



UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E
BIOLÓGICAS – PPGCSB

TOPÁZIO FERREIRA DE SÁ

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL NEFROPROTETOR DE POLIFENOIS
DA UVA E DO EXERCÍCIO FÍSICO EM RATOS *WISTAR*

PETROLINA-PE

2024

TOPÁZIO FERREIRA DE SÁ

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL NEFROPROTETOR DE POLIFENOIS
DA UVA E DO EXERCÍCIO FÍSICO EM RATOS WISTAR**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde e Biológica da Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Campus Petrolina, como requisito para a obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ferdinando Oliveira Carvalho.

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo

PETROLINA-PE

2024

S111a Sá, Topázio Ferreira de
Avaliação do potencial nefroprotetor de polifenóis da uva e do exercício físico em ratos wistar / Topázio Ferreira de Sá. - Petrolina, 2024.
xvi, 65 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina, Petrolina-PE, 2024.

Orientador: Prof. Dr. Ferdinando Oliveira Carvalho.

Banca examinadora: Gabriela de Azevedo Maia, Gyllyandeson de Araújo Delmondes.

1. Exercícios físicos. 2. Compostos Fenólicos - Uvas. 3. Rim. 4. Histologia. I. Título. II. Carvalho, Ferdinando Oliveira. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 612.74

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

TOPÁZIO FERREIRA DE SÁ

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL NEFROPROTETOR DE POLIFENÓIS DA UVA E DO
EXERCÍCIO FÍSICO EM RATOS WISTAR

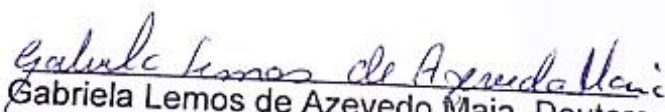
Dissertação apresentada como
requisito para obtenção do título de
Mestre em Ciências com ênfase na
linha de pesquisa: Saúde, Sociedade
e Ambiente, pela Universidade
Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 12 de setembro de 2024

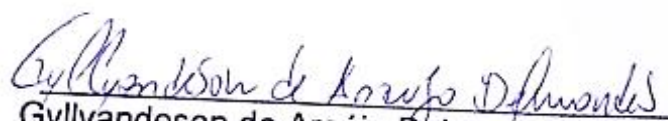
Banca Examinadora



Ferdinando Oliveira Carvalho, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Gabriela Lemos de Azevedo Maia, Doutora
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Gyllyandeson de Araújo Delmondes, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

Como muito apreço e gratidão dedico este trabalho à minha família e a todos que contribuíram de alguma forma na elaboração e finalização deste projeto.

AGRADECIMENTOS

Diante da elaboração e preparação desta pesquisa, expresso meus mais sinceros agradecimentos a todos que, de forma direta e indireta, contribuíram para esta jornada. Reconheço que, sozinha, o caminho seria muito mais árduo.

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador, professor Dr. Ferdinando Oliveira Carvalho, por me proporcionar esta oportunidade e compartilhar valiosos conhecimentos, os quais levarei comigo ao longo de toda minha trajetória. Sua paciência e confiança foram fundamentais para o meu desenvolvimento. Sou imensamente grata.

Agradeço também a Joisyleide Gonçalves da Costa Pinto pela inestimável ajuda nas análises histológicas, pelos ensinamentos transmitidos e pela paciência e parceria durante essa etapa crucial para o desenvolvimento do projeto. Sua contribuição fez toda a diferença. Muito obrigada por tudo.

Aos laboratórios de Biologia Celular, Citologia e Histologia da UNIVASF, Campus Ciências Agrárias, em Petrolina, e ao Campus de Paulo Afonso. Agradeço pela estrutura e suporte que permitiram a realização das análises. Sou grata aos técnicos e estagiários e toda a equipe dos laboratórios que sempre estavam disponíveis e prontos para auxiliar e esclarecer dúvidas.

Agradeço ao professor Dr. Balbino Lino dos Santos pela ajuda e suporte nas leituras das lâminas histológicas, pelos ensinamentos transmitidos e pelas valiosas dicas para o aprimoramento deste projeto.

Ao colega André Luiz Petrolini, agradeço pelo suporte e ajuda na elaboração do projeto e análises, sempre esclarecendo dúvidas e auxiliando sempre que necessário.

À CAPES, agradeço pela bolsa concedida, que durante dois anos foi essencial para que eu pudesse me dedicar intensamente aos estudos e à elaboração deste projeto, sem grandes preocupações financeiras.

Por fim, agradeço aos meus colegas de turma e professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Biológicas – PPGCSB, que compartilharam seus conhecimentos e estabeleceram parcerias valiosas durante esses dois anos.

"Eu prefiro ter perguntas que não podem ser respondidas a ter respostas que não podem ser questionadas". Richard Feynman

RESUMO

Os compostos fenólicos, como flavonoides, lignina e taninos, desempenham funções antioxidantes, anticancerígenas, anti-inflamatórias e antibacterianas, despertando interesse por seus benefícios à saúde. Uvas e seus derivados, como suco integral e vinho tinto, são ricos em compostos fenólicos, vitaminas e minerais, sendo associados à prevenção de doenças. Compostos específicos como resveratrol, quercetina e ácido gálico mostram potencial antioxidante e anti-inflamatório, especialmente em doenças renais crônicas. Esta pesquisa analisou o efeito do vinho tinto, suco de uva, substâncias derivadas de polifenóis de uva (resveratrol, quercetina e ácido gálico) e o exercício aeróbio na saúde renal de ratos Wistar saudáveis. O estudo experimental utilizou 108 ratos, divididos em nove grupos: quercetina, ácido gálico, resveratrol, combinação de resveratrol, quercetina e ácido gálico (RQA), extrato encapsulado, suco de uva, vinho tinto de uva Syrah, exercício aeróbio e controle, com 12 animais em cada grupo. Todos os tratamentos foram administrados por gavagem durante oito semanas, e o treinamento aeróbio foi realizado individualmente através de uma roda motorizada.

Na análise estatística, o teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados, sendo aplicada a ANOVA independente e post hoc de Bonferroni. Quando a normalidade não foi assumida, foram utilizados os testes de Kruskal-Wallis e U-Mann Whitney com correção de Bonferroni. O software utilizado foi o SPSS v. 20.0. Os principais resultados mostraram uma redução significativa no peso dos ratos nos grupos tratados com resveratrol, suco de uva e , embora haja diferenças significativas na massa corporal entre os grupos. Na análise dos níveis de glicose, o grupo que consumiu vinho tinto, ácido gálico, suco e extrato apresentou a maior diferença significativa, obtendo valores reduzidos em comparação com os demais grupos. Quanto aos valores de creatinina, os resultados foram normais, com algumas diferenças significativas entre os grupos. No entanto, os valores encontrados foram ligeiramente superiores aos valores de referência para ratos adultos maiores de 6 meses de idade. Não foram encontradas diferenças significativas para RBC (Contagem de glóbulos vermelhos) e HCT (Hematócrito) ($p > 0,05$), embora o valor de p para HCT (0,067) esteja próximo ao limite de significância. Em relação as análises histológicas revelou uma arquitetura renal bem preservada, sem evidências de fibrose, infiltração inflamatória ou toxicidade, indicando que as doses administradas e o exercício físico não causaram danos significativos aos rins. Em conclusão, a função renal foi considerada normal em todos os grupos, sem sinais de toxicidade ou danos renais nas análises histológicas. Em relação ao peso dos animais, nos grupos tratados com resveratrol, suco e todos foi observada uma maior diminuição de peso ao final do experimento. Este estudo contribuiu para o entendimento dos efeitos de suplementos dietéticos e exercício físico na saúde metabólica e renal, destacando o potencial da combinação de resveratrol, quercetina e ácido gálico na redução de peso e regulação da glicose, com preservação da função renal.

Palavras-chave: Compostos fenólicos, rim, antioxidante.

ABSTRACT

Phenolic compounds, such as flavonoids, lignin, and tannins, perform antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, and antibacterial functions, attracting interest for their health benefits. Grapes and their derivatives, such as whole grape juice and red wine, are rich in phenolic compounds, vitamins, and minerals, and are associated with disease prevention. Specific compounds like resveratrol, quercetin, and gallic acid show antioxidant and anti-inflammatory potential, particularly in chronic kidney diseases. This research analyzed the effect of red wine, grape juice, grape-derived polyphenol substances (resveratrol, quercetin, and gallic acid), and aerobic exercise on the renal health of healthy Wistar rats. The experimental study used 108 rats, divided into nine groups: quercetin, gallic acid, resveratrol, a combination of resveratrol, quercetin, and gallic acid, encapsulated extract, grape juice, Syrah red wine, aerobic exercise, and control, with 12 animals in each group. All treatments were administered via gavage for eight weeks, and aerobic training was conducted individually using a motorized wheel. In the statistical analysis, the Shapiro-Wilk test was used to check the normality of the data, with independent ANOVA and Bonferroni post hoc tests applied. When normality was not assumed, Kruskal-Wallis and U-Mann Whitney tests with Bonferroni correction were used. The software used was SPSS v. 20.0. The main results showed a significant reduction in the weight of rats in the groups treated with resveratrol, grape juice, and the combination of all, although there were no significant differences in body mass between the groups. In the analysis of glucose levels, the group that consumed red wine, gallic acid, juice, and extract showed the most significant difference, obtaining reduced values compared to the other groups. Regarding creatinine values, the results were normal, with some significant differences between the groups. However, the values found were slightly higher than the reference values for adult rats over 6 months of age. No significant differences were found for RBC (Red Blood Cell count) and HCT (Hematocrit) ($p > 0.05$), although the p-value for HCT (0.067) is close to the significance threshold. Histological analyses revealed well-preserved renal architecture, with no evidence of fibrosis, inflammatory infiltration, or toxicity, indicating that the administered doses and physical exercise did not cause significant kidney damage. In conclusion, renal function was considered normal in all groups, with no signs of toxicity or renal damage in the histological analyses. Regarding the animals' weight, the groups treated with resveratrol, juice, and the combination showed a greater weight reduction at the end of the experiment. This study contributed to the understanding of the effects of dietary supplements and physical exercise on metabolic and renal health, highlighting the potential of combining resveratrol, quercetin, and gallic acid in weight reduction and glucose regulation while preserving renal function.

Keywords: Phenolic compounds, kidney, antioxidant.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma simplificado da rota de produção de compostos fenólicos.....	9
Figura 2 - Formas isômeras Trans-Resveratrol e Cis-Resveratrol	11
Figura 3 - Estrutura Molecular da Quercetina.....	13
Figura 4 - Estrutura molecular do ácido gálico	15
Figura 5 - Classes e subclasses de compostos fenólicos	18
Figura 6 - Componentes e saída do ureter em cortes longitudinais do rim.	20
Figura 7 - Esquema de tratamento dos ratos wistar.....	27
Figura 8 - Cassete com fragmento tecidual.....	30
Figura 9 - Processador Histologico Automatico.....	31
Figura 10 - Cassetes emblocados em parafina.....	31
Figura 11 – Microtômo.....	32
Figura 12 - Esquema de bateria de coloração manual.....	33
Figura 13 - Tecidos renais destacando os túbulos coletores, túbulos proximais e distais e glomérulos.....	40

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação da massa corporal entre a primeira e a oitava semana de intervenção para cada grupo.....	35
Tabela 2 - Comparação dos parâmetros bioquímicos e hematológicos entre os diferentes grupos após as 8 semanas.....	37

LISTAS DE QUADROS

Quadro 1 - Protocolo de coloração manual.....	33
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Ácido gálico
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRC	Doença Renal Crônica
EROs	Espécies reativas de oxigênio
g	Grama
GSH	Glutathione
HCT	Hematócrito
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HIIT	Treinamento Intervalado de alta intensidade
I.P	Intraperitoneal
I/R	Isquemia/Reperusão
IRC	Insuficiência renal crônica
JAK2	Janus Quinase 2
Kg	Quilograma
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LRA	Lesão renal aguda
MDA	Malondialdeído
MCV	Volume corpuscular médio
mg	Miligrama
MICT	Treinamento contínuo de intensidade moderada
ml	Mililitro
NH3	Molécula da amônia

Nrf2	Fator nuclear derivado de eritróide 2
P53	Gene supressor tumoral
PAL	Fenilalanina amônia liase
PC	Peso corporal
pH	Potencial de hidrogeniônico
QCT	Quercetina
RESV	Resveratrol
RBC	Contagem de glóbulos vermelhos
RNAm	Ácido Ribonucleico Mensageiro
RPM	Rotações por minuto
SIRT1	Sirtuina 1 deacetilase dependente
STZ	Estreptozotocina
TFG	Taxa de filtração gromerular
TGF- β 1	Fator transformador de crescimento- β 1
UFCA	Universidade Federal do Cariri
UNIVASF	Universidade Federal do Vale São Francisco

LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

© Copyright

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	07
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	08
2.1	COMPOSTOS FENÓLICOS.....	08
2.1.1	Resveratrol.....	10
2.1.2	Quercetina.....	12
2.1.3	Ácido Gálico.....	14
2.2	VINHO TINTO E SUCO DE UVA INTEGRAL.....	16
2.3	RIM.....	19
2.4	EXERCICIO AEROBIO.....	22
3	OBJETIVOS.....	24
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	24
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	24
4.2	AMOSTRA.....	24
4.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	26
4.4	IDENTIFICAÇÃO E DIVISÃO DOS GRUPOS.....	26
4.5	PROTOCOLO DE EXERCICIO AEROBIO.....	28
4.6	EUTANASIA DOS ANIMAIS.....	29
4.7	COLETA DOS RINS, FIXAÇÃO E PROCESSAMENTO HISTÓLOGICO.....	30
4.8	MICROTOMIA, COLORAÇÃO E MONTAGEM DE LÂMINAS.....	33
4.9	ANALISE ESTATISTICA.....	35
5	RESULTADOS.....	36
5.1	PESO RENAL E CORPORAL DOS ANIMAIS.....	36
5.2	PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS.....	39
5.3	ANALISES HISTOLOGICAS.....	40
6	DISCUSSÃO.....	42
7	CONCLUSÃO.....	45
8	LIMITAÇÕES.....	46
	REFERÊNCIAS.....	47
	ANEXO – APROVAÇÃO DO CÔMITE DE ETICA.....	56

1 INTRODUÇÃO

As substâncias conhecidas como compostos fenólicos possuem uma grande variedade química, o que lhes permite desempenhar várias funções. Flavonoides, lignina, taninos e outros compostos fenólicos simples atuam como defesa contra patógenos em diversos vegetais, enquanto nos seres humanos exercem efeitos funcionais ao combaterem os radicais livres de forma natural por meio da oxidação. Por esse motivo, nos últimos anos, tem havido um interesse crescente em fontes dietéticas ricas em compostos fenólicos antioxidantes, entre elas as uvas e seus derivados, que auxiliam na prevenção de doenças (Borges e Amorim, 2020; Saraiva et al., 2018).

Além de serem fontes valiosas de compostos fenólicos, as uvas representam uma das maiores fontes desses compostos. São consumidas constantemente em todo o mundo, seja na forma processada ou *in natura* (Borges e Amorim, 2020; Souza et al., 2018). São alimentos ricos em carboidratos, vitamina C, vitaminas do complexo B e alguns minerais, como ferro, potássio e cálcio (Aires et al., 2021). Dessa forma, o potencial bioativo das uvas e seus derivados, como o suco integral e o vinho tinto, tem sido associado aos polifenóis, principalmente devido à sua atividade antioxidante, anticancerígena, anti-inflamatória e antibacteriana, os quais desempenham um papel de proteção celular, agindo com forte ação na prevenção do estresse oxidativo, causador de algumas doenças (Souza et al., 2018).

Estudos recentes têm destacado o papel específico de certos compostos fenólicos presentes nas uvas, como o resveratrol. Este é um polifenol da classe dos estilbenos, produzido naturalmente por diversas plantas e presente em algumas frutas e leguminosas, como a uva e o amendoim (Hsu et al., 2021). Em análises com modelos animais, o resveratrol demonstrou proteger contra vários tipos de lesão renal, inibindo o estresse oxidativo e melhorando a resposta inflamatória (Wang et al., 2020). Da mesma forma, outros polifenóis como a quercetina e o ácido gálico têm sido objeto de estudo, revelando seu potencial antioxidante e anti-inflamatório, especialmente em casos de doenças renais crônicas (Yang et al., 2018; Shi e Williamson, 2015; Garud e Kulkarni, 2018).

