

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA

ETIARA DE MATTOS MORAES

**EFEITO PROTETOR DO VINHO TINTO E DE SEU COMPOSTO
RESVERATROL NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA
E ATEROSCLEROSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Itaqui

2018

ETIARA DE MATTOS MORAES

**EFEITO PROTETOR DO VINHO TINTO E DE SEU COMPOSTO
RESVERATROL NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA
E ATEROSCLEROSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Nutrição da Universidade Federal
do Pampa, como requisito parcial para obtenção
do título de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Cattelan Souza

Itaqui

2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

M827e Moraes, Etiara de Mattos
EFEITO PROTETOR DO VINHO TINTO E DE SEU COMPOSTO
RESVERATROL NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA E
ATEROSCLEROSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA / Etiara de Mattos
Moraes.
42 p.

Trabalho de Conclusão de Curso(Graduação)-- Universidade
Federal do Pampa, NUTRIÇÃO, 2018.
"Orientação: Leandro Cattelan Souza".

1. Uva. 2. Resveratrol. 3. Doença hepática. I. Título.

ETIARA DE MATTOS MORAES

**EFEITO PROTETOR DO VINHO TINTO E DE SEU COMPOSTO
RESVERATROL NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA
E ATEROSCLEROSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Faculdade de Nutrição da Universidade Federal do Pampa como requisito básico para a conclusão do curso de Nutrição.

Trabalho de conclusão defendido em: 08 de dezembro de 2018

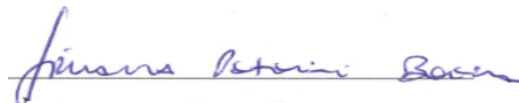
Banca Examinadora



Prof. Dr. Leandro Cattelan Souza

Banca

Curso de Nutrição – UNIPAMPA



Prof.Dr^a. Silvana Peterini Boeira

Banca

Curso de Nutrição-UNIPAMPA



Msc. Franciele Romero Machado

Banca

Nutricionista-PPG Bioquímica UNIPAMPA

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo da minha vida e não somente nestes anos como universitária, mas que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

A Universidade Federal do Pampa, seu corpo docente, direção e administração pelo ambiente criativo e amigável que proporciona.

Ao meu orientador Dr. Leandro Cattelan Souza, pelo seu empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

A minha família e amigos que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida com certeza.

A todos que direta e indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado!

“Desistir.....

Eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério, é que tem mais chão nos meus olhos do que cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos, do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.”

(Cora Coralina)

RESUMO

O vinho tinto tem despertado interesse da comunidade científica devido os seus compostos fenólicos apresentarem ação benéfica quando consumidos. Estudos apontam que o consumo moderado do vinho tinto possui benefícios para a saúde, atuando na prevenção de doenças cardiovasculares. Nos últimos anos o vinho tinto tem recebido uma atenção especial devido a seus compostos fenólicos inibirem a oxidação do colesterol LDL *in vitro*. A oxidação do LDL-C tem papel importante no progresso da doença cardiovascular aterosclerótica, o consumo moderado do vinho tinto é abordado em estudos de prevenção da doença. Devido aos seus potenciais efeitos hipolipemiantes e anti-inflamatórios, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos protetores do vinho na hipercolesterolemia e doença hepática gordurosa não alcoólica, utilizando o método de revisão bibliográfica narrativa. Realizou-se uma revisão de literatura utilizando as bases de dados LILACS, PUBMED e a biblioteca eletrônica SciELO a fim de identificar artigos científicos publicados no período de 2012 a 2018. Com base nos resultados analisados na literatura, foi identificado que o vinho tinto reduz a oxidação do LDL, diminui a agregação plaquetária, aumenta os níveis de HDL circulante. Há algumas hipóteses que podem explicar a proteção oferecida pelo vinho tinto estando os efeitos combinados do etanol e dos componentes não-alcoólicos com propriedades antioxidantes. As propriedades antioxidantes do vinho tinto como o resveratrol é conhecido como um potente agonista da Sirtuina 1, protegendo contra a toxicidade hepática. Conclui-se que o consumo moderado do vinho tinto de uma dose por dia é capaz de reduzir a hipercolesterolemia e os fatores de risco para DHGNA, assim como, a progressão da doença.

Palavras-chave: Uva, resveratrol, doença hepática

ABSTRACT

Red wine has aroused interest in the scientific community because its phenolic compounds have a beneficial effect when consumed. Studies indicate that the moderate consumption of red wine has health benefits, acting in the prevention of cardiovascular diseases. In recent years red wine has received special attention because its phenolic compounds inhibit the oxidation of LDL cholesterol in vitro. Oxidation of LDL-C plays an important role in the progression of atherosclerotic cardiovascular disease, moderate consumption of red wine is addressed in disease prevention studies. Due to its potential lipid-lowering and anti-inflammatory effects, the objective of the present study was to investigate the protective effects of wine on hypercholesterolemia and non-alcoholic fatty liver disease using the method of narrative bibliographic review. A literature review was carried out using the LILACS, PUBMED databases and the SciELO electronic library in order to identify scientific papers published in the period from 2012 to 2018. Based on the results analyzed in the literature, it was identified that red wine reduces oxidation of LDL, decrease platelet aggregation, increase levels of circulating HDL. There are some hypotheses that may explain the protection afforded by red wine being the combined effects of ethanol and non-alcoholic components with antioxidant properties. The antioxidant properties of red wine such as resveratrol is known as a potent agonist of Sirtuin 1, protecting against liver toxicity. It is concluded that the moderate consumption of red wine of one dose per day is able to reduce hypercholesterolemia and risk factors for NAFLD, as well as the progression of the disease.

Keywords: Grape, resveratrol, liver disease

Este trabalho está na forma de artigo científico seguindo as normas da revista

REVISTA DE NUTRIÇÃO/ BRAZILIAN JOURNAL OF NUTRITION

**Protective Effect of Red Wine and its Composite Resveratrol on Non-Alcoholic
Fatty Liver Disease and Atherosclerosis: A Bibliographic Review**

Categoria

Bioquímica nutricional

Autores:

Etiára de Mattos Moraes, Leandro Cattelan Souza ¹

1. Laboratório de Avaliações Farmacológicas e Toxicológicas Aplicadas às Moléculas

Bioativas, Universidade Federal do Pampa, Itaqui, CEP 97650-000, RS, Brasil.

Correspondência pode ser enviada para:

Leandro Cattelan Souza

Número de telefone: 55 3432-1853

E-mail: leandrocattelan@hotmail.com/leandrosouza@unipampa.edu.br

LISTA DE ABREVIATURAS

- VLDL = Lipoproteína de densidade muito baixa
- LDL= Lipoproteína de baixa densidade
- HDL= Lipoproteína de alta densidade
- TGs= Triglicerídeos
- CT= Colesterol total
- LCAT= Lecitina-Colesterol Aciltransferase
- HF= Hipercolesterolemia Familiar
- DHGNA= Doença hepática gordurosa não alcoólica
- EHNA= Esteato-hepatite não alcoólica
- ASH= Esteato hepatite alcoólica
- AVC= Acidente vascular cerebral
- SIRT1= Sirtuína 1
- NAD+= Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
- eNOS= Óxido nítrico sintase endotelial
- NO= Óxido nítrico
- LDLr^{-/-} = Camundongos com deleção gênica
- EROS= Espécies reativas de oxigênio
- RNS= Espécies reativas de nitrogênio
- ADH=Álcool desidrogenase
- NADPH= Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
- COX-2= Ciclooxigenase-2
- IL-6= Interleucina-6
- TNF- α = Fator necrose tumoral alfa
- PC= Proteína reativa
- ALT= Alanina aminotransferase

SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
2. Materiais e Métodos	14
3. Resultados e Discussão.....	15
3.1 Efeito do vinho tinto na hipercolesterolemia e Aterosclerose.....	15
3.2 Efeitos do vinho tinto na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	17
Figura1. Fatores de risco para DHGNA, o desenvolvimento da doença e o tratamento com o consumo moderado do vinho tinto.	18
Tabela1. Estudos que examinaram os efeitos do vinho tinto e do resveratrol sobre as dislipidemias, Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Aterosclerose.....	21
3.3 Consumo do vinho tinto e seus efeitos à saúde	25
4. Conclusão	26
5. Referências Bibliográficas	27

1. Introdução

A dislipidemia é um distúrbio que altera os níveis séricos dos lipídeos, pois de acordo com o tipo de alteração dos níveis séricos de lipídeos, a hipertrigliceridemia é o acúmulo de quilomícrons ou de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) no compartimento plasmático, onde ocorre a diminuição da hidrólise dos triglicerídeos (TGs) dessas lipoproteínas pela lipase proteica ou a elevação da síntese de VLDL [1]. Essas mudanças do perfil lipídico podem incluir Colesterol total alto, triglicerídeos alto (TG), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) baixo e níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) [2].

