos entre eles o GS foi menor que o GH ($p=0,01$) (Tabela 2).

Tabela 2: Parâmetros bioquímicos renais dos grupos após 60 dias de experimento:

	GC	GH	GS	GV	GR	p valor
Uréia (mg/dL)	46±3,63	53,67± 6,62	45,0± 3,63*	39,0± 5,29*	36,5± 4,79*	P<0,000 1
Creatinina (mg/dL)	0,62± 0,07	0,68± 0,07	0,62± 0,07	0,65± 0,05	0,58± 0,07	0,18
Ácido úrico (mg/dL)	1,98± 0,26	2,65± 0,47*	1,98± 0,23 [#]	2,27± 0,42	2,12± 0,30	0,01

Nota: Grupo Controle, alimentados com dieta controle (GC); grupo hiperlipídico, alimentados com ração hiperlipídica (GH); grupo suco, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo suco de uva tinto integral (15mL/dia) (GS); grupo vinho, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo vinho tinto (10mL/dia) (GV) e grupo resveratrol, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo solução de resveratrol 4% (15mL/dia) (GR). Considerado significativo quando $p < 0,05$, no qual (*) indica comparação com o GC e (#) com GH.

O volume da área medular dos rins (mm^3) apresentou diferença, sendo GH, GS, GV e GR significativamente menores quando comparado com o GC ($p < 0,003$). Porém, não foi observada diferença significativa no volume da área cortical dos rins quando comparados os grupos ($p = 0,64$) (Tabela 3). Também não foram encontradas diferenças significativas no comprimento ($p = 0,384$) e largura dos rins ($p = 0,074$) (Tabela 3).

Já nos valores de Vv do rim foi observado que o GH foi significativamente menor quando comparado ao GC e GS ($p = 0,003$) (Tabela 3).

Tabela 3: Peso do rim corrigido (g/100g), comprimento e largura do rim, volume das áreas medular e cortical e densidade volumétrica dos grupos após 60 dias de experimento:

	GC	GH	GS	GV	GR	p valor
Peso	0,33±	0,31±	0,33±	0,31±	0,33±	0,085
	0,16	0,004	0,02	0,02	0,009	
Comprimento	16,27±	16,46±	16,41±	16,49±	15,79±	0,384
	0,47	0,34	0,82	1,02	0,47	

Largura	10,27± 0,37	10,69± 0,44	9,92± 0,63	9,88± 0,39	10,07± 0,52	0,074
Volume área medular	276,3± 63,62	150,0± 34,51*	158,9± 16,16*	165,6± 25,39*	174,3± 67,09*	<0,0003
Volume área cortical	814,4± 77,57	850,0± 34,51	841,1± 16,6	830,79± 24,47	842,7± 29,29	0,64
Densidade volumétrica	17,41± 3,56	13,46± 2,13*	17,84± 1,34 [#]	14,47± 0,53	14,61± 1,14	0,003

Nota: Grupo Controle, alimentados com dieta controle (GC), n=6; grupo hiperlipídico, alimentados com ração hiperlipídica (GH), n=6; grupo suco, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo suco de uva tinto integral (15mL/dia) (GS), n=6; grupo vinho, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo vinho tinto (10mL/dia) (GV), n=6 e grupo resveratrol, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo solução de resveratrol 4% (15mL/dia) (GR), n=6. Considerado significativo quando $p < 0,05$, onde (*) indica comparação com o GC e (#) com GH. Análise de variância univariada, seguido dos pós teste Tukey.

Por fim, os resultados da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial média (PAM) apresentaram diferença significativa. Em relação a PAS o GH apresentou valores significativamente maiores quando comparado ao GS e GV ($p < 0,0001$) (Figura 2D); enquanto a PAM mostrou-se significativamente maior quando comparado o GH ao GS, GV e GR ($p < 0,0001$) (Figura 2C).