A doença renal crônica é caracterizada pela perda gradual e irreversível da função renal, abrangendo diversas condições que comprometem a capacidade do rim em filtrar e excretar substâncias do organismo (Sarmiento et al., 2018; Vasconcelos et

al., 2021). Diversas abordagens preventivas têm sido exploradas, com ênfase crescente na promoção de estilos de vida saudáveis e na identificação de intervenções farmacológicas e nutricionais que possam retardar ou mitigar o avanço da doença renal. Entre essas intervenções, os compostos fenólicos têm recebido atenção especial devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que podem desempenhar um papel importante na proteção do rim (Borges e Amorim, 2020; Saraiva et al., 2018).

Neste contexto, esta dissertação tem como objetivo observar a relação entre a suplementação de compostos fenólicos, como resveratrol, ácido gálico e quercetina e o exercício físico, e seus possíveis benefícios ao rim de ratos *wistar*. A compreensão dos mecanismos subjacentes a essas intervenções pode fornecer dados importantes para o desenvolvimento de estratégias preventivas mais eficazes e acessíveis, contribuindo assim para a saúde renal e o bem-estar da população.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 COMPOSTOS FENÓLICOS

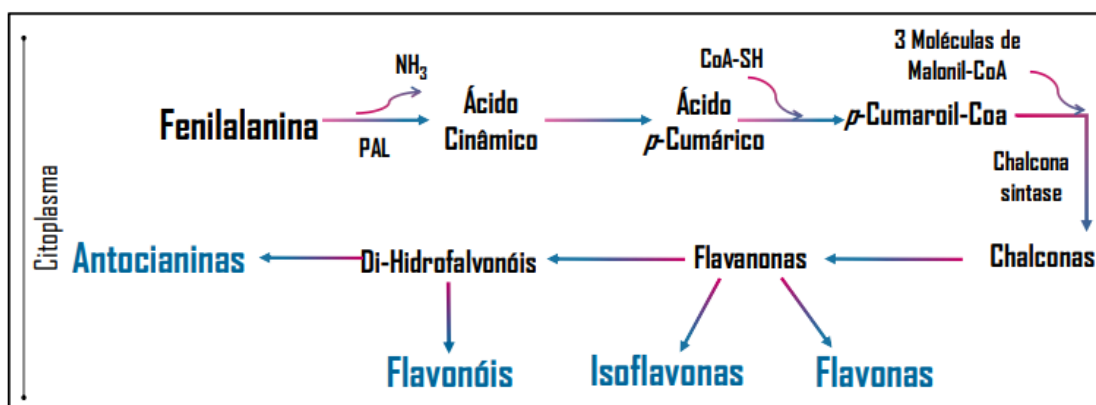
Em diversas frutas, é bastante comum a presença de substâncias bioativas que possuem propriedades benéficas para o ser humano, entre os quais se destacam os compostos fenólicos, uma classe de compostos químicos presentes nas plantas, com inúmeras propriedades farmacológicas e nutritivas (Borges et al., 2021). Esses compostos se dividem em dois grandes grupos: os flavonoides e os não flavonoides (Vargas e Bellaver, 2022).

Esses compostos fenólicos compõem um grupo quimicamente heterogêneo de fitoquímicos derivados da fenilalanina e tirosina. São substâncias que possuem anel aromático com um ou mais substituintes hidroxílicos. Em plantas, os fenólicos são essenciais para os mecanismos de defesa, crescimento e reprodução das plantas. São formados em situações de estresse, como ferimentos e radiações UV, entre outros (Angelo e Jorge, 2007).

A maioria das substâncias presentes nos compostos fenólicos é derivada da fenilalanina. Na rota do ácido chiquímico, a fenilalanina representa o ponto inicial para a produção da maioria dos compostos fenólicos (Figura 1). A molécula de amônia (NH₃) presente na fenilalanina é desassociada por meio de uma enzima, a fenilalanina

amônia liase (PAL), dando origem ao ácido cinâmico. A partir da hidroxilação do ácido cinâmico, é formado o ácido cumárico, ambos considerados compostos fenólicos simples, como os ácidos caféicos e cumarinas. Estes são a base para a formação de compostos mais complexos, como as antocianinas, taninos, flavonoides (flavonas e flavonóis) e isoflavonoides (isoflavonas) (Borges e Amorim, 2020).

Figura 1. Fluxograma simplificado da rota de produção de compostos fenólicos.



Fonte: Borges e Amorim (2020).

Dessa forma, é conhecido que alguns alimentos possuem propriedades que vão além das nutricionais, fornecendo proteção ao organismo (Aires et al., 2021). A uva, por exemplo, possui alto teor de compostos fenólicos (Borges e Amorim, 2020). As ações antioxidantes presentes nesses compostos agem no organismo combatendo os radicais livres, os quais atacam biomoléculas, como proteínas, lipídios e até mesmo o DNA. Processos de respiração celular e a utilização de determinadas substâncias são capazes de produzir no organismo radicais livres, que são espécies químicas estruturadas por um único átomo ou em conjunto deles, possuindo elétrons instáveis em sua órbita mais externa, causando alta instabilidade cinética e energética. A presença desses radicais livres no organismo humano pode causar diversas doenças e inflamações, além de contribuir com a morte celular (Vargas e Bellaver, 2022).

Em geral, os antioxidantes são divididos em primários e secundários. Os antioxidantes primários possuem a capacidade de retardar o processo de oxidação por meio da inativação dos radicais. Os compostos fenólicos se encaixam nessa categoria, sendo responsáveis por interromper cadeias de reações. Já os antioxidantes secundários atuam no processo de autooxidação (Vargas e Bellaver, 2022; Zopellaro et al., 2019).

Assim, a presença de compostos fenólicos nos alimentos origina-se a partir de uma das principais classes de metabólitos dos vegetais. Eles são fundamentais para a proteção e são produzidos como resposta de defesa das plantas contra diversos patógenos (Karakaya, 2010).

Nesse sentido, nos últimos anos, tem havido um crescente interesse nos polifenóis e em suas propriedades de prevenção em doenças degenerativas como câncer e doenças cardiovasculares (Karakaya, 2010). Já foi observado em algumas pesquisas que resíduos de algumas frutas tropicais podem se tornar fontes naturais desses compostos (Borges et al., 2021).

2.1.1 Resveratrol

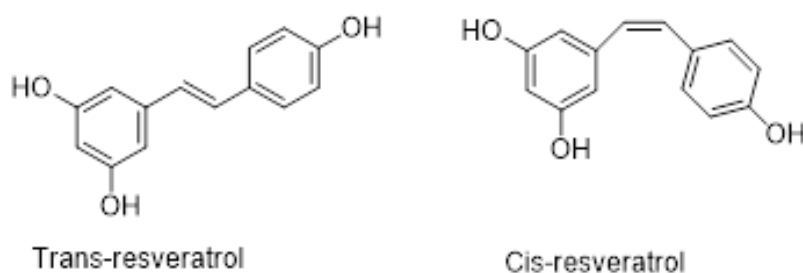
O Resveratrol, também conhecido como 3,5,4'-trihidroxiestilbeno (RESV), é uma fitoalexina, um composto fenólico do tipo estilbeno, pertencente aos não flavonoides, podendo ser encontrado naturalmente em plantas e em algumas frutas, como a uva, frutas vermelhas, amendoim e em seus derivados, como o vinho tinto, os quais têm apresentado diversos benefícios para a saúde (Leal et al., 2017; Albertoni e Schor, 2015).

Ele é sintetizado por mais de 70 plantas em resposta a estresses, infecções fúngicas, lesões, infecções bacterianas e radiações UV. Foi identificado e isolado pela primeira vez de uma planta chamada heléboro-branco (*Veratrum album L.*) pelo pesquisador japonês Takaoka em 1939. Já no ano de 1976, o resveratrol foi identificado na espécie de uva *Vinifera L.* e desde então vem sendo alvo de vários estudos (Galiniaký et al., 2019; Leal et al., 2017).

Essa ampla distribuição do resveratrol na natureza destaca sua importância e o interesse científico em seu potencial para a saúde humana. Por representar a classe dos estilbenos, o resveratrol é amplamente reconhecido nos sucos de uva e vinho tinto, possuindo duas formas isômeras, trans e cis-resveratrol (Figura 2). O trans-resveratrol aparenta ser a forma mais naturalmente abundante e estável. A molécula possui três grupos hidroxila que participam da eliminação de radicais livres e na quelatação de metais (Galiniaký et al., 2019).

Essas propriedades antioxidantes e sua ampla distribuição natural têm despertado interesse na comunidade científica para explorar ainda mais os benefícios potenciais do resveratrol para a saúde humana, abrindo caminho para novas pesquisas e descobertas promissoras.

Figura 2. Formas isômeras Trans-Resveratrol e Cis-Resveratrol.



Fonte: Próprio autor (2023).

O resveratrol demonstra um amplo conjunto de propriedades biológicas, incluindo características antiglicação, anticancerígenas, antioxidantes, neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antienvelhecimento em diversos experimentos *in vitro* e *in vivo*. Atualmente, a pesquisa sobre esse polifenol abrange uma ampla gama de áreas e é um tema de grande interesse científico (Galiniaký et al., 2019).

Essas propriedades do resveratrol foram corroboradas por estudos que evidenciaram sua capacidade de reduzir os níveis de lipídeos no soro sanguíneo e a agregação plaquetária, enquanto aumentam o colesterol considerado benéfico, o HDL (lipoproteína de alta densidade), e diminuem o LDL (lipoproteína de baixa densidade), o colesterol prejudicial (Leal et al., 2017).

Além disso, como mencionado anteriormente, o resveratrol pode ter diversos efeitos protetores contra distúrbios associados à idade, como a doença renal. Isso é alcançado através da ativação da SIRT1 (sirtuína 1 deacetilase dependente), uma enzima envolvida na regulação da ativação relacionada à reprodução e apoptose pelo gene p53 (um gene supressor tumoral) (Albertoni e Schor, 2015; Marc, 2008). Essa proteína tem sido associada à extensão da vida em restrição calórica e ao retardamento do aparecimento de doenças relacionadas ao envelhecimento, regulando várias funções celulares (Albertoni e Schor, 2015).

Apesar dos resultados promissores observados em estudos com animais, a eficácia do resveratrol na doença renal em ensaios clínicos em humanos ainda não foi conclusivamente estabelecida. No entanto, os estudos em animais têm demonstrado consistentemente sua utilidade em condições como isquemia-reperfusão, nefropatia diabética e lesão renal induzida por sepse (Hsu et al., 2021).

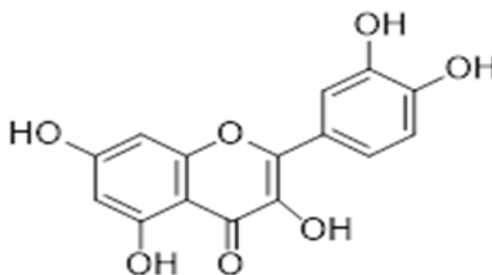
Um estudo conduzido por Ortiz e colaboradores (2019) oferece evidências adicionais dos benefícios do resveratrol na doença renal crônica. Eles observaram diferenças significativas entre os grupos de pacientes suplementados com resveratrol e curcumina, destacando a redução nos níveis de ferritina sérica e o aumento na massa muscular e óssea (Ortiz et al., 2019).

Outra pesquisa conduzida por Narciso e colaboradores (2018) explorou os efeitos do resveratrol na lesão muscular causada pelo estresse em ratos. Os resultados indicaram uma redução na peroxidação lipídica e na concentração dos marcadores de lesão muscular em ratos submetidos ao tratamento e ao exercício físico (Narciso et al., 2018). Essas descobertas destacam o potencial terapêutico do resveratrol na proteção contra danos musculares.

2.1.2 Quercetina

A quercetina (Figura 3) é uma subclasse especial de flavonoide presente abundantemente em chás, cebolas, maçãs, flores, uva, vegetais e grãos, sendo o principal flavonoide em nossas dietas (Behling et al., 2004). Trata-se de um pigmento vegetal que atua como antioxidante, conferindo tolerância à planta contra vários estresses bióticos e abióticos, além de facilitar diversos processos fisiológicos das plantas, como a germinação de sementes, crescimento do pólen e outras funções (Singh et al., 2021). Seu nome deriva da palavra latina '*quercetum*', que significa *Quercus robur* L. (carvalho). Predomina principalmente como quercetina 4'-O-glucosídeo ou quercetina-3,4'-O-diglucosídeo em cebolas, e como quercetina 3-O-rutinosídeo no chá. Possui diversas propriedades medicinais, tais como efeitos antialérgicos, antivirais, antitumorais, anticancerígenos, proteção cardiovascular, anti-hipertensivos, entre outros (Singh et al., 2021).

Figura 3. Estrutura Molecular da Quercetina.



Fonte: Próprio autor (2023).

Esses compostos podem desempenhar uma vasta gama de funções no organismo, como a capacidade de se ligar a determinadas enzimas, transportar hormônios e DNA, estimular o transporte de elétrons e combater os radicais livres. Nos últimos anos, diversos estudos científicos têm evidenciado que a quercetina é um potente produto natural anti-inflamatório e antioxidante, além de poder regular a pressão arterial, reduzir a citotoxicidade para células normais e controlar diversos parâmetros séricos bioquímicos, entre outros (Tenório, 2014; Rafacho, 2020).

Quanto à absorção da quercetina no organismo, alguns estudos relatam que ela depende da solubilidade do veículo utilizado para administração, uma vez que é insolúvel em água. Sua absorção ocorre pela microbiota intestinal, onde é degradada por bactérias. Sua meia-vida no organismo após a ingestão de 100 mg é em média de 31 a 50 horas, sendo excretada principalmente pela urina, respiração e bile (Tenório, 2014).

Em um estudo realizado por Derakhshanian e colaboradores (2020), cujo objetivo era avaliar o efeito da quercetina no perfil lipídico de ratos tratados com glicocorticoides (GCs) em altas doses, utilizaram 32 ratos distribuídos aleatoriamente em quatro grupos por meio de randomização em bloco. Cada grupo consistia em 8 ratos e foi tratado por 6 semanas. No grupo 1, foi administrada solução salina normal; no grupo 2, 40 mg/kg de succinato sódico de metilprednisolona (MP); no grupo 3, MP + 50 mg/kg de quercetina; e no grupo 4, MP + 150 mg/kg de quercetina. Ao término do estudo, o perfil lipídico foi avaliado, demonstrando que a administração de quercetina nas doses de 50 e 150 mg/kg pode reverter os efeitos indesejáveis das altas doses de glicocorticoides no perfil lipídico de ratos, sugerindo ser uma alternativa terapêutica combinada aos GCs (Derakhshanian et al., 2020).

Em outro estudo conduzido por Yang e colaboradores (2018), foi investigado o efeito da quercetina em um modelo de rato com doença renal crônica induzida por adenina. Foram utilizados quarenta ratos *Wistar* machos, divididos em quatro grupos: normais (não tratados com adenina ou quercetina) (n=10); modelo não tratado (não tratado com quercetina) (n=10); modelo tratado com quercetina (5 mg/kg) (n=10); modelo tratado com quercetina (10 mg/kg) (n=10). Os resultados demonstraram uma melhora na função renal, com redução dos fatores de estresse oxidativo, dos níveis séricos de fatores de crescimento de fibroblastos 23 e da inflamação e dano tubular renais (Yang et al., 2018).

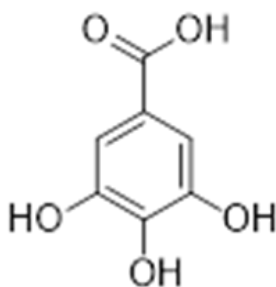
Em um estudo conduzido por Wang e colaboradores (2020), utilizando camundongos machos, foi abordado o papel da quercetina na ferroptose, uma necrose regulada dependente de ferro que contribui para o desenvolvimento da lesão renal aguda (LRA). Os resultados demonstraram que a quercetina (QCT) inibe a ferroptose nas células epiteliais tubulares proximais renais. A QCT bloqueou as alterações morfológicas típicas das células ferroptóticas, reduzindo os níveis de malondialdeído (MDA) e de ROS lipídico, enquanto aumentava os níveis de glutathione (GSH). Assim, a QCT mostrou-se um potente inibidor da ferroptose e promoveu melhora na lesão renal aguda (Wang et al., 2020).

