

EFEITOS DA INGESTÃO DOS POLIFENÓIS: QUERCETINA, ÁCIDO GÁLICO E RESVERATROL NA MORFOLOGIA CARDÍACA DE RATOS WISTAR

*EFFECTS OF INGESTION OF POLYPHENOLS: QUERCETIN, GALLIC ACID
AND RESVERATROL ON THE CARDIAC MORPHOLOGY OF WISTAR RATS*

DOI: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v11.e3.a2023.pp3209-3217> Recebido em: 04.05.2023 | Aceito em: 04.01.2024

*Caline Alves de Oliveira^a, André Luiz Petrolini^a, Layane Costa Saraiva^b,
Topázio Ferreira de Sá^a, Ferdinando Oliveira Carvalho^a*

*Universidade Federal do Vale do São Francisco^a
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí^b
E-mail: calinealvesnutricionista@outlook.com.br

RESUMO

Os polifenóis são substâncias com ação anti-inflamatória que apresenta atividade cardioprotetora. Sendo assim, o objetivo do estudo foi analisar e comparar os efeitos do consumo de polifenóis (quercetina, ácido gálico, e resveratrol) nas formas isolada e associadas, sobre variáveis morfológicas relacionadas à hipertrofia cardíaca em ratos Wistar. A amostra foi composta por 58 ratos Wistar, divididos em grupos controle (n=12), quercetina (n=12), ácido gálico (n=11), resveratrol (n=11), e os polifenóis associados (n=12). As dosagens utilizadas para cada grupo foram: quercetina (30 mg/kg/dia), ácido gálico (30 mg/kg/dia), resveratrol (15 mg/kg/dia), polifenóis associados (75 mg/kg/dia). A administração das substâncias foi realizada por gavagem. Após o fim das intervenções os animais foram eutanasiados. Os corações foram retirados para a pesagem, e posteriormente dissecados, separando os átrios e ventrículos, para a mensuração da remodelação cardíaca. Para a análise estatística foram utilizados os testes de Wilcoxon, Kruskal-Wallis e U-Mann Whitney. O nível alfa de significância adotado foi de $p < 0,05$. Os resultados do estudo demonstraram que a administração associada dos polifenóis (quercetina, ácido gálico, e resveratrol) ocasionou a hipertrofia cardíaca nos animais no peso absoluto dos corações, e no peso dos átrios, quando comparadas a ingestão isolada dos polifenóis.

Palavras-chave: alimentos funcionais; compostos fenólicos; coração.

ABSTRACT

Polyphenols are substances with anti-inflammatory action that present cardioprotective activity. Thus, the aim of this study was to analyze and compare the effects of polyphenols consumption (quercetin, gallic acid, and resveratrol) in isolated and associated forms, on morphological variables related to cardiac hypertrophy in Wistar rats. The sample consisted of 58 Wistar rats, divided into control (n=12), quercetin (n=12), gallic acid (n=11), resveratrol (n=11), and the associated polyphenols (n=12) groups. The dosages used for each group were: quercetin (30 mg/kg/day), gallic acid (30 mg/kg/day), resveratrol (15 mg/kg/day), associated polyphenols (75 mg/kg/day). The administration of the substances was performed by gavage. After the end of the interventions the animals were euthanized. The hearts were removed for weighing, and then dissected, separating the atria and ventricles, to measure cardiac remodeling. The Wilcoxon, Kruskal-Wallis, and U-Mann Whitney tests were used for statistical analysis. The alpha level of significance adopted was $p < 0.05$. The results of the study demonstrated that the associated administration of polyphenols (quercetin, gallic acid, and resveratrol) caused cardiac hypertrophy in the animals in the absolute weight of the hearts, and in the weight of the atria, when compared to the isolated intake of polyphenols.

Keywords: functional foods; phenolic compounds; heart.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são uma das maiores causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo, o que representa sérios problemas de saúde pública, significando ainda uma sobrecarga econômica para os pacientes. Ainda que existam fatores de risco estabelecidos como sexo, idade, obesidade, hipertensão e entre outros, estudos recentes demonstram que mesmo na ausência desses fatores de risco, indivíduos podem desenvolver as DCVs (Tao et al., 2022).