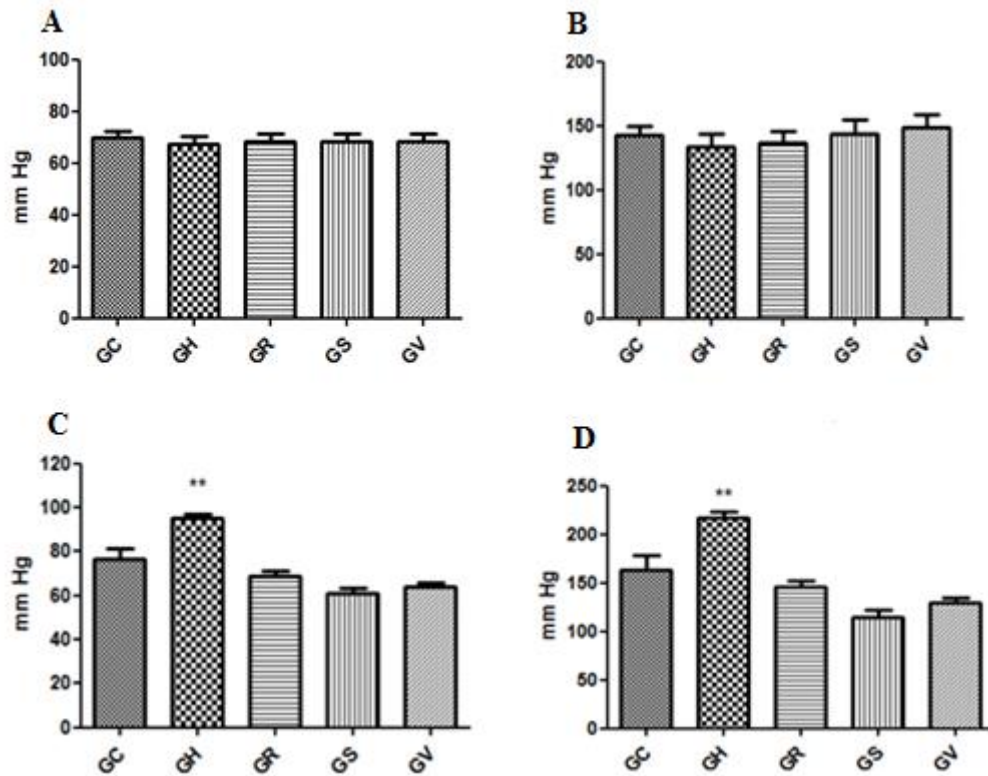


Figura 2: 2A referente à PAM inicial, 2B à PAS inicial, 2C à PAM final e 2D à PAS final. Grupo Controle, alimentados com dieta controle (GC); grupo hiperlipídico, alimentados com ração hiperlipídica (GH); grupo suco, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo suco de uva tinto integral (15ml/dia) (GS); grupo vinho, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo vinho tinto (10mL/dia) (GV) e grupo resveratrol, alimentados com ração hiperlipídica e recebendo solução de resveratrol 4% (15mL/dia) (GR). Resultados apresentados como média \pm desvio padrão. Considerado significativo quando $p < 0,05$ (*). Análise de variância univariada, seguido dos pós teste Kruskal-wallis, Dunn.

4 DISCUSSÃO

O consumo energético entre os grupos que receberam a DH foi significativamente maior quando comparado ao GC, que recebeu dieta controle. Não foi observada diferença significativa na massa corporal das ratas. Esses resultados também foram encontrados em estudo realizado por Pimenta *et al* [16].

Um estudo mostra que ratos alimentados com dieta rica em gordura tiveram um aumento da ingestão energética no decorrer do tempo de consumo dessa dieta [17]. Esse achado pode justificar o aumento do consumo energético encontrado no GH, GS, GV e GR.

Já é bem elucidado na literatura que uma DH pode desencadear um aumento da massa corporal. Entretanto, os estudos que observaram ganho de massa corporal foram realizados com dietas com um percentual maior de gordura como 28% e até 60%, ou então com um maior tempo de

intervenção como por exemplo 24 semanas [18, 19, 20]. Além disso, a composição corporal pode ter sido diferente entre os grupos.

Em relação às análises séricas, os valores de ureia do GR foram significativamente menores do que os GC; assim como GS, GV e GR foram significativamente menores do que o GH, além do GR significativamente menor do que o GS.

Consta na literatura que o resveratrol promoveu efeitos benéficos em ratos que receberam DH capaz de induzir danos renais, sendo um deles a diminuição dos níveis séricos de ureia [21]. Isso ocorre porque o resveratrol é capaz de ativar a sirtuína 1 (Sirt 1), promovendo a oxidação de ácidos graxos e ativando o ciclo da ureia [22], possibilitando que sua excreção pela urina aconteça.

Segundo Lee CT *et al* o resveratrol não foi capaz de diminuir os níveis de creatinina [23]; se assemelhando com o presente estudo, onde não foram observadas diferenças significativas quando comparados os grupos.