Os autores ainda sugerem que mais estudos sejam realizados para elucidar ainda mais os resultados e investigar o potencial uso da quercetina na prevenção e tratamento da doença renal crônica, bem como no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para doenças relacionadas à ferroptose (Yang et al., 2018; Wang et al., 2020).

2.1.3 Ácido Gálico

O ácido gálico (AG) ou ácido 3,4,5-*tri*-hidroxibenzoico (Figura 4) é um metabólito secundário presente na maioria das plantas, originado pela rota biossintética via ácido chiquímico, tornando-se um derivado do ácido benzoico. Na natureza, é frequentemente encontrado na sua forma de dímero de condensação, o ácido elágico, sendo integrante dos taninos hidrolisáveis, liberados apenas por hidrólise ácida (Silva, 2016; Asci et al., 2017).

Figura 4. Estrutura molecular do ácido gálico.



Fonte: Próprio autor (2023).

O ácido gálico é encontrado em grande quantidade no vinho tinto, uvas, chá verde, morangos, abacaxis, bananas, cascas de maçã, entre outros alimentos. É reconhecido por suas diversas bioatividades, como ação antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória e anticancerígena (Fernandes e Salgado, 2016; Asci et al., 2017). Além disso, suas características organolépticas incluem uma textura sólida, sendo incolor ou com uma leve coloração amarela. Sua aplicabilidade varia desde a indústria alimentícia, onde é utilizado como conservante, até a indústria farmacêutica, para a síntese de medicamentos (Brum, 2019).

As diferentes atividades biológicas e terapêuticas do ácido gálico têm sido amplamente relatadas na literatura. Suas propriedades anticancerígenas são notáveis por afetarem diversas vias celulares, como a indução de morte celular programada, a interrupção do ciclo celular, a inibição da angiogênese e a regulação da expressão de oncogenes. Estudos recentes sugerem que o ácido gálico pode representar uma nova e potente opção de medicamento anticâncer (Brum, 2019; Tuli et al., 2022; Jiang et al., 2022).

Em relatos sobre a capacidade medicinal do ácido gálico, destaca-se seu uso no tratamento de doenças renais crônicas. Em um estudo conduzido por Asci e colaboradores (2017), investigou-se o impacto do ácido gálico no dano renal induzido pelo uso de agentes antineoplásicos, os quais, embora eficazes contra o câncer e doenças inflamatórias, podem causar efeitos colaterais, inclusive nos rins (Asci et al., 2017).

O estudo utilizou vinte e quatro ratos machos distribuídos em três grupos, sendo o grupo controle tratado apenas com solução salina por sete dias, enquanto os outros dois grupos receberam o agente antineoplásico em dose única e em combinação com ácido gálico, respectivamente. Os resultados indicaram que o ácido gálico

preveniu a nefrotoxicidade induzida pelo agente antineoplásico, graças às suas propriedades antioxidantes, sugerindo sua potencial utilização a longo prazo com redução de efeitos colaterais (Asci et al., 2017).

Além disso, Asci e colaboradores (2017) sugerem que o ácido gálico pode ser combinado com formulações farmacêuticas de agentes antineoplásicos para tratar câncer ou doenças autoimunes com segurança e eficácia.

Em um estudo semelhante, conduzido por Zhou e colaboradores (2022), investigou-se os efeitos protetores do ácido gálico na lesão renal induzida por cristais de oxalato de cálcio, uma condição associada à nefrolitíase, ou cálculos renais. Os resultados demonstraram que o ácido gálico reduziu a deposição e adesão dos cálculos de oxalato de cálcio nos rins, além de melhorar a inflamação e a lesão tubular renal (Zhou et al., 2022).

Assim como em outros estudos, que atribuem grande potencial terapêutico ao ácido gálico, os resultados de Zhou e colegas (2022) destacam seu efeito protetor na deposição de cálculos renais e na prevenção da lesão tubular, sugerindo seu potencial como agente terapêutico para o tratamento da nefrolitíase.

2.2 VINHO TINTO E SUCO DE UVA INTEGRAL

A uva, uma baga estabelecida em cachos, pode adotar várias formas, como esférica, ovóide ou elipsóide, com diferentes pesos, tamanhos e uma ampla gama de colorações, que vão desde verde, branca, rubra, rosada, azulada até preta, cada qual com seu próprio aroma e sabor, variando de doce a adstringente. Quanto à composição química, a uva apresenta água, altos teores de açúcares e ácidos orgânicos, além de minerais como potássio, cobre, cálcio, ferro, entre outros, e compostos fenólicos, responsáveis por diversos benefícios à saúde, bem como pelas características organolépticas, como cor e sabor adstringente (Aires et al., 2021).

Dentre as diversas propriedades funcionais da uva, destacam-se suas funções anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, anticarcinogênicas, atividade cardioprotetora e anti-envelhecimento, atribuídas aos principais componentes da fruta, como as antocianinas, os flavonoides e o resveratrol (Pereira, 2014; Aires et al., 2021).

A uva é um fruto abundante, com uma vasta variedade de videiras distribuídas globalmente, disponível tanto in natura quanto em produtos processados, semiprocessados ou ultra-processados (Aires et al., 2021). No Brasil, a região sul desponta como uma das maiores produtoras de uva, seguida pela região nordeste, sendo o estado de Pernambuco o maior produtor (IBGE, 2022). É importante ressaltar que grande parte da produção global de uvas está ligada à vinificação (Aires et al., 2021).

Existem evidências históricas da vinificação de uvas cultivadas desde 5000 a 5400 a.C., uma prática que perdura até os dias atuais. Registros em papiros egípcios e tabuletas sumérias incluem receitas baseadas no vinho para fins medicinais. Hipócrates, em sua época, utilizava e recomendava o vinho como desinfetante e parte de uma dieta saudável. O vinho está profundamente enraizado na história, tanto por seu sabor distintivo quanto por seus benefícios à saúde. Quanto à produção, tanto do vinho quanto do suco, uma variedade de uvas pode ser utilizada, principalmente espécies europeias (*Vitis vinifera*) e americanas (*Vitis labrusca* L.), ambas ricas em compostos fenólicos (Brito-Filho et al., 2016; Barbalho et al., 2020).

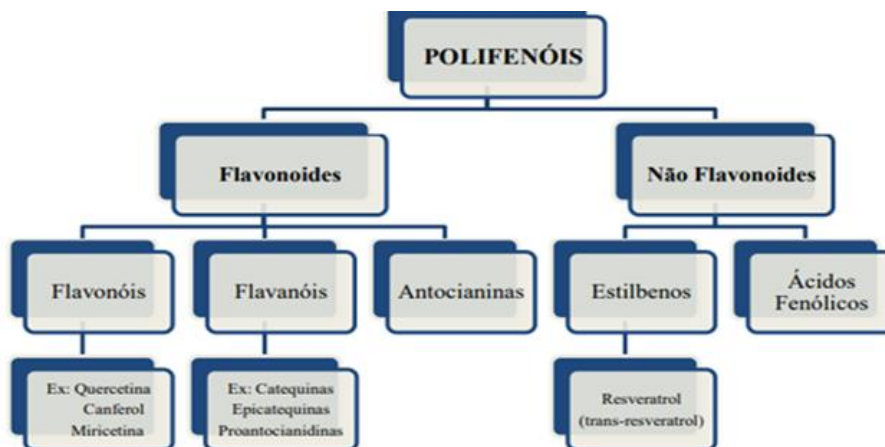
Segundo a Lei 7.678/1988, regulamentada pelo Decreto 8.198/2014, o vinho é definido como uma bebida obtida pela fermentação alcoólica do mosto simples da uva sã, fresca e madura. Os principais polifenóis encontrados no vinho incluem ácido cafeico, ácido gálico, ácido p-cumárico, estilbenos (trans-resveratrol) e flavonoides como quercetina, rutina, miricetina, catequina e epicatequina (Ditano-Vazquez et al., 2019; Barbalho et al., 2020). Além do vinho, o suco de uva integral também é uma fonte rica em compostos fenólicos, como as antocianinas, associadas a propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Barbalho et al., 2020).

Conforme a Instrução Normativa nº 14 de 8 de fevereiro de 2018, o suco de uva integral é obtido a partir da uva sã, fresca e madura, sem adição de açúcares, corantes ou aromas, mantendo sua concentração natural (Brasil, 2018). Este suco tem ganhado popularidade em todo o mundo devido aos seus benefícios para a saúde, o que tem gerado um interesse crescente na qualidade e no potencial bioativo dos produtos derivados da uva, especialmente o suco de uva (Toaldo et al., 2015).

Os principais compostos fenólicos encontrados nos sucos de uva incluem antocianinas, flavan-3-óis ou flavanois, flavonóis e resveratrol (Figura 5). O consumo de dietas ricas em polifenóis está associado à redução do risco de desenvolvimento de doenças crônicas, como doenças cardíacas, câncer e diabetes. A ação dos polifenóis está relacionada à estimulação de parâmetros fisiológicos importantes, como a função

vascular e plaquetária, atividade antioxidante e redução da pressão arterial, resultando em uma maior resistência ao estresse oxidativo (Toaldo et al., 2015).

Figura 5 - Classes e subclasses de compostos fenólicos.



Fonte: Pereira (2014).

O suco de uva pode ser comercializado em várias categorias, como suco de uva integral em concentração natural, parcialmente desidratado ou como néctar de uva (Troian et al., 2016).

Um estudo conduzido por Troian et al. (2016) analisou sucos de uva integral, reconstituído e néctar, comercializados na cidade de Bento Gonçalves - RS e região para determinar comparativamente os teores de polifenóis totais e resveratrol. Os resultados revelaram que o suco tipo néctar não continha resveratrol e apresentava baixa quantidade de polifenóis. Isso sugere que a diluição e a adição de açúcar influenciam negativamente na concentração desses compostos bioativos, evidenciando que o tipo de processamento utilizado no suco tem impacto direto nas concentrações dessas substâncias (Troian et al., 2016).

Além disso, estudos têm mostrado os benefícios dos polifenóis, como o resveratrol, no tratamento de condições renais. Wang et al. (2020) examinaram os efeitos do resveratrol na lesão de isquemia/reperfusão renal (I/R) em um modelo de rato diabético induzido por estreptozotocina (STZ), revelando que o resveratrol reduziu significativamente os níveis séricos de disfunção renal e marcadores de lesão, além de influenciar na redução de células apoptóticas (Wang et al., 2020).

Outro estudo realizado por Garud e Kulkarni (2018) induziu nefropatia diabética em ratos machos usando estreptozotocina (STZ) e investigou os efeitos do ácido gálico, outro composto fenólico, como possível tratamento. Os resultados mostraram uma redução significativa nos níveis plasmáticos de creatinina e ureia no sangue, bem como uma diminuição do estresse oxidativo nos tecidos renais dos animais tratados com ácido gálico (Garud e Kulkarni, 2018).

Além disso, um estudo conduzido por Sun et al. (2020) avaliou o efeito do resveratrol associado ao exercício aeróbio sobre a janus quinase 2 (JAK2) e o fator de crescimento transformador- β 1 (TGF- β 1) nos tecidos renais de ratos diabéticos tipo 2. Os resultados indicaram uma redução significativa nos níveis de glicose no sangue, creatinina sérica e nitrogênio ureico, bem como na expressão de TGF- β 1, JAK2 e mRNA de JAK2 em todos os grupos submetidos ao exercício aeróbio, tanto com suplementação de resveratrol quanto sem ela. Concluiu-se que os benefícios combinados do exercício aeróbio e do resveratrol superaram aqueles produzidos apenas pelo exercício ou pela intervenção do resveratrol isoladamente (Sun et al., 2020).

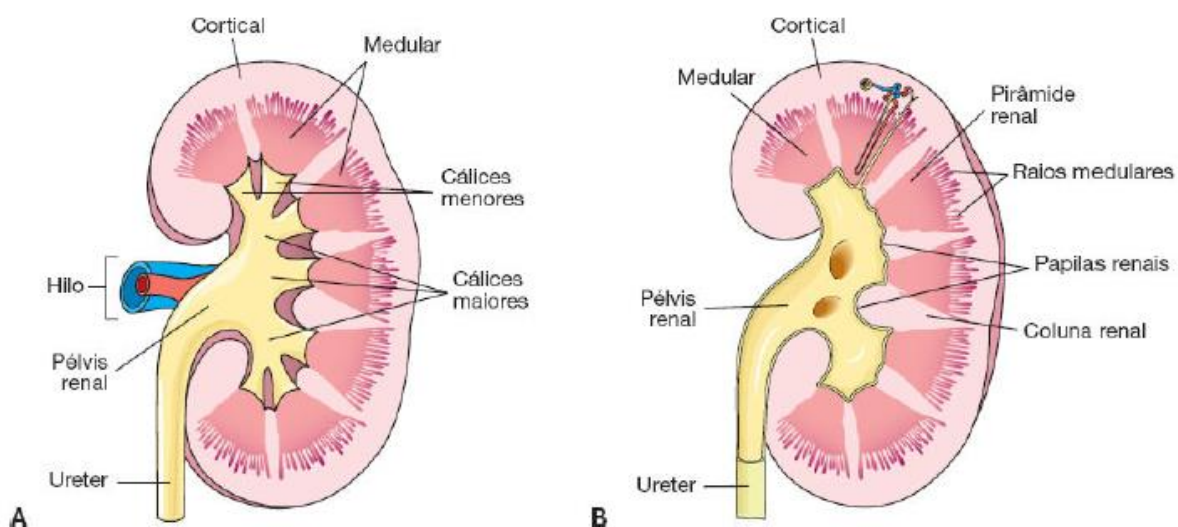
Esses estudos destacam o potencial terapêutico dos compostos fenólicos, como o resveratrol e o ácido gálico, no tratamento de condições renais, fornecendo novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras.

2.3 RIM

O sistema renal é constituído por um conjunto de órgãos essenciais, como o rim, cuja forma se assemelha a um feijão, juntamente com os ureteres, a bexiga urinária e a uretra. Os rins, situados no retroperitônio, são localizados na parte posterior do abdômen, um de cada lado da coluna vertebral, sendo o rim direito mais baixo que o esquerdo. Possui uma borda convexa e outra côncava onde se encontra o hilo (Figura 6). Nesse ponto de entrada e saída, vasos sanguíneos, nervos e o ureter se conectam ao órgão, sendo o hilo também composto por tecido adiposo. Internamente, próximo ao hilo e à área côncava, está o seio renal, onde se situam os cálices menores e maiores. Esses cálices são integrantes da estrutura da pélvis renal, um tubo em formato de funil, de onde o ureter se origina, desempenhando o papel crucial de transporte da urina para fora do rim (Junqueira e Carneiro, 2017; Ogobuiro e Tuma, 2023).

Apesar de representarem apenas uma pequena porcentagem do peso corporal, os rins recebem um quarto do débito cardíaco, com a maior parte do fluxo sanguíneo ocorrendo no córtex. Essas diferenças na microanatomia renal os tornam suscetíveis a lesões relacionadas à exposição a substâncias químicas (Ogobuiro e Tuma, 2023).

Figura 6. Componentes e saída do ureter em cortes longitudinais do rim.



Fonte: Junqueira e Carneiro, (2017)

As lesões podem comprometer as complexas estruturas dos néfrons, unidades fundamentais para a produção de urina nos rins, que incluem glomérulos e túbulos renais distribuídos pelo córtex e pela medula renal. Essas lesões afetam a função renal, ocasionando distúrbios na produção de urina e no equilíbrio de fluidos e eletrólitos do organismo (Ogobuiro e Tuma, 2023).

Além disso, os rins desempenham funções vitais, tais como a regulação dos fluidos e eletrólitos, controle do volume extracelular, produção hormonal, regulação da pressão sanguínea e do pH, e eliminação de resíduos metabólicos. A adequada perfusão sanguínea é essencial, pois os rins consomem cerca de 10% do oxigênio corporal. A avaliação da função renal é realizada pela taxa de filtração glomerular (TFG), a qual varia entre espécies. Essas funções são cruciais para a homeostase corporal, e qualquer disfunção está associada a graves consequências para a saúde (Ogobuiro e Tuma, 2023).

Os rins demandam cuidados especiais devido à sua grande importância e função única no organismo humano. Apesar de hábitos saudáveis, como dieta equilibrada, hidratação adequada e exercícios regulares, fatores como hipertensão, diabetes, idade, tabagismo e predisposição genética podem aumentar o risco de problemas renais. A causa da doença renal é determinada pela presença ou ausência de doenças sistêmicas ou específicas nos rins (Charles e Ferris, 2020).