Dessa forma, como meio de prevenção e tratamento dessas doenças, tem se destacado o consumo de alimentos funcionais, eles desempenham um papel fundamental na manutenção do estilo de vida saudável e na redução de fatores de risco de diversas doenças (Essa et al., 2021). A uva e seus subprodutos, por exemplo, possui uma variedade de benefícios para a saúde, por suas propriedades bioativas e composição de polifenóis associados a atividades antioxidantes, anticarcinogênica, neuroprotetora, anti-inflamatória e cardioprotetora (Zhou, 2022).

Em síntese, os polifenóis são um enorme grupo de fitoquímicos que possui anéis fenólicos com dois ou mais grupos hidroxilas. Eles se classificam em diversos grupos de acordo com suas estruturas químicas, os quatro principais são os flavonóides, lignanas, estilbenos e ácidos fenólicos (Rana et al., 2022 & Gasmi et al., 2022). Esses compostos realizam uma função vital na proteção do organismo contra estímulos externos e na eliminação de espécies reativas de oxigênio (ROS) que comumente pode estar relacionado a diversos agravos (Rana et al., 2022).

Diversos estudos evidenciam a relação dos polifenóis na resposta imune contra inflamações. O resveratrol, por exemplo, derivado das uvas pode modular as citocinas e eliminar a doença inflamatória, assim como a quercetina e o ácido gálico (Gasmi et al., 2022 & Jiang et al., 2022). Em relação ao ácido gálico ele pode mediar diversas propriedades terapêuticas que estão envolvidas em atividades anti-cancerígenas, anti-obesidade e anti-inflamatórias (Jiang et al., 2022).

A princípio, a hipertrofia cardíaca consiste no acréscimo do tamanho dos miócitos na ausência da divisão celular. Entende-se que essa condição seja uma resposta de adaptação ao estresse da parede cardíaca decorrente da pós-carga cardíaca aumentada (Zhu et al., 2019). A patogênese da alteração cardíaca que é uma das maiores causas de mortalidade e morbidades está relacionada ao remodelamento miocárdico causado pela hipertrofia cardíaca (Zhu et al., 2019). Alguns autores já

demonstraram através dos seus achados os efeitos cardioprotetores derivados de polifenóis, através da diminuição da remodelação cardíaca patológica, redução da pressão arterial sistólica e normalização da fibrose cardíaca (Restini et al., 2022 & Raj et al., 2021).

Diante dos benefícios cardiovasculares e prováveis alterações no remodelamentocardiaco por meio do consumo dessas substâncias fenólicas, a pesquisa objetivou analisar e comparar o efeito do consumo dos polifenóis quercetina, ácido gálico e resveratrol, nas formas isoladas e associadas, sobre as variáveis morfológicas do tecido cardíaco de ratos Wistar, relacionadas à hipertrofia cardíaca.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostra

Foram utilizados no estudo 58 ratos Wistar (*Rattus Norvegicus*), machos e saudáveis, com peso médio de 395 g e idade de seis meses, cedidos pelo biotério da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). Os animais foram divididos aleatoriamente em cinco grupos: resveratrol (n=11), quercetina (n=12), ácido gálico Sigma® (n=11), polifenóis associados - junção do ácido gálico, resveratrol e quercetina (n=12) e controle (n=12). Esses animais foram mantidos em gaiolas plásticas de 21,12 cm³ e com cobertura de maravalha para higienização, em temperatura controlada de 23° com ciclo claro/escuro (12/12 h) e alimentados de ração padrão (Presence®) e água (*Ad libitum*).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNIVASF (n° 0004/170316).

Determinação do índice de Lee

O cálculo do índice de Lee foi realizado para verificar a relação do peso corporal com o comprimento nasoanal dos animais. A mensuração do peso corporal foi realizada por meio da balança eletrônica digital com precisão de 0,5g (Pluris, Filizola, Brasil) e o comprimento nasoanal por uma fita métrica (TR4013, Sanny, Brasil), ambas verificadas no início e final do experimento. Em seguida, foi calculado o índice de Lee por meio da divisão da raiz cúbica do peso pelo comprimento nasoanal (CNA) [$3\sqrt{\text{Peso (g) / CNA (cm)}}$] (Novelli et al., 2007).

Ingestão das substâncias

Todos os grupos fizeram ingestão das substâncias por meio de gavagem, com doses diárias em miligrama (mg) no mesmo horário (9 às 13h) e administradas em relação a média do peso corporal semanal de cada grupo, durante oito semanas. A dosagem das substâncias para os grupos foram: resveratrol - 15mg/kg/dia, quercetina - 30mg/kg/dia, ácido gálico - 30mg/kg/dia, polifenóis associados - 75mg/kg/dia, e o grupo controle, que passava pela gavagem sem presença de substâncias.