O grupo que recebeu somente a DH apresentou níveis significativamente maiores de ácido úrico quando comparado ao grupo que consumiu ração controle e ao grupo que teve a intervenção do suco de uva, além de valores significativamente maiores de PAS quando comparado ao GS e GV, e PAM quando comparado ao GS, GV e GR, mesmo sem apresentar diferença significativa com o GC.

Já é descrito cientificamente que uma dieta rica em gordura está associada com o aumento do ácido úrico sérico [24], comprovando os níveis elevados encontrados no GH.

O aumento do ácido úrico possivelmente desempenha um papel no início da hipertensão, mas já é esclarecido que as alterações renais provocadas pela hiperuricemia mantêm o estado hipertensivo no decorrer do tempo [25]. Estudos sugerem que níveis aumentados de ácido úrico podem elevar a PA por diversos mecanismos, dentre eles um possível estímulo do estresse oxidativo intracelular e prejuízo da função endotelial, ativando o sistema renina angiotensina [26, 27].

A redução da PA nos grupos com intervenção das bebidas ricas em resveratrol pode ser consequência do seu efeito antioxidante, capaz de diminuir o estresse oxidativo; corroborando com resultados de estudos realizados anteriormente [4, 11].

A associação da PA ao estado obesogênico, sistema renal e sistema nervoso pode ser correlacionada através de duas vias. A primeira é a regulação da tonicidade sanguínea através do hormônio antidiurético (ADH), gerado no hipotálamo, levando um estímulo para hipófise liberar o hormônio na corrente sanguínea e atuando a nível renal retendo água. A segunda é a regulação da PA, mediada pela reabsorção tubular de água e sódio nos rins através do comando do sistema nervoso central, modificando o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular por vasoconstrição e alterações no sistema renina angiotensina aldosterona (RAA) [28].

Não houve diferença significativa no peso do rim dos grupos. Acreditamos que não foi evidenciado um efeito deletério nesse parâmetro pelo curto prazo de intervenção do protocolo proposto. Não há dados suficientes na literatura que possam confrontar nossos resultados.

O volume da área medular foi significativamente menor no GH, GS, GV e GR quando comparados com o GC, enquanto não foi observada diferença significativa no volume da área cortical. Esses resultados podem sugerir que o dano provocado pela DH ofertada para os ratos durante 60 dias é iniciado na área medular. Somado a isso, subentende-se que as bebidas não foram capazes de proteger o tecido renal desse dano inicial. Não foram encontradas pesquisas que abordem separadamente o volume das áreas medular e cortical, sendo um limitante para a discussão desses dados.

A Vv do GH foi significativamente menor quando comparado ao GC e GS. Esse achado pode ser explicado por estudos onde foi observado que uma DH foi capaz de gerar uma atrofia glomerular devido à diminuição significativa na densidade glomerular e número total de glomérulos [15, 29, 30]. Com isso, sugere-se que a dieta ofertada iniciou um dano no córtex renal, visto que houve uma diminuição do volume ocupado pelos glomérulos nessa região.

No presente estudo a não redução da Vv do grupo suco pode ser dada em função das suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias afirmando a sua capacidade protetora a nível renal. A presença de outros compostos bioativos no suco de uva, além do resveratrol, como antocianinas, flavonoides e minerais, em maior quantidade no suco de uva orgânico, pode ser responsável por potencializar seus efeitos benéficos, aumentando sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória [31], como relata Ortuno *et al* em um estudo realizado com 11 voluntários saudáveis, o resveratrol foi melhor absorvido em produtos naturais da uva do que em comprimidos [32], confirmando a importância da matriz alimentar para sua biodisponibilidade.

Em suma, os polifenóis desempenham um papel anti-inflamatório, sendo capazes de modular a resposta imune para proteger os rins de lesões induzidas por inflamação através de diversas vias, como a redução das concentrações de citocinas, redução da permeabilidade vascular, supressão de macrófagos e indução de apoptose em macrófagos ativados [33]. Seu papel antioxidante leva à diminuição da formação de radicais livres e seus efeitos oxidantes [33], além da ativação de SIRT1, uma sirtuina que possui efeito nos rins através da inibição da apoptose de células renais, inflamação e fibrose, e pode regular o metabolismo lipídico, a autofagia, a PA e o balanço de sódio [34]. Entretanto, vale ressaltar que os resultados do presente estudo mostraram que as ações do resveratrol nas suas diversas formas de administração diferem conforme o tecido alvo analisado.