Entre essas comorbidades, as doenças renais crônicas (DRC) emergem como uma preocupação crescente, dada sua prevalência e impacto na qualidade de vida dos afetados (Sarmiento et al., 2018; Vasconcelos et al., 2021). A DRC pode ser classificada em seis estágios, com base em alterações estruturais, funcionais e anatômicas. Alterações funcionais são avaliadas pela estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) e pela presença de marcadores de dano renal, como a proteinúria, que demonstram a progressão da doença renal crônica (Aguilar et al., 2020).

O principal desfecho em pacientes com DRC são as complicações relacionadas à anemia, especialmente a anemia nefrogênica causada pela diminuição na produção de eritropoietina (Penteado, 2017). O diagnóstico precoce é crucial para uma melhor qualidade de vida e tratamento adequado, que frequentemente envolve terapia medicamentosa, transplantes, diálise e hemodiálise (Penteado, 2017).

A rotina desses pacientes tende a se tornar restrita devido às limitações impostas pelo tratamento de hemodiálise. As longas sessões comprometem suas atividades diárias, domésticas e recreativas, levando-os, por consequência, ao sedentarismo (Nascimento e Santos, 2022). Essa falta de atividade física impacta negativamente a qualidade de vida e o estado funcional, estando fortemente associada à mortalidade e morbidade ao longo da progressão da doença (Wilkinson et al., 2020). Durante anos, a intervenção do exercício físico nas doenças renais crônicas demonstrou ser favorável à qualidade de vida e à saúde do paciente. No entanto, a escassez de estudos específicos e metodologias de baixa qualidade frustrou os esforços para evidenciar a real importância da inserção de exercícios físicos na rotina (Wilkinson et al., 2020).

Em um estudo recente conduzido por Formigari (2022), examinou os efeitos do exercício físico aeróbico no rim de ratos diabéticos. Notavelmente, descobriram que o exercício foi capaz de reduzir significativamente vários marcadores de danos renais, incluindo albuminúria, hipertrofia glomerular e expressões de colágeno IV e fibronectina. Esses resultados indicam que o exercício pode desempenhar um papel

crucial na proteção renal em indivíduos diabéticos, possivelmente através da interação entre irisina e AMPK (Formigari, 2022).

Paralelamente à atividade física, a dieta desempenha um papel crucial na saúde renal, tanto de forma preventiva quanto no tratamento de doenças renais diagnosticadas (Santos et al., 2013). A influência de certos compostos alimentares, como a rutina, quercetina, antocianinas e resveratrol, está associada à ativação do fator de transcrição Nrf2, reconhecido por induzir mecanismos de defesa celular contra o estresse oxidativo e a inflamação (Saldanha, 2016).

Diante disso, várias estratégias terapêuticas estão sendo investigadas para estimular a expressão do Nrf2 e aumentar a síntese de antioxidantes. O resveratrol, por exemplo, tem se destacado por sua capacidade de modular o estresse oxidativo, tornando a suplementação com esse composto promissora na redução do estresse oxidativo e da inflamação (Saldanha, 2016).

2.4 EXERCÍCIO AERÓBIO

A atividade física abrange qualquer movimento corporal que demande gasto energético, promovendo interações sociais e com o ambiente. O exercício físico, por sua vez, é uma forma estruturada e planejada de atividade física, essencial para a manutenção ou melhoria do condicionamento físico. O *American College of Sports Medicine* recomenda um mínimo de 150 minutos semanais de atividade aeróbia moderada a vigorosa para adultos entre 18 e 64 anos (Brasil, 2021; Polisseni e Ribeiro, 2014; Warburton e Bredin, 2017; Alves e Alves, 2019).

Exercícios aeróbios, como caminhada, esteira e bicicleta ergométrica, destacam-se pelos benefícios à saúde, especialmente em pacientes sedentários, melhorando capacidade aeróbia, limiar anaeróbio, tolerância ao exercício e oxigenação (Costas e Silva, 2021). No entanto, o sedentarismo é um grande fator de risco para diversas doenças crônicas, relacionado ao aumento de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo (Arocha Rodulfo, 2019; Lavie et al., 2019; Fauri, 2020).

A prática regular de exercícios físicos protege contra o estresse oxidativo, estimulando respostas antioxidantes (Fauri, 2020). Estudos apontam que essa prática está associada a uma vida mais longa e saudável, retardando o desenvolvimento de doenças crônicas (Rueggsegger e Booth, 2018). Embora inicialmente não recomen-

dado para doenças renais crônicas, evidências mostram que exercícios de baixa intensidade melhoram a capacidade funcional e aeróbia, melhorando a qualidade de vida (Villanego et al., 2020; Wilkinson et al., 2020).

Ainda incerto sobre o tipo ideal de exercício, estudos experimentais com modelos animais têm explorado adaptações fisiológicas durante o exercício. Por exemplo, Souza e colaboradores (2018) demonstraram que o treinamento resistido reduz fibrose e inflamação em ratos com doença renal crônica, enquanto Yamakoshi et al. (2022) observaram que o treinamento físico atenuou hipertensão e disfunção renal, reduzindo espécies reativas de oxigênio.

Estudos clínicos, como o de Uchiyama et al. (2021), mostraram que o exercício domiciliar melhora a capacidade aeróbica, reduzindo inflamação sistêmica e melhorando biomarcadores urinários e função mitocondrial, sem efeitos adversos. Além disso, compostos fenólicos, como o resveratrol e a quercetina, têm se mostrado promissores em melhorar o desempenho físico e reduzir o estresse oxidativo, tanto isoladamente quanto combinados com exercícios (Huang et al., 2021; Frambach, 2017; Garelnabi et al., 2021). Embora ainda em estudo, a suplementação com compostos fenólicos apresenta efeitos positivos à saúde, destacando-se sua aplicabilidade potencial no tratamento de doenças crônicas e no aprimoramento do desempenho físico (Gonçalves et al., 2022; Huang et al., 2021).

3 OBJETIVOS

a. Geral

Avaliar os efeitos do vinho tinto, suco de uva, substâncias derivadas de polifenóis de uva (resveratrol, quercetina e ácido gálico) e exercício físico no sistema renal em ratos *wistar* saudáveis.

b. Específicos

Investigar o consumo do vinho tinto, suco de uva, substâncias de polifenóis da uva e o exercício físico pode influenciar no sistema renal dos ratos *wistar*.

- Analisar as características histológicas do rim;
- Comparar as alterações renais;
- Avaliar parâmetros fisiológicos e bioquímicos dos ratos ao longo de 8 semanas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo e aspectos éticos

Trata-se de um estudo experimental, do tipo não clínico. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Deontologia em Estudos e Pesquisa – CEDEP e Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA da Universidade Federal do Vale do São Francisco, sob protocolo nº 0004/170316.

Toda a pesquisa seguiu as normas e orientações estabelecidas no Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1996) e nos Princípios Éticos da experimentação animal.

4.2 Animais e amostra

Foram utilizados um total de 108 ratos *Wistar* (*Rattus norvegicus* var. *albinos*, *Rodentia* *Mamalia*), adultos e saudáveis, selecionados aleatoriamente para o estudo experimental. Todos os animais foram fornecidos pela Universidade Federal do Cariri – UFCA ao biotério central da Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF e alojados no biotério de estudos animais do campus centro da universidade por seis meses antes do início do experimento, atingindo um peso corporal médio de 390 g na idade adulta, com seis meses de idade.

Em seguida, realizamos o cálculo amostral conforme Miot (2011), utilizando uma calculadora online (Santos, 2018), para determinar o tamanho da amostra. Com base em um nível de confiança de 95% e erro amostral de 5%, o cálculo indicou a necessidade de 12 animais por grupo. Delimitamos assim a quantidade ideal para o estudo, utilizando 12 animais.

A que diz respeito ao ambiente, os animais foram mantidos em gaiolas plásticas medindo aproximadamente 60 cm de comprimento por 30 cm de largura, contendo serragem de madeira para higienização. A temperatura ambiente foi mantida entre 22 a 25° C e os animais foram submetidos a um ciclo claro/escuro de 12/12 horas.

Quanto à alimentação, fornecemos ração padrão e água mineral para os animais, posicionadas na grade superior das caixas e trocadas diariamente para evitar variações circadianas intra-individuais. Durante todo o estudo, nenhum grupo teve restrição de água potável, que foi disponibilizada por bebedouros com capacidade de 500 mL, reabastecidos diariamente ou conforme necessário, para evitar qualquer tipo de restrição.

O grupo controle seguiu a rotina alimentar padrão, sem receber substâncias experimentais ou participar do treinamento físico aeróbio. Quanto ao grupo de exercício aeróbio, recebeu ração e água potável sem restrições quanto à quantidade. Ambos os grupos foram submetidos à gavagem, sem adição de substâncias à água destilada, para garantir que sofressem o mesmo estresse que os demais grupos.

A gavagem envolveu a introdução de uma cânula na cavidade oral do animal, empurrando-a pelo esôfago até o estômago, podendo atingir um volume de 1 mL de solução para cada 100 g de peso corporal, ou até 2 mL para soluções aquosas, conforme Andersen et al. (2004). Isso permitiu a administração de até 8 mL de solução aquosa para um rato de 400 g de peso sem prejuízo à sua saúde.

As substâncias administradas por gavagem foram dosadas em miligramas (mg) e administradas de acordo com o peso corporal do animal (kg/PC), em doses diárias ao longo de sete dias por semana. As doses de vinho tinto e suco de uva foram de 300 mL/kg/dia, determinadas com base no consumo indicado para um ser humano adulto de 70 kg, equivalendo a aproximadamente 1,71 mL para um rato macho adulto pesando 400 g.

4.2 Identificação e divisão dos grupos

Durante o experimento, os animais selecionados foram tratados por via oral, utilizando o procedimento de gavagem, para a ingestão das substâncias propostas ao longo de 8 semanas. Foram realizados um total de nove tratamentos (T), designados de T1 a T9, envolvendo sete tipos distintos de substâncias.

O grupo T1 recebeu apenas quercetina (Galena®), enquanto o T2 recebeu ácido gálico isolado (Sigma®), e o T3, resveratrol isolado (Pharma Nostra®). O T4 recebeu uma combinação de quercetina (30 mg/kg), ácido gálico (30 mg/kg) e resveratrol (15 mg/kg). O T5 foi tratado com o extrato encapsulado de semente de uva fornecido pelo laboratório de Tecnologia de Alimentos do IF Sertão, campus Petrolina-

PE. Já o T6 recebeu suco de uva integral comercial (Suco de uva - Casa de Vinhas®), e o T7, vinho tinto da uva Syrah (Vinho Tinto Seco Fino - Syrah - Rio Sol®) com teor alcoólico de 13%.

O T8 foi designado para o grupo de exercício físico, submetido a treinamento aeróbio em roda de exercício, enquanto o T9 representou o grupo controle.

Estudos sobre o uso isolado de substâncias derivadas do vinho tinto foram conduzidos com doses específicas, como 15 mg/kg de peso corporal/dia de resveratrol, 30 mg/kg de peso corporal/dia de quercetina (Arias et al., 2015), e 30 mg/kg de peso corporal/dia de ácido gálico (Badavi et al., 2014). Essas doses foram combinadas, totalizando 75 mg/kg de peso corporal/dia, superando os níveis naturais encontrados em vinhos tintos ou suco de uva. Essas quantidades serviram como base para a dosagem do extrato encapsulado de semente de uva administrado aos ratos Wistar do grupo T5, que foi de 15 mg/kg de peso corporal/dia.

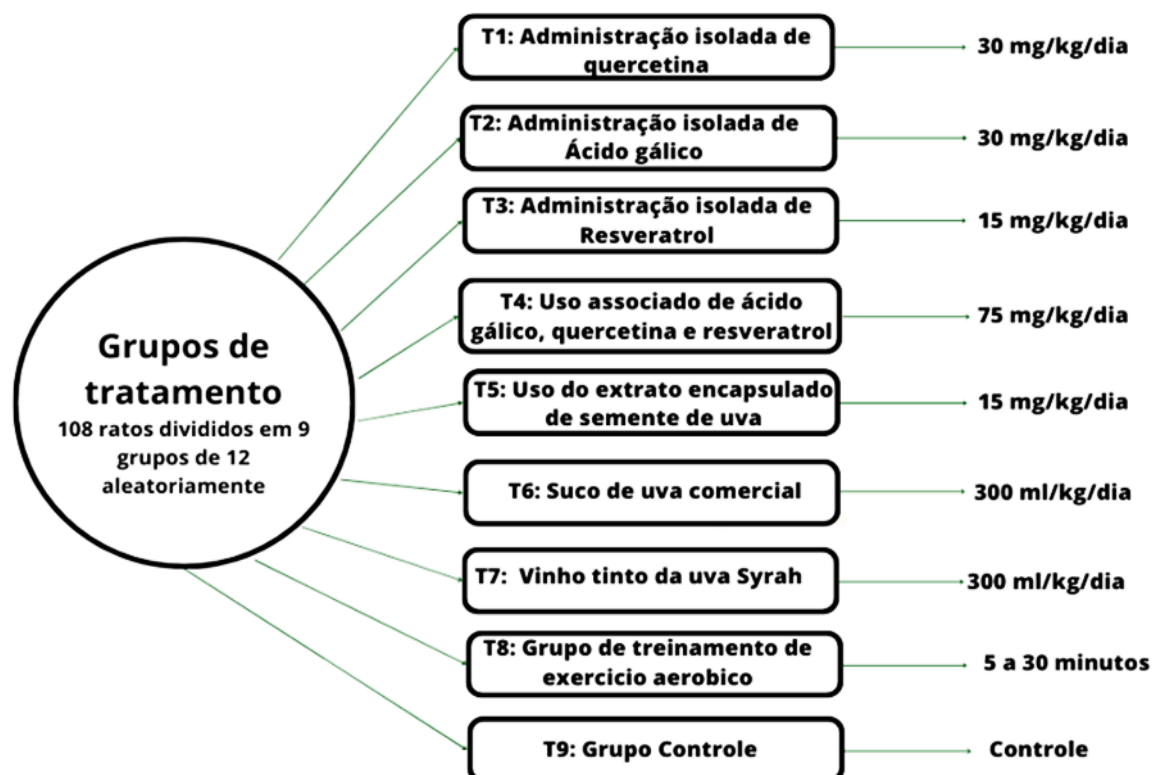
A amostra do vinho tinto e suco de uva, utilizados no estudo passaram por processo de análise através da secagem do extrato líquido em liofilizador (Freezone 4.5 Labconco – EUA) e submetidos à análise da quantidade de resveratrol, ácido gálico e quercetina, como também outras substâncias existentes nos líquidos através da HPLC (High Performance Liquid Chromatography) (Petrolini, 2018).

O vinho e suco foram administrados em média de 1,6 ml por ingestão, realizada diariamente. Além disso, a quantidade de água destilada utilizada para diluir as substâncias em pó, como ácido gálico, quercetina, resveratrol e o extrato de semente de uva, foi calculada com base no peso corporal dos ratos.

A quercetina, encontrada em concentração de 5,16 mg/L no vinho tinto por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), foi administrada aos ratos na dose de 30 mg/kg/dia (Hackl et al., 2002), seguindo estudos de referência. Essa dosagem foi calculada com base no peso médio do animal (400 g), resultando em 1,71 mL da solução, considerando o consumo diário de um homem de 70 kg, que ingere 300 mL de vinho por dia (Stoclet et al., 2004).

Ocorreu perda amostral, por morte dos animais de três grupos contendo somente 11 ratos no grupo resveratrol, exercício físico aeróbio e no grupo ácido gálico, os outros grupos permaneceram com 12 animais até o final da intervenção de 8 semanas.

Figura 7. Esquema de tratamento dos ratos wistar.



Fonte: Próprio autor (2023).

4.3 Protocolo de exercício aeróbio

O protocolo de exercício consistiu em treinamento aeróbio realizado em uma roda de exercício motorizada. Nesse equipamento, a velocidade é ajustada por meio de uma chave, variando de 1 (cerca de 5 rpm) até o máximo de 10 (20 rpm).

O modelo utilizado foi a EP 172-Insigth®, projetado para medir a atividade motora espontânea de animais em experimentação. Possui um sistema impulsionado por motor de 12 volts / 60 RPM, com fonte de alimentação acoplada, pesando aproximadamente 8 kg e dimensões de 420 x 380 x 340 mm (AxLxP). A velocidade pode ser ajustada de um a dez.