As substâncias sólidas foram diluídas em água com proporção média de 1,6 ml por dosagem para cada animal e posteriormente realizada a técnica de gavagem. O grupo controle fez ingestão de água também proporcional à média do peso corporal semanal de seu grupo para sofrerem o estresse da manipulação.

Análise morfológica macroscópica

Após oito semanas de intervenção os animais foram anestesiados conforme as orientações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e sacrificados com dosagem de Xilazina e Cetamina (1:1), na dose de 0,6 ml/ 300 g da massa corpórea do animal (De Luca et al., 1996). Posteriormente, foi avaliado o peso corporal e comprimento nasoanal dos ratos para cálculo do índice de Lee.

Para realização da avaliação morfológica cardíaca macroscópica, os animais foram dissecados com abertura do tórax e exposição do coração, o qual foi puncionado por uma seringa estéril de 5 ml para retirada do excesso de sangue, posteriormente os vasos do coração foram seccionados da base próximo ao órgão para não influenciar no peso. O sangue interno foi retirado por meio de lavagem com soro fisiológico (0,9%), para consecutiva pesagem absoluta do coração em uma balança com acurácia de 0,01g (Ps 2100 R2, Prix, Brasil).

Os corações foram seccionados transversalmente, imediatamente abaixo do sulco coronário e sagitalmente

no septo intraventricular por incisão cirúrgica auxiliada por lupa, adquirindo as medidas de valores absolutos de massa do coração (MC), valores absolutos de massa dos átrios (MA), massa do ventrículo direito (MVD) e massa do ventrículo esquerdo (MVE), bem como suas respectivas relações com a massa corporal final (MCF) e comprimento da tibia (cm), feitas após sua dissecação e mensuração por um paquímetro de inox com graduação em milímetros (PRO 44540004, Tramontina, Brasil).

A remodelação cardíaca foi determinada por meio da razão do peso do coração em relação ao comprimento da tibia (peso/comprimento) (Yin et al., 1982), da mesma forma para os átrios e ventrículos direito (VD) e esquerdo (VE) (Pagan et al., 2015), como indicador para hipertrofia cardíaca (Zornoff et al., 2006).

Análise Estatística

A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk e os dados foram descritos em mediana e quartis. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar o Índice de Lee pré e pós o período de intervenção, e os testes Kruskal-Wallis e U-Mann Whitney para a comparação em pares, obtendo-se como resultado o valor de p ajustado. O nível alfa de significância adotado foi de $p < 0,05$ e todos os testes foram executados no software SPSS 22.0.

RESULTADOS

Na tabela I são apresentados valores do índice de Lee nos momentos pré e pós-intervenção, os quais evidenciaram uma redução significativa do peso corporal total em todos os grupos após intervenção. O grupo controle apresentou tanto maior peso corporal no início, quanto maior redução do peso corporal total no momento pós- intervenções.

Tabela 1. Determinação do Índice de Lee dos ratos *Wistar* nos momentos pré e pós-intervenção, Petrolina - PE, n = 58.

Grupo	n	Pré	Pós	P
		Md (Q1; Q3)	Md (Q1; Q3)	
Ácido Gálico	11	326,800 (318,231 - 332,923)	307,878 (297,403 - 317,656)	0,005*
Quercetina	12	301,665 (294,972 - 316,243)	293,734 (284,208 - 309,538)	0,005*
Resveratrol	11	313,065 (299,630 - 333,487)	293,188 (285,859 - 297,848)	0,002*
Polifenóis associados	12	327,240 (318,098 - 340,423)	304,445 (294,738 - 315,105)	0,003*
Controle	12	332,900 (319,435 - 358,692)	306,987 (300,657 - 325,211)	0,004*

Legenda: *Associação significativa = $p < 0,05$ - Teste de Wilcoxon. Grupo Polifenóis associados = junção do ácido gálico, quercetina e resveratrol.

Fonte: Dados da pesquisa (2018).