As lipoproteínas são transportadas e divididas de acordo com a sua densidade. As VLDL são lipoproteínas ricas em TG, são secretadas pelo fígado e liberadas na circulação periférica. A LDL tem um conteúdo residual de TG e é composto por colesterol, sendo capturado por células hepáticas ou periféricas pelos receptores LDL. Já as partículas de HDL são formadas no fígado, intestino e na circulação sanguínea. O colesterol livre do HDL é recebido das membranas celulares e esterificado por ação da Lecitina-Colesterol Aciltransferase (LCAT) [3]. A dislipidemia é um fator determinante para a ocorrência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, dentre elas aterosclerose, infarto agudo do miocárdio, doença isquêmica do coração e acidente vascular cerebral [4]. A associação da hipercolesterolemia e a aterosclerose são definidas em parte, com embasamento em estudos sobre a hipercolesterolemia familiar (HF), uma doença autossômica dominante, com a principal característica de mutações no gene do receptor de LDL [4].

Em 1985, os cientistas americanos Michael Brown e Joseph Goldstein conquistaram o prêmio Nobel de Medicina por identificarem o receptor LDL e atribuir a deficiência no gene do receptor a causa da HF [5]. Em indivíduos heterozigotos a doença manifesta-se com um aumentando de duas a cinco vezes nos níveis plasmáticos de LDL-C. Esses defeitos genéticos afetam o receptor LDL que resulta na diminuição da endocitose da lipoproteína [6], esse dano no receptor LDL, ocasiona a deficiência na depuração sanguínea dessa lipoproteína. Por outro lado, em indivíduos homozigotos ocorre uma elevação nos níveis de colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade LDL, sendo um fator bem estabelecido para a incidência da aterosclerose [7].

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é definida por diversas anormalidades hepáticas, contendo depósitos de lipídeos no citoplasma dos hepatócitos

em pacientes sem o consumo excessivo de etanol. O termo DHGNA abrange desde a esteatose hepática benigna até a esteato-hepatite não alcoólica, ou meramente NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*), com resultados histopatológicos importantes, como esteato-necrose e corpúsculos de Mallory [8]. A aterosclerose tem uma forte associação com a DHGNA, pois está relacionada com a elevação da prevalência de placas ateroscleróticas [9]. Alguns mecanismos têm sido propostos para o desenvolvimento da aterosclerose em pacientes com DHGNA, incluindo fatores genéticos, resistência à insulina e dislipidemia aterogênica, estresse oxidativo, inflamação crônica, níveis diminuídos de adiponectina e a produção alterada de fatores pró e anticoagulantes [10].

A aterosclerose deriva do grego *atero*, significa caldo ou pasta e *esclerose* endurecimento [11], pois se caracteriza por lesões na camada íntima das artérias de médio e grande calibre, sendo designados ateromas, placas ateromatosas ou fibrogordurosas, que obstruem o lúmen vascular e enfraquecem a túnica média subjacente [12]. A aterosclerose é uma doença degenerativa de origem multifatorial, cujo os fatores de risco podem ser divididos em modificáveis (tabagismo, sedentarismo, obesidade, estresse, hiperlipidemia, hipertensão arterial) e os não modificáveis (diabetes mellitus, hipertensão familiar, trombofilias, sexo, idade e hereditariedade) [13]. Os fatores de riscos podem desencadear a aterosclerose, lesando o endotélio vascular e provocando a disfunção endotelial [14]. No dano vascular ocorre a expressão das moléculas de adesão que intercederão à entrada de monócitos em sentido ao espaço intimal, que englobam lipoproteínas modificadas (LDL oxidada), dando origem a células espumosas. Diversos mediadores inflamatórios são liberados no espaço intimal, preservando o aumento do processo, conduzindo à formação de placa aterosclerótica [2]. Dessa forma, podendo ter consequências clínicas como o infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) [15].

O consumo moderado de duas taças para homens (240 mL) e uma taça para mulheres (240 ml) de vinho tinto, possui benefícios na prevenção de doenças cardiovasculares. O vinho tinto reduz a oxidação da LDL, diminui a agregação plaquetária, aumenta os níveis de HDL circulante inibindo a proliferação e migração de células musculares lisas e tem efeitos anti-inflamatórios [16]. Também eleva a biodisponibilidade do óxido nítrico, reduz o estresse oxidativo e melhora a função endotelial [17]. Há algumas hipóteses que podem explicar a proteção oferecida pelo vinho tinto estando os efeitos combinados do etanol e dos componentes não-alcoólicos com propriedades antioxidantes [18]. Alguns estudos evidenciaram que o vinho tinto

regula a expressão proteica da Sirtuína 1 (SIRT 1) [18;19]. A SIRT 1, histona desacetilase III dependente de NAD⁺, exerce um papel importante no sistema cardiovascular [19], e há indícios de que a SIRT 1 pode estar envolvida na evolução da DHGNA [20; 21]. As propriedades antioxidantes do vinho tinto como o resveratrol é conhecido como um potente agonista da SIRT 1, protegendo contra a toxicidade hepática [22].

Devido aos seus potenciais efeitos hipolipemiantes e anti-inflamatórios, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos protetores do vinho na hipercolesterolemia e doença hepática gordurosa não alcoólica, utilizando o método de revisão bibliográfica narrativa.

2. Materiais e Métodos

Realizou-se uma revisão de literatura utilizando as bases de dados LILACS e PUBMED e a biblioteca eletrônica SciELO a fim de identificar artigos científicos publicados no período de 2012 a 2018. A pesquisa foi feita com artigos que utilizaram animais e humanos. A busca nas fontes supracitadas foi realizada tendo como termo indexado “Efeito protetor do vinho tinto na hipercolesterolemia e doença hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA)”. Esses foram os termos descritores das publicações pré-selecionadas pelos títulos, os quais deveriam conter como primeiro critério o termo completo e/ou referências vinho tinto/resveratrol e hipercolesterolemia e doença hepática gordurosa não alcóolica.”

Foram incluídas publicações em inglês e português que atenderam aos critérios de se tratar de uma pesquisa, e apresentar como metodologia a descrição, aplicação e/ou avaliação. Em seguida foram excluídos artigos repetidos em diferentes bases de dados. Realizou-se então uma pesquisa complementar no portal de periódicos da Capes e nas referências dos artigos selecionados com intuito de ampliar a pesquisa. Ao final, foram selecionados artigos resultantes das pesquisas nas bases e da pesquisa complementar para compor esta revisão.

3. Resultados e Discussão

3.1 Efeito do vinho tinto na hipercolesterolemia e Aterosclerose

A doença aterosclerótica acomete as artérias de grande e médio calibre, caracterizada por lesões com presenças de placas. Essas placas são chamadas de ateromas. A aterosclerose é uma doença multifatorial e quanto maior o número de fatores de risco, maior será o grau de agravamento da doença. Os fatores de risco identificados são: dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes, tabagismo e sedentarismo [23; 24]. A função da dislipidemia na deflagração da aterosclerose está bem estabelecida. Em específico o aumento dos níveis do CT e LDL, diminuição nos níveis do HDL e elevação dos TGs, podem induzir a doença aterosclerótica [25].