Inicialmente, os animais passaram por um período de familiarização com o equipamento. Foram colocados dentro da roda de exercício desligada e, posteriormente, os giros do aparelho foram incorporados, permitindo que se acostumassem ao ambiente e ao movimento.

Após essa fase, deu-se início ao programa de treinamento aeróbio, com cinco sessões semanais ao longo de 7 semanas, sendo a primeira semana dedicada à adaptação. O treinamento foi realizado individualmente, com progressão da carga e aumento gradual do volume e intensidade. Para progressão da carga e aumento do volume e intensidade do treinamento foi utilizado o seguinte protocolo:

- Semana 1: 5 minutos em velocidade 5.
- Semana 2: 5 minutos em velocidade 6.
- Semana 3: 10 minutos em velocidade 5.
- Semana 4: 10 minutos em velocidade 6
- Semana 5: 15 minutos em velocidade 5.
- Semana 6: 15 minutos em velocidade 6.
- Semana 7: 20 minutos em velocidade 5.

O tempo de treinamento era contado a partir do momento em que a velocidade pré-definida era atingida no equipamento. Se um animal ficasse completamente fatigado e não conseguisse mais realizar o exercício, a sessão era interrompida e encerrada. Não foram aplicados estímulos externos, como choques elétricos ou privação de alimentos, para que os animais seguissem o protocolo de treinamento.

4.4 Eutanásia dos animais

Após 8 semanas de intervenção, todos os animais foram submetidos à eutanásia, seguida da retirada de todos os órgãos em um procedimento cirúrgico realizado no mesmo dia, visando evitar qualquer viés relacionado à data de término do experimento.

Para a eutanásia, foi utilizado uma proporção de 2 para 1 de Ketamina e Xilazina, nas seguintes doses:

- Ketamina: 80 ml - 90 mg/kg de peso intraperitoneal (I.p).
- Xilazina: 2% - 10 a 13 mg/kg de peso intraperitoneal (I.p).

A combinação de ketamina e xilazina induz sedação por aproximadamente 30 minutos, e após cerca de 7 minutos, foi realizado o teste de reflexo nos animais. Em

seguida, entre 4-5 mL de sangue foram coletados de todos os animais após o rompimento da artéria carótida, imediatamente após a eutanásia.

A administração dos anestésicos foi intraperitoneal (i.p.), realizada com o animal posicionado de barriga para cima e a cabeça ligeiramente inclinada para baixo, para facilitar o deslocamento das vísceras em direção ao diafragma, minimizando o risco de perfuração dos intestinos e do ceco. A injeção foi administrada no quadrante inferior esquerdo do abdômen, com a agulha inserida em um ângulo de 20-45° C em relação à parede abdominal, com cuidado para evitar perfurações, e aspiração do conteúdo antes da injeção para garantir que não atingisse órgãos ou vasos.

Todos os procedimentos seguiram os padrões e orientações estabelecidos pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Após a anestesia e a eutanásia, os animais foram colocados sobre uma prancha cirúrgica para a coleta de amostras morfológicas. Durante a cirurgia, os órgãos foram dissecados meticulosamente através da abertura torácica, e as peças anatômicas foram dispostas em placas de vidro relógio para pesagem, análise macroscópica e preparo para a conservação. Um médico veterinário supervisionou todos os procedimentos e auxiliou na manipulação dos animais durante a execução do projeto. Após a retirada dos órgãos, foram armazenados e preparados em formol tamponado a 10% e após vinte e quatro horas em álcool 70%, para a conservação dos materiais, para futura análise.

4.5 Coleta dos rins, fixação e Processamento histológico

Os rins direito esquerdo foram coletados após a eutanásia dos animais. Uma incisão foi feita na parede abdominal e colhido os rins para análise histopatológica. Logo após a excisão, os rins seguiram para a fixação em solução de formol tamponado a 10% durante 24 horas a temperatura ambiente e em seguida foram armazenadas em álcool 70%. Após a morte de um organismo, a remoção de qualquer tecido desencadeia a autólise devido à falta de oxigênio e substâncias essenciais. Isso resulta na atuação de enzimas lisossomais nas células, exigindo a fixação dos tecidos para análise microscópica (Neto, 2012).

Após o processo de fixação, o tecido foi cuidadosamente condicionado em cassetes identificados, como mostrado na figura 8, e em seguida passou pelo processamento histológico em equipamento automático (figura 9), composto por

três etapas: desidratação, diafanização e impregnação.

Figura 8. Cassete com fragmento tecidual



Fonte: Próprio Autor, (2024)

Durante o processo de desidratação, realizado em etapas com concentrações crescentes de álcool, a água foi removida do tecido para prepará-lo para as etapas seguintes. Diversos métodos podem ser empregados nesse processo, sendo o mais comum uma série de soluções definidas com concentrações variadas, culminando no uso de álcool 100%. Na etapa seguinte chamada de diafanização ou clarificação, o álcool foi removido completamente para preparar o tecido para o próximo passo. O xilol é usado para substituir o álcool e preparar o tecido para a penetração da parafina. À medida que o xilol penetra no tecido, torna-se mais claro e transparente, sendo chamado de clarificação (Neto, 2012).

Figura 9. Processador Histológico Automatico.



Fonte: Próprio autor, (2024)

Após a fixação, desidratação e diafanização as peças foram inseridas em parafina, as amostras de tecido ficam frágeis, exigindo um processo de impregnação para fortalecê-las. A parafina é a escolha mais comum devido à sua facilidade de compreensão, rápida solidificação e capacidade de preencher os espaços anteriormente ocupados pela água. Isso resulta na formação de blocos de parafina contendo o tecido (Figura 10). Durante todo o processo, desde a inclusão até a microtomia, os cassetes histológicos desempenham um papel crucial, permitindo a identificação dos tecidos e sua adaptação ao microtomo para o corte preciso em camadas finas (Neto, 2012).

Figura 10. Cassetes emblocados em parafina.



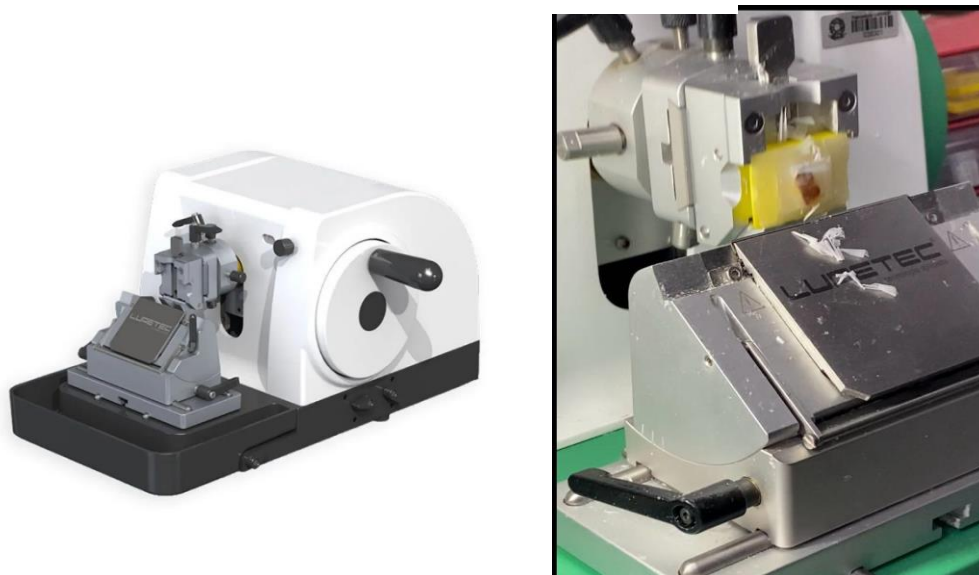
Fonte: Próprio autor, (2024)

Após a inclusão os blocos foram colocados em uma forma e enviados ao congelador por alguns minutos para endurecer. O bloco a ser cortado necessita estar gelado, e, de preferência, o ambiente do laboratório deve ser refrigerado, para permitir cortes de qualidade (Neto, 2012).

4.6 Microtomia, coloração e montagem de lâminas

Após a preparação dos blocos, estes foram encaminhados para o processo de corte, conhecido como microtomia, realizado por meio de um equipamento chamado micrótomo. O modelo utilizado foi o micrótomo manual modelo LUPETEC MRP09 (Figura 11), através do qual o tecido foi delicadamente seccionado em fatias uniformes de 7 micrômetros de espessura. As fatias foram então cuidadosamente transferidas para lâminas histológicas com o auxílio de uma navalha. Em seguida, as lâminas com os cortes foram transferidas para uma placa aquecedora e, posteriormente, armazenadas para a próxima etapa do processo, que foi a coloração.

Figura 11. Micrótomo



Fonte: Próprio autor, (2024)

O micrótomo desempenha um papel crucial na obtenção de cortes precisos de material incluído em parafina ou congelado. Consiste em duas peças principais: o suporte ou mandril e a navalha. Embora existam diferentes tipos de micrótomos, todos

Remoção do excesso de corante	Banho em água destilada	Só retirar o excesso
Desidratação	Álcool 70%	1 minuto
	Álcool 80%	1 minuto
	Álcool 90%	1 minuto
	Álcool absoluto (100%)	3 minutos
Diafianização	Xilol	3 minutos

Fonte: Próprio autor, (2024)

O uso de corantes é crucial para a visualização dos tecidos ao microscópio de luz, pois após a microtomia, as células e o material extracelular geralmente se tornam transparentes. Os corantes ajudam a melhorar a visualização das estruturas teciduais. A correta coloração de tecidos requer que o material corante se fixe bem sobre o tecido processado adequadamente. Os corantes podem ser ácidos ou básicos. Os corantes básicos coram os elementos ácidos do tecido, como os núcleos (basófilos), enquanto os corantes ácidos coram os elementos básicos através de seus ácidos (acidófilos) (Silveira, 2019).

Após a conclusão da etapa de coloração, deu-se início ao processo final de montagem da lâmina, o qual envolve o revestimento do tecido corado com uma lamínula de vidro. Para isso, as lamínulas destinadas ao uso foram submersas em álcool absoluto para eliminar possíveis impurezas que pudessem interferir no resultado final. Em seguida, para fixar a lamínula na lâmina, utilizou-se uma pequena quantidade de cola, seguida pela aplicação cuidadosa da lamínula sobre a lâmina, com atenção para evitar dobras no tecido ou a formação de bolhas.

4.7 Análise estatística

A normalidade da distribuição dos dados foi realizada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. o teste de Levene e a correção de Welch foi usado quando não acatado o pressuposto da homoscedasticidade.

Quando a normalidade foi assumida, os dados foram apresentados em média e desvio padrão e foi realizada ANOVA independente e post hoc de Bonferroni para identificação de diferença entre os pares. Quando a normalidade não foi assumida, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis e U-Mann Whitney com correção de Bonferroni,

sendo os dados apresentados em média e desvio padrão. O alfa adotado foi de 5% e o software utilizado foi o SPSS v. 20.0.

5 RESULTADOS

5.1 Peso renal e corporal dos animais

Os resultados demonstrados na tabela abaixo compara o peso dos ratos entre os grupos na primeira e oitava semana.

Tabela 1 – Comparação da massa corporal entre a primeira e a oitava semana de intervenção para cada grupo.

Grupos	Primeira semana (g)	Oitava semana (g)	Valor Delta	p
Resveratrol	382,08 ± 87,56	330,16 ± 120,01	-51,9166	0,122
Quercetina	400,41 ± 55,39	388,41 ± 50,30	-12,000	0,072
Ácido Gálico	422,58 ± 69,99	401,75 ± 58,29	-20,8333	0,305
RQA	404,41 ± 65,80	358,91 ± 126,25	-45,5000	0,240
Vinho	384,25 ± 50,33	375,83 ± 44,49	-8,4166	0,309
Suco	432,25 ± 166,15	385,50 ± 54,29	-46,7500	0,330
Extrato	390,58 ± 38,33	367,08 ± 38,42	-23,5000	0,073
Exercicio	353,18 ± 43,95	352,36 ± 38,31	-0,8636	0,970
Controle	377,08 ± 67,16	388,33 ± 60,80	11,2500	0,281

Fonte: Próprio autor, (2024). Os valores representam média ± desvio padrão. O grupo “RQA” equivale à associação das três substâncias: ácido gálico, quercetina e resveratrol. Com a intervenção de oito semanas.

O resultado da ANOVA independente de uma via com medidas repetidas mostrou que há efeito do fator da primeira semana em relação a oitava semana isso indica que há uma mudança no peso dos ratos do início ao final do experimento, independentemente do grupo. No entanto, não foram observadas diferenças significativas na massa corporal entre os diferentes grupos ao longo do período analisado.

Este resultado pode indicar que a ingestão das diferentes substâncias, bem como do vinho tinto e do suco de uva, influencia no controle e redução do peso corporal em modelos animais. Considerando que os animais eram adultos jovens ao longo das oito semanas de intervenção, período em que normalmente há uma tendência de manutenção ou aumento do peso corporal e do comprimento, essa influência se torna ainda mais relevante. Vale destacar que, durante todo o período de adaptação e intervenção, os animais tiveram alimentação e ingestão de água à vontade. Na fase final do experimento a reposição de ração foi feita com maior frequência, sugerindo um aumento na quantidade de ração ingerida pelos animais nas últimas semanas. Nos grupos tratado com resveratrol, suco e RQA foi observada uma maior diminuição de peso ao final do experimento.

Em relação ao peso dos rins, inicialmente foi conduzida uma ANOVA de uma via para comparar os pesos dos rins entre os 9 grupos de animais. O teste de Levene para homogeneidade das variâncias foi significativo, $p < 0,05$, indicando que as variâncias entre os grupos não são homogêneas. A ANOVA tradicional não mostrou diferenças significativas entre os grupos.

Devido à violação da homogeneidade das variâncias, foi realizada uma ANOVA de Welch, que é mais robusta em relação a essa violação. A análise de variância de Welch indicou que não há diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos ($p = 0,080$).

Além disso, foi conduzido um teste de Kruskal-Wallis, uma alternativa não paramétrica, que revelou uma diferença significativa nas distribuições dos grupos ($p = 0,024$), sugerindo que pelo menos um par de grupos difere significativamente. Para identificar quais grupos específicos apresentaram diferenças significativas, foi realizado comparações post-hoc utilizando o teste de Mann-Whitney U com correção de Bonferroni para evitar erro do tipo 1. No entanto, ao realizar comparações múltiplas e aplicar a correção de Bonferroni, as diferenças específicas entre o grupo controle e os grupos tratados não foram estatisticamente significativas.

O peso dos rins foi determinado para identificar qualquer tipo de alteração significativa, esses achados sugerem que, apesar de uma diferença observada visualmente, principalmente entre o grupo extrato com média de peso do rim em 3,26 g e grupo exercício com média de peso do rim em 2,22 g não podemos concluir que as substâncias testadas teve um efeito significativo no peso do rim em comparação ao controle.

5.2 Parâmetros bioquímicos e hematológicos

Tabela 2 – Comparação dos parâmetros bioquímicos e hematológicos entre os diferentes grupos após as 8 semanas.

Grupo	Glicose (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	RBC (milhões/ μ L)	HCT (%)	MCV (fL)
Resveratrol	121,25 \pm 42,77	0,61 \pm 0,133*	8,28 \pm 0,57	45,84 \pm 3,58	55,47 \pm 1,64
Quercetina	129,45 \pm 16,99*	0,51 \pm 0,056 ⁺	8,12 \pm 0,75	42,98 \pm 3,48	52,97 \pm 2,19
Ácido gálico	88,27 \pm 22,08 ⁺	-	7,82 \pm 2,04	44,17 \pm 2,10	52,50 \pm 2,97
RQA	131,00 \pm 21,49*	0,54 \pm 0,129	8,16 \pm 0,50	43,71 \pm 2,89	53,51 \pm 0,78
Vinho	80,33 \pm 18,35 ⁺	0,62 \pm 0,109*	8,20 \pm 0,43	43,31 \pm 1,56	52,81 \pm 1,34
Suco	84,50 \pm 16,20 ⁺	0,56 \pm 0,029	8,15 \pm 0,65	43,10 \pm 3,11	53,07 \pm 1,06
Extrato	95,33 \pm 28,32 ⁺	0,49 \pm 0,089 ⁺	8,49 \pm 0,51	43,79 \pm 2,29	51,54 \pm 2,74
Exercicio	130,91 \pm 34,24*	0,58 \pm 0,077*	7,66 \pm 0,39	41,90 \pm 2,31	54,65 \pm 0,92
Controle	132,58 \pm 23,68*	0,52 \pm 0,070 ⁺	7,78 \pm 0,30	42,14 \pm 2,12	54,09 \pm 1,29

Fonte: Próprio autor, (2024). Os valores representam média \pm desvio padrão. Médias que compartilham o mesmo símbolo * não diferem entre si $p < 0,05$. Médias que compartilham o mesmo símbolo ⁺ não diferem entre si $p < 0,05$.

