



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**  
Centro Biomédico  
Faculdade de Ciências Médicas

Samanta de Souza Mattos

**Efeitos agudos da ingestão do nitrato dietético nos parâmetros vasculares e de função endotelial de pacientes hipertensos tratados**

Rio de Janeiro  
2019

Samanta de Souza Mattos

**Efeitos agudos da ingestão do nitrato dietético nos parâmetros vasculares e de função  
endotelial de pacientes hipertensos tratados**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof. <sup>a</sup> Dra. Fernanda Jurema Medeiros

Coorientadora: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M444 Mattos, Samanta de Souza.

Efeitos agudos da ingestão do nitrato dietético nos parâmetros vasculares e de função endotelial de pacientes hipertensos tratados / Samanta de Souza Mattos. – 2019.

103f.

Orientadora: Fernanda Jurema Medeiros

Coorientador: Mario Fritsch Toros Neves

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Hipertensão - Tratamento - Teses. 2. Endotélio - Teses. 3. Beta vulgaris. 4. Rigidez Vascular. 5. Óxido Nítrico - Teses. I. Medeiros, Fernanda Jurema. II. Neves, Mario Fritsch Toro. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616-008.331.1

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira  
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Samanta de Souza Mattos

**Efeitos agudos da ingestão do nitrato dietético nos parâmetros vasculares e de função endotelial de pacientes hipertensos tratados**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 23 de agosto de 2019.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Fernanda Jurema Medeiros

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

Coorientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof. <sup>a</sup> Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein

Instituto de Nutrição – UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Célia Lopes da Costa

Instituto de Nutrição – UERJ

---

Prof. <sup>a</sup> Dra. Célia Cohen

Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2019

## DEDICATÓRIA

Em memória do meu avô, Orlando.

E aos meus pais, por tudo.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Denilson e Sandra, por todo carinho, amor, sabedoria, e também por sempre oferecerem o melhor para mim, no ensino, direcionando sempre as boas escolhas. Ao meu irmão, David, por sempre ser um espelho como ser humano, com toda bondade que transborda, além de ser um exemplo de dedicação e persistência.

Ao Thiago, que há anos está ao meu lado e sempre foi um namorado que me ensina cada dia a acreditar que sou capaz, que me incentivo e dar forças para seguir com os meus sonhos e objetivos, principalmente por todo amor.

Ao professor Mario Fritsch, que me recebeu como aluna de iniciação científica e novamente com muito carinho no mestrado. Obrigada por todo conhecimento que compartilha diariamente com seus alunos e principalmente paciência, sabedoria e gentileza. E por sempre está disponível para tirar dúvidas, ajudar e ensinar.

Ao professor Wille Oigman por todo carinho que sempre teve comigo, por ajudar em todas as etapas do projeto, sendo sempre muito atencioso e por todo conhecimento que sempre compartilhou.

À professora Fernanda Medeiros, que me orientou junto com o professor Mario Fritsch, que independente da distância me auxiliou em todas as etapas e sempre foi presente.

As duas amigas queridas, Ana Rosa Cunha e Michelle Trindade, que por meio delas conheci o CHAMA e os professores, e juntas me ensinaram a amar a pesquisa e esse grupo. A todas as amigadas que o CHAMA me proporcionou Bianca Marques, Jenifer d'El Rei, Viviane Prangiel, Tainah de Paula, Fernanda Castro, Claudia Mansano e Lívia Nogueira, pela parceria na pesquisa, conhecimento compartilhado e todos os momentos bons. E principalmente uma grande amiga Michelle Rabello, agradeço por Deus colocar na minha vida, por me ajudar em tudo, principalmente por sempre acreditar em mim, por me dar forças nos momentos difíceis, por não deixar desistir e por todo carinho e amor que você transborda, que o doutorado essa parceria seja ainda maior.

As minhas amigas da UERJ, Rachel Iglesias, Thamiris de Souza e Thais Faria, que sempre estão ao meu lado nos momentos bons e ruins da vida, que sempre vibram nas conquistas, pela amizade e carinho.

Ao professor Sérgio Cunha que sempre foi solícito e ajudou muito. À todos que ajudaram na coleta de sangue, Cláudia Madureira, Maria de Lourdes, Débora e Paula. Aos alunos de iniciação científica que fizeram parte do trabalho e ajudaram ao longo do mestrado. E principalmente aos pacientes por aceitar participar do projeto, pelo carinho e atenção.

Em quem você está se tornando, é muito mais importante do que o que você está fazendo,  
Mas é o que você está fazendo que determina em quem você está se tornando.

*Hal Elrod*

## RESUMO

MATTOS, Samanta de Souza. **Efeitos agudos da ingestão do nitrato dietético nos parâmetros vasculares e de função endotelial de pacientes hipertensos tratados.** 2019. 103 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Na hipertensão ocorre uma atenuação dos fatores de relaxamento derivados do endotélio como o óxido nítrico (NO). O nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ) inorgânico proveniente da dieta pode fornecer um substrato fisiológico para redução de nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) a NO. Estudos sugerem que  $\text{NO}_3^-$  inorgânico apresenta efeitos benéficos na saúde cardiovascular. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos agudos da ingestão de  $\text{NO}_3^-$  dietético na função vascular de pacientes hipertensos. Realizou-se um estudo randomizado em um único bloco, cruzado e controlado com placebo, em pacientes hipertensos de ambos os sexos, entre 40 e 70 anos. Os pacientes ( $n=37$ ) incluídos foram submetidos à avaliação clínica e nutricional, bioquímica, medida da pressão arterial, parâmetros hemodinâmicos centrais por tonometria de aplanção (*SphygmoCor*) e oscilometria (*Arteriograph*), e reatividade microvascular por sistema de *laser* com contraste de imagem (*Pericam*). Após os exames foram submetidos à ingestão única alternada de suco de beterraba ( $\text{NO}_3^-$ ) ou água mineral (controle), no volume de 500ml. Os exames de rigidez arterial e função vascular foram realizados após 150 minutos da intervenção. A média de idade foi de  $59\pm 7$  anos e 62% eram mulheres, com média das pressões sistólicas e diastólicas de  $142\pm 10/83\pm 9$  mmHg. Após a intervenção com suco de beterraba, o  $\text{NO}_3^-$  ( $59,7\pm 13,6$  vs  $169,4\pm 76,9$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p<0,001$ ) e  $\text{NO}_2^-$  ( $0,099\pm 0,014$  vs  $0,336\pm 0,159$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p<0,001$ ) séricos apresentaram um aumento significativo. No grupo controle, não houve diferenças significativas no  $\text{NO}_3^-$  ( $56,4\pm 26,5$  vs  $65,3\pm 34,9$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,063$ ) e  $\text{NO}_2^-$  ( $0,100\pm 0,012$  vs  $0,095\pm 0,018$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,162$ ) séricos. No grupo controle, houve um aumento significativo no aumento de pressão (AP) aórtica ( $19\pm 7$  vs  $21\pm 9$  mmHg,  $p=0,009$ ) e na pressão arterial sistólica aórtica (PSAo) ( $137\pm 15$  vs  $143\pm 14$  mmHg,  $p=0,003$ ), enquanto no grupo beterraba houve atenuação deste aumento no AP aórtica ( $17\pm 9$  vs  $19\pm 8$  mmHg,  $p=0,278$ ) e na PSAo ( $132\pm 15$  vs  $136\pm 16$  mmHg,  $p=0,061$ ). No grupo controle, embora com redução na duração de ejeção (DE) ( $35\pm 4$  vs  $34\pm 4$  ms,  $p=0,019$ ), não houve alteração significativa na razão de viabilidade subendocárdica (RVSE) ( $155\pm 28$  vs  $160\pm 28$ ,  $p=0,080$ ), mas no grupo beterraba houve uma redução significativa na DE ( $37\pm 4$  vs  $34\pm 4$  ms,  $p<0,001$ ) e um aumento da RVSE ( $149\pm 25$  vs  $165\pm 30$ ,  $p<0,001$ ). No grupo beterraba, houve um aumento significativo no % aumento de perfusão ( $155$  vs  $159\%$ ,  $p=0,042$ ), o que não foi observado após a bebida controle ( $177$  vs  $148\%$ ,  $p=0,722$ ). No grupo beterraba, a variação da RVSE apresentou uma correlação significativa com a variação da área sob a curva da hiperemia reativa pós-oclusiva (ASC-HRPO) ( $r=0,45$ ;  $p=0,012$ ). A variação da DE apresentou uma correlação inversa significativa com o pico de perfusão pós-intervenção ( $r= -0,37$ ;  $p=0,031$ ), pico de condutância vascular cutânea (CVC) pós-intervenção ( $r= -0,37$ ;  $p=0,031$ ) e ASC-HRPO pós-intervenção ( $r= -0,36$ ;  $p=0,046$ ). Em conclusão, a ingestão de suco de beterraba por pacientes hipertensos resultou em atenuação da pressão central e melhora da função endotelial, o que se associou com maior viabilidade subendocárdica e melhor desempenho na contração miocárdica.