A tabela II apresenta o índice de remodelação cardíaca do peso absoluto do coração dos animais em relação à tibia. O peso do coração foi realizado sem prévia dissecação mantendo-se íntegro a estrutura do órgão para pesagem. O grupo dos polifenóis associados, junção do ácido gálico, quercetina e resveratrol, apresentaram maiores valores quando comparados ao grupo controle de

forma significativa [X² (22) 42,561; p=0,001], apresentando aumento da massa do coração em maior efeito as substâncias isoladas. Com relação ao grupo que fez a ingestão isolada dos polifenóis, não apresentaram diferenças significativas, quando comparadas ao grupo controle

Tabela 2. Índice de Remodelação cardíaca dos ratos pela mensuração do peso do absoluto do coração em relação à tibia (mg/cm), Petrolina - PE, n = 58.

Grupo	N	Md (Q1; Q3)
Ácido Gálico	11	0,2282 (0,2131 - 0,2368)
Quercetina	12	0,2482 (0,2280 - 0,2670)
Resveratrol	11	0,2242 (0,2137 - 0,2432)
Polifenóis associados	12	0,2626* (0,2330 - 0,2837)
Controle	12	0,2283 (0,1974 - 0,2310)

Legenda: *Diferença significativa (p<0,05) em relação ao grupo controle - Teste "U" de Mann-Whitney. Grupo Polifenóis associados = junção do ácido gálico, quercetina e resveratrol.

Os resultados do índice de remodelação cardíaca do peso dos átrios em relação à tibia (tabela III) apresentou maior significância (p<0,05) no grupo dos polifenóis associados [X² (22); 48,239; p=0,000] quando

comparados ao grupo controle, apresentando aumento da remodelação cardíaca dos átrios. Já o grupo que fez a ingestão isolada dos polifenóis, não obtiveram diferenças significativas, quando comparados ao grupo controle.

Tabela 3. Índice de remodelação cardíaca dos ratos pela mensuração do peso dos átrios em relação à tibia (mg/cm), Petrolina - PE, n = 58.

Grupo	N	Md (Q1; Q3)
Ácido Gálico	11	0,0387 (0,0330 - 0,0421)
Quercetina	12	0,0383 (0,0306 - 0,0473)
Resveratrol	11	0,0355 (0,0326 - 0,0405)
Polifenóis associados	12	0,0461* (0,0374 - 0,0523)
Controle	12	0,0321 (0,0287 - 0,0345)

Legenda: *Diferença significativa (p<0,05) em relação ao grupo controle - Teste "U" de Mann-Whitney. Grupo Polifenóis associados = junção do ácido gálico, quercetina e resveratrol.

Fonte: Dados da pesquisa (2018).

Na tabela IV é apresentado o índice de remodelação cardíaca do peso do ventrículo direito em relação ao tamanho da tibia, demonstrando que não houve diferença significativa (p>0,05) de todos os grupos em comparação com o grupo controle. Nota-se, no entanto, um aumento percentual em valores absolutos dos grupos

polifenóis associados (14,1%), e quercetina (5,1%), quando comparados com o grupo controle. Embora não tenham apresentado significância estatística, pode-se observar uma tendência de melhora neste índice, com a utilização destas substâncias.

Tabela 4. Índice de Remodelação cardíaca dos ratos pela mensuração do peso do ventrículo direito em relação ao tamanho da tibia (mg/cm), Petrolina - PE, n = 58.

Grupo	N	Md (Q1; Q3)
Ácido Gálico	11	0,076 (0,072 - 0,078)
Quercetina	12	0,082 (0,076 - 0,095)
Resveratrol	11	0,077 (0,070 - 0,083)
Polifenóis associados	12	0,089 (0,073 - 0,087)
Controle	12	0,078 (0,066 - 0,081)

Legenda: Grupo: Polifenóis associados = junção do ácido gálico, quercetina e resveratrol.

Já a tabela V apresenta os resultados do índice de remodelação cardíaca dos animais por meio da mensuração do peso do ventrículo esquerdo. Embora os grupos não tenham apresentado diferenças significativas ($p > 0,05$) após intervenção, foi observado um maior peso no grupo polifenóis associados em comparação aos outros grupos, mostrando um possível aumento do ventrículo esquerdo. Em valores absolutos, destacam-se que o grupo

quercetina e o grupo polifenóis associados apresentaram um aumento percentual comparados ao grupo o controle, sendo 5,5% para o grupo da quercetina e 13,6% para o grupo dos polifenóis associados. Ainda que, não tenham apresentado significância estatística, nota-se uma propensão à melhora deste índice com a utilização destas substâncias.