Na tabela acima os resultados apresentam a comparação entre os dados dos testes de glicose, creatinina, RBC (Contagem de glóbulos vermelhos), HCT (Hematócrito) e MCV (Volume corpuscular médio). Inicialmente, foi realizado o teste de Levene para verificar a homogeneidade das variâncias entre os grupos. Posteriormente, aplicou-se o teste ANOVA para identificar diferenças significativas nas médias dos grupos. Devido à não homogeneidade de variâncias na variável MCV, foi utilizado o teste de Welch.

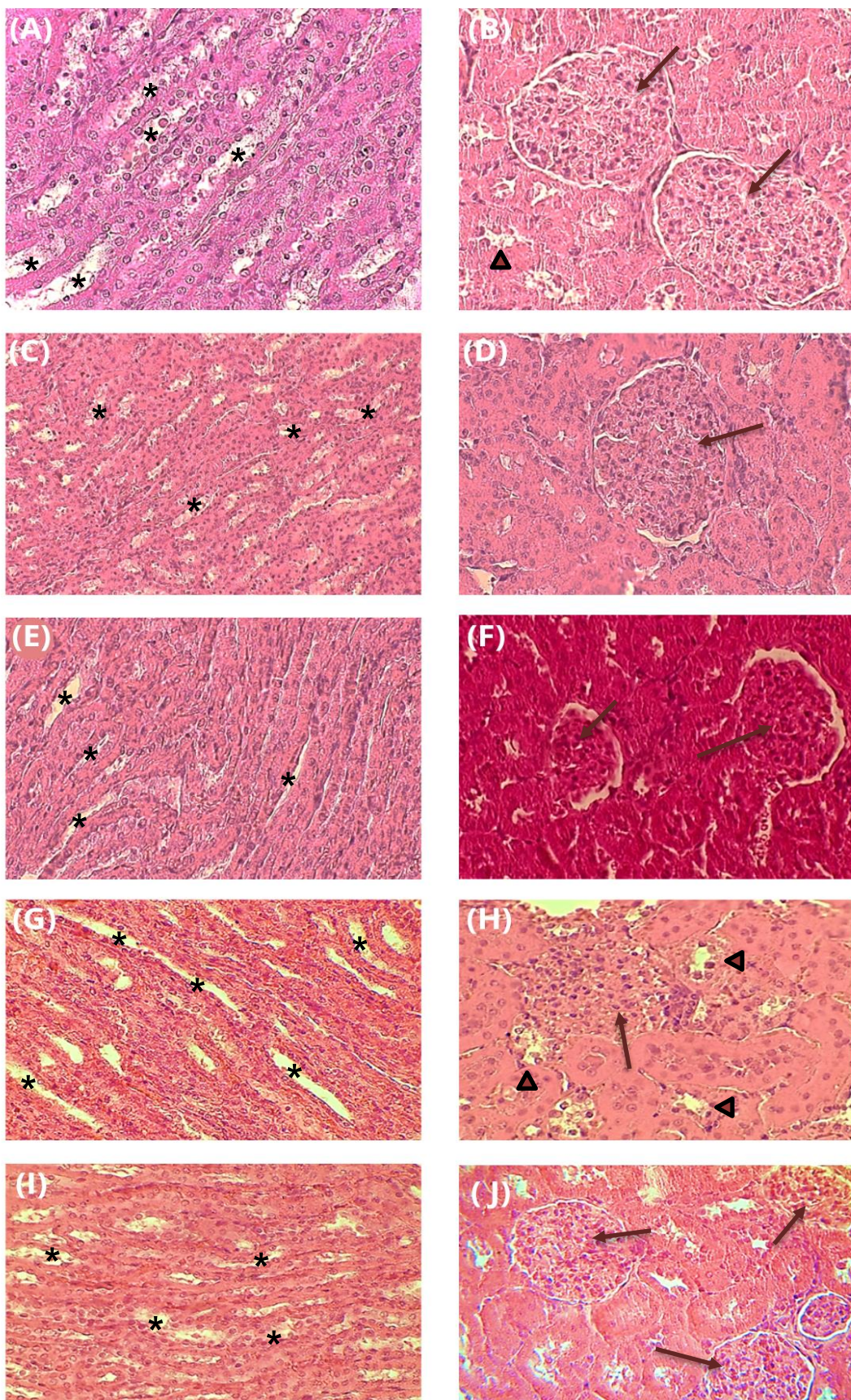
Os valores de p indicam que, com exceção da variável MCV, não houve evidências suficientes para rejeitar a hipótese nula de homogeneidade das variâncias ($p > 0,05$). Assim, para glicose, creatinina, RBC e HCT, as variâncias entre os grupos podem ser consideradas homogêneas. Para MCV, no entanto, as variâncias não são homogêneas ($p = 0,023$).

Para glicose e creatinina, os resultados indicaram diferenças significativas entre as médias dos grupos resveratrol, quercetina, extrato, exercício e controle ($p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças significativas para, RBC e HCT ($p > 0,05$), embora o valor de p para HCT (0,067) esteja próximo ao limite de significância.

É importante notar que a análise foi realizada considerando a presença de valores faltantes. Para garantir a validade dos resultados, foram adotadas técnicas apropriadas de imputação e análise. A distribuição dos valores faltantes foi verificada para assegurar que não houvesse viés significativo nos resultados apresentados.

Após a realização da ANOVA, foram conduzidos testes post hoc para identificar quais grupos específicos apresentaram diferenças significativas. O teste utilizado foi o de Bonferroni.

5.3 Analises histológicas



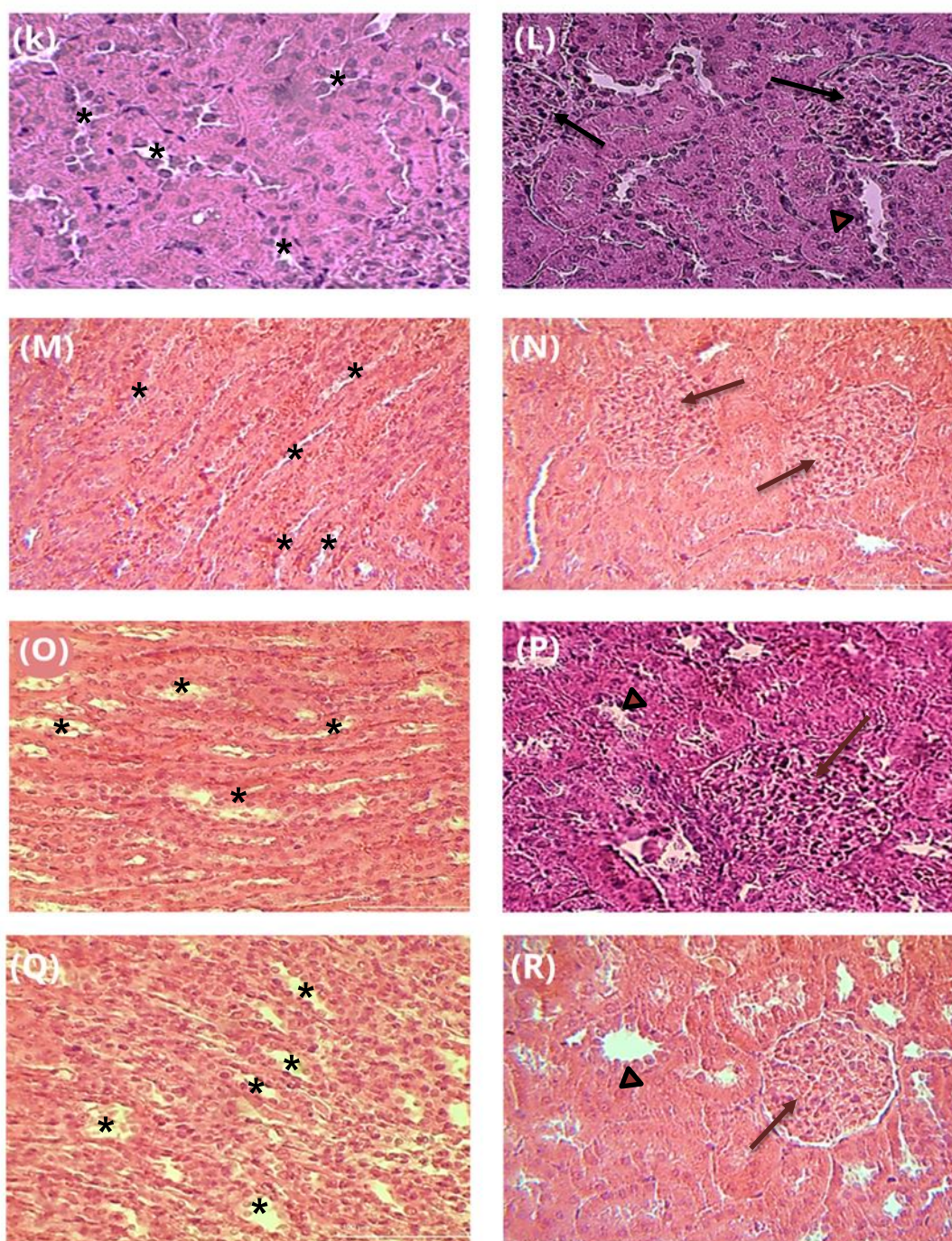


Figura 13 – Tecidos renais destacando os túbulos coletores (asteriscos), com arquitetura bem preservada ,sem infiltrações, lúmen dos túbulos amplos e bem definidos, organizados em feixes ou estruturas lineares; Túbulos contorcido proximais e distais (pontas de setas) A mucosa dos túbulos proximais é homogênea e não apresenta sinais de inflamação, edema, fibrose ou necrose; e glomérulos (setas) sem sinais de hipertrofia ou atrofia. Membrana basal glomerular intacta sem espessamento ou interrupções, O espaço de Bowman que envolve o glomerulo é claro e livre de material extracelular ou células inflamatórias. Grupos: Resveratrol (A) e (B); (C) e (D) Ácido gálico; (E) e (F) Vinho; (G) e (H) Quercetina; (I) e (J) Exercício; (K) e (L) Extrato; (M) e (N) RQA; (O) e (P) Suco; (Q) e (R) Controle. Coloração: H&E. Objetiva de 400X.

Na figura 13 é possível observar os tecidos renais com destaque para os glomérulos, túbulos coletores, túbulos contorcidos distais e proximais. Os tecidos renais de todos os grupos apresentaram estrutura glomerular e interstício normais e sem nenhuma infiltração de células inflamatórias, assim como descrito na imagem. Os túbulos coletores apresentaram o lúmen amplo e bem definido, facilitando o fluxo livre de urina. O epitélio apresentou núcleos centrais e citoplasma uniforme, sem evidências de vacuolização ou alterações patológicas. A mucosa sem sinais de edema ou fibrose. Essas características indicam uma função saudável de reabsorção e secreção. Os túbulos proximais e distais apresentaram características homogêneas, sem presença de infecções ou edemas, sem evidências de alterações patológicas. Os glomérulos apresentaram-se ovais e esféricos sem sinais de hipertrofia ou atrofia. Localizados no córtex renal, dentro dos corpúsculos renais rodeados pela capsula de Bowman que se mostrou clara e livre de material extracelular ou células inflamatórias, e as arteríolas aferentes e eferentes estão bem definidas, sem sinais de estenose ou hipertrofia.

6 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos na presente pesquisa é consistente com o que foi encontrado por Arias et al. (2016), que identificaram um efeito sinérgico entre resveratrol e quercetina.

Em outro trabalho realizado por Arias et al. (2011), verificaram que o resveratrol reduziu o peso corporal em ratos alimentados com uma dieta obesogênica, não devido à redução da ingestão de alimentos, mas por uma diminuição significativa no tamanho do depósito adiposo. Esses resultados confirmam achados anteriores em ratos Sprague-Dawley tratados com 30 mg/kg de resveratrol por dia.

A combinação dos compostos afeta várias vias metabólicas relacionadas ao acúmulo de triacilgliceróis no tecido adiposo, mostrando-se mais eficaz na redução dos depósitos adiposos do que a administração isolada (Arias et al., 2016). Os polifenóis têm o potencial de melhorar o metabolismo lipídico e promover a oxidação das gorduras, ativando a AMPK, de forma semelhante aos efeitos do exercício (Rothenberg et al., 2018). Em comparação, o exercício aeróbico induz a perda de peso principalmente através do aumento do gasto energético e da melhoria na sensibilidade à

insulina, mas seus efeitos podem variar de acordo com a intensidade, duração e respostas metabólicas individuais (Llaha e Zamora-Ros, 2020).

Diversos estudos indicam que o resveratrol pode reduzir os níveis elevados de gordura em animais alimentados com dietas obesogênicas. Essa ação pode ser atribuída à capacidade do polifenol de imitar parcialmente os efeitos da restrição energética, uma abordagem dietética comumente utilizada no tratamento da obesidade (Alberdi et al., 2014). No entanto, os efeitos do resveratrol na prevenção do ganho de peso em animais alimentados com dietas ricas em gordura ainda são controversos. Enquanto alguns estudos relataram reduções significativas no peso corporal de camundongos e ratos suplementados com resveratrol em dietas gordurosas, outros observaram apenas uma leve tendência para redução do peso ou nenhuma mudança significativa (Milton-Laskibar et al., 2017). Essa variabilidade pode ser atribuída a diferenças nas doses utilizadas, na duração dos estudos e nas condições dietéticas específicas.

No presente estudo, a massa corporal dos animais foi verificada semanalmente, sempre no mesmo dia e horário para minimizar as influências circadianas. Observou-se uma redução na massa corporal de todos os grupos ao longo das semanas, exceto no grupo controle, com uma redução mais acentuada nos grupos suplementados com resveratrol, suco de uva e o grupo RQA.

O estudo de Tiao et al. (2023) também revelou que o grupo suplementado com resveratrol apresentou maior perda de peso em comparação com o grupo que praticou exercício aeróbio. Essa diferença pode ser atribuída aos múltiplos mecanismos pelos quais o resveratrol atua no metabolismo, incluindo a ativação da proteína SIRT1, que regula a resistência à insulina, aumenta a oxidação de ácidos graxos e melhora a função mitocondrial, resultando em maior gasto energético e redução de peso.

Estudos indicam que os níveis normais de glicose em ratos Wistar podem variar entre 80 e 150 mg/dL, com variações atribuíveis a fatores como estado de jejum, hora do dia em que a amostra foi coletada, dieta e estresse do animal (Patel et al., 2024; He et al., 2017).

Embora o resveratrol isolado, a quercetina e a combinação de todas as substâncias tenham mostrado níveis de glicose mais elevados comparados ao suco, vinho, extrato e ácido gálico, essa diferença pode ser explicada por vários fatores. A biodisponibilidade dos polifenóis pode ser significativamente menor quando administrados

isoladamente. Estudos como o de Meng et al. (2020) mostram que a forma conjugada dos polifenóis nos alimentos facilita uma melhor absorção e eficácia. Além disso, a combinação dos componentes bioativos presentes no suco de uva e no vinho potencializa os benefícios para a regulação da glicose, conforme descrito por Martini et al. (2020). A modulação da microbiota intestinal também desempenha um papel crucial, pois a matriz alimentar completa pode interagir de forma mais eficaz com a microbiota, promovendo um melhor equilíbrio da glicose (Ozdal et al., 2020). A presença de ácido gálico junto com outros compostos no suco e no vinho pode potencializar os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, melhorando a regulação da glicose (Li et al., 2021).

Os valores hematológicos e bioquímicos obtidos são essenciais para compreender a saúde e as doenças associadas a disfunções sanguíneas, regulação da glicose e funções dos principais órgãos metabólicos, como fígado e rins. Vários pesquisadores relatam uma grande variação nos valores de referência para ratos Wistar, influenciados por fatores como sexo, idade, nutrição, ciclo circadiano, alojamento dos animais e estresse (Patel et al., 2024).