Palavras-chave: Beta vulgaris. Hipertensão. Endotélio. Rigidez vascular. Óxido nítrico.



## ABSTRACT

MATTOS, Samanta de Souza. **Acute effects of ingestion of dietary nitrate on the vascular and endothelial function parameters of treated hypertensive patients.** 2019. 103 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

There is an attenuation of endothelium-derived relaxation factors such as nitric oxide (NO) in hypertension. Inorganic nitrate ( $\text{NO}_3^-$ ) from the diet may provide a physiological substrate for reducing nitrite ( $\text{NO}_2^-$ ) to NO. Studies suggest that inorganic  $\text{NO}_3^-$  has beneficial effects on cardiovascular health. The objective of this study was to evaluate the acute effects of dietary  $\text{NO}_3^-$  intake on the vascular function of hypertensive patients. A randomized, placebo-controlled, crossover study was performed in hypertensive patients of both sexes, aged between 40 and 70 years. The patients ( $n=37$ ) included were submitted to clinical, nutritional and biochemical evaluation, blood pressure measurement, central hemodynamic parameters by aplanation tonometry (SphygmoCor) and oscillometry (Arteriograph), and microvascular reactivity by laser speckle contrast image (Pericam). After the tests, patients were submitted to the alternate single intake of beetroot juice ( $\text{NO}_3^-$ ) or mineral water (control), in the volume of 500ml. Tests of arterial stiffness and vascular function were performed after 150 minutes of intervention. The mean age was  $59\pm 7$  years and 62% were women, with mean systolic and diastolic blood pressures of  $142\pm 10/83\pm 9$  mmHg. The  $\text{NO}_3^-$  ( $59.7\pm 13.6$  vs  $169.4\pm 76.9$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p<0.001$ ) and  $\text{NO}_2^-$  ( $0.099\pm 0.014$  vs  $0.336\pm 0.159$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p<0.001$ ) serum showed a significant increase after intervention with beetroot juice. In the control group, there were no significant differences in serum  $\text{NO}_3^-$  ( $56.4\pm 26.5$  vs  $65.3\pm 34.9$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.063$ ) and  $\text{NO}_2^-$  ( $0.100\pm 0.012$  vs  $0.095\pm 0.018$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.162$ ). There was a significant increase in augmented pressure (AP) ( $19\pm 7$  vs  $21\pm 9$  mmHg,  $p=0.009$ ) and aortic systolic blood pressure (aoSP) ( $137\pm 15$  vs  $143\pm 14$  mmHg,  $p=0.003$ ) in the control group, while there was attenuation of this increase in aortic AP ( $17\pm 9$  vs  $19\pm 8$  mmHg,  $p=0.278$ ) and aoSP ( $132\pm 15$  vs  $136\pm 16$  mmHg,  $p=0.061$ ) in the beetroot group. In the control group, there was no significant change in the subendocardial viability ratio (SEVR) ( $155\pm 28$  vs  $160\pm 28$ ,  $p=0.080$ ), although with a reduction in ejection duration (ED) ( $35\pm 4$  vs  $34\pm 4$  ms,  $p=0.019$ ) but there was a significant reduction in ED ( $37\pm 4$  vs  $34\pm 4$  ms,  $p<0.001$ ) and an increase in SEVR ( $149\pm 25$  vs  $165\pm 30$ ,  $p<0.001$ ) in the beetroot group. The % increase in perfusion ( $155$  vs  $159\%$ ,  $p=0.042$ ) was significantly increased in the beetroot group, which was not observed after the control intervention ( $177$  vs  $148\%$ ,  $p=0.722$ ). In the beetroot group, the change in SEVR showed a significant correlation with the change in area under the curve of post-occlusive reactive hyperemia (AUC-PORH) ( $r=0.45$ ,  $p=0.012$ ). The change in ED showed a significant correlation with the post-intervention perfusion peak ( $r= -0.37$ ,  $p=0.031$ ), peak cutaneous vascular conductance (CVC) after intervention ( $r= -0.37$ ,  $p=0.031$ ), and AUC-PORH post-intervention ( $r= -0.36$ ,  $p=0.046$ ). In conclusion, the ingestion of beetroot juice by hypertensive patients resulted in attenuation of central pressure and improvement of endothelial function, which was associated with greater subendocardial viability and higher performance in myocardial contraction.

Keywords: Beta vulgaris. Hypertension. Endothelium. Vascular stiffness. Nitric oxide.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação do metabolismo de $\text{NO}_3^-$ inorgânico.....	27
Figura 2 –	Fluxograma do desenho do estudo.....	37
Figura 3 –	Representação do período basal pelo sistema de laser com contraste de imagem e marcação do período de um minuto para avaliação da área sob a curva basal .....	45
Figura 4 –	Representação do período de HRPO pelo sistema de laser com contraste de imagem, com marcação do pico de hiperemia (em vermelho) e do período de um minuto para avaliação da área sob a curva na HRPO (em azul) .....	45
Figura 5 –	Representação gráfica da Razão de Viabilidade Subendocárdica – RVSE (adaptado) .....	47
Figura 6 –	Aumento da variação do nitrato (A) e nitrito (B) no soro, após as intervenções, na fase controle e intervenção .....	53
Figura 7 –	Média do % de aumento de perfusão na fase controle e intervenção, pela reatividade microvascular .....	56
Figura 8 –	Variações da pressão arterial periférica (A), dos parâmetros hemodinâmicos centrais por tonometria de aplanção (B) e oscilometria (C), e reatividade microvascular (D) – Fase controle e Fase intervenção .....	57
Figura 9 –	Correlação no grupo intervenção entre a $\Delta$ RVSE e $\Delta$ ASC HRPO.....	58
Figura 10 –	Correlação no grupo intervenção entre a $\Delta$ DE e pico pós intervenção (A), pico de CVC pós intervenção (B) e ASC da HRPO pós intervenção (C) .....	59
Figura 11 –	Relação da variação do aumento de perfusão (%) em relação ao índice de massa corporal separados em não obesos e obesos no grupo intervenção .....	61
Figura 12 –	Relação da variação da pressão arterial sistólica central em relação a pressão arterial sistólica periférica controlada e não controlada no grupo intervenção .....	61

Figura 13 – Relação da variação do aumento da área sob a curva em relação ao colesterol e LDL colesterol controlada e não controlada no grupo intervenção .....	62
Figura 14 – Relação da variação do nitrato sérico em relação ao % de aumento da área sob a curva no grupo intervenção .....	63

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos vegetais de acordo com a concentração de $\text{NO}_3^-$ .....	29
Tabela 2 – Composição Nutricional da beterraba em 100g .....	30
Tabela 3 – Vegetais classificados de acordo com o teor médio de nitrato expresso em mg/ kg .....	40
Tabela 4 – Composição nutricional do suco de beterraba .....	49
Tabela 5 – Ácidos orgânicos e fenólicos no suco de beterraba .....	50
Tabela 6 – Perfil clínico da amostra geral .....	51
Tabela 7 – Valores de nitrato e nitrito no soro – Fase controle e Fase intervenção .....	52
Tabela 8 – Medidas da pressão arterial periférica e dos testes vasculares – Fase controle e Fase intervenção .....	54
Tabela 9 – Medidas de avaliação da função endotelial pela reatividade microvascular – Fase controle e Fase intervenção .....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aix	<i>Augmentation index</i> (índice de incremento)
AP	Aumento de pressão
ASC	Área sob a curva
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCC	Bloqueador do canal de cálcio
BRA	Bloqueadores de receptores AT1 de angiotensina
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CHAMA	Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration</i>
Cr	Creatinina
CT	Colesterol total
CVC	Condutância vascular cutânea
DASH	<i>Dietary Approach to Stop Hypertension</i>
DBq	Departamento de Bioquímica
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DE	Duração de ejeção
DIU	Diurético tiazídico
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DMF	Dilatação Mediada por Fluxo
Fe <sup>2+</sup>	Ferro ferroso
Fe <sup>3+</sup>	Ferro férrico
GMPC	Monofosfato de guanosina cíclica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	<i>High density Lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HRPO	Hiperemia reativa pós-oclusiva
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IAD	Índice de área diastólica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IDA	Ingestão Diária Aceitável
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IL	Interleucina

IMC	Índice de massa corporal
IQ	Instituto de Química
LAABBM	Laboratório de Análises Avançadas em Bioquímica e Biologia Molecular
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i> (lipoproteína de baixa densidade)
NO	Óxido Nítrico
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Nitrito
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Nitrato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Perímetro da cintura
PDao	Pressão diastólica aórtica
PKG	Proteína quinase dependente de GMPc
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PP	Pressão de pulso
PPao	Pressão de pulso aórtica
PQ	Perímetro do quadril
PSao	Pressão sistólica aórtica
PU	Unidade de perfusão
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RCQ	Razão cintura quadril
RVSE	Razão de viabilidade subendocárdica
t <sub>0</sub> '	tempo 0'
t <sub>150</sub> '	tempo 150'
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TG	Triglicerídeo
TR	Tempo de retorno
UFRJ	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular-1
VOP	Velocidade de onda de pulso
VOP N	Velocidade de onda de pulso normalizada

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Percentual
±	Mais ou menos
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
<	Menor
>	Maior
-	Menos
x	Vezes
/	Dividido
°C	Grau Celsius
♂	Sexo masculino
♀	Sexo feminino
Δ	Delta
μL	Microlitro
μM	Micrômetro
μmol/L	Micromol por litro
cm	Centímetro
g	Gramma
g/dia	Gramma por dia
h	Hora
kcal	Quilocaloria
kcal/kg/dia	Quilocaloria por quilograma por dia
kg	Quilograma
kg/m <sup>2</sup>	Quilograma por metro ao quadrado
kDa	Kilodalton
M	Molaridade
min	Minuto
mg	Miligrama
mg/dia	Miligrama por dia
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/l	Miligrama por litro

mg/g	Miligrama por grama
mg/kg	Miligrama por quilograma
mg/ml	Miligrama por mililitro
ml	Mililitro
mL/min	Mililitro por minuto
mm	Massa molar do soluto
mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol	Milimol
m/s	Metro por segundo
nm	Nanômetro
rpm	Rotação por minuto
t <sub>0</sub> '	Tempo zero
t <sub>150</sub> '	Tempo cento e cinquenta minutos



## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
1	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	19
1.1	<b>Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares</b> .....	19
1.2	<b>Hipertensão Arterial Sistêmica e Fatores de Risco</b> .....	20
1.3	<b>Hipertensão Arterial e Nutrição</b> .....	21
1.4	<b>Pressão central e sua importância</b> .....	22
1.5	<b>Rigidez arterial e hipertensão</b> .....	23
1.6	<b>Disfunção endotelial e hipertensão</b> .....	24
1.7	<b>Óxido nítrico e saúde cardiovascular</b> .....	25
1.8	<b>Metabolismo do Nitrato Inorgânico</b> .....	26
1.9	<b>Nitrato, Nitrito e Toxicidade</b> .....	27
1.10	<b>Nitrato, Nitrito e Ingestão Alimentar</b> .....	29
1.11	<b>Beterraba (<i>Beta vulgaris</i>)</b> .....	30
1.12	<b>Beterraba e benefícios cardiovasculares</b> .....	31
1.13	<b>Importância do nitrato dietético no hipertenso</b> .....	32
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	33
2.1	<b>Geral</b> .....	33
2.2	<b>Específicos</b> .....	33
3	<b>MÉTODOS</b> .....	34
3.1	<b>Casuística</b> .....	34
3.1.1	<u>Critérios de Inclusão</u> .....	34
3.1.2	<u>Critérios de Exclusão</u> .....	34
3.1.3	<u>Cálculo amostral</u> .....	35
3.2	<b>Considerações Éticas</b> .....	35
3.3	<b>Desenho do Estudo</b> .....	36
3.4	<b>Intervenção</b> .....	37
3.5	<b>Procedimento do Estudo</b> .....	38
3.5.1	<u>Avaliação das características demográficas, clínicas e estilo de vida</u> .....	38
3.5.2	<u>Avaliação Nutricional</u> .....	38
3.5.2.1	Antropometria .....	38

3.5.2.2	Análise do consumo alimentar de nitrato .....	39
3.5.3	<u>Dosagem de nitrato e nitrito no suco de beterraba</u> .....	41
3.5.4	<u>Avaliação laboratorial</u> .....	42
3.5.5	<u>Dosagem de nitrato e nitrito no soro</u> .....	42
3.5.6	<u>Determinação da pressão arterial casual</u> .....	43
3.5.7	<u>Cálculo do risco cardiovascular e idade vascular pelo escore de risco de Framingham</u> .....	43
3.5.8	<u>Reatividade Microvascular</u> .....	43
3.5.9	<u>Parâmetros Hemodinâmicos Centrais por Tonometria de Aplanção</u> .....	45
3.5.10	<u>Parâmetros Hemodinâmicos Centrais por oscilometria</u> .....	47
3.6	<b>Análise estatística</b> .....	48
4	<b>RESULTADOS</b> .....	49
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	64
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	72
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	73
	<b>APÊNDICE A</b> – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	89
	<b>APÊNDICE B</b> – Ficha de avaliação dos pacientes .....	90
	<b>APÊNDICE C</b> – Questionário de Frequência Alimentar de Nitrato .....	94
	<b>ANEXO A</b> - Carta de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa .....	95
	<b>ANEXO B</b> - Valores de referência dos exames laboratoriais .....	98
	<b>ANEXO C</b> - Escore de Risco de Framingham para DCV em 10 anos e cálculo da idade vascular para mulheres .....	99
	<b>ANEXO D</b> - Escore de Risco de Framingham para DCV em 10 anos e cálculo da idade vascular para homens .....	101

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte em todo mundo, cerca de 17,7 milhões de pessoas morreram de DCV em 2015 (THE LANCET, 2015; WHO, 2017). No Brasil, a taxa de mortalidade é de aproximadamente 350 mil/ano, correspondendo a 27,6 % das mortes no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), observa-se um aumento na carga de DCV devido ao aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, maior tempo de exposição aos fatores risco para as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (WHO, 2018; WHO, 2014). Estima-se que as DCNT contribuam para 45% de todas as mortes (TOWNSEND et al., 2016). As DCV compreendem diferentes distúrbios que são associados aos vasos sanguíneos e ao coração, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS) (RILEY; GOUDA; COWAN, 2017; WHO, 2017).

A HAS apresenta grande relevância para as políticas de saúde pública devido ao seu impacto no risco cardiovascular. No Brasil, estima-se que a HAS atinja 32,5% da população adulta, o que corresponde a cerca de 36 milhões de pessoas (SBC, 2017). A HAS está entre os principais riscos globais de mortalidade no mundo, sendo responsável por 13% das mortes. Os principais fatores de risco são: o consumo de álcool, tabagismo, elevação da pressão arterial (PA), índice de massa corporal (IMC) elevado, colesterol alterado, glicemia elevada, baixa ingestão de frutas e vegetais, e inatividade física, os quais representam 61% de mortes cardiovasculares (WHO, 2009). Portanto, a prevenção e o controle da HAS por meio de uma combinação de estratégias comportamentais, de estilo de vida e de tratamento medicamentoso poderiam atenuar a carga crescente associada à elevação da PAS (FOROUZANFAR et al., 2017).

O endotélio desempenha um papel importante na modulação do tônus vascular, sintetizando e liberando uma matriz de fatores relaxantes derivados do endotélio, incluindo prostaglandinas, óxido nítrico (NO) e fatores de hiperpolarização dependentes do endotélio (SHIMOKAWA, 2014). Quando ocorre um desequilíbrio entre substâncias com propriedades vasodilatadoras, antimitogênicas e anti-trombogênicas e substâncias com características vasoconstrictoras, pró-trombóticas e proliferativas é caracterizada uma condição patológica denominada disfunção endotelial (FLAMMER; LÜSCHER, 2010; VIRDIS; GHIADONI; TADDEI, 2010). A disfunção endotelial é um marcador de função vascular prejudicada devido à exposição aos fatores de risco cardiovascular, e também por promover o remodelamento vascular (SUN, 2015). Porém, a disfunção vascular é um evento reversível e a

detecção precoce pode ter implicações na terapêutica e no prognóstico dos pacientes (BONETTI; LERMAN; LERMAN, 2003).

Os hábitos alimentares influenciam diversos mecanismos envolvidos com os fatores de risco cardiovasculares, incluindo a elevação da PA, estresse oxidativo, inflamação e saúde endotelial (MOZAFFARIAN, 2016). A alimentação inadequada com baixa ingestão de frutas e vegetais, e alto consumo de sal está associada com a taxa crescente de hipertensão (PADWAL et al., 2016). O plano alimentar DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) é um dos mais eficazes para a prevenção e gestão não farmacológica da hipertensão (APPEL et al., 2006). A dieta DASH enfatiza o consumo de frutas e vegetais, apresentando um alto teor de potássio, magnésio, cálcio e fibras, e reduzido em gordura total, saturada e colesterol (APPEL, 2017; SAMADIAN; DALILI; JAMALIAN, 2016).

Os efeitos benéficos da dieta DASH na PA podem estar relacionados com o alto teor de nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ) inorgânico de alguns alimentos incluídos no plano alimentar, como folhas verdes e hortaliças de raiz. O teor de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico pode fornecer um substrato fisiológico para redução de nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) a NO, através da via  $\text{NO}_3^-$ - $\text{NO}_2^-$ -NO (HORD; TANG; BRYAN, 2009; WEITZBERG; LUNDBERG, 2013). Sendo uma das moléculas mais importantes produzidas dentro do sistema cardiovascular que mantém a homeostase vascular, o NO apresenta grande relevância na patogenia das DCV (BRYAN, 2018).

Os vegetais são os principais contribuintes dietéticos do  $\text{NO}_3^-$  (HSU; ARCOT; ALICE LEE, 2009), representa cerca de 60 a 80% do  $\text{NO}_3^-$  ingerido e a água potável, 15% a 20% (EFSA, 2008; WEITZBERG; LUNDBERG, 2013). A beterraba é particularmente rica em  $\text{NO}_3^-$  inorgânico, contendo em média 2056 mg por kg de beterraba, no cultivo tradicional (BLEKKENHORST et al., 2017; KREUTZ et al., 2012; LIDDER; WEBB, 2013). O efeito vasodilatador do NO, proveniente da redução do  $\text{NO}_3^-$  inorgânico, tem demonstrado efeito na redução da PA. Assim sendo, diversos estudos agudos e crônicos têm mostrado o efeito do suco de beterraba sobre a PA (ASGARY et al., 2016; HOBBS et al., 2012; KAPIL; WEBB; AHLUWALIA, 2010; VANHATALO et al., 2010). Além dos efeitos benéficos na PA, alguns estudos de revisão e meta-análise demonstraram melhora da função endotelial e redução da rigidez arterial com suplementação de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico e suco de beterraba (HOBBS et al., 2012; JACKSON et al., 2018). No entanto, até o presente momento, não foram encontrados estudos que tenham avaliado a ingestão do suco de beterraba, de forma aguda em pacientes hipertensos e associado a PA periférica e central, parâmetros hemodinâmicos e de função endotelial pela reatividade microvascular. Esse estudo pode auxiliar no tratamento não farmacológico de indivíduos hipertensos e contribuir para a prevenção e controle de DCV.

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares

As DCV são a principal causa de morte em todo mundo, sendo responsável por mais mortes do que as doenças transmissíveis, neonatais, maternas e distúrbios nutricionais combinados, e o dobro do número de mortes causadas por cânceres (THE LANCET, 2015).

De acordo com os dados da OMS, cerca de 17,7 milhões de pessoas morreram de DCV em 2015, representando 31% de todas as mortes, sendo a maioria em países com baixa e média renda (WHO, 2017). No Brasil, a taxa de mortalidade é de aproximadamente 350 mil/ano, correspondendo a 27,6 % das mortes no país, sendo o infarto agudo do miocárdio (IAM) a causa mais frequente (26,0 %). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; SBC, 2017b).

As DCV compreendem diferentes distúrbios que são associados aos vasos sanguíneos e ao coração, incluindo doença arterial coronariana, HAS, trombose venosa profunda e doença cerebrovascular, entre outros (WHO, 2017).

A melhor forma de prevenir as DCV é através do controle dos fatores de risco que podem ser classificados como não modificáveis, incluindo história familiar, gênero, etnia e idade, e modificáveis, que abrangem tabagismo, alimentação inadequada, obesidade, sedentarismo, uso nocivo de álcool, diabetes *mellitus* (DM), HAS e hiperlipidemia (WHO, 2017a; WHO, 2017b).

A idade é um fator predisponente para a maioria das doenças crônicas. Com o envelhecimento, o corpo é exposto a maior número de estressores, como os radicais livres produzido pelo organismo, que aceleram o dano das funções celulares e orgânicas. Esse processo inflamatório se correlaciona com maior risco de desenvolver DCV (BUTTAR; LI; RAVI, 2005; GIUGLIANO; CERIELLO; ESPOSITO, 2006).

No estudo INTERHEART, Yusuf e cols avaliaram pacientes com média de idade de 58 anos que sofreram IAM, em um estudo de caso controle, e verificaram que os fatores de risco mensuráveis e modificáveis foram responsáveis por mais de 90% do risco de um IAM (YUSUF et al., 2004). Medidas preventivas incluindo modificações no estilo de vida, intervenções nutricionais, aumento da atividade física, diminuição da incidência de obesidade e cessação do tabagismo, fornecem uma abordagem integrativa para a prevenção de doenças cardíacas (BUTTAR; LI; RAVI, 2005).

A forma mais precoce e efetiva de realizar a prevenção das DCV é através da identificação dos fatores de risco cardiovascular, utilizando os escores de risco. Essa estimativa resulta do somatório do risco associado a cada um dos fatores isoladamente, mais a potenciação causada pelo sinergismo entre eles. O escore de risco mais utilizado para estimar a probabilidade de DCV global é o Escore de Risco de Framingham (SBC, 2017), que estima a probabilidade de ocorrer uma doença (morte coronariana, IAM, insuficiência coronariana, angina, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, AVC hemorrágico, ataque isquêmico transitório, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca) nos próximos 10 anos (AMIRI et al., 2018; D'AGOSTINO et al., 2008). Esta forma de avaliar o risco é realizada principalmente através do perfil lipídico, com dados de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein* - HDL), pressão arterial sistólica (PAS), tratamento de HAS, história de tabagismo e DM, idade e sexo. Este instrumento é eficaz na previsão e classificação do nível de risco cardiovascular, sendo classificado em baixo risco (<10%), risco intermediário (10-20%) e alto risco (> 20%) (AMIRI et al., 2018; D'AGOSTINO et al., 2008).

A idade vascular é um conceito derivado do risco cardiovascular de Framingham e esse processo é acelerado na presença de diferentes fatores de risco cardiovascular associados a mudanças nas propriedades mecânicas e estruturais da parede vascular, o que leva à perda de elasticidade arterial. Com o envelhecimento os vasos são caracterizados por um aumento de espécies reativas de oxigênio e inflamação vascular que resultam em disfunção endotelial (LEE; PARK, 2013).