Alguns estudos relatam que o vinho tinto afeta benéficamente os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose [26]. Os flavonoides presentes no vinho tinto parecem ser responsáveis pelos efeitos benéficos, entre esses efeitos incluem-se a vasodilatação endotélio-dependente e ação anti-plaquetária [26; 27]. O resveratrol é um dos compostos presentes no vinho tinto, esse composto tem despertado o interesse da comunidade científica devido a seus efeitos anti-inflamatório, anti-tumorigênico e propriedades antioxidantes. Um dos principais mecanismos do resveratrol é a sua capacidade de regular a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), relaxar o músculo liso vascular através da síntese do óxido nítrico (NO), através do endotélio e da inibição do influxo do cálcio e liberação do cálcio armazenado intercelular [28].

As células do sistema cardiovascular, como as endoteliais, vasculares lisas ou células progenitoras sofrem senescência, isso contribui para as alterações estruturais [29], essas alterações aumentam a espessura da parede arterial, dilatação luminal, redução da complacência e disfunção endotelial [30]. Presença de senescência celular incluem morfologia achatada e elevação de tamanho, expressão de certos genes como p53 e p16, expressão da enzima β -galactosidase associada à senescência, redução do tamanho do telômero e redução de telomerase e na especificidade da célula endotelial, redução da expressão da sintase de NO [29]. Devido aos relatos dos estudos citados e os mecanismos no desenvolvimento da aterosclerose, o vinho tinto e seus flavonoides tem efeitos benéficos sobre esta doença.

Ultimamente o vinho tinto tem recebido uma atenção especial devido a seus compostos fenólicos inibirem a oxidação do colesterol LDL *in vitro* [31]. A oxidação do LDL-C tem papel importante no progresso da doença cardiovascular aterosclerótica, o

consumo moderado do vinho tinto é abordado em estudos de prevenção da doença [32]. De acordo com Paula [31] em seu estudo com camundongos LDLr^{-/-} de 3 a 5 meses de idade foram submetidos a uma dieta padrão e receberam tratamento com água e vinho tinto diluído (6% de álcool), por trinta dias subsequentes, estes animais foram divididos, metade tratado com dieta padrão e a outra metade com dieta hipercolesterolêmica. Os camundongos LDLr^{-/-} submetidos a dieta hipercolesterolêmica obtiveram aumento aproximadamente seis vezes dos níveis de colesterol total plasmático, e os níveis de triglicérides no plasma não foram modificados pela dieta hipercolesterolêmica. Portanto, o consumo moderado de vinho tinto não modificou o perfil lipídico dos animais LDLr^{-/-}.

Hort e colegas. [32] investigaram os efeitos protetores do vinho bordô (variedade *Vitis labrusca L.*) na aterosclerose utilizando camundongos LDLr^{-/-}, a alta ingestão de uma dieta hipercolesterolêmica foi associado com o aumento significativo nos níveis plasmáticos de colesterol total nos camundongos LDLr^{-/-}. Os resultados demonstraram que 12 semanas de tratamento com a dose de 3 mg/Kg de vinho tinto diminui significativamente os níveis de colesterol total (CT), triglicérides (TGs) e lipoproteína de baixa densidade (LDL). A hiperlipidemia e a aterosclerose levam a doença crônica, devido à lesão oxidativa. A proporção que os radicais livres oxidam a LDL, agredindo o endotélio vascular ocasiona placas ateroscleróticas, os flavonoides têm uma grande atuação sobre o sistema cardiovascular devido à sua ação antioxidante [7].

Os flavonoides constituem o vinho tinto, são evidenciados por doarem um elétron aos radicais livres e reduzirem a incidência da aterosclerose [33]. De acordo com Apostolidou et al. [34], no seu estudo de intervenção dietética com vinho tinto administrado para homens (250 mL/dia) e mulheres (125 mL/dia) hipercolesterolêmicos assintomáticos, os níveis de Colesterol total foram reduzidos em ambos os grupos após a intervenção. Em relação a razão LDL/HDL entre os grupos não houve variação significativa. Segundo Gaolan et al. [35], realizaram um estudo de coorte randomizado de 2 anos com 174 participantes que apresentavam dislipidemias. Os participantes da pesquisa foram aconselhados a seguirem a dieta do mediterrâneo sem levar em conta os seus hábitos de vida anteriores. Com isso garantindo um padrão de alimentar saudável, consumindo vinho tinto seco (16,9 g de etanol), cada participante recebeu um copo de medição de 150 mL (medida padrão). O consumo moderado do vinho tinto não foi associado a progressão de placas ateroscleróticas. Porém houve uma pequena regressão

da placa aterosclerótica naqueles participantes que apresentaram maior carga de placas ateroscleróticas no início do estudo. Segundo Kim et al. [36] uma diminuição dos níveis dos triglicerídeos em camundongos C57BL/6J alimentados com uma dieta rica em gordura e suplementados com 0,4% de resveratrol pelo período de 10 semanas. Esse valor administrado de resveratrol representou 400 mg/Kg de peso corporal por dia nesse estudo.

3.2 Efeitos do vinho tinto na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é uma doença hepática crônica, essa doença é comum nos países ocidentais e varia de esteatose simples a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). A DHGNA e EHNA estão associadas ao estresse oxidativo [37; 38], enquanto que a peroxidação lipídica está ligada à transformação de esteatose para esteato-hepatite [37]. De acordo com Maritim et al. [39], o estresse oxidativo é um processo de formação de moléculas altamente reativas como as espécies reativas de oxigênio (EROS) e as espécies reativas de nitrogênio (RNS), pois saturam os mecanismos naturais de defesa antioxidante, resultando em danos oxidativo.

O papel na esteato-hepatite alcoólica (ASH) na oxidação do etanol pela enzima álcool desidrogenase (ADH), essa enzima catalisa a conversão da oxidação do etanol a metabólito altamente tóxico acetaldeído, após o consumo crônico de etanol há uma elevação da oxidação do etanol. Esse metabolismo não pode ser explicado somente com base em ADH [38]. O citocromo P4502E1 (CYP2E1) realiza a catalise das hidroxilações de ácidos graxos ômega 1 e ômega 2, esse pode ser o mecanismo patogênico comum de ASH e DHGNA [38]. A alta ingestão de etanol pode causar peroxidação lipídica e lesão hepática [38]. Portanto, o consumo moderado de vinho tinto pode ser associado a uma diminuição na prevalência de DHGNA [40], as recomendações sobre o consumo de etanol na DHGNA ainda são controversas [41].

O resveratrol presente no vinho tinto tem a capacidade de diminuir o estresse oxidativo melhorando o sistema de defesa antioxidante, evita a síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias, modulando a síntese de eicosanoides e prevenindo a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidases e atividade da ciclooxigenase-2 (COX-2)[42].

De acordo com Hajighasen et al.[43] o resveratrol diminui lesões hepáticas na DHGNA, aumenta a expressão da SIRT-1 e diminui as células apoptóticas hepáticas.

Alguns estudos relatam que o resveratrol pode melhorar a DHGNA através da expressão da SIRT-1 e ativação da via AMPK-alfa [44; 45]. Os principais fatores de risco para DHGNA são obesidade, diabetes mellitus 2, dislipidemia, Hipertrigliceridemia e HDL baixo [45]. Na DHGNA o acúmulo de gordura no fígado causa um aumento das VLDL e alterações lipídicas plasmáticas, como a Hipertrigliceridemia, diminuição da HDL e aumento da LDL [46]. O acúmulo de gordura no fígado ativa a transição e a liberação de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), fator necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa (PC). A elevação das citocinas inflamatórias reduzem o anti-inflamatório adiponectina [47]. A DHGNA é caracterizada por níveis baixos de inflamação, pois a DHGNA pode induzir a aterosclerose além de ser o fator causal da progressão da doença hepática [49]. O consumo moderado do vinho tinto pode reduzir os fatores de risco da DHGNA, pois o seu composto antioxidante resveratrol atua sobre os mecanismos da doença, dessa forma evitando a progressão da DHGNA [50] (**Figura 1**).