Tabela 5. Índice de Remodelação cardíaca dos ratos através da mensuração do peso do ventrículo esquerdo em relação ao tamanho tíbia (mg/cm), Petrolina - PE, n = 58.

Grupo	n	Md (Q1; Q3)
Ácido Gálico	11	0,1136 (0,1072 - 0,1170)
Quercetina	12	0,1233 (0,1147 - 0,1418)
Resveratrol	11	0,1150 (0,1049 - 0,1239)
Polifenóis associados	12	0,1327 (0,1179 - 0,1458)
Controle	12	0,1168 (0,0994 - 0,1207)

Legenda: Grupo Polifenóis associados = junção do ácido gálico, quercetina e resveratrol.

DISCUSSÃO

O presente estudo analisou e comparou o efeito das substâncias fenólicas de forma isolada e associada na hipertrofia cardíaca de ratos durante oito semanas de intervenção. Foi observada que a administração associada das substâncias (quercetina, ácido gálico, e resveratrol) ocasionou a hipertrofia cardíaca nos animais verificados no peso absoluto dos corações, e no peso dos átrios, quando comparadas a ingestão isolada dos polifenóis.

Achados incluindo a investigação de fitoquímicos e flavonoides, principalmente o resveratrol e a quercetina, demonstraram melhora na hipertrofia cardíaca ventricular esquerda in vivo e in vitro (Ryu et al., 2016). Um estudo sobre as alterações fisiológicas a respeito da fração de ejeção do ventrículo esquerdo verificou que não ocorreu influência das intervenções aplicadas por meio do consumo moderado de vinho (Soares Filho et al., 2011) assim como em nosso estudo.

Na presente pesquisa o consumo isolado das substâncias (resveratrol, quercetina e ácido gálico), não ocasionou alterações morfológicas significativas no índice de hipertrofia cardíaca dos animais investigados, quando comparados ao grupo controle. Contudo o grupo que fez o consumo dos polifenóis associados (resveratrol, quercetina e ácido gálico), demonstrou diferenças significativas no peso absoluto dos corações, e no peso dos átrios, comparados ao controle, demonstrando hipertrofia cardíaca. Este resultado pode demonstrar uma possível sinergia entre estas substâncias, representando uma potencialização das suas propriedades bioquímicas

quando associadas.

Na hipertrofia cardíaca acontece o aumento da massa e adaptação cardiovascular, devido ao aumento na espessura da parede miocárdica com a adição de novas miofibrilas em paralelo, na tentativa de diminuir o estresse da parede ventricular e a pressão sistólica resultando em benefícios fisiológicos no coração (Storey & Smith, 2012). Todavia há uma grande escassez de estudos que investiguem os efeitos relacionados à associação dos polifenóis que investigamos neste estudo.

Quanto a utilização de resveratrol na função vascular, Jang et al. (2018), verificaram efeitos protetores na fibrose vascular induzida pelo envelhecimento, na expressão de marcadores de estresse oxidativo (NOX4, 8-OHdG, 3-nitrotirosina) e nos marcadores de inflamação (colágeno IV, fibronectina).

No estudo de Zhang et al. (2021), foi investigado os efeitos do resveratrol na remodelação cardíaca adversa proveniente da insuficiência cardíaca. Os animais foram suplementados com 10 mg/kg/dia de resveratrol por 10 semanas. Os resultados encontrados nesta pesquisa revelam que o resveratrol melhorou a hipertrofia cardíaca induzida pela insuficiência cardíaca através da redução da área transversal dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo, em uma dosagem inferior, ao que foi utilizado no nosso estudo.

Efeitos semelhantes, foram verificados no estudo de Restini et al. (2022), que investigou os efeitos protetores do resveratrol na hipertensão provocada por estenose na artéria renal em ratos wistar. Foram utilizados 20 mg/kg/dia por via oral, durante 3 semanas. O

resveratrol reduziu a pressão arterial sistólica, a hipertrofia cardíaca ventricular, promovendo efeitos cardioprotetores na remodelação e fibrose dos cardiomiócitos.