Quanto aos valores de creatinina, um importante indicador de alterações renais, os resultados foram normais, sem diferenças significativas entre os grupos. No entanto, os valores encontrados na tabela 3 foram ligeiramente superiores aos valores de referência para ratos adultos maiores de 6 meses de idade (aproximadamente $0,43 \pm 0,02$ mg/dL a $0,47 \pm 0,03$ mg/dL). As concentrações de creatinina refletem a taxa de filtração glomerular e a degradação de proteínas, sendo um indicador preciso da função renal (He et al., 2017; Patel et al., 2024).

De acordo com Patel et al. (2021), a suplementação com resveratrol pode reduzir os níveis de creatinina e melhorar a função renal em modelos animais de doença renal crônica. No entanto, a variabilidade nos resultados entre estudos pode ser atribuída a diferenças nas dosagens e nas condições experimentais (Milton-Laskibar et al., 2017). Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Lan et al. (2023) revelou que a administração de resveratrol reduziu significativamente os níveis de creatinina sérica, com a maior depuração de creatinina observada na faixa de dose de 5 a 10 mg/kg.

Além disso, o estudo de Rathi et al. (2024) concluiu que a quercetina foi capaz de prevenir o dano oxidativo nos rins induzido por estresse hipóxico, melhorando assim os parâmetros da função renal, como a creatinina. A quercetina exerce um efeito

protetor nos sistemas cardiovascular e renal através de suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, atuando também como imunomoduladora (Rathi et al., 2024; Lan et al., 2023).

Sarwar et al. (2022) relataram que o consumo de suco de uvas vermelhas foi eficaz na redução de creatinina sérica e ácido úrico, além de reduzir o estresse oxidativo. Problemas renais subjacentes podem ser causados por uma baixa taxa de filtração glomerular, irregularidades no metabolismo renal, função tubular ou estresse oxidativo. Alterações moleculares no tecido renal ocorrem antes que compostos nitrogenados, como ureia sérica e creatinina, se acumulem na circulação. Os túbulos proximais renais, que contêm muitas mitocôndrias, são essenciais para a reabsorção de água e solutos e produzem energia. As mitocôndrias, grandes produtoras de espécies reativas de oxigênio (ROS), aumentam a suscetibilidade a lesões renais por estresse oxidativo. ROS e pró-oxidantes gerados durante distúrbios renais podem agravar a doença e contribuir para complicações subsequentes (Sarwar et al., 2022).

Os rins são importantes para a excreção de substâncias químicas, o que os torna mais propensos a exibir efeitos toxicológicos induzidos por determinadas substâncias do que a maioria dos outros órgãos. Embora o peso renal seja frequentemente medido em estudos de toxicidade animal, a interpretação dessas medições e seu valor na previsão de danos renais continuam sendo temas controversos (Craig et al., 2015).

Quanto à análise histológica dos rins dos ratos Wistar de todos os grupos avaliados, observou-se uma arquitetura renal bem preservada. Os glomérulos apresentaram capilares glomerulares bem definidos, sem sinais de hipertrofia ou esclerose. A diferenciação entre o córtex e a medula renal foi clara, com estruturas tubulares intactas e bem organizadas. Não foram observadas evidências de fibrose intersticial ou infiltração inflamatória. A matriz extracelular estava na quantidade e distribuição normais, e não houve presença significativa de células inflamatórias ou indícios de toxicidade, especialmente nos grupos suplementados. Esses resultados indicam que as doses administradas durante o período experimental e o exercício físico não causaram sobrecarga ou toxicidade nos rins avaliados.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostrou que houve alterações de peso nos grupos suplementados com resveratrol e RQA (combinação de resveratrol, quercetina e

ácido gálico) em comparação com os demais grupos, incluindo o grupo que realizou exercício físico.

A análise dos níveis de glicose revelou que todos os grupos apresentaram valores dentro da faixa normal para ratos Wistar, com exceção dos grupos que receberam resveratrol isolado, quercetina e a combinação de todas as substâncias, que mostraram níveis ligeiramente elevados. Esses resultados podem ser explicados pela menor biodisponibilidade dos polifenóis quando administrados isoladamente e pela potencial sinergia dos componentes bioativos presentes no suco de uva e no vinho.

Em relação à função renal, os níveis de creatinina foram considerados normais em todos os grupos, embora ligeiramente superiores aos valores de referência para ratos adultos. Estes resultados estão alinhados com a literatura existente, que aponta para a capacidade do resveratrol e da quercetina em melhorar a função renal e reduzir os níveis de creatinina, com variações atribuíveis a diferenças nas dosagens e condições experimentais. A análise histológica dos rins revelou uma arquitetura renal bem preservada, sem evidências de fibrose, infiltração inflamatória ou toxicidade, indicando que as doses administradas e o exercício físico não causaram danos significativos aos rins.

Este estudo contribui para o conhecimento dos efeitos de suplementos dietéticos e intervenções físicas na saúde metabólica e renal. A combinação de resveratrol, quercetina e ácido gálico mostrou-se particularmente promissora para a redução de peso e modulação da glicose, enquanto a função renal permaneceu preservada. Futuras pesquisas poderão explorar mais detalhadamente as interações entre esses compostos e as condições experimentais, além de investigar os mecanismos subjacentes que contribuem para os efeitos observados.

8 LIMITAÇÕES

O estudo apresentou algumas limitações que poderiam ser abordadas em pesquisas futuras. Primeiramente, a duração do estudo pode ter sido limitada, não permitindo a observação de efeitos prolongados das intervenções. Além das análises histológicas realizadas, futuras pesquisas poderiam incluir a avaliação de marcadores de estresse oxidativo, como a análise imuno-histoquímica, para fornecer uma visão mais abrangente dos efeitos das intervenções. Por fim, seria interessante investigar a combinação das substâncias com exercício aeróbio, em vez de avaliá-las de forma

isolada, já que a literatura sugere que essa abordagem combinada pode oferecer resultados mais promissores.

REFERÊNCIAS

- AIRES, M,V; MODESTO, R.M; SANTOS,J.S. Os Benefícios da uva na saúde humana: uma revisão. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, e281101421825, 2021 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21825>
- ARIAS N, MACARULLA MT, AGUIRRE L, MARTÍNEZ-CASTAÑO MG, GÓMEZ-ZORITA S, MI-RANDA J, MARTÍNEZ JA, PORTILLO MP. The combination of resveratrol and conjugated linoleic acid is not useful in preventing obesity. *J Physiol Biochem*. 2011 Sep;67(3):471-7. doi: 10.1007/s13105-011-0086-2. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21455758.
- ARIAS N, MACARULLA MT, AGUIRRE L, MILTON I, PORTILLO MP. The combination of resveratrol and quercetin enhances the individual effects of these molecules on triacylglycerol metabolism in white adipose tissue. *Eur J Nutr*. 2016 Feb;55(1):341-8. doi: 10.1007/s00394-015-0854-9. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25669932.
- AGUIAR, L. K. DE., LADEIRA, R. M., MACHADO, Í. E., BERNAL, R. T. I., MOURA, L. DE., & MALTA, D. C.. (2020). Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira De Epidemiologia**, 23, e200101. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200101>
- ALBERDI G, MACARULLA MT, PORTILLO MP, RODRÍGUEZ VM. Resveratrol does not increase body fat loss induced by energy restriction. *J Physiol Biochem*. 2014 Jun;70(2):639-46. doi: 10.1007/s13105-014-0313-8. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24488488.
- ALVES JG, ALVES GV. Effects of physical activity on children's growth. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95:S72---S8. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.11.003>
- ANDERSEN, M. L. et al. *Princípios Éticos e Práticos do uso de Animais de Experimentação*. 1a ed. São Paulo: UNIFESP- Escola Paulista de Medicina, 2004.
- ANGELO, P.M. JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos – Uma breve revisão. *Rev Inst Adolfo Lutz*, 66(1): 1-9, 2007.
- ALBERTONI,G; SCHOR, N. Resveratrol desempenha importante papel no mecanismo de proteção na doença renal - mini-revisão. *J Bras Nefrol* 2015;37(1):106-114. DOI: 10.5935/0101-2800.20150015
- AROCHA RODULFO J. I. (2019). Sedentary lifestyle a disease from xxi century. *Sedentarismo, la enfermedad del siglo xxi. Clinica e investigacion en arteriosclerosis: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, 31(5), 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.04.004>
- ASCI, H., OZMEN, O., ELLIDAG, H. Y., AYDIN, B., BAS, E., & YILMAZ, N. (2017). The impact of gallic acid on the methotrexate-induced kidney damage in rats. *Journal of food and drug analysis*, 25(4), 890–897. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.05.001>

BADAVI, M. et al. Effects of Gallic Acid and Cyclosporine A on Antioxidant Capacity and Cardiac Markers of Rat Isolated Heart After Ischemia/Reperfusion. **Ira-nian Red Crescent Medical Journal**, v.16, n. 6, 2014.

BARBALHO, S. M; OTTOBONI, A. M. B; FIORINI, A.M.R; GUIGUER, E.L; NICOLAU, C.C.T; GOULART, R.A; FLATO, U.A.P. (2020) Grape juice or wine: which is the best option?, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60:22, 3876-3889, DOI: 10.1080/10408398.2019.1710692

BEHLING, E; SENDÃO, M; FRANCESCATO, H; ANTUNES, L; BIANCHI, M. L. (2008). Flavonoide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. *Alimentos e Nutrição*. Araraquara, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2004.

BORGES, L. P; AMORIM, V. A. Metabólitos Secundários de Plantas (Secondary Plant Metabolites). *Revista Agrotecnologia*, Ipameri, v.11, n.1, p.54-67, 2020.

BORGES, L.S.; ANJOS, J.P.; RODRIGUES, L.A.P. Compostos Fenólicos e Cumarinas em três tipos de frutas (acerola, maracujá e manga): uma revisão da literatura. VI Seminário de Avaliação de Pesquisa Científica e Tecnológica SENAI CIMATEC – 2021.

BRASIL, Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 14, de 8 de fevereiro de 2018. Estabelece a Complementação dos Padrões de Identidade e Qualidade do Vinho e Derivados da Uva e do Vinho. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, Brasília, DF, 09/03/2018 | Edição: 47 | Seção: 1 | Página: 4-5-6.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde**. Guia de Atividade Física para a População Brasileira [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 54 p.: il.

BRITO-FILHO, S.B; MOURA, E.G; SANTOS, O; SAUAIA-FILHO, E; AMORIM, E; SANTANA, E. C; BARROS-FILHO, A.D; SANTOS, R.P. Effect of chronic ingestion of wine on the glycemic, lipid and body weight homeostasis in mice. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2016;29(3):146-150

BRUM, G.F. Efeito do tratamento com ácido gálico sobre parâmetros oxidativos, moleculares e comportamentais induzidos por cetamina em ratos. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, RS, 2019.

COSTAS, D. F; SILVA, M.A. **Benefícios dos exercícios aeróbicos na fadiga muscular em paciente com lúpus eritematoso sistêmico** – Revisão de literatura. Centro Universitário FG – UNIFG Fisioterapia. Guanambi- BA, 2021.

CHARLES, C., & FERRIS, A. H. (2020). Chronic kidney disease. primary care, 47(4), 585–595. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.001>

CRAIG, E.A. , YAN, Z , E ZHAO, QJ (2015), A relação entre aumento de peso renal induzido por produtos químicos e histopatologia renal em ratos . *J. Appl. Toxicol.* , 35 , 729 – 736 . doi: 10.1002/jat.3036 .

DERAKHSHANIAN H, DJALALI M, DJAZAYERY A, JAVANBAKHT MH, ZAREI M, HEKMATDOOST A, et al. Quercetina Melhora o Perfil Lipídico e Apolipoproteico em Ratos Tratados com Glicocorticóides em Altas Doses. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(1):102-108.

DITANO-VAZQUEZ, P., JD TORRES-PENA, F. GALEANO-VALLEY, AI PCABALLERO, P. DEMELO-RODRÍGUEZ, J. LOPEZ-MIRANDA, N. KATSIKI, J. THIN-LIST E LA ALVAREZ-ROOM-WALTHER. 2019. O fluido aspecto da dieta mediterrânea na prevenção e gestão de doenças cardiovasculares e diabetes: O papel do conteúdo de polifenóis no consumo moderado de vinho e azeite. *Nutrientes* 11 (11):2833. doi: 10.3390/nu11112833

FAURI, M.B. Efeito da suplementação de curcumina associada ao exercício aeróbico sobre a glicemia de jejum, a adiposidade abdominal e o estresse oxidativo em ratos obesos – Dissertação. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, 2020.

FERNANDES, F. H., & SALGADO, H. R. (2016). Gallic Acid: Review of the Methods of Determination and Quantification. *Critical reviews in analytical chemistry*, 46(3), 257–265. <https://doi.org/10.1080/10408347.2015.1095064>

FORMIGARI, G. P. O papel do eixo irisina/AMPK na proteção renal induzida pelo exercício físico no diabetes mellitus / Guilherme Pedron Formigari. – Campinas, SP : [s.n.], 2022. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

FRAMBACH, L. B. **Efeitos da suplementação de quercetina sobre o desempenho físico e o perfil metabólico de ratos wistar** / Lissa Bantim Frambach. Dissertação - Rio de Janeiro: UFRJ/Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2017

GALINIAY, S; AEBISHER, D; ARTUSIK-AEBISHER, D. Health benefits of resveratrol administration. Vol. 66, No 1/2019. 13–21
https://doi.org/10.18388/abp.2018_2749

GARELNABI, M., MAHINI, H., WILSON, T. (2014) Quercetin intake with exercise modulates lipoprotein metabolism and reduces atherosclerosis plaque formation, **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, 11:1, DOI: 10.1186/1550-2783-11-22

GARUD, M.S.; KULKARNI Y.A. Gallic acid attenuates type I diabetic nephropathy in rats, *Chemico-Biological Interactions* (2018), doi: 10.1016/j.cbi.2018.01.010.

GONÇALVES, A. C., GASPAR, D., FLORES-FÉLIX, J. D., FALCÃO, A., ALVES, G., & SILVA, L. R. (2022). Effects of Functional Phenolics Dietary Supplementation on Athletes' Performance and Recovery: **A Review. International journal of molecular sciences**, 23(9), 4652. <https://doi.org/10.3390/ijms23094652>

HACKL, L. P. N. et al . Estudo da atividade inibitória enzimática da quercetina sobre a resposta vasodepressora induzida pela bradicinina. **Rev. bras. farmacogn.**, , 12, 47-48. 2002.

HE Q, SU G, LIU K, ZHANG F, JIANG Y, GAO J, LIU L, JIANG Z, JIN M, XIE H. Sex-specific reference intervals of hematologic and biochemical analytes in Sprague-Dawley rats using the nonparametric rank percentile method. *PLoS One*. 2017 Dec 20;12(12):e0189837. doi: 10.1371/journal.pone.0189837. PMID: 29261747; PMCID: PMC5738108.