5 CONCLUSÃO

Podemos concluir que, mesmo diante de uma dieta com alto teor de gordura saturada as bebidas ricas em polifenóis promoveram efeitos benéficos nos parâmetros bioquímicos e Vv renais analisados, além de reduzir a pressão arterial. Embora não tenham sido encontradas diferenças nos parâmetros de peso, comprimento, largura e volume da área cortical do rim.

REFERÊNCIAS

- Best D, Bhattacharya S. Obesity and fertility. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015 [2015 Oct];24(1):5-10. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0023>.
- Tain YL, Lin YJ, Sheen JM, Yu HR, Tiao MM, Chen CC, *et al.* High Fat Diets Sex-Specifically Affect the Renal Transcriptome and Program Obesity, Kidney Injury, and Hypertension in the Offspring. *Nutrients.* 2017 [2017 Apr 3];9(4). <https://doi.org/10.3390/nu9040357>.
- Codogno JS, Turi BC, Sarti FM, Fernandes RA, Monteiro HL. The burden of abdominal obesity with physical inactivity on health expenditure in Brazil. *Motriz: rev. educ. fis.* 2015 [Mar 2015];21(1):68-74.
- Rege SD, Kumar S, Wilson DN, Tamura L, Geetha T, Mathews ST, *et al.* Resveratrol protects the brain of obese mice from oxidative damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2013 [2013 Sep 15]. <https://doi.org/10.1155/2013/419092>.
- Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension.* 2003;41:625–633.
- Martins AR, Más S. Lipotoxicity and kidney. *Port J Nephrol Hypert.* 2015;29(4):306-315.
- WHO. Global strategy on diet, physical activity and health. 2004. [2015 January,13];Available from: http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf
- Pan MH, Wu JC, Ho CT, Lai CS. Antiobesity molecular mechanisms of action: Resveratrol and pterostilbene. *Biofactors.* 2018 [2018 Jan];44(1):50-60. <https://doi.org/10.1002/biof.1409>.
- Cho S, Namkoong K, Shin M, Park J, Yang E, Ihm J, *et al.* Cardiovascular Protective Effects and Clinical Applications of Resveratrol. *J Med Food.* 2017 [2017 Apr];20(4):323-334. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3856>.
- Kim MY, Lim JH, Youn HH, Hong YA, Yang KS, Park HS, *et al.* Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a manner dependent on the AMPK-SIRT1-PGC1alpha axis in db/db mice. *Diabetologia.* 2013; 56: 204-217, <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2747-2>.

- Shi YW, Wang CP, Liu L, Liu YL, Wang X, Hong Y, *et al.* Antihyperuricemic and nephroprotective effects of resveratrol and its analogues in hyperuricemic mice. *Mol Nutr Food Res.* 2012;56: 1433-1444, <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100828>.
- Jeong SI, Shin JA, Cho S, Kim HW, Lee JY, Kang JL, *et al.* Resveratrol attenuates peripheral and brain inflammation and reduces ischemic brain injury in aged female mice. *Neurobiol Aging.* 2016 [2016 Aug];44:74-84. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.007>.
- Romão Jr JE, Pinto SWL, Canziani ME, Praxedes JN, Santello JL, Moreira JCM. Censo SBN 2002: Informações epidemiológicas das unidades de diálise do Brasil. *J Bras nefrol.* 2003;25:188-199.
- Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, and Hallal PC. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J.* 2015 [2015 Dec];8(6): 753–765. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv099>.
- Bagetti Filho HJS. Avaliação estereológica em rins de ratos submetidos à isquemia-reperusão por clampeamento arteriovenoso e arterial [tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2012.
- Pimenta NMA, Fiochi RSF, Cardoso LMF, Mota BF, Silva IWSM, Monnerat JAS, *et al.* Red wine, grape juice or resveratrol consumption effects on lipid and glycemic profile and hepatic morphology of wistar rats submitted to high fat diet and physical training. *Investigação.* 2017;16(8):87-94. <https://doi.org/10.26843/investigacao.v16i8.2393>
- Yang Y, Smith DL Jr, Keating KD, Allison DB, Nagy TR. Variations in body weight, food intake and body composition after long-term high-fat diet feeding in C57BL/6J mice. *Obesity (Silver Spring).* 2014 [2014 Oct];22(10):2147-55. <https://doi.org/10.1002/oby.20811>.
- He H, Holl K, DeBehnke S, Yeo CT, Hansen P, Gebre AK, *et al.* Tpcn2 knock-out mice have improved insulin sensitivity and are protected against high-fat diet-induced weight gain. *Physiol Genomics.* 2018 [2018 May 11]. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00135.2017>.
- El Ayed M, Kadri S, Mabrouk M, Aouani E, Elkahoui S. Protective effect of grape seed and skin extract against high-fat diet-induced dyshomeostasis of energetic metabolism in rat lung. *Lipids Health Dis.* 2018 May 10;17(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0754-0>
- Kumar R, Litoff EJ, Boswell WT, Baldwin WS. High fat diet induced obesity is mitigated in Cyp3a-null female mice. *Chem Biol Interact.* 2018 [2018 May 5];289:129-140. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.05.001>.
- Zhou Y, Lin S, Zhang L, Li Y. Resveratrol prevents renal lipotoxicity in high-fat diet-treated mouse model through regulating PPAR- α pathway. *Mol Cell Biochem.* 2016 [2016 Jan];411(1-2):143-50. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2576-y>.