No estudo de Xu et al. (2019a) com modelo animal, o resveratrol pode aumentar a expressão de Nrf2 em um coração diabético estimulando SIRT1 ou inibindo GSK3 β , aliviando o estresse oxidativo miocárdico e melhorando a lesão de isquemia-reperfusão. A pesquisa demonstrou que o SIRT1 melhora a expressão Nrf2 no coração diabético, e o resveratrol estimula ainda mais SIRT1 para favorecer a expressão Nrf2 e assim reduz a lesão de isquemia-reperfusão.

Uma investigação sobre os efeitos da quercetina isolada e associada ao consumo do resveratrol (quercetina + resveratrol) em ratos, concluiu que o consumo das duas substâncias associadas diminuiu o ganho de peso corporal e a quantidade de gordura hepática, reduzindo valores de triglicerídeos e colesterol (Arias et al., 2014).

Outro estudo também investigou o potencial da concentração da quercetina e do resveratrol em anéis aórticos de ratos wistar. Foram observados como principais resultados, que as substâncias produziram um efeito relaxante na musculatura cardíaca, inibição de espécies reativas de oxigênio, e aumento a liberação de óxido nítrico, em comparação com o grupo controle. Estes efeitos foram verificados na presença de substâncias que aumentam a modulação contrátil (Wani et al., 2022).

No estudo de Ferenczyova et al. (2020), também foram investigadas as funções da quercetina na pressão arterial e na função vascular de ratos obesos e com peso adequado. A suplementação de 20 mg/kg/dia, por 6 semanas, reduziu a pressão arterial sistólica em ambos os grupos, mas não exerceu efeitos cardioprotetores contra lesão de isquemia-reperfusão miocárdica.

A quercetina parece atenuar os efeitos inflamatórios nas funções vasculares e cardíacas. Ainda há uma escassez de estudos que associem os polifenóis desta investigação nessas problemáticas. Contudo, pode-se verificar nos estudos com associação entre quercetina e resveratrol uma potencialização das suas propriedades.

Um estudo associando a ingestão de quercetina com catequinas, outra importante classe de polifenóis, investigou a capacidade dessas substâncias de atenuar a inflamação adiposa causada pelo consumo elevado de frutose em ratos. Como principais resultados, foram relatados uma redução significativa nos triglicerídeos séricos, na resistência a insulina, e na inflamação do tecido adiposo. Estes efeitos foram verificados de maneira significativa no grupo que combinou os polifenóis, comparados ao uso isolado (Vazquez et al., 2015).

O ácido gálico por sua vez pode desempenhar um

papel favorável nas vias inflamatórias, podendo exercer um papel anti-inflamatório. Sendo eficaz também na eliminação dos radicais livres, o que melhora a função mitocondrial e a capacidade antioxidante (Bai et al., 2021).

Em um estudo realizado por Sundaresan et al. (2021) teve como objetivo avaliar o papel do ácido gálico na remodelação cardíaca induzida por cádmio, os resultados obtidos mostraram que o ácido gálico regulou o perfil lipídico e reduziu o LDL em 57% em comparação com ratos tratados com cádmio, além de inibir a atividade de enzimas marcadoras cardíacas. Raschid et al. (2018) observaram também uma melhora inflamatória e prevenção da disfunção endotelial.

Outro estudo realizado com camundongos C57BL/6J verificou-se a ingestão de ácido gálico frente à hipertensão cardíaca induzida por angiotensina II e disfunção vascular. Foram administradas doses de 5 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia e posteriormente avaliados os arcos aórticos histologicamente. Nas duas formas de suplementação foi verificada uma redução da hipertensão induzida por angiotensina II, inflamação vascular e fibrose (Yan et al., 2020).

No estudo de Han et al. (2020) foi verificado, a ação do ácido gálico na fibrilação atrial induzida por angiotensina II. Foram administradas doses de 5 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia, em camundongos C57BL/6. Como principais resultados, destacam-se: que o tratamento com ácido gálico melhorou significativamente a elevação da pressão arterial causada pela fibrilação, e a inibição da remodelação atrial de maneira dose dependente.

Diante do que foi exposto, pode-se verificar que o consumo de substâncias derivadas de polifenóis pode favorecer significativamente o índice de remodelação cardíaca, sobretudo quando estas substâncias estão associadas, potencializando as suas propriedades fitoquímicas. Nossos resultados destacam a relevância dos compostos fenólicos na saúde cardiovascular, sendo uma possível alternativa terapêutica como também agentes preventores.