- HUANG, C. C., LEE, M. C., HO, C. S., HSU, Y. J., HO, C. C., & KAN, N. W. (2021). Protective and Recovery Effects of Resveratrol Supplementation on Exercise Performance and Muscle Damage following Acute Plyometric Exercise. **Nutrients**, 13(9), 3217. <https://doi.org/10.3390/nu13093217>
- HSU, C.-N.; HOU, C.-Y.; TAIN, Y.-L. Preventive Aspects of Early Resveratrol Supplementation in Cardiovascular and Kidney Disease of Developmental Origins. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4210. <https://doi.org/10.3390/ijms22084210>
- IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Levantamento Sistemático da Produção Agrícola. São Paulo, 2022. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/lspa/tabelas>
- JIANG, Y., PEI, J., ZHENG, Y., MIAO, Y. J., DUAN, B. Z., & HUANG, L. F. (2022). Gallic Acid: A Potential Anti-Cancer Agent. *Chinese journal of integrative medicine*, 28(7), 661–671. <https://doi.org/10.1007/s11655-021-3345-2>
- JUNQUEIRA, L. C. U. *Histologia básica: texto e atlas* / L. C. Junqueira, José Carneiro. – 13. ed. - [Reimpr.]. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018
- KARAKAYA S. Bioavailability of Phenolic Compounds, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2010. 44:6, 453-464, DOI: 10.1080/10408690490886683
- LAN TY, DUN RL, YAO DS, WU F, QIAN YL, ZHOU Y, ZHAN TT, SHAO MH, GAO JD, WANG C. Effects of resveratrol on renal ischemia-reperfusion injury: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2023 Jan 4;9:1064507. doi: 10.3389/fnut.2022.1064507. PMID: 36687723; PMCID: PMC9845714.
- LAVIE, C. J., OZEMEK, C., CARBONE, S., KATZMARZYK, P. T., & BLAIR, S. N. (2019). Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. **Circulation research**, 124(5), 799–815. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312669>
- LEAL, B.J; CARVALHO, O.F; GONÇALVES, C.D. LEAL, B.J; SILVA, L.C.G; JUNIOR, C. L; HOEFEL, A. Resveratrol: composição química e seus benefícios à saúde. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, São Paulo. Suplementar 1. v.11. n.67. p.620-629. Jan./Dez. 2017. ISSN 1981-991
- LI, Y., DING, Y., Minireview: Biological Effects of Polyphenols on Glycemic Control and Gut Microbiota in Type 2 Diabetes. *J. Agric. Food Chem.* 2021, 69, 25, 7151–7164
- LLAHA F, ZAMORA-ROS R. The Effects of Polyphenol Supplementation in Addition to Calorie Restricted Diets and/or Physical Activity on Body Composition Parameters: A Systematic Review of Randomized Trials. *Front Nutr.* 2020 Jun 3;7:84. doi: 10.3389/fnut.2020.00084. PMID: 32582757; PMCID: PMC7283923
- MARC, C. S. A expressão da enzima sirtuina 1 (SIRT1) no câncer de endométrio. 2008. 59 f. Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.
- MARTINI, D., DEL BO, C., TASSOTTI, M., RISO, P., DEL RIO, D., & BRIGHENTI, F. (2020). Berry fruit consumption and metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 79, 108299
- MENG X, ZHOU J, ZHAO CN, GAN RY, LI HB. Health Benefits and Molecular Mechanisms of Resveratrol: A Narrative Review. *Foods.* 2020 Mar 14;9(3):340. doi: 10.3390/foods9030340. PMID: 32183376; PMCID: PMC7143620.

MIOT, H. A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *Jornal Vascular Brasileiro. Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV)*, v. 10, n. 4, p. 275-278, 2011.

MILTON-LASKIBAR I, GÓMEZ-ZORITA S, AGUIRRE L, FERNÁNDEZ-QUINTELA A, GONZÁLEZ M, PORTILLO MP. Resveratrol-Induced Effects on Body Fat Differ Depending on Feeding Conditions. *Molecules*. 2017 Nov 29;22(12):2091. doi: 10.3390/molecules22122091. PMID: 29186045; PMCID: PMC6150028.

NARCISO, L.G; ALMEIDA, B.F.M; BOSCO, A.M. PEREIRA, P.P; VENDRAME, K.E; LOUZADA, M.J.Q; CIARLINI, P.C. Resveratrol atenua o estresse oxidativo e a lesão muscular de ratos sedentários submetidos ao exercício físico. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.70, n.3, p.850-856, 2018.

NASCIMENTO, F. W. A; SANTOS, A.A. Os benefícios do exercício físico em pacientes com doença renal crônica: uma revisão bibliográfica. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. São Paulo, v.8.n.01.jan. 2022. ISSN - 2675 – 3375. doi.org/ 10.51891/rease.v8i1.3989

NETO, A. D. Técnico em Citopatologia - Caderno de referência 3: Técnicas de Histopatologia – Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_citopatologia_caderno_referencia_3.pdf

OGOBUIRO I, TUMA F. Fisiologia Renal. [Atualizado em 24 de julho de 2023]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/>

ORTIZ, B.O., FUENTES PRECIADO, A.R., RAMÍREZ EMILIANO, J., MARTÍNEZ GARZA, S., RAMOS RODRÍGUEZ, E., & DE ALBA MACÍAS, L. A. (2019). Recovery Of Bone And Muscle Mass In Patients With Chronic Kidney Disease And Iron Overload On Hemodialysis And Taking Combined Supplementation With Curcumin And Resveratrol. *Clinical interventions in aging*, 14, 2055–2062. <https://doi.org/10.2147/CIA.S223805>

OZDAL, T., SELA, D. A., XIAO, J., BOYACIOGLU, D., CHEN, F., & CAPANOGLU, E. (2020). The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. *Nutrients*, 12(6), 1804.

PÁDUA, D. L. Caracterização de Compostos Bioativos em Uva da Cultivar Isabel Precoce (*Vitis labrusca* L.) Durante o Desenvolvimento Fisiológico, Cultivada no Cerrado Goiano (Manuscrito). Universidade Federal de Goiás. Goiânia. 2018.

PATEL S, KOTADIYA A, PATEL S, SHRIMALI B, JOSHI N, PATEL T, TRIVEDI H, PATEL J, JOHARAPURKAR A, JAIN M. Age-related changes in hematological and biochemical profiles of Wistar rats. *Lab Anim Res*. 2024 Feb 26;40(1):7. doi: 10.1186/s42826-024-00194-7. PMID: 38409070; PMCID: PMC10895735.

PEREIRA, A.F. Potenciais alimentos funcionais com base em extratos de vinho de uva ou de videira. Universidade Fernando Pessoa – Dissertação Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Porto, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4509/1/PPG_22943.pdf Acesso em: 10/11/2022

PETROLINI, A.L. Efeito de 8 semanas de exercício aeróbio e consumo de substâncias derivadas de polifenóis de uva sobre a remodelação cardíaca em ratos – Dissertação Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas, Petrolina, 2018.

PENTEADO, B. A; LIMA, W.F; MILAGRES, C.S. Etiologia de anemia em pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico: revisão de literatura. **Revista Científica da FHO|UNIARARAS**, v. 5, n. 1/2017.

POLISSENI, M. C; RIBEIRO, L. Exercício físico como fator de proteção para a saúde em servidores públicos. **Rev Bras Med Esporte** – Vol. 20, No 5 – Set/Out, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1517-86922014200502114>

RAFACHO, B. P. M. Minieditorial: Quercetina Melhora o Perfil Lipídico e Apolipoproteico em Ratos Tratados com Glicocorticoides em Altas Doses. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2020, v. 115, n. 1 [Ac

RATHI, V., SAGI, SSK, YADAV, AK ET AL. A profilaxia com quercetina protege os rins modulando o eixo renina-angiotensina-aldosterona sob estresse hipóxico hipo-bárico agudo. *Sci Rep* 14 , 7617 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58134-3>

RUEGSEGGER GN, BOOTH FW. Health Benefits of Exercise. **Cold Spring Harb Perspect Med**. 2018 Jul 2;8(7):a029694. doi: 10.1101/cshperspect.a029694 . PMID: 28507196; P MCID: PMC6027933

ROTHENBERG, DO; ZHOU, C.; ZHANG, L. Uma revisão sobre os efeitos de perda de peso de polifenóis de chá oxidados. *Molecules* 2018 , 23 , 1176. <https://doi.org/10.3390/molecules23051176>

SALDANHA, J. F. Efeitos da suplementação com resveratrol na inflamação e no estresse oxidativo em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador. 2016. 140 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2016.

SANTOS, A.C.B; MACHADO, M.C; PEREIRA, L.R; ABREU, J.L.P; LYRA, M.B. Associação entre qualidade de vida e estado nutricional em pacientes renais crônicos em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2013;35(4):279-288 .

SANTOS, G. E. O. Cálculo amostral: calculadora on-line. Disponível em: <<http://www.calculoamostral.vai.la>>. Acesso em: [data do acesso 20/06/2018]

SARAIVA, B. R., VITAL, A. C. P., ANJO, F. A., CESARO, E. & MATUMOTO-PINTRO, P. T. 2018. Valorização de resíduos agroindustriais: fontes de nutrientes e compostos bioativos para a alimentação humana. *Pubsaúde*, 1, a009. DOI: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsaude1.a007>.

SARMENTO, L. R., FERNANDES, P. F. C. B. C., PONTES, M. X., CORREIA, D. B. S., CHAVES, V. C. B., CARVALHO, C. F. D. A., & MOLITERNO, L. A. A. (2018). Prevalência das causas primárias de doença renal crônica terminal (DRCT) validadas clinicamente em uma capital do Nordeste brasileiro. *Brazilian Journal of Nephrology*, 40, 130-135

SARWAR S, HOSSAIN MJ, IRFAN NM, AHSAN T, AREFIN MS, RAHMAN A, ALSUBAIE A, ALHARTHI B, KHANDAKER MU, BRADLEY DA, EMRAN TB, ISLAM SN. Renoprotection of Selected Antioxidant-Rich Foods (Water Spinach

and Red Grape) and Probiotics in Gentamicin-Induced Nephrotoxicity and Oxidative Stress in Rats. *Life (Basel)*. 2022 Jan 3;12(1):60. doi: 10.3390/life12010060. PMID: 35054453; PMCID: PMC8780918.

SHI, Y., & WILLIAMSON, G. (2016). Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricaemic males: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial. *The British journal of nutrition*, 115(5), 800–806. <https://doi.org/10.1017/S0007114515005310>

SILVA, C.V.N.S. Estudo da encapsulação de ácido gálico em lipossomas e microesferas e avaliação da atividade gastroprotetora em ratos Wistar. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Biologia Aplicada à Saúde, Recife, 2016

SINGH, P; ARIF,Y; BAJGUZ, A; HAYAT, S. The role of quercetin in plants, *Plant Physiology and Biochemistry*, Volume 166, 2021, Pages 10-19, ISSN 0981-9428, <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2021.05.023>.

SILVEIRA, O. S. Laboratório de histologia e embriologia UFSM. Universidade Federal de Santa Maria, 2019. Disponível em:>

SOUZA, M. K., NEVES, R. V. P., ROSA, T. S., CENEDEZE, M. A., ARIAS, S. C. A., FUJIHARA, C. K., BACURAU, R. F. P., CÂMARA, N. O. S., MORAES, M. R., & PACHECO E SILVA FILHO, A. (2018). Resistance training attenuates inflammation and the progression of renal fibrosis in chronic renal disease. *Life sciences*, 206, 93–97. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.05.034>

SUN XJ, FENG WL, HOU N, LI N, JIANG WL. [Effects of aerobic exercise and resveratrol on the expressions of JAK2 and TGF-β1 in renal tissue of type 2 diabetes rats]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2020 May;36(3):202-206. Chinese. doi: 10.12047/j.cjap.5918.2020.045. PMID: 32981272

STOCLET, J. C. et al. Vascular protection by dietary polyphenols. **European Journal of Pharmacology**,; 500: 299-313. 2004.

TENORIO, P.K.C. O efeito antioxidante da quercetina em doenças crônicas não transmissíveis: uma revisão de literatura. Monografia (Graduação) – UFPB/CCS, João Pessoa: [s.n.], 2014.

TIAO, M.-M.; SHEEN, J.-M.; LIN, I.-C.; KHWEPEYA, M.; YU, H.-R. Dieta pré-natal rica em gordura combinada com exposição a microplásticos induz lesão hepática por estresse oxidativo em filhotes machos. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 , 24 , 13457. <https://doi.org/10.3390/ijms241713457>

TOALDO, I. M; CRUZ, F. A; ALVES, T. L; GOIS, J. S; BORGES. D; CUNHA. H. P; SILVA, E.L; BORDIGNON-LUIZ,

TULI, H. S., MISTRY, H., KAUR, G., AGGARWAL, D., GARG, V. K., MITTAL, S., YERER, M. B., SAK, K., & KHAN, M. A. (2022). Gallic Acid: A Dietary Polyphenol that Exhibits Anti-neoplastic Activities by Modulating Multiple Oncogenic Targets. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 22(3), 499–514. <https://doi.org/10.2174/187152062166621119085834>

TROIAN, S. A; VICENZI, K ; ALVES, M. K. Teor de resveratrol e polifenóis totais em suco de uva integral, reconstituído e néctar comercializados no sul do Brasil. **Brazilian Journal of Food Research**, Campo Mourão, v. 7, n. 1, p. 58-67, jan./abr. 2016.

UCHIYAMA, K., ADACHI, K., MURAOKA, K., NAKAYAMA, T., OSHIDA, T., YASUDA, M., HISHIKAWA, A., MINAKUCHI, H., MIYASHITA, K., TOKUYAMA, H., WAKINO, S., & ITOH, H. (2021). Home-based aerobic exercise and resistance training for severe chronic kidney disease: a randomized controlled trial. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, 12(6), 1789–1802. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12775>

VARGAS, G. C. BELLAVER, E.H. Estudo da Atividade Antioxidante dos Compostos Fenólicos na Medicina Preventiva: Revisão de Literatura. Visão Acadêmica, Curitiba, v.23 n.1, Jan. - Mar. /2022 - ISSN 1518-8361

VASCONCELOS, M. L; SILVA, F. C; FERNANDES, H. A; SOARES, I. C; SOUSA, N. C; SILVA, F.O; ARAUJO, J.L ; NASCIMENTO, N. P; BARBOZA, C.D. Avaliação dos aspectos nutricionais e o risco do desenvolvimento de doenças renais crônicas. Research, Society and Development, v. 10, n.16, e176101623806, 2021

VILLANEGO, F., NARANJO, J., VIGARA, L. A., CAZORLA, J. M., MONTERO, M. E., GARCÍA, T., TORRADO, J., & MAZUECOS, A. (2020). Impact of physical exercise in patients with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. Impacto del ejercicio físico en pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sistemática y metaanálisis. *Nefrología*, 40(3), 237–252. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.01.002>.

WANG, Y., QUAN, F., CAO, Q., LIN, Y., YUE, C., BI, R., CUI, X., YANG, H., YANG, Y., BIRNBAUMER, L., LI, X., & GAO, X. (2020). Quercetin alleviates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis. *Journal of advanced research*, 28, 231–243. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.07.007>

WARBURTON, D. E. R., & BREDIN, S. S. D. (2017). Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. **Current opinion in cardiology**, 32(5), 541–556. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000437>

WILKINSON, T.J; MCADAMS-DEMARCO M; BENNETT, P.N; WILUND, K. Global renal exercise network. Advances in exercise therapy in predialysis chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020 Sep;29(5):471-479. doi: 10.1097/MNH.0000000000000627. PMID: 32701595; PMCID: PMC7526394

YANG, H., SONG, Y., LIANG, Y. N., & LI, R. (2018). Quercetin Treatment Improves Renal Function and Protects the Kidney in a Rat Model of Adenine-Induced Chronic Kidney Disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 4760–4766. <https://doi.org/10.12659/MSM.909259>

YAMAKOSHI, S.; NAKAMURA, T.; XU, L.; KOHZUKI, M.; ITO, O. Exercise Training Ameliorates Renal Oxidative Stress in Rats with Chronic Renal Failure. **Metabolites** 2022, 12, 836. <https://doi.org/10.3390/metabo12090836>

ZHOU, D., WU, Y., YAN, H., SHEN, T., LI, S., GONG, J., LI, G., MAI, H., WANG, D., & TAN, X. (2022). Gallic acid ameliorates calcium oxalate crystal-induced renal injury via upregulation of Nrf2/HO-1 in the mouse model of stone formation. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 106, 154429. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154429>

ZOPELLARO, S. R.; SILVA, S.Z.; LOVATO, F. R. Compostos Fenólicos Totais e Atividade Antioxidante da Farinha do Resíduo da Uva. FAG Journal of Health– ISSN 2674-550X, 2019, v.1, n.2.

10 ANEXO

10.1 Aprovação do comitê de ética



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
COMITÊ DE ÉTICA E DEONTOLOGIA EM ESTUDOS E PESQUISAS - CEDEP
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "Efeito do consumo de polifenóis de vinho tinto do Vale do São Francisco nas variáveis hemodinâmicas, metabólicas e perfil lipídico em ratos", Protocolo nº 0004/170316, que utilizam 40 animais da espécie *Rattus norvegicus*, sob a responsabilidade de Everaldo de Araujo Barbosa Filho, estando de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Certify that the project entitled "Effect of consumption of red wine polyphenols São Francisco Valley in variables hemodynamic, metabolic and lipid profile in rats", protocol number nº 0004/170316, utilizing 40 animals of specie *Rattus norvegicus*, under the responsibility Everaldo de Araujo Barbosa Filho, being in accordance with the ethical principles of animal experimentation adopted by Ethics Committee on Animal Use at the Federal University of Vale do São Francisco.

Petrolina, 28 de abril de 2016.

Andréa Vieira Colombo – Coordenadora
Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA