

EFEITO DO EXTRATO DE BETERRABA NA PRESSÃO ARTERIAL E FUNÇÃO VASCULAR EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA

- Alessandra de Cássia Barros^{1*}, Jéssica Maria Sanches Lopes², José Eduardo Tanus-Santos³
1. Estudante da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)
 2. Doutoranda da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (FMRP-USP)
 3. Professor Doutor da FMRP-USP - Departamento de Farmacologia/Orientador

Resumo

O nitrato, presente na beterraba, ao ser ingerido é reduzido a nitrito, pela atividade de bactérias presentes na mucosa oral. Ao ser deglutido, o nitrito é reduzido a óxido nítrico, por conta o pH ácido do suco gástrico, que é fundamental para esta reação. O óxido nítrico promove, no sistema cardiovascular, diminuição da pressão arterial, vasodilatação e melhora da resistência vascular periférica. Pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em Y de Roux apresentam alterações anatômicas no trato gastrointestinal, em decorrência dos procedimentos da cirurgia, que elevam o pH estomacal, comprometendo essa via. Assim, nosso objetivo é comparar os efeitos cardiovasculares e anti-hipertensivos da ingestão do extrato de beterraba por 14 dias em voluntárias que realizaram a cirurgia gástrica e em voluntárias controles, com a hipótese de que as participantes do grupo cirurgia bariátrica tenham respostas menos pronunciadas ao extrato, uma vez que ocorre prejuízo na via pela alteração do pH estomacal.

Autorização legal: 2.748.537 do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Palavras-chave: Nitrato; Efeito anti-hipertensivo; Alteração do pH gástrico

Apoio financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Trabalho selecionado para a JNIC: USP

Introdução

Nosso organismo obtém nitrato (NO_3^-) através da dieta^[1], já que esse composto está presente em vegetais de folhas verdes escuras e na beterraba^{[2][3]}. Na via enterosalivar, o NO_3^- obtido pela alimentação será oxidado pelas bactérias comensais presentes na parte posterior da língua, sendo convertido em nitrito (NO_2^-). O NO_2^- será deglutido juntamente com o alimento^{[1][3]} e, no estômago, será reduzido por reações não-enzimáticas favorecidas pelo ambiente ácido, levando à formação de óxido nítrico (NO^-) e espécies nitrosiladas, como os nitrostíóis^[3]. O NO^- será absorvido no duodeno. No organismo, ele apresenta um efeito vasodilatador, causa melhora da resistência periférica dos vasos do antebraço^[4], potente citoproteção após isquemias e reperfusão do fluxo sanguíneo em diferentes órgãos^[5], melhora da função endotelial^[2], redução de ondas de pulso elevadas^[6], além de muitas outras funções observadas e ainda estudadas.

Tomando base nos efeitos do NO^- e na ciência de que a beterraba é rica em nitrato, pode-se afirmar que a suplementação com beterraba seria uma estratégia nutricional custo-efetiva^[3], por oferecer efeitos fisiológicos benéficos para diversas patologias, como a hipertensão e a aterosclerose^[7] ou, ainda, em pacientes saudáveis e pré-hipertensivos^[3].

A cirurgia bariátrica é uma forma eficaz de perda sustentada de peso e para a melhora de comorbidades relacionadas^[8]. O modelo cirúrgico Bypass gástrico em Y de Roux divide o estômago em duas porções, onde a menor porção recebe o alimento deglutido. Essa parcela inferior da divisão é anastomosada a uma alça jejunal isolada em Y, de modo que a parcela maior do estômago, bem como duodeno e 50 cm do jejuno, não participem do trânsito alimentar. As secreções do estômago e do duodeno que são fundamentais a digestão desembocam no jejuno também através de uma anastomose^[9].

O objetivo deste trabalho é comparar pacientes que passaram pela cirurgia bariátrica ou não quanto aos efeitos da ingestão de extrato de beterraba sobre a pressão arterial, reatividade vascular pelo Endopat e a velocidade de onda de pulso.

Metodologia

Selecionamos voluntárias e as dividimos em dois grupos, as submetidas à cirurgia bariátrica de Y em Roux e as que não passaram pela cirurgia (grupo controle). Cada grupo contou com um n = 15 participantes, sendo a estimativa do cálculo amostral baseada em um estudo prévio^[10], e o cálculo amostral realizado por meio do software G*Power 3.1.9.2. Os critérios de inclusão eram: indivíduos do sexo feminino e idade acima de

18 anos, para ambos os grupos, e ter realizado a cirurgia bariátrica há mais de 1 ano e meio e apresentar perda de peso estabilizada, para o grupo da cirurgia bariátrica. Enquanto que, os critérios de exclusão, para ambos os grupos, eram: ter pressão arterial não controlada (acima de 160/100 mmHg), mesmo com o uso regular de até dois agentes anti-hipertensivos, pacientes hipertensos deveriam estar usando no máximo 2 anti-hipertensivos; possuir Diabetes Mellitus ou outra endocrinopatia, ter insuficiência renal ou hepática e ser fumante.

As voluntárias que apresentaram todos os critérios de elegibilidade agendaram a primeira visita (V1) e foram instruídas a realizar jejum de 8 horas antes do procedimento. Na V1, essas voluntárias em jejum foram internadas às 7h na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP (UPC) e, antes de iniciarem o tratamento com o extrato de beterraba, essas pacientes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) autorizando a participação no estudo e, em seguida, tiveram a velocidade de onda de pulso (VOP) analisada, através do aparelho SphygmoCor, e a função endotelial, utilizando o aparelho Endopat. Por fim, um monitor de pressão ambulatorial (MAPA) de 24h foi instalado e a voluntária foi orientada a retornar no dia seguinte para a retirada do aparelho. No dia seguinte a V1 (V2), a voluntária retornou para a retirada do MAPA e ela recebeu, de forma oral, o extrato de beterraba, que foi diluído em 200 mL de água para se obter uma dose diária de 0,1 mmol/kg de nitrato^[11]. As voluntárias ficaram em observação por 30 minutos após a ingestão do extrato de beterraba e foram instruídas a ingerir o composto no período da manhã do mesmo modo que foi realizado durante a primeira administração durante os 14 dias seguintes.

No 14º dia (V3), o último dia de tratamento, as voluntárias foram instruídas a realizar jejum de 8 horas antes do procedimento, retornaram a UPC às 7h e tiveram a velocidade de onda de pulso (VOP) analisada novamente, bem como a função endotelial, pelo Endopat. Em seguida, o monitor de pressão arterial ambulatorial foi instalado nas participantes do estudo e foi realizada a primeira medida da pressão arterial. Após isso, as voluntárias tomaram a última dose do extrato de beterraba e permaneceram por 2 horas e 30 minutos sobre observação. No dia seguinte (V4), a voluntária retornou à UPC para a retirada do aparelho e essa parte de coleta do estudo foi encerrada com a retirada do MAPA 24 horas.

Resultados e Discussão

Foram avaliadas 15 voluntárias do grupo controle e 15 voluntárias submetidas à cirurgia bariátrica. As voluntárias ingeriram o extrato de beterraba durante 14 dias e realizamos os exames VOP, Endopat e MAPA 24 horas antes e após o tratamento. Além disso, foram coletados dados sobre as características individuais dos grupos, sendo as características antropométricas. O grupo da cirurgia bariátrica apresentou um perfil bem parecido ao grupo controle ($p > 0,05$) quanto à idade, peso, altura, índice de massa corporal, colesterol, triglicérides, HDL, LDL, ácido úrico, glicemia e creatinina, indicando que os grupos são homogêneos entre si.

No grupo controle, dentre os parâmetros analisados, observamos uma redução da pressão arterial sistólica (PAS) diurna, pressão arterial média (PAM) diurna e frequência cardíaca (FC) diurna ($p < 0,05$). Além disso, houve uma tendência à queda da pressão arterial diastólica (PAD) diurna ($p = 0,0655$) e houve a melhora da função vascular periférica, detectada pelo Endopat por meio do aumento do índice logarítmico de hiperemia reativa ($p < 0,05$). Ainda no grupo controle, não houveram alterações da PAS noturna, PAM noturna, PAD noturna, FC noturna e da VOP. O grupo bariátrica, ao realizar o tratamento com extrato de beterraba, não apresentou alterações em nenhum dos parâmetros analisados, seja PAS diurna e noturna, PAD diurna e noturna, PAM diurna e noturna, FC diurna e noturna, Endopat e VOP ($p > 0,05$).

A redução na PAS, PAM e FC diurnas do grupo controle após o tratamento com o extrato já é demonstrada em outros trabalhos^{[12][13]}. Contudo, essa queda não ocorre nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, suportando a hipótese de que a cirurgia bariátrica resulta em prejuízo na via nitrato-nitrito-NO em decorrência das alterações anatômicas e fisiológicas do trato gastrointestinal. A melhora da função endotelial também já foi demonstrada por outros estudos^[4] e a sua ausência no grupo da cirurgia bariátrica reafirma a nossa hipótese.

Alguns estudos afirmam que os efeitos do extrato de beterraba na pressão arterial e na função vascular estão relacionados com o aumento das concentrações plasmáticas de nitrito^[14] e com o grau de elevação basal da pressão e da função vascular^[15], ou seja, a redução da pressão arterial pela suplementação com extrato de beterraba aconteceu quando a mesma estava inicialmente elevada e o mesmo aconteceu com a função vascular, de modo que para haver um efeito maior na melhora da função vascular, era necessário que esta estivesse disfuncional. Ademais, esse estudo evidenciou que, ao se fazer o uso de medicamentos anti-hipertensivos, a eficácia do uso do extrato de beterraba pode ser reduzida, uma vez que causam a normalização da pressão arterial para medidas adequadas.

A VOP em ambos os grupos não se alterou, o que pode ser explicado pelo fato de que o período de duas semanas seria curto para que ocorressem essas alterações. A literatura mostra que os dados sobre a VOP ainda são variados^[16], mas alguns estudos indicam que o tratamento com nitrato é eficaz para reduzir a VOP e o índice de amplificação. Este estudo também demonstrou que os efeitos benéficos são significativamente melhores em populações com valores maiores de VOP do que em indivíduos saudáveis.

Conclusões

Diante dos dados obtidos, nós observamos que o extrato de beterraba diminui a PAS diurna, PAM

diurna e FC diurna em indivíduos saudáveis. Contudo, isso não foi encontrado nos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica em Y de Roux. Além disso, observamos a melhora da função endotelial no grupo controle, o que não aconteceu com os pacientes da cirurgia bariátrica. Isso nos leva a concluir que a cirurgia bariátrica prejudica os efeitos benéficos do extrato de beterraba na pressão arterial e no sistema cardiovascular, uma vez que causa alterações gástricas anatômicas e metabólicas e estas podem interferir na via nitrato-nitrito-NO (via enterosalivar).

Para reafirmar a nossa hipótese e complementar este projeto, é viável a execução de um estudo que mensure os níveis de nitrato e nitrito no sangue, uma vez que estas são componentes da via enterosalivar, bem como outros parâmetros como o estresse oxidativo, a fim de averiguar se há real associação entre os efeitos do extrato de beterraba e as ações do nitrato no organismo e, no caso dos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica, onde há o comprometimento dessa via.

Referências bibliográficas

- [1] LIDDER, S.; WEBB, A. J. Vascular effects of dietary nitrate (as found in green leafy vegetables and beetroot) via the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. **British journal of clinical pharmacology**, v. 75, n. 3, p. 677-96, Mar 2013.
- [2] BONDONNO, C. P. *et al.* Absence of an effect of high nitrate intake from beetroot juice on blood pressure in treated hypertensive individuals: a randomized controlled trial. **The American journal of clinical nutrition**, v.102, n. 2, p. 368-75, Aug 2015.
- [3] BONILLA OCAMPO, D. A. *et al.* Dietary Nitrate from Beetroot Juice for Hypertension: A Systematic Review. **Biomolecules**, v. 8, n. 4, Nov 2 2018.
- [4] COSBY, K. *et al.* Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. **Nature medicine**, v. 9, n. 12, p. 1498-505, Dec 2003.
- [5] WEBB, A. J. *et al.* Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. **Hypertension**, v. 51, n. 3, p. 784-90, Mar 2008.
- [6] BAHRA, M. *et al.* Inorganic nitrate ingestion improves vascular compliance but does not alter flow-mediated dilatation in healthy volunteers. **Nitric oxide: biology and chemistry**, v. 26, n. 4, p. 197-202, May 15 2012.
- [7] CLIFFORD, T. *et al.* The potential benefits of red beetroot supplementation in health and disease. **Nutrients**, v. 7, n. 4, p.2801-22, Apr 14 2015.
- [8] ALBAUGH, V. L. *et al.* Bile acids and bariatric surgery. **Molecular aspects of medicine**, v. 56, p. 75-89, Aug 2017.
- [9] WESTLING, A.; GUSTAVSSON, S. Laparoscopic vs open Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized trial. **Obesity surgery**, v. 11, n. 3, p. 284-92, Jun 2001.
- [10] BJORNE, H. *et al.* Intra-gastric nitric oxide is abolished in intubated patients and restored by nitrite. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 8, p. 1722-1727, Aug 2005.
- [11] LARSEN, F. J. *et al.* Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. **The New England journal of medicine**, v. 355, n.26, p. 2792-3, Dec 28 2006.
- [12] BAHADORAN, Z. *et al.* The nitrate-independent blood pressure-lowering effect of beetroot juice: A systematic review and meta-analysis. **Advances in Nutrition**, v. 8, n. 6, p. 830-838, Nov 2017.
- [13] MONTENEGRO, M. F. *et al.* Blood Pressure-Lowering Effect of Orally Ingested Nitrite Is Abolished by a Proton Pump Inhibitor. **Hypertension**, v. 69, n. 1, p. 23-31, Jan 2017.
- [14] KAPIL, Vikas *et al.* Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. **Hypertension**, v. 56, n. 2, p. 274-281, 2010.
- [15] BROXTERMAN, Ryan M. *et al.* Influence of dietary inorganic nitrate on blood pressure and vascular function in hypertension: Prospective implications for adjunctive treatment. **Journal of Applied Physiology**, v. 127, n. 4, p. 1085-1094, 2019.
- [16] JACKSON, Jacklyn K. *et al.* The role of inorganic nitrate and nitrite in cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of human evidence. **Nutrition reviews**, v. 76, n. 5, p. 348-371, 2018.