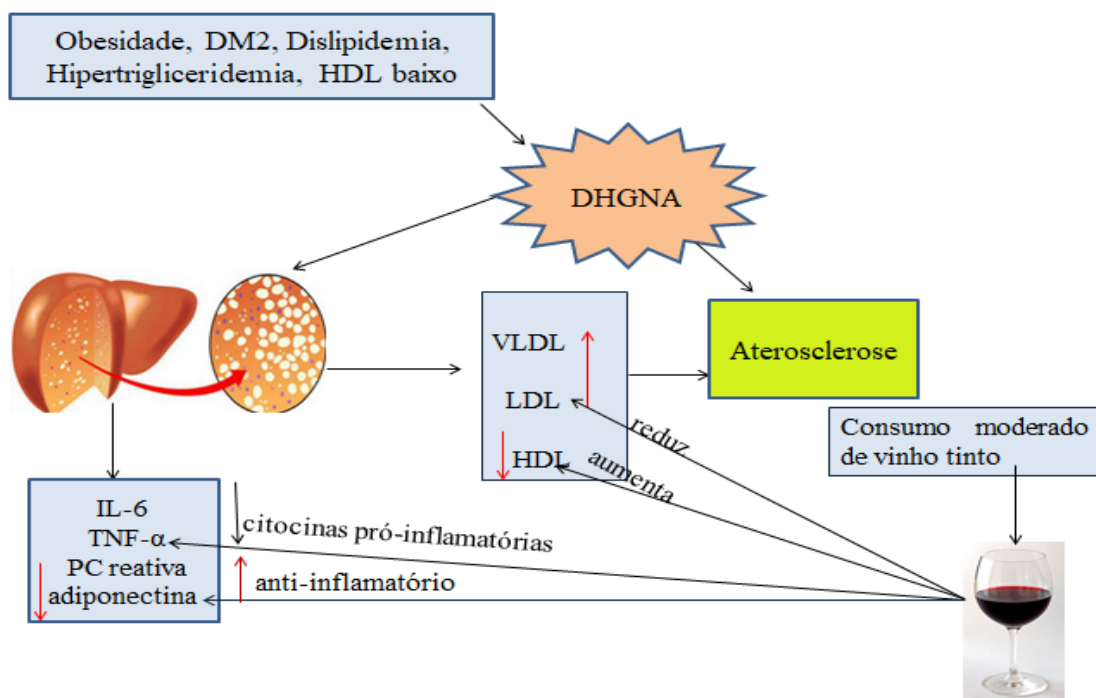


Figura1. Fatores de risco para DHGNA, o desenvolvimento da doença e o tratamento com o consumo moderado do vinho tinto.

De acordo com Cho et al.[50] analisaram os efeitos de duas doses de resveratrol em camundongos C57BL/6J alimentados com dieta rica em gordura. Os animais do primeiro grupo receberam 0,5 mg/Kg de peso corporal por dia. Os animais do segundo grupo receberam 2 mg/Kg de peso corporal por dia durante 10 semanas. O resveratrol reduziu significativamente os níveis de triglicerídeos hepáticos, embora não sendo dose-dependente. Os resultados das análises histológicas do fígado demonstraram que o resveratrol causou uma diminuição significativa no número e tamanho das gotículas de gorduras do fígado, sendo que a dose de 2 mg/Kg foi mais eficaz.

A elevação do risco vascular está associada ao aumento dos níveis de citocinas inflamatórias e marcadores como a interleucina-6 (IL-6), fator necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína carbonilada (PC) e fibrinogênio. E o estresse oxidativo causa a modificação na função endotelial, levando ao desenvolvimento e depósito da LDL oxidada no espaço subintimal [51].

Em seu estudo Poulsen et al.[52] relataram que a dose de 100 mg/kg de peso de resveratrol, impediu a acumulação de triglicerídeos no fígado dos camundongos que foram alimentados com alto teor de gordura pelo período de 8 semanas de tratamento. A relação de esteatose microscópica semi-quantitativa, indicou esteatose microvesicular grave no grupo alimentado com alto teor de gordura. Esses resultados foram estabelecidos por extração química de lipídeos hepáticos, já os níveis de triglicerídeos foram significativamente menor nos camundongos tratados com o resveratrol em comparação ao grupo controle. Em outro estudo realizado em camundongos alimentados com dieta rica em gordura, utilizou uma dose mais baixa de resveratrol, foi descrita por Alberdi et al.[53]. Os camundongos receberam o resveratrol na dieta em quantidades seguras de uma dose de 30 mg/Kg de peso corporal por dia durante 6 semanas, mostraram que o resveratrol impediu parcialmente o aumento da gordura do fígado através do aumento da oxidação dos ácidos graxos e da redução da lipogênese.

Sabe-se que o tecido adiposo visceral desempenha um importante papel na DHGNA. A gordura visceral é metabolizada, ativada e secretada vários hormônios que auxiliam a regular a inflamação. A organização tecidual é afetada por uma alteração no transporte celular de ácidos graxos livres. Essas alterações desviam os triglicerídeos acumulados no tecido adiposo para o fígado [54]. Segundo Franco et al.[55] trabalharam com outro modelo de indução de esteatose em filhotes de camundongos. No nascimento os camundongos lactantes foram atribuídos aleatoriamente a cada um desses grupos: grupo de desmame precoce (envolvidos com uma bandagem para interromper a lactação

nos últimos 3 dias de lactação) e grupo controle (filhotes tinham acesso ao leite durante a lactação por 21 dias). Os camundongos do grupo de desmame precoce desenvolveram fígados gordurosos entre outras alterações metabólicas. A administração do resveratrol por via gavagem a uma dose de 30 mg/Kg por dia pelo período de 30 dias reduziu significativamente os triglicerídeos do fígado. Timmers et al. [56], realizaram seu estudo em humanos voluntários saudáveis, obesos, sem história de diabetes. Receberam 150 mg de resveratrol por dia ou placebo durante 30 dias. A concentração plasmática de alanina aminotransferase (ALT) foi significativamente menor após a administração do resveratrol quando comparado ao grupo placebo. O conteúdo de lipídeos intra-hepáticos foi menor após 30 dias de suplementação com o resveratrol.

De acordo com Chassot et al.[57], em seu estudo comparativo sobre o efeito do vinho tinto e a suplementação do trans-resveratrol em camundongos LDLr^{-/-} na prevenção ou regressão da aterosclerose durante o período de 8 semanas de tratamento. Os resultados do trans-resveratrol associado com o vinho tinto alterou o perfil lipídico dos ácidos graxos no fígado dos animais. Com isso, alterando os biomarcadores de estresse oxidativo e lipídemia, mas não tiveram efeito sobre prevenção ou regressão de estrias gordurosas. Os resultados encontrados nos estudos citados estão resumidos na **Tabela 1**.

Tabela 1. Estudos que examinaram os efeitos do vinho tinto e do resveratrol sobre as Dislipidemias, Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Aterosclerose.

Estudos	População	Tratamento	Patologia/Modelo Experimental/DHGNA	Resultados
Paula, [31]	C LDLr ^{-/-}	6% de vinho tinto diluído em água	Hipercolesterolemia	Os camundongos LDLr ^{-/-} submetidos a dieta hipercolesterolemica obtiveram aumento dos níveis de Colesterol total plasmático e os níveis de triglicérides no plasma não foram modificados pela dieta. O consumo moderado do vinho tinto não modificou o perfil lipídico
Hort et al. [32]	C LDLr ^{-/-}	3 mg/Kg	Aterosclerose	O tratamento com o vinho tinto durante 12 semanas, demonstrou que o vinho tinto diminuiu significativamente os níveis de CT, TGs e LDL.
Apostolidou et al. [34]	HM	H: 250 mL/dia M: 125	Hipercolesterolemia	Os níveis de Colesterol total foram reduzidos em ambos os grupos após a intervenção. Em relação ao

		mL/dia		LDL/HDL não houve variação significativa.
Gaolan et al. [35]	H	150 mL/dia	DHGNA	O tratamento com o vinho tinto durante 30 dias diminuiu os níveis plasmáticos de Alanina Aminotransferase.
Kim et al. [36]	C LDLr ^{-/-}	400 mg/Kg	Hipercolesterolemia	O tratamento de suplementação com o resveratrol pelo período de 10 semanas. Diminui os níveis de triglicérides em camundongos que foram alimentados com dieta rica em gordura.
Poulsen et al. [52]	C LDLr ^{-/-}	100 mg/Kg	Hipercolesterolemia/DHGNA	O tratamento de 8 semanas com o resveratrol impediu a acumulação de triglicérides no fígado. A relação de esteatose microscópica semi-quantitativa, indicou esteatose microvesicular grave. Os resultados foram estabelecidos por extração

				química de lipídeos hepáticos e os níveis de triglicerídeos foram significativamente menor.
Alberdi et al. [53]	C LDLr ^{-/-}	30 mg/Kg/dia	DHGNA	Os camundongos foram tratados por 6 semanas. A suplementação com o resveratrol impediu parcialmente o aumento da gordura do fígado através do aumento da oxidação dos ácidos graxos e da redução da lipogênese.
Franco et al. [55]	FC	30 mg/Kg	DHGNA	A suplementação com o resveratrol reduziu significativamente os níveis de triglicerídeos hepáticos. A coloração com hematoxilina e eosina, demonstrou que o resveratrol causou uma diminuição significativa no número e tamanho de gotículas de gorduras do fígado.

Timmers et al. [56]	HM	150 mg/Kg	Hipercolesterolemia/DHGNA	Os níveis de Alanina Aminotransferase foi significativamente menor após o tratamento de 30 dias de suplementação com o resveratrol
Chassot et al. [57]	C LDLr ^{-/-}	0,69 mL/Kg (vinho tinto) 0,82 mg/Kg (trans-resveratrol)	Aterosclerose	O trans-resveratrol apresentou maior efeito hipocolesterolêmico, reduzindo o CT, LDL-C, VLDL-C e aumentando o HDL-C. A suplementação do trans-resveratrol associada com o vinho tinto alterou o perfil lipídico.

HM: Homens e Mulheres; C LDLr^{-/-}: Camundongos LDLr^{-/-}; FC: Filhotes de Camundongos

3.3 Consumo do vinho tinto e seus efeitos à saúde

Em 1992 foi relatado pelo Paradoxo Francês a baixa incidência de doenças cardiovasculares na população francesa, apesar da alta ingestão de gorduras saturadas [59]. Um provável esclarecimento para este fenômeno está associado ao alto consumo do vinho tinto nessa população. Apesar de que a ingestão moderada de álcool é, de um modo geral benéfica à saúde, alguns efeitos mais característicos parecem estar associados com o vinho tinto [31]. De acordo com GBD, [60] não existe níveis seguros para a ingestão de álcool, o nível seguro seria não beber absolutamente nada, mas isso ainda está em conflito pela maioria das diretrizes de saúde. Portanto, o maior consumo moderado de vinho tinto parece proporcionar maiores efeitos protetor do que o consumo de outras bebidas alcóolicas [61]. A composição do vinho além do etanol contém uma gama de derivados de polifenóis da casca da uva, com atividades biológicas importantíssimas [62]. O principal efeito benéfico do vinho tinto é o seu efeito protetor no desenvolvimento da aterosclerose, isso devido a sua atividade antioxidante de seus compostos fenólicos, especialmente os flavonoides [63]. Os flavonoides estão associados ao menor risco de doenças coronárias, a ingestão de produtos derivados de uva como o vinho tinto e o suco de uva fresco diminui a agregação plaquetária. O vinho tem um grande efeito antioxidante, pois melhora a função endotelial, induz a vasodilatação dos vasos e artérias, inibem a oxidação do colesterol [64].

Os flavonoides presentes no vinho tinto tem diversas propriedades biológicas, o resveratrol é um dos compostos presentes no vinho tinto, pois possui ação anticancerígena, antiobesidade, antidiabetes, proteção cardiovascular e reversão de DHGNA [55; 63]. A atuação do resveratrol nessas condições envolve vários mecanismos de ação, devido ao número de moléculas alvos diferentes [65]. A DHGNA vem crescendo como umas das doenças crônicas mais comuns e está a ponto de se tornar a causa predominante da doença hepática crônica [66]. O resveratrol vem sendo como um tratamento alternativo para DHGNA, pois surge como uma nova opção terapêutica [67]. Devido aos seus efeitos pleiotrópicos desse composto, como ativação da SIRT-1, propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, sabe-se que esse composto pode inibir o desenvolvimento ou a progressão de esteatose e esteato-hepatite [67]. O resveratrol é um componente benéfico do vinho tinto que pode reduzir as chances do desenvolvimento da DHGNA e aterosclerose.

4. Conclusão

O vinho tinto tem sido amplamente pesquisado para diversas doenças e vem sendo associado como uma alternativa terapêutica. Pois na maioria dos estudos, resultam em seus efeitos benéficos, o que fornece subsídios para um maior número de estudos, devido aos seus compostos antioxidantes neutralizarem os radicais livres e diminuir o processo inflamatório. Portanto, o consumo moderado do vinho tinto de uma dose por dia exerce efeito protetor sobre as doenças DHGNA e aterosclerose.

5. Referências Bibliográficas

- [1] Brasil. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Sociedade Brasileira de Cardiologia 2017; 109: 1-91.
- [2] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dislipidemia. Saúde e economia. 2011; 6.
- [3] Libley P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2045-2051.
- [4] Oliveira J. Efeito da hipercolesterolemia sobre a função cognitiva e a relação com a função mitocondrial e estresse oxidativo em córtex cerebral de camundongos deficientes para o receptor de LDL. Dissertação da Pós-Graduação em Bioquímica da Universidade Federal de Santa Catarina 2012.
- [5] Gotto AMJR.; Grundy SM. Lowering LDL cholesterol questions from recente meta-analysis and subset analysis of clinical trial data Issues from the interdisciplinary council meeting 1999; E: 1-7.
- [6] Soria LF.; Ludwing, EH.; Clarke HR.; Veja GL.; Grundy SM.; McCarthy BJ. Association between a specific apoprotein B mutation and familial defective apo B100. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 587-591.
- [7] Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercolesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002; 8: 1211-1217.
- [8] Cuppari L. Nutrição nas doenças crônicas não transmissíveis. *Manole* 2009; 349-427.
- [9] Assy N.; Djibre A.; Farah R.; Grosovski M.; Marmor A. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* 2010; 254: 393-400.
- [10] Zeb I.; Li D.; Budoff MJ.; Katz R.; Lloyd-Jones D.; Agatston A.; Blumenthal RS.; Blaha MJ.; Blankstein R.; Carr J.; Nassir K. Nonalcoholic fatty liver disease and incidente cardiac events: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1965-1966.
- [11] Montenegro MRG. Patogenia da aterosclerose. In: Maffei FHA.; Lastoria S.; Yoshida WB.; Rollo HA editores. *Doenças vasculares periféricas*. Medsi 2002; 999-1005.
- [12] Giannini SD. História natural da aterosclerose. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000; 10: 677-685.
- [12] Cuppari L. Nutrição nas doenças crônicas não transmissíveis. *Manole* 2009; 349-427.

- [13] Steinberg D. A critical look at the evidence for the oxidation of LDL in atherogenesis. *Atherosclerosis* 1997; 131: 5-7.
- [14] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. In: Epstein FH. *Mechanisms of disease. The New Engl J of Medic* 1999; 340: 115-126.
- [15] Zeb I.; Li D.; Budoff MJ.; Katz R.; Lloyd-Jones D.; Agatston A.; Blumenthal RS.; Blaha MJ.; Blankstein R.; Carr J.; Nassir K. Nonalcoholic fatty liver disease and incidente cardiac events: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1965-1966.
- [16] Opie LH.; Lecour S. The red wine hypothesis: From concepts to protective signalling molecules. *European Heart Journal* 2007; 28: 1683-1693.
- [17] Wallerath T.; Poleo D.; Li H.; Förstermann U. Red wine increases the expression. Of human endotelial nitric oxide synthases: A mechanism that may contribute to its beneficial cardiovascular effects. *Journal of the Amercian College of Cardiology* 2003; 41: 471-478.
- [18] Romain C.; Bruscianni L.; Gaillet S.; Feillet-coudroy C.; Bonafos B.; Vide J.; Rugani N.; Ramos J.; Dell Rio D.; Cristol JP.; Rouanet JM.; Moderate chronic administration of nineatrol-enriched red wine improves metabolic, oxidative, and inflammatory markers in hamsters fed a high-fat diet. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 1212-1225.
- [19] Napoli C.; Balestrieri ML.; Sica V.; Lermann LO.; Crimi E.; De Rosa G.; Schiano C.; Servillo L.; D'anmiento FP. Beneficial effects of low doses of red wine consumption on perturbed shear stress- induced atherogenesis. *Heart Vessels* 2008; 23: 124-133.
- [20] Mukherjee S.; Lekli L.; Gurusamy N.; Bertelli AA.; Das DK. Expression of the longevite proteins by both red and White wines and their cardioprotective componentes, resveratrol, tyrosol, and hydroxytyrosol. *Free Radic Biol Med* 2009; 46: 573-578.
- [21] Borradaile NM.; Pickering JG. NAD(+), sirtuins, and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 110-117.
- [22] Deng XQ.; Chen LL.; Li NX. The expression. Of SIRT-1 in nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in rats. *Liver International* 2007; 27: 708-715.
- [23] Locatelli EC.; Pelizzari S.; Scapini KB.; Leguisamo CP.; Silva AB. Exercícios físicos na doença arterial obstrutiva periférica. *Jvasc Bras* 2009; 8: 247-252.

- [24] Gómez-Zorita S.; Fernández-Quintela A.; Macarulla MT.; Aguirre L. Resveratrol attenuates in obese Zucker rats by decreasing fatty acid availability and reducing oxidative stress. *British Journal of Nutrition* 2012; 107: 202-210.
- [25] Martelli A. Pathophysiological aspects of atherosclerosis and regular physical activity as a non-pharmacological method in its control. *Rev Saúde e Desen Human* 2014; 30: 41-52.
- [25] Brasil. III Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose e Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2001; 77.
- [26] Stein JH.; Keevil JG.; Wiebe DA.; Aschlimann S.; Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 7: 1050-1055.
- [27] Golde PHMV.; Sloots LM.; Vermeulen WP.; Wielders JPM.; Hart HC.; Bouma BN.; Will AV. The role of alcohol in the anti low density lipoprotein oxidation activity of red wine. *Atherosclerosis* 1999; 147: 365-370.
- [28] Toth PP. High-density lipoprotein as a therapeutic target: clinical evidence and treatment strategies. *Am J Cardiol* 2005; 96: 50-58.
- [29] Correti MC.; Plotnick GD.; Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery endothelium-dependent vasodilatation using frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268: 397-4004.
- [30] Mezari MC. Efeitos do consumo de vinho tinto sobre a função endotelial e perfil lipídico em homens. Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul 2013.
- [31] Paula GC. O consumo moderado de vinho tinto melhora o déficit cognitivo induzido pela hipercolesterolemia em camundongos. Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina 2016.
- [32] Hort MA.; Schuldt EZ.; Bet AC.; Dalbó S.; Siqueira JM.; Ianssen C.; Abatipaulo F.; Souza HP.; Veleirinho B.; Maraschin M.; Ribeiro-do-vale RM. Anti-atherogenic effects of a phenol-rich fraction from Brazilian red wine (*Vitis Labrusca L.*) in hypercholesterolemic low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Journal of Medicinal Food* 2012; 15: 936-944.
- [33] Gemma CB.; Arranz S.; Lamuela-Raventos RM.; Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors. *Alcohol* 2013; 48: 270-277.

- [34] Apostolidou C.; Adamopoulos K.; Lymperaki E.; Iliads S.; Papaprenis P.; Kourtidou-Papadeli C. Cardiovascular risk and benefits from antioxidant dietary intervention with red wine in asymptomatic hypercholesterolemics. *Clinical Nutrition ESPEN* 2015; 10: 224-233.
- [35] Golan R.; Shai I.; Gepner Y.; Harman-Boehm I.; Schwarzfuchs D.; Parraga DSG.; Buchaman D.; Witkow S.; Friger M.; Liberty IF.; Sarusi B.; Bem-Avraham S.; Sefarty D.; Bril N.; rein M.; Cohen N.; Ceglared V.; Thiery J.; Stumvoll M.; Blüher M.; Stampfer MJ.; Rudich A.; Henkin Y. Effect of wine on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: a 2-year randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2017; 20: 549-555.
- [36] Kim S.; Jin Y.; Choi Y.; Park T. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. *Biochemical Pharmacology* 2011; 81: 1343-1351.
- [37] Sumida Y.; Niki E.; Naito Y.; Yoshikawa T. Involvement of free radicals and oxidative stress in NAFLD/NASH. *Free Radic Res* 2013; 47: 869-880.
- [38] Belia S.; Lupattelli G.; Urbani E.; Vaudo G.; Roscini AR.; Perni S.; Marsili V. Oxidative balance in lymphocytes from patients with nonalcoholic steatohepatites. *Am J Med Sci* 2014; 348: 30-36.
- [39] Maritim, AC.; Sanders, RA.; Watkins, JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *Journal of Biochemistry and Molecular Toxicology*, 2003; 17: 24-38.
- [40] Lieber CS. CYP2E1: from ASH to NASH. *Hepato Res* 2004; 28: 1-11.
- [41] Zhu L.; Baker SS.; Liu W.; Alkhoury R.; Baker RD.; Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-609.
- [42] Messina F.; Guglielmini G.; Curini M.; Orsini S.; Gresele P.; Marcotullio MC. Effect of substituted stilbenes on platelet function. *Fitoterapia* 2015; 105:228–233.
- [43] Hajighasem A.; Farzanegi P.; Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2018; 20:1–9.
- [44] Goh GB. Pagadala MR.; Dasarathy J.; Unalp-Arida A.; Sargent R.; Hawkins C.; Sourianarayanan A.; Khiyami A.; Yerian L.; Pai RK.; Dasarathy S.; McCullough AJ.

Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA Clin* 2014; 20: 141-145.

[45] Whang IY.; Seo KJ.; Kim CW.; Whon HS. A huge necrotic liver mass in a 45-year-old woman: delayed hepatic metastasis of a gastrointestinal stromal tumor. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 378-379.

[46] Vernon G.; Baranova A.; Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285.

[47] Tarantino G.; Conca P.; Pasanisi F.; Ariello M.; Mastrolia M.; Arena A.; Tarantino M.; Scopacasa F.; Vecchione R. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21:504–511.

[48] Kerner A.; Avizohar O.; Sella R.; Bartha P.; Zinder O.; Markiewicz W. Association between elevated liverenzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:193-7.

[49] Hajjghasem A.; Farzanegi P.; Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2018; 20:1–9

[50] Cho SJ.; Jung VJ.; Choi MS. Differential effects of low-dose resveratrol on adiposity and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *British Journal of Nutrition* 2012; 108: 2166-2175.

[51] Sinn DH.; Cho SJ.; Gu S.; Seong D.; Kang D.; Kim H.; Yi BK.; Paik SW.; Guallar E.; Cho J.; Gwak GY. Persistent Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk for Carotid Atherosclerosis. *Gastroenterology* 2016; 151: 481-488.

[52] Poulsen MM.; Larsen JO.; Hamilton-Dutoit S.; Clasen BF.; Jessen N.; Paulsen SK.; Kjaor TN.; Richelsen B.; Pedersen SB. Resveratrol up-regulates hepatic uncoupling protein 2 and prevents development of nonalcoholic fatty liver disease in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res* 2012; 32: 701-708.

[53] Alberdi G.; Rodrigues VM.; Macarulla MT.; Miranda J.; Churruga I.; Portillo MP. Hepatic lipid metabolic pathways modified by resveratrol in rats fed an obesigenic diet. *Nutrition* 2013; 29: 562-567.

[54] Patil R.; Sood G.K. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 2017; 8: 51-58.

- [55] Franco JG.; Lisboa PC.; Lima NS.; Amaral TAS.; Peixoto-Silva N.; Resende AC.; Oliveira E.; Passos MCF.; Moura EG. Resveratrol attenuates oxidative stress and prevents steatosis and hypertension in obese rats programmed by early weaning. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2013; 24: 960-966.
- [56] Timmers S.; Konings E.; Bilet L.; Houtkooper RH.; Weijer TV.; Goossens GH.; Hoeks J.; Krieken SV.; RYU D.; Kersten S.; Moonen-Kornips E.; Hesselink MKC.; Kunz I.; Schrouwen-Hinderling VB.; Blook EE.; Auwerx J.; Schrauwen P. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metabolism* 2011; 14: 612-622.
- [57] Chassot LN.; Sclaro B.; Rochel GG.; Cogliati B.; Cavalcanti MF.; Abdalla DSP.; Castro IA. Comparison between red wine and isolated trans-resveratrol on the prevention and regression of atherosclerosis in LDL (-/-) mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2018; 61: 48-55.
- [58] Renaud S.; Lorgeuil M. wine, alcohol, platelets, and the french paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-1526.
- [59] GBD 2016 Alcohol and drug use collaborators. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 199-2016: a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2016. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 987-912.
- [60] Baur JA.; Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 6: 493-506.
- [61] Soleas GJ.; Diamandis EP.; Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab* 1997; 11: 287-313.
- [62] Siemann EH.; Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am J Enol Vitic* 1992; 43: 49-52.
- [63] Giehl, M.R.; Dal bosco S.M.; Laflor C.M.; Weber B. Efficacy of grape, red wine and grape juice flavonoids in the prevention and secondary treatment of atherosclerosis. *Scientia Medica* 2007; 17: 145-155.
- [64] Bujanda L.; Hijona E.; Larzabal M.; Beraza M.; Aldazabal P.; Garcia-Urkia N.; Sarasqueta C.; Cosme A.; Irastoza B.; Gonzáles A.; Arenas JJR. Resveratrol inhibits nonalcoholic fatty liver disease in rats. *BMC Gastroenterology* 2008; 8: 40-48.
- [65] Shakibaei M.; Harikumar KB.; Aggarwal BB. Resveratrol addiction: To die or not to die. *Mol. Nutr. Food Res* 2009; 53: 115-128.

[66] Loomba RSAJ . The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 686–690.

[67] Heeboll, S.; Thomsen KL.; Pedersen SB.; Vilstrup H.; George J.; Gronbaek H. Effects of resveratrol l in experimental and clinical non - alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 27: 188-198.

Guia de Autores

Preparando o manuscrito

A Revista só publica artigos inéditos no idioma inglês. No entanto, os autores podem submeter os artigos em português e, após a avaliação do manuscrito, o mesmo passará pelo processo de tradução com tradutores credenciados pela Revista, com o custo da tradução arcado pelos autores, nas seguintes categorias:

Categoria dos artigos

Original: contribuições destinadas à divulgação de resultados de pesquisas inéditas, tendo em vista a relevância do tema, o alcance e o conhecimento gerado para a área da pesquisa (limite máximo de 3.500 palavras - incluindo: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências).

Revisão (a convite): síntese de conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, mediante análise e interpretação de bibliografia pertinente, de modo a conter uma análise crítica e comparativa dos trabalhos na área, que discuta os limites e alcances metodológicos, permitindo indicar perspectivas de continuidade de estudos naquela linha de pesquisa (limite máximo de 4 mil palavras - incluindo: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências). Serão publicados até dois trabalhos por fascículo.

Nota Científica: dados inéditos parciais de uma pesquisa em andamento (limite máximo de 1.500 palavras - incluindo resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências).

Seção Temática (a convite): seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 10 mil palavras no total - incluindo: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências).

Categoria e a área temática do artigo: Os autores devem indicar a categoria do artigo e a área temática, a saber: alimentação e ciências sociais, avaliação nutricional, bioquímica nutricional, dietética, educação nutricional, epidemiologia e estatística, micronutrientes,

nutrição clínica, nutrição experimental, nutrição e geriatria, nutrição materno-infantil, nutrição em produção de refeições, políticas de alimentação e nutrição e saúde coletiva.

A Revista de Nutrição não avalia trabalhos que já foram apresentados em eventos (nacionais e internacionais) e/ou traduzidos em outros idiomas, a fim de preservar o caráter inédito da obra.

O texto deverá contemplar o número de palavras de acordo com a categoria do artigo.

Estrutura do texto

O texto deve ser preparado em:

- Espaçamento 1,5 entre linhas;
- Com fonte Arial 12;
- A quantidade total de palavras deve estar de acordo com a categoria do artigo (Contabiliza-se a partir do resumo, até a última página do conteúdo do artigo. Não devem ser consideradas a folha de rosto, referências e ilustrações);
- A seguinte ordem de apresentação deverá ser respeitada, incluindo-se os itens em páginas distintas:
 - Folha de rosto (página 1);
 - Resumo/Abstract (página 2);
 - Texto (página 3);
 - referências (em uma página separada, após o final do texto);
 - Ilustrações (iniciar cada uma em uma página separada, após as referências).
- O arquivo deverá ser gravado em editor de texto similar à versão 2010 do Word;
- O papel deverá ser de tamanho A4 com formatação de margens superior e inferior (2,5 cm), esquerda e direita (3 cm);
- A numeração das páginas deve ser feita no canto inferior direito;
- A formatação das referências deverá facilitar a tarefa de revisão e de editoração. Para tal, deve-se utilizar espaçamento 1,5 entre

linhas e fonte tamanho 12, e estar de acordo com o estilo Vancouver;

- As Ilustrações (Figuras e Tabelas) deverão ser inseridas após a seção de referências, incluindo-se uma ilustração por página, independentemente de seu tamanho.

Página de rosto deve conter:

- a) Título completo em português: (i) deverá ser conciso e evitar palavras desnecessárias e/ou redundantes, (ii) sem abreviaturas e siglas ou localização geográfica da pesquisa.
- b) Sugestão obrigatória de título abreviado para cabeçalho, não excedendo 40 caracteres (incluindo espaços), em português (ou espanhol) e inglês.
- c) Título completo em inglês, compatível com o título em português.
- d) Nome de cada autor, por extenso. Não abreviar os prenomes. A indicação dos nomes dos autores logo abaixo do título do artigo é limitada a 6. A revista recomenda fortemente que todos os autores e coautores tenham seus currículos atualizados na Plataforma Lattes, para submissão de artigos.
- e) Informar os dados da titulação acadêmica dos autores (se é mestre, doutor, etc.), a afiliação institucional atual (somente um vínculo por autor, em 3 níveis, sem abreviaturas ou siglas), além de cidade, estado e país.
- f) Indicação do endereço completo da instituição à qual o autor de correspondência está vinculado.
- g) Informar telefone e e-mail de todos os autores.
- h) Informar, explicitamente, a contribuição de cada um dos autores no artigo. O crédito de autoria deverá ser baseado em contribuições substanciais, tais como concepção e desenho, análise e interpretação dos dados, revisão e aprovação da versão final do artigo. Não se justifica a inclusão de nomes de autores cuja contribuição não se enquadre nos critérios acima. Redigir a contribuição no idioma que o artigo será publicado.

- i) Informar o número de Registro ORCID® (*Open Researcher and Contributor ID*). Caso não possua, fazer o cadastro através do link: <<https://orcid.org/register>>. O registro é gratuito. Saiba mais [aqui](#).
- j) Informar se o artigo é oriundo de Dissertação ou Tese, indicando o título, autor, universidade e ano da publicação.
- k) Indicar os seguintes itens:
Categoria do artigo;
área temática;
Quantidade total de ilustrações (tabelas, quadros e figuras);
Quantidade total de palavras (de acordo com a categoria do manuscrito).
Poderá ser incluída nota de rodapé contendo apoio financeiro e o número do processo e/ou edital, agradecimentos pela colaboração de colegas e técnicos, em parágrafo não superior a três linhas. **Observação:** esta deverá ser a única parte do texto com a identificação dos autores, e outros tipos de notas **não serão aceitos** (exceto em tradução de citações).

A tramitação do artigo só será iniciada após a inclusão destas informações na página de rosto.

Resumo

Todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo no idioma original e em inglês, com um mínimo de 150 palavras e máximo de 250 palavras.

O texto não deve conter citações e abreviaturas. Destacar no mínimo três e no máximo seis termos de indexação, utilizando os descritores em Ciência da Saúde - DeCS - da Bireme <<http://decs.bvs.br>>.

Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português, além do *abstract* em inglês.

Texto

Com exceção dos manuscritos apresentados como Revisão, Comunicação, Nota Científica e Ensaio, os trabalhos deverão seguir a estrutura formal para trabalhos científicos:

Introdução

Deve conter revisão da literatura atualizada e pertinente ao tema, adequada à apresentação do problema, e que destaque sua relevância. Não deve ser extensa, a não ser em manuscritos submetidos como Artigo de Revisão.

Métodos

Deve conter descrição clara e sucinta do método empregado, acompanhada da correspondente citação bibliográfica, incluindo: procedimentos adotados; universo e amostra; instrumentos de medida e, se aplicável, método de validação; tratamento estatístico.

Em relação à análise estatística, os autores devem demonstrar que os procedimentos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (ex. $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) devem ser mencionados.

Informar que a pesquisa foi aprovada por Comitê de Ética credenciado junto ao Conselho Nacional de Saúde e fornecer o número do processo.

Ao relatar experimentos com animais, indicar se as diretrizes de conselhos de pesquisa institucionais ou nacionais - ou se qualquer lei nacional relativa aos cuidados e ao uso de animais de laboratório -, foram seguidas.

Resultados

Sempre que possível, os resultados devem ser apresentados em tabelas, quadros ou figuras, elaboradas de forma a serem autoexplicativas e com análise estatística. Evitar repetir dados no texto.

Discussão

Deve explorar, adequada e objetivamente, os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura.

Conclusão

Apresentar as conclusões relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicar formas de continuidade do estudo. **Não serão aceitas citações bibliográficas nesta seção.**

Agradecimentos: podem ser registrados agradecimentos, em parágrafo

não superior a três linhas, dirigidos a instituições ou indivíduos que prestaram efetiva colaboração para o trabalho.

Anexos: deverão ser incluídos apenas quando imprescindíveis à compreensão do texto. Caberá aos editores julgar a necessidade de sua publicação.

Abreviaturas e siglas: deverão ser utilizadas de forma padronizada, restringindo-se apenas àquelas usadas convencionalmente ou sancionadas pelo uso, acompanhadas do significado, por extenso, quando da primeira citação no texto. Não devem ser usadas no título e no resumo.

Referências de acordo com o estilo Vancouver

Devem ser numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas pela primeira vez no texto, conforme o estilo *Vancouver*.

Nas referências com até seis autores, todos devem ser citados. Nas referências com mais de 6 autores, deve-se citar os seis primeiros, e depois incluir a expressão *et al.*

As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados deverão estar de acordo com o *Index Medicus*.

Citar no mínimo 80% das referências dos últimos 5 anos e oriundas de revistas indexadas, e 20% dos últimos 2 anos.

Não serão aceitas citações/referências de **monografias** de conclusão de curso de graduação, **de trabalhos** de Congressos, Simpósios, *Workshops*, Encontros, entre outros, e de **textos não publicados** (aulas, entre outros).

Se um trabalho não publicado, de autoria de um dos autores do manuscrito e/ou de outras fontes, for citado (ou seja, um artigo *in press*), é **obrigatório** enviar cópia da carta de aceitação (artigo já aprovado com previsão de publicação) da revista que publicará o referido artigo. Caso contrário, a citação/referência será excluída.

Se dados não publicados obtidos por outros pesquisadores forem citados pelo manuscrito, será necessário incluir uma carta de autorização, do uso dos mesmos por seus autores.

Quando o documento citado possuir o número do DOI (Digital Object Identifier), este deverá ser informado, dispensando a data de acesso do conteúdo (vide exemplos de material eletrônico). Deverá ser utilizado o prefixo [https://doi.org/...](https://doi.org/)

Citações bibliográficas no texto: deverão ser expostas em ordem numérica, em algarismos arábicos, dentro de colchetes (exemplo: [1], [2], [3]), após a citação, e devem constar da lista de referências.

Em citações diretas traduzidas pelos autores deve constar em nota de rodapé o trecho no idioma original. Na indicação da fonte deve constar: Tradução minha ou tradução nossa. Exemplo: (Rodgers *et al.*, 2011, tradução nossa).

A exatidão e a adequação das referências a trabalhos que tenham sido consultados e mencionados no texto do artigo são de responsabilidade do autor. Todos os trabalhos citados no texto deverão ser listados na seção de Referências.

Exemplos

Artigo em publicação periódica científica impressa

Canuto JMP, Canuto VMP, Lima MHA, Omena ALCS, Morais TML, Paiva AM, *et al.* Fatores de risco associados à hipovitaminose D em indivíduos adultos infectados pelo HIV/aids. Arch Endocrinol Metab. 2015;59(1):34-41.

Artigo com mais de seis autores na Internet

Fuermaier ABM, Tucha L, Janneke K, Weisbrod M, Lange KW, Aschenbrenner S, *et al.* Effects of methylphenidate on memory functions of adults with ADHD.s Appl Neuropsychol Adult. 2017 [2017 May 15];24(3):199-211. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23279095.2015.1124108>

Artigo com o n° de DOI

Lazarini FM, Barbosa DA. Intervenção educacional na Atenção Básica para prevenção da sífilis congênita. Rev Latino-Am Enfermagem. 2017 [citado 2017 maio 2];25:e2845. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1612.2845>

Livro

Damiani D. Endocrinologia na prática pediátrica. 3ª ed. Barueri: Manole; 2016.

Livro em suporte eletrônico

Baranoski MCR. A adoção em relações homoafetivas. Ponta Grossa: UEPG; 2016 [citado 2017 maio 25]. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/ym6qv>

Capítulos de livros

Cominetti CR, Horst MM, Aderuza M. Parte 4: nutrientes, genômica nutricional e relação saúde-doença. In: Cominetti CR, Horst MM, Aderuza M. Genômica Nutricional: dos fundamentos à nutrição molecular. Barueri: Manole; 2015.

Capítulo de livro em suporte eletrônico

Baranoski MCR. Cidadania dos homossexuais. In: Baranoski MCR. A adoção em relações homoafetivas. Ponta Grossa: UEPG; 2016 [citado 2017 maio 25]. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/ym6qv>.

Dissertações e teses

Agena F. Avaliação da prevalência de síndrome metabólica ao longo do primeiro ano pós-transplante renal [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017.

Texto em formato eletrônico

Loss S. Nutrição enteral plena vs hipocalórica no paciente crítico. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; 2017 [acesso 2017 maio 25]. Disponível em: www.sbnpe.com.br/news-braspen/atualizacao-em-tn/nutricao-enteral-plena-vs-hipocalorica-no-paciente-critico.

Programa de computador

Brubins Comércio de Alimentos e Supergelados. Dietwin: software de nutrição. Porto Alegre: Brubins Comércio de Alimentos e Supergelados Ltda; 2017.

Para outros exemplos recomendamos consultar as normas do Committee of Medical Journals Editors (Grupo Vancouver) <<http://www.icmje.org>>.