Soares, TCJ. Sirtuínas- Artigo de revisão bibliográfica [tese]. Instituto de Ciências Abel Salazar: Universidade do Porto, 2014.

Lee CT, Chang LC, Liu CW, Wu PF. Negative correlation between serum uric acid and kidney URAT1 mRNA expression caused by resveratrol in rats. *Mol Nutr Food Res.* 2017 [2017 Oct];61(10). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201601030>.

Zykova SN, Storhaug HM, Toft I, Chadban SJ, Jenssen TG, White SL. Cross-sectional analysis of nutrition and serum uric acid in two Caucasian cohorts: the AusDiab Study and the Tromsø study. *Nutr J.* 2015 [2015 May 14];14:49. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0032-1>.

Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, Lanasma MA, Nakagawa T, Johnson RJ. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016;29:3-8.

Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, Kang DH, Gordon KL, Watanabe S, Nakagawa T, Lan HY, Johnson RJ. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002 [2002 Jun];282(6):F991-7.

Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2010 [2010 Jun];28(6):1234-42.

Afsar B, Sag AA, Yalcin CE, Kaya E, Siriopol D, Goldsmith D, *et al.* Brain-kidney cross-talk: Definition and emerging evidence. *European Journal of Internal Medicine.* 2016;7–12.

Muhammed Eyüp Altunkaynak, Elvan Özbek, Berrin Zuhul Altunkaynak, İsmail Can, Deniz Unal, Bunyami Unal. The effects of high-fat diet on the renal structure and morphometric parametric of kidneys in rats. *Journal of Anatomy.* [2008 May 28]. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00902.x>

de Souza DB, de Oliveira LL, da Cruz MC, Abílio EJ, Costa WS, Pereira-Sampaio MA, Sampaio FJ. Laparoscopic partial nephrectomy under warm ischemia reduces the glomerular density in a pig model. *J Endourol.* 2012 [2012 Jun];26(6):706-10. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0412>.

Toaldo IM, Cruz FA, da Silva EL, Bordignon-Luiz MT. Acute consumption of organic and conventional tropical grape juices (*Vitis labrusca* L.) increases antioxidants in plasma and erythrocytes, but not glucose and uric acid levels, in healthy individuals. *Nutr Res.* 2016 [2016 Aug];36(8):808-17. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.04.010>

Jordi Ortuño, Maria-Isabel Covas, Magi Farre, Mitona Pujadas, Monsterrat Fito, Olhs Khymenets, Cristina Andres-Lacueva, Pere Roset, Jesús Joglar, Rosa M. Lamuela-Raventós, Rafael de la Torre.

Matrix effects on the bioavailability of resveratrol in humans. *Food Chemistry*. 120 (2010) 1123-1130. doi:10.1016/j.foodchem.2009.11.032

Chen L1, Yang S, Zumbun EE, Guan H, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Resveratrol attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by suppressing inflammation driven by macrophages. *Mol Nutr Food Res*. 2015 [2015 May];59(5):853-64. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400819>.

Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, Kanasaki K, Koya D. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)*. 2013 [2013 Feb];124(3):153-64. <https://doi.org/10.1042/CS20120190>.