CONCLUSÃO

A partir das análises realizadas, foi possível verificar que a junção das substâncias (quercetina, ácido gálico e resveratrol) foi o único grupo capaz de produzir hipertrofia cardíaca nos animais, no peso absoluto dos corações, e no peso dos átrios, quando comparado com o efeito das substâncias resveratrol, quercetina e ácido gálico de forma isolada.

REFERÊNCIAS

- ARIAS N, MACARULLA MT, AGUIRRE L, MARTÍNEZ-CASTAÑO MG, & PORTILLO MP. Quercetin can reduce insulin resistance without decreasing adipose tissue and skeletal muscle fat accumulation. **Genes & nutrition**, Jan, 2014. 9(1), 361. <https://doi.org/10.1007/s12263-013-0361-7>
- BAI J. et al. 2021. Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases. **Biomedicine & pharmacotherapie**, Jan, 2021. 133, 110985. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110985>
- BRASIL. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol** 95 (1 supl.1):1-51., 2010.
- CANBEK M. et al. The examination of protective effects of gallic acid against damage of oxidative stress during induced-experimental renal ischemia-reperfusion in experiment. **Bratislavske lekarske listy**, 2014. 115(9), 557–562. https://doi.org/10.4149/bll_2014_108
- CZEPAS J, & GWOŹDZIŃSKI K. The flavonoid quercetin: possible solution for anthracycline-induced cardiotoxicity and multidrug resistance. **Biomedicine & pharmacotherapy**, Oct, 2014. 68(8):1149-1159. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.013>
- DE LUCA RR. et al. 1996. Manual para técnicos em bioterismo: Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. 2ª ed. São Paulo: **Winner Graph**.
- ESSA MM. et al. Functional foods and their impact on health. **Journal of food science and technology**, Jul, 2021. 60(3),820–834. <https://doi.org/10.1007/s13197-021-05193-3>
- FERENCZYOVA K. et al. Quercetin Exerts Age-Dependent Beneficial Effects on Blood Pressure and Vascular Function, But Is Inefficient in Preventing Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Zucker Diabetic Fatty Rats. **Molecules (Basel, Switzerland)**, Jan, 2020. 25(1), 187. <https://doi.org/10.3390/molecules25010187>
- GASMI A. et al. Polyphenols in Metabolic Diseases. **Molecules (Basel, Switzerland)**, Sep, 2022. 27(19), 6280. <https://doi.org/10.3390/molecules27196280>
- HAN D. et al. Gallic Acid Ameliorates Angiotensin II-Induced Atrial Fibrillation by Inhibiting Immunoproteasome-Mediated PTEN Degradation in Mice. **Frontiers in cell and developmental biology**, Oct, 2020. 8, 594683. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.594683>
- HAO E. et al. Resveratrol alleviates endotoxin-induced myocardial toxicity via the Nrf2 transcription factor. **PLoS ONE**, Jul, 2013. 8(7), e69452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069452>
- JANG IA. et al. Effects of Resveratrol on the Renin-Angiotensin System in the Aging Kidney. **Nutrients**, Nov, 2018. 10(11), 1741. <https://doi.org/10.3390/nu10111741>
- JIANG Y. et al. Gallic Acid: A Potential Anti-Cancer Agent. **Chinese journal of integrative medicine**, Jul, 2022. 28(7), 661–671. <https://doi.org/10.1007/s11655-021-3345-2>
- NOVELLI EL. et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. **Laboratory animals**, Jan, 2007. v. 41, p. 111- 119. <https://doi.org/10.1258/00236770779399518>
- PAGAN LU. et al. Long-term low intensity physical exercise attenuates heart failure development in aging spontaneously hypertensive rats. **Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology**, Apr, 2015. 36(1):61-74. <https://doi.org/10.1159/000374053>
- RAJ P. et al. Comparative and Combinatorial Effects of Resveratrol and Sacubitril/Valsartan alongside Valsartan on Cardiac Remodeling and Dysfunction in MI-Induced Rats. **Molecules (Basel, Switzerland)**, Aug, 2021. 26(16):5006. <https://doi.org/10.3390/molecules26165006>
- RANA A, SAMTIYA M, DHEWA T, MISHRA V, & ALUKO RE. Health benefits of polyphenols: A concise

review. **Journal of food biochemistry**, Oct, 2022. 46(10), e14264. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14264>

RASHID S. et al. Polyphenol-Rich Blackcurrant Juice Prevents Endothelial Dysfunction in the Mesenteric Artery of Cirrhotic Rats with Portal Hypertension: Role of Oxidative Stress and the Angiotensin System. **Journal of medicinal food**, Apr, 2018. 21(4), 390–399. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0078>

RESTINI CBA. et al. Resveratrol Supplants Captopril's Protective Effect on Cardiac Remodeling in a Hypertension Model Elicited by Renal Artery Stenosis. **The Yale journal of biology and medicine**, Mar, 2022. 95(1), 57–69.

RUSSO M, SPAGNUOLO C, TEDESCO I, BILOTTO S, & RUSSO GL. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: facts and fancies. **Biochemical pharmacology**, Jan, 2012. v. 83, p. 6-15. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.08.010>

RYU Y. et al. Gallic acid prevents isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and fibrosis through regulation of JNK2 signaling and Smad3 binding activity. **Scientific reports**, Oct, 2016. 6, 34790. <https://doi.org/10.1038/srep34790>

SOARES FILHO PR, CASTRO I, & STAHLSCHEMIDT A. Efeito do vinho tinto associado ao exercício físico no sistema cardiovascular de camundongos espontaneamente hipertensos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2011. vol.96, n.4. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000020>

STOREY A, & SMITH HK. Unique aspects of competitive weightlifting. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, 2012. v. 42, n. 9. p.769-790. <https://doi.org/10.1007/BF03262294>

SUNDARESAN S. et al. Gallic acid attenuates cadmium mediated cardiac hypertrophic remodelling through upregulation of Nrf2 and PECAM-1 signalling in rats. **Environmental toxicology and pharmacology**, Jul, 2021. 87, 103701. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103701>

TAO LC, XU JN, WANG TT, HUA F, & LI JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular

diseases: landscape and limitations. **Cardiovascular diabetology**, May, 2022. 6;21(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01511-x>

VAZQUEZ PRIETO MA. et al. Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and 3T3-L1 adipocytes. **Molecular nutrition & food research**, Apr, 2015. v. 4, p. 622-633, 2015. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400631>

WANG CH, WU SB, WU YT, & WEI YH. 2013. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging. **Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)**, May, 2013. 238(5),450–460. <https://doi.org/10.1177/1535370213493069>

WANI SA, KHAN LA, & BASIR SF. Quercetin and resveratrol ameliorate nickel-mediated hypercontraction in isolated Wistar rat aorta. **Journal of smooth muscle research = Nihon Heikatsukin Gakkai kikanishi**, 2022. 58, 89–105. <https://doi.org/10.1540/jsmr.58.89>

XU D, HU MJ, WANG YQ, & CUI YL. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. **Molecules (Basel, Switzerland)**, Mar, 2019b. 24(6), 1123. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>

XU G, ZHAO X, FU J, & WANG X. Resveratrol increase myocardial Nrf2 expression in type 2 diabetic rats and alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury (MIRI). **Annals of palliative medicine**, Nov, 2019a. 8(5), 565–575. <https://doi.org/10.21037/apm.2019.11.25>

YAN X. et al. Gallic Acid Attenuates Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction by Inhibiting the Degradation of Endothelial Nitric Oxide Synthase. **Frontiers in pharmacology**, Jul, 2020. 11, 1121. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01121>

YIN F, SPURGEON HÁ, RAKUSAN K, WEISFELDT ML, & LAKATTA EG. Use of tibial length to quantify cardiac hypertrophy: application in the aging rat. **The American journal of physiology**, Dec, 1982. 243(6): H941-7. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1982.243.6.H941>

ZHANG L. et al. Resveratrol Ameliorates Cardiac

Remodeling in a Murine Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **Frontiers in pharmacology**, Mar, 2021. 12, 646240. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.646240>

ZHOU D. et al. 2022. Bioactive Compounds, Health Benefits and Food Applications of Grape. **Foods (Basel, Switzerland)**, Sep, 2022. 11(18), 2755. <https://doi.org/10.3390/foods11182755>

ZHU L, LI C, LIU Q, XU W, & ZHOU X. Molecular biomarkers in cardiac hypertrophy. **Journal of cellular and molecular medicine**, Jan, 2019. 23(3), 1671–1677. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14129>

ZORNOFF LA. et al. Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling process following myocardial infarction. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, Apr, 2006.86: 276-82. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2006000400007>