## 1.2 Hipertensão Arterial Sistêmica e Fatores de Risco

No Brasil, estima-se que a HAS atinja 32,5% da população adulta, o que corresponde a cerca de 36 milhões de pessoas, sendo mais de 60% idosos. A HAS apresenta grande relevância para as políticas de saúde pública devido seu impacto no risco cardiovascular (SBC, 2017). De acordo com o Estudo Global da Carga de Doenças (*Global Burden of Disease Study*), a HAS é um importante fator de risco para a morbidade e mortalidade (KJELDSEN, 2018), com prevalência de 26,4%, representando atualmente 1,1 bilhão de pessoas (TACKLING; BORHADE, 2019). As complicações da HAS incluem retinopatia, doença cerebrovascular, doença cardíaca isquêmica, hipertrofia ventricular esquerda,

fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e doença arterial periférica (WEIR, 2014).

A relação entre PA e DCV é linear, contínua, independente e aditiva a outros fatores de risco. Para pessoas com idade entre 40 e 70 anos, cada incremento de 20 mmHg na PAS ou 10 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) duplica o risco de DCV. Na presença de outros fatores de risco cardiovascular, como DM ou doença renal crônica, o risco de DCV associado à HAS é ainda maior (WEIR, 2014). Os distúrbios metabólicos, as alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo (rins, cérebro, coração) estão frequentemente associados à HAS, podendo ser agravados pela presença de outros fatores de risco como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e DM (ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA, 2016; GUIMARÃES et al., 2019).

A HAS é o fator de risco modificável mais comum para DCV prematura e pode existir simultaneamente com outros fatores de risco importantes (TACKLING; BORHADE, 2019). A elevação da PA resulta de fatores ambientais, genéticos e suas interações. Dentre os fatores ambientais, a alimentação tem papel predominante no controle da homeostase da PA. Portanto, a intervenção não farmacológica, através da modificação do estilo de vida, é a recomendação para prevenir e tratar a hipertensão, e englobam perda de peso em indivíduo com sobrepeso ou obesidade, modificações dietéticas, redução no consumo de sódio, ingestão adequada de potássio, consumo moderado de álcool (1 dose/dia para mulheres e 2 doses/dia para homens) e prática de atividade física (CAREY; WHELTON, 2018; SAMADIAN; DALILI; JAMALIAN, 2016; WHELTON, 2019).

### **1.3 Hipertensão Arterial e Nutrição**

Os hábitos alimentares influenciam diversos mecanismos envolvidos com os fatores de risco cardiovasculares, incluindo a elevação da PA, estresse oxidativo, inflamação e saúde endotelial (MOZAFFARIAN, 2016). A ingestão de frutas e vegetais apresenta uma associação inversa, podendo levar a uma redução de 17% no risco de DCV (ZHAN et al., 2017). Diversos estudos explicam os possíveis mecanismos para esta associação inversa, como a presença de compostos antioxidantes, folato, fibras,  $\text{NO}_3^-$ , entre outros nutrientes que podem aumentar a formação de prostaciclina endotelial, diminuir níveis plasmáticos de

homocisteína e reduzir a PA, exercendo ação cardioprotetora (BAZZANO et al., 2002; FERNANDEZ, 2001; GAZIANO, 1999; LIDDER & WEBB, 2008; SAVIGE, 2001).

O plano alimentar DASH, preconizado pelo *Seventh Report of the Joint National Committee* (JNC-7) para auxiliar no tratamento da HAS, enfatiza o consumo de frutas, legumes, laticínios com baixo teor de gordura, grãos integrais, aves, peixes e oleaginosas, e preconiza a ingestão reduzida de carne vermelha, doces e bebidas açucaradas. Apresenta um alto teor de potássio, magnésio, cálcio e fibras, e reduzido em gordura total, saturada e colesterol (APPEL, 2017; SAMADIAN; DALILI; JAMALIAN, 2016). Hord e cols sugerem que os efeitos benéficos da dieta DASH na PA podem estar relacionados com o alto teor de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico de alguns alimentos incluídos no plano alimentar, como folhas verdes e hortaliças de raiz. O padrão alimentar como a dieta DASH pode fornecer de 2,8 a 19,7 mmol de  $\text{NO}_3^-$ . (HORD; TANG; BRYAN, 2009).

#### 1.4 Pressão central e sua importância

A pressão central aórtica tem sido considerada por alguns autores um preditor de risco mais robusto do que a PA braquial, sendo amplamente aplicada para avaliar o dano estrutural cardiovascular e, assim, prever mais precocemente os eventos cardiovasculares (WILLIAMS et al., 2006) (WILLIAMS; LACY, 2009). A PA braquial pode não representar com precisão a pressão correspondente na aorta devido à influência de fatores como idade, frequência cardíaca, altura corporal, sexo e terapia medicamentosa (MCENIERY et al., 2005; PINI et al., 2008; WILLIAMS et al., 2011).

A PA nas artérias centrais, como a aorta ascendente e carótidas comuns, está diretamente relacionada às cargas impostas ao coração (ROMAN et al., 2007). A estrutura ramificada e as propriedades mecânicas do sistema arterial fazem com que a PA nas artérias periféricas, como as braquiais e radiais, seja amplificada, desse modo a pressão periférica acaba não refletindo com precisão a pressão central (PROTOGEROU et al., 2007). O *Strong Heart Study* verificou que a pressão de pulso (PP) central não invasiva está mais fortemente relacionada à hipertrofia vascular, extensão da aterosclerose e eventos cardiovasculares do que a PA braquial (ROMAN et al., 2007).

Atualmente, a pressão aórtica e hemodinâmica central podem ser determinadas de forma confiável por técnicas não invasivas (PAUCA; O'ROURKE; KON, 2001). A



tonometria de aplanção da artéria radial é um dos métodos mais utilizados, mas ainda restrito à pesquisa clínica. Um dos aparelhos mais conhecidos é o SphygmoCor (*AtCor Medical*, Sydney, Austrália). Neste modo, com os dados da pressão periférica, sexo, idade, peso e altura, a onda de pulso radial é derivada para análise da onda de pulso aórtica. Outro método que vem sendo bastante utilizado é por oscilometria, como o usado nos aparelhos Arteriograph (*TensioMed*, Budapeste, Hungria) e Mobil-O-Graph (*IEM GMBH*, Stolberg, Alemanha). Todos esses métodos foram validados com exames invasivos da pressão aórtica (ECHEVERRI et al., 2018; HAMETNER et al., 2013).

### 1.5 Rigidez arterial e hipertensão

A rigidez aórtica é um preditor independente de mortalidade cardiovascular em pacientes com HAS primária (LAURENT et al., 2001). O enrijecimento aórtico resulta em elevação da PAS e diminuição da PAD. A pressão elevada durante a sístole favorece a hipertrofia ventricular esquerda, predispondo uma insuficiência deste ventrículo, aumentando a demanda de oxigênio no miocárdio, enquanto a menor pressão ao longo da diástole pode ser um fator limitante à perfusão coronariana, predispondo à isquemia (O'ROURKE; FROHLICH, 1999).

As alterações estruturais e funcionais da parede vascular causam um remodelamento arterial e ocorrem em resposta à doença, lesão ou envelhecimento. O remodelamento precoce está associado a alterações hemodinâmicas significativas, morbidade e mortalidade cardiovascular (VAN VARIK et al., 2012). Essas alterações ocorrem através de uma variedade de mecanismos fisiopatológicos que incluem a fibrose, hiperplasia da íntima e média arterial, alterações no colágeno vascular e elastina, disfunção endotelial e calcificação arterial (VAN VARIK et al., 2012; ZIEMAN; MELENOVSKY; KASS, 2005).

A rigidez arterial é afetada pela sinalização das células endoteliais e pelo tônus das células musculares lisas vasculares, que contribuem para o espessamento da íntima arterial (VAN VARIK et al., 2012; ZIEMAN; MELENOVSKY; KASS, 2005). A disfunção endotelial tem um importante papel na doença vascular, sendo a responsável pela alteração na síntese de substâncias vasoativas. A função endotelial comprometida está associada à progressão mais rápida da doença arterial estrutural (HALCOX et al., 2009; ZIEMAN; MELENOVSKY; KASS, 2005).

A rigidez arterial e a disfunção endotelial representam diferentes aspectos da doença arterial. Entretanto, são interconectadas à medida que apresentam semelhança no histórico fisiopatológico. O NO desempenha um papel fundamental, sendo continuamente liberado pelo endotélio, contribuindo para a complacência arterial (DAVIGNON; GANZ, 2004; KINLAY et al., 2001). A manutenção de um endotélio saudável e a melhora da disfunção endotelial representam um importante manejo para atenuar a progressão da rigidez arterial (TOMIYAMA et al., 2018).

### 1.6 Disfunção endotelial e hipertensão

A principal característica funcional dos vasos é o diâmetro do lúmen, que determina sua resistência através das propriedades estruturais e ativas do vaso. A estrutura de um vaso é comumente quantificada com base em suas dimensões quando medido sob uma determinada pressão intraluminal com as células musculares lisas totalmente relaxadas (MULVANY, 1999).

A HAS primária geralmente está associada ao aumento da resistência periférica, que é determinada principalmente pela parte distal da vasculatura arterial, os vasos de resistência, que consiste nas pequenas artérias e arteríolas (MULVANY; AALKJAER, 1990; PARK, 2006). A HAS primária pode ser o resultado de uma vasoconstrição sustentada, associada ao aumento da atividade simpática e, portanto, como resultado um aumento do tônus vascular (MULVANY, 2008). Essa modificação na estrutura da vascularização, através da remodelação eutrófica interna, causa alterações nas características hemodinâmicas pelo rearranjo das células normais levando a um menor diâmetro da luz (MULVANY, 1996, 2008).

A regulação da homeostase vascular é desempenhada pelo endotélio e exerce propriedades anticoagulantes, antiplaquetárias e fibrinolíticas. A manutenção do tônus vascular é realizada pela liberação de numerosas substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras (DREXLER, 1998). A principal substância vasodilatadora endógena liberada pelo endotélio é o NO. Uma depleção na disponibilidade de NO tem sido apontada como a principal causa de disfunção endotelial (DAVIGNON; GANZ, 2004).

A disfunção endotelial está associada à HAS e a sua presença está correlacionada com danos nos órgãos-alvo, podendo ser a causa ou uma consequência da HAS (MORDI et al.,

2016). No entanto, a disfunção endotelial pode ser atenuada, como foi apresentado em um estudo de coorte, que demonstrou que dietas saudáveis reduzem a inflamação de baixo grau em adultos com risco de DCV (VAN BUSSEL et al., 2015). Sendo a disfunção vascular um evento reversível, a detecção precoce pode ter implicações na terapêutica e no prognóstico dos pacientes (BONETTI; LERMAN; LERMAN, 2003).

Algumas técnicas não invasivas permitem a avaliação da função endotelial. A resposta aos estímulos dependentes e independentes do endotélio pode ser testada em artérias periféricas. O estresse de cisalhamento (*shear stress*) aumentado é usado como estímulo fisiológico à dilatação dependente do endotélio (MULLEN et al., 1997). Geralmente é induzido pela obstrução do fluxo arterial, com manguito colocado no antebraço com pressão superior à pressão sistólica, seguido de liberação rápida do fluxo após 3-5 minutos, o que leva ao turbilhonamento do fluxo local.

Estudos têm utilizado diferentes métodos para avaliação da função endotelial, como a dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial, método que utiliza um aparelho de ultrassonografia e é dependente do operador (RYLIŠKYTĖ et al., 2019; YAMAMOTO et al., 2019); outro método é a tonometria baseada num dispositivo pletismográfico (Endo-PAT) que permite a detecção de alterações mediadas pelo endotélio na forma de onda de pulso digital (AXTELL; GOMARI; COOKE, 2010; SARMENTO-DIAS et al., 2017); e o sistema de laser com contraste de imagem (*Laser Speckle Contrast Image*), uma técnica não invasiva que permite o registro contínuo do fluxo sanguíneo microvascular da pele e avaliação do período de hiperemia reativa pós-oclusão (ROUSSEAU et al., 2011; ROUSTIT; CRACOWSKI, 2012).

### 1.7 Óxido nítrico e saúde cardiovascular

O NO é um regulador chave da homeostase e integridade vascular (JIN; LOSCALZO, 2010). Apresenta um papel fundamental na saúde, sendo liberado transitoriamente das células endoteliais e utilizado para regular as funções no vaso e nas células circulantes, desempenha papéis importantes em muitos aspectos fisiológicos e processos patológicos, incluindo regulação do tônus vascular e contratilidade miocárdica, manutenção da integridade endotelial, inibição da agregação plaquetária e também na adesão de leucócitos ao endotélio. Quando ocorre resposta a uma tensão de cisalhamento, o NO se difunde radialmente do local

de produção próximo ao lúmen do vaso e age de forma parácrina nas células vizinhas (LUNDBERG; WEITZBERG, 2005; WALFORD; LOSCALZO, 2003). A diminuição da produção de NO pode desempenhar um papel na patogênese das DCV (LOSCALZO; WELCH, 1995).

O aumento da concentração de NO promove vasodilatação por meio de diferentes mecanismos celulares, como supressão induzida pelo monofosfato de guanosina cíclica (GMPc) através da ativação da proteína quinase dependente de GMPc (PKG) e hiperpolarização das células endoteliais devido ao bombeamento desigual de sódio e potássio. Este processo resulta no relaxamento e dilatação da arteríola e está associado à diminuição significativa da PA (HADDY; VANHOUTTE; FELETOU, 2006; VELMURUGAN et al., 2013). A capacidade do NO de regular o GMPc é o principal determinante de suas ações inibitórias plaquetárias (JIN; LOSCALZO, 2010).

O NO tem a capacidade de inibir a expressão de moléculas de adesão endotelial-leucocitária e de certas citocinas pró-inflamatórias, como molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), E-selectina e interleucina (IL-6) e, em menor escala, IL-8 e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), torna-o um regulador potencialmente importante da regulação anti-inflamatória na parede do vaso (DE CATERINA et al., 1994). A inflamação vascular crônica e o estresse oxidativo são importantes mecanismos fisiopatológicos que ocorrem após à redução da biodisponibilidade do NO vascular como, envelhecimento vascular e disfunção, e do desenvolvimento ou progressão de distúrbios cardiovasculares (CARLSTRÖM; LUNDBERG; WEITZBERG, 2018; SEALS et al., 2014).

Diversos estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que a suplementação de  $\text{NO}_3^-$  tem efeito protetor na saúde cardiovascular devido à redução da PA e melhora da função endotelial (ASHWORTH et al., 2015; CARLSTRÖM et al., 2010; JANSSON et al., 2008; LARSEN et al., 2006; SINDLER et al., 2014).

## 1.8 Metabolismo do Nitrato Inorgânico

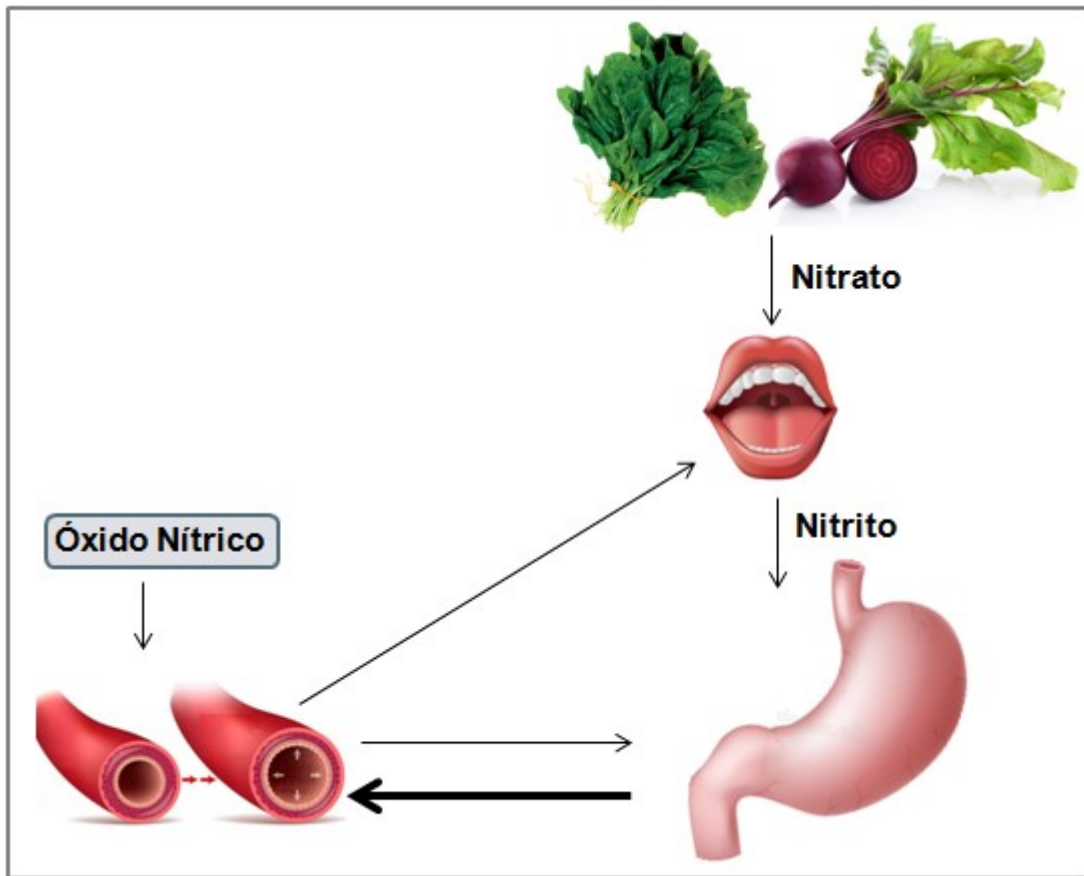
A produção de NO pode ocorrer por via endógena e exógena. A via endógena é a da L-arginina-NO sintase, enzima que produz NO a partir do aminoácido precursor, L-arginina, e na presença da molécula de oxigênio e das enzimas óxido nítrico sintase (NOS)

(LUNDBERG et al., 2006). A via exógena ocorre através da nitrato-nitrito-NO, independente da NOS (WEITZBERG; LUNDBERG, 2013).

Na via exógena, o  $\text{NO}_3^-$  oriundo da dieta é absorvido de forma eficiente no estômago e no intestino delgado proximal (100% biodisponível), e entra na circulação sistêmica (FLORIN; NEALE; CUMMINGS, 1990). Cerca de 75% do  $\text{NO}_3^-$  ingerido é excretado na urina, porém ocorre uma reabsorção seletiva através dos rins, da recirculação biliar e salivar (WEITZBERG; LUNDBERG, 2013). Aproximadamente 25% dessa absorção ativa de  $\text{NO}_3^-$  circulante é concentrada nas glândulas salivares (BEDALE; SINDELAR; MILKOWSKI, 2016). Na cavidade oral, as bactérias anaeróbias facultativas presentes na superfície dorsal da língua reduzem parte do  $\text{NO}_3^-$  para  $\text{NO}_2^-$  pela ação da enzima nitrato redutase e novamente é deglutido (DUNCAN et al., 1995). No estômago, parte do  $\text{NO}_2^-$  sofre redução ácida e é convertido a NO. O  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  restante é absorvido a partir do intestino para a circulação e pode ser convertido a NO e outros óxidos de nitrogênio bioativos no sangue e em tecidos sob condições fisiológicas apropriadas. (figura 1) (LUNDBERG et al., 2004).

O aumento no nível plasmático após uma refeição rica em  $\text{NO}_3^-$  inorgânico ocorre após 30 minutos, atingindo o seu pico em 90 minutos. Já o  $\text{NO}_2^-$  atinge o pico na circulação após duas horas e meia a três horas. A meia-vida do  $\text{NO}_3^-$  é aproximadamente cinco a seis horas (WEBB et al., 2008a; WEITZBERG; LUNDBERG, 2013).

Figura 1 - Representação do metabolismo de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico



Fonte: A autora, 2019

### 1.9 Nitrato, Nitrito e Toxicidade

Os  $\text{NO}_3^-$  estão presentes em todas as plantas e representam uma fonte essencial de nitrogênio para seu crescimento (WALKER, 1975). A toxicidade do  $\text{NO}_3^-$  é relativamente baixa, porém seus metabólitos e produtos de reação como  $\text{NO}_2^-$ , NO e compostos N-nitroso podem causar efeitos adversos à saúde (EFSA, 2008; SUŠIN; KMECL; GREGORČIČ, 2006). No entanto o consumo de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  utilizados como aditivos alimentares dentro dos níveis indicados não apresentam efeitos tóxicos (EC, 1997).

O  $\text{NO}_3^-$  ingerido a partir dos alimentos pode ser reduzido a  $\text{NO}_2^-$  no trato digestivo e ao chegar à corrente sanguínea oxida o ferro ( $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ ) da hemoglobina, produzindo a metahemoglobina. Esta forma de hemoglobina é inativa e incapaz de transportar o oxigênio para a respiração normal das células nos tecidos, causando a chamada metahemoglobinemia, que ocorre quando a hemoglobina é oxidada em uma velocidade maior que a capacidade

enzimática normal para a redução da hemoglobina (WRIGHT; DAVISON, 1964). A baixa acidez do estômago das crianças facilita a transformação de  $\text{NO}_3^-$  para  $\text{NO}_2^-$ , apresentando maior risco para metahemoglobinemia (MAYNARD et al., 1976). O maior risco de intoxicação por  $\text{NO}_3^-$  pode ocorrer em bebês que ingere água contaminada com  $\text{NO}_3^-$  (GREER, 2005), porém a ingestão de  $\text{NO}_3^-$  isolado não causa metahemoglobinemia, como foi visto em um estudo que avaliou a exposição de bebês a 175-700 mg de  $\text{NO}_3^-$ /dia e não apresentaram concentrações de metahemoglobina  $> 7,5\%$  (HORD; TANG; BRYAN, 2009).

No Brasil não há uma legislação específica que regulamenta a Ingestão Diária Aceitável (IDA), quantidade consumida diariamente com segurança, para  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  em alimentos de origem vegetal, apenas para produtos cárneos que estabelece valores máximos de 150 mg/kg para  $\text{NO}_2^-$  e 300 mg/kg para  $\text{NO}_3^-$ . Para água potável os valores máximos permitidos são de 1 e 10 mg/L para  $\text{NO}_2^-$  e  $\text{NO}_3^-$ , respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

A avaliação internacional dos riscos associados à ingestão de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  pelo Comitê Conjunto de Especialistas em Aditivos Alimentares da FAO/OMS (JECFA) estabeleceu uma Ingestão Diária Aceitável (IDA) com base aos efeitos toxicológicos do  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$ , 0-3,7 mg/kg de peso para  $\text{NO}_3^-$  e 0-0,07 mg/kg de peso para  $\text{NO}_2^-$  (EC, 1997; WHO, 1995). A Autoridade Europeia de Segurança Alimentar, após avaliar o risco e os benefícios da exposição ao  $\text{NO}_3^-$  de vegetais, considera improvável à ocorrência de riscos à saúde, prevalecendo seus efeitos benéficos reconhecidos (EFSA, 2008).

Estudos demonstram que o consumo de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  nos vegetais e frutas, que também apresentam antioxidantes, podem competir por reações de nitratação e nitrosação com outras moléculas durante a digestão, evitando a formação de compostos tóxicos como as nitrosaminas (CLEMENTS; LEE; BLOOMER, 2014; GAGO et al., 2007; PERI et al., 2005).

### 1.10 Nitrato, Nitrito e Ingestão Alimentar

O  $\text{NO}_3^-$  está presente naturalmente no solo, na água e em vegetais como consequência da fixação de nitrogênio. O uso de fertilizantes à base de nitrogênio na agricultura contribui para o  $\text{NO}_3^-$  total (MEAH; HARRISON; DAVIES, 1994). O equilíbrio da concentração de  $\text{NO}_3^-$  nos vegetais depende da taxa em que o  $\text{NO}_3^-$  é absorvido pela planta e da atividade endógena da enzima  $\text{NO}_3^-$  redutase (MARAPANA; RANASINGHE; MARAPANA, 2018).

Os vegetais são os principais contribuintes dietéticos do  $\text{NO}_3^-$ , e a carne especialmente a carne curada, fornece a maior parte do  $\text{NO}_2^-$  da dieta (HSU; ARCOT; ALICE LEE, 2009). Os vegetais apresentam cerca de 60 a 80% do  $\text{NO}_3^-$  ingerido e a água potável, 15% a 20% (EFSA, 2008; WEITZBERG; LUNDBERG, 2013). No entanto, diversos fatores podem determinar o teor de  $\text{NO}_3^-$  nos vegetais e nas frutas como: fatores genéticos, fatores ambientais – umidade atmosférica, teor de água do substrato, temperatura, luminosidade e fatores agrícolas como o uso de fertilizante (SANTAMARIA et al., 2001).

Os vegetais podem ser categorizados de acordo com o seu teor de  $\text{NO}_3^-$ . Os vegetais que apresentam elevado teor de  $\text{NO}_3^-$  pertencem às famílias das *Chenopodiaceae* (beterraba, acelga e espinafre), *Brassicaceae* (rúcula, repolho, rabanete), *Apiaceae* (aipo) e *Asteraceae* (chicória, alface). O conteúdo de  $\text{NO}_3^-$  também varia em toda a planta, sendo maior nas folhas e menor no bulbo (SANTAMARIA, 2006; SANTAMARIA et al., 1999). Os vegetais podem ser divididos de acordo com o seu teor  $\text{NO}_3^-$  (tabela 1).

Tabela 1- Classificação dos vegetais de acordo com a concentração de  $\text{NO}_3^-$

Conteúdo de nitrato (mg/ 100g de alimento fresco)	Vegetais
Muito alto, > 250 mg	Aipo, alface, beterraba, espinafre, rúcula, agrião
Alto, 100 < 250 mg	Endívia, repolho chinês, erva doce, salsa, alho poró
Médio, 50 < 100 mg	Repolho, nabo, endro
Baixo, 20 < 50 mg	Brócolis, cenoura, couve flor, chicória
Muito baixo, < 20 mg	Aspargo, alho, cebola, feijão verde, pimenta, batata, batata doce, tomate e melancia

Fonte: (SANTAMARIA, 2006).

### 1.11 Beterraba (*Beta vulgaris*)

Beterraba (*Beta vulgaris* L. ssp. *Vulgaris*) é uma planta bienal amplamente cultivada em todo o mundo, pertencente à família *Chenopodiaceae*. A raiz da beterraba é a parte mais utilizada, principalmente na forma cozida ou crua para saladas e na forma de suco. A beterraba contém inúmeros nutrientes, incluindo sódio, magnésio, potássio, vitamina C,  $\text{NO}_3^-$ , betanina e antioxidantes. A raiz de beterraba contém compostos fenólicos, carotenoides,



betalaína, vitaminas e minerais, que são importantes compostos biológicos (TACO, 2011; VINSON et al., 1998; WOOTTON-BEARD; MORAN; RYAN, 2011). A composição nutricional da beterraba pode ser observada na tabela 2.

Tabela 2 - Composição Nutricional da beterraba em 100g

	Beterraba Crua	Beterraba Cozida
Umidade (%)	86	90,6
Energia (kcal)	49	32
Carboidratos (g)	11,1	7,2
Proteínas (g)	1,9	1,3
Lipídios Totais (g)	0,1	0,1
Fibra Alimentar (g)	3,4	1,9
Cálcio (mg)	18	15
Magnésio (mg)	24	17
Sódio (mg)	10	23
Potássio (mg)	375	245
Vitamina C (mg)	3,1	1,2

Fonte: (TACO, 2011).

A cor vermelha intensa da beterraba deriva de altas concentrações de betalaína, um grupo de fenólicos secundários, que é dividida em betacianinas (betaninas) e betaxantinas (SINGH et al., 2016). As betacianinas presentes na beterraba compreendem a maior parte dos pigmentos, sendo a maioria betanina. As betaxantinas representam a parte menor dos pigmentos de beterraba, sendo a vulgaxantina I a forma mais abundante (GASZTONYI et al., 2001). As betalaínas representam 70-100% do total de fenólicos da beterraba (WRUSS et al., 2015). Outros compostos fenólicos incluem ácidos gálico, siríngico e caféico (KAZIMIERCZAK et al., 2014a). Os compostos fenólicos fornecem fortes propriedades de remoção de radicais livres às beterrabas, atuando como antioxidantes naturais na prevenção de doenças associadas ao estresse oxidativo (CAI; SUN; CORKE, 2003; KANNER; HAREL; GRANIT, 2001).

A beterraba é particularmente rica em  $\text{NO}_3^-$  inorgânico, contendo em média 2056 mg por kg de beterraba, no cultivo tradicional (BLEKKENHORST et al., 2017; KREUTZ et al., 2012; LIDDER; WEBB, 2013). A forma de cultivo pode influenciar no teor de  $\text{NO}_3^-$  da beterraba (KREUTZ et al., 2012). Estudos que avaliaram o conteúdo de ácidos orgânicos e

teor de flavonoides, no cultivo convencional e orgânico, não apresentaram diferença em relação ao cultivo (BAVEC et al., 2010; KAZIMIERCZAK et al., 2014a). No entanto, Kazimierczak e cols (2014) encontraram teores mais elevados de polifenóis totais e ácidos fenólicos em beterrabas cultivadas convencionalmente comparadas com as orgânicas (KAZIMIERCZAK et al., 2014b). Poucas diferenças foram observadas nos níveis de nitrito de hortaliças convencionais e orgânicas, mas o teor de  $\text{NO}_3^-$  dos vegetais orgânicos foi menor (Jimmy, Keeton, Osburn, Hardin, & Bryan, 2009).

### 1.12 Beterraba e benefícios cardiovasculares

A adesão e agregação plaquetária são eventos importantes na patogênese das DCV podendo causar oclusão da artéria coronária, levando ao IAM. Portanto, inibir a agregação plaquetária é uma estratégia importante na prevenção e tratamento de DCV (MACHHA; SCHECHTER, 2011). O NO inibe a agregação plaquetária e a adesão ao endotélio (RADOMSKI; PALMER; MONCADA, 1987, 1990). Webb e cols (2008), ao avaliar a ingestão aguda do suco de beterraba (500 ml, 22,5 mmol  $\text{NO}_3^-$ ) em indivíduos saudáveis, verificaram a inibição da agregação plaquetária, demonstrando a importância do nitrato dietético (WEBB et al., 2008b).

O efeito vasodilatador do NO proveniente da redução do  $\text{NO}_3^-$  inorgânico, tem demonstrado efeito na redução da PA. Diversos estudos, agudos e crônicos, têm mostrado o efeito do suco de beterraba sobre a PA (ASGARY et al., 2016; HOBBS et al., 2012; KAPIL; WEBB; AHLUWALIA, 2010; VANHATALO et al., 2010). Estudos avaliando a ingestão aguda de suco de beterraba, em populações normotensas e hipertensas, com doses 3,3-22,5mmol de  $\text{NO}_3^-$ , demonstraram redução da PAS e PAD (GHOSH et al., 2013; WEBB et al., 2008; ZAFEIRIDIS et al., 2019). O efeito do  $\text{NO}_3^-$  na dieta também foi observado no pão enriquecido com beterraba (HOBBS et al., 2012) e no consumo crônico de barras de cereais enriquecida com beterraba por pacientes hipertensos (BAIÃO et al., 2018). Estudos de revisão (BONILLA OCAMPO et al., 2018; D'EL-REI et al., 2016; HOBBS et al., 2012) e meta-análise (SIERVO et al., 2013) demonstraram os efeitos benéficos do suco da beterraba na PA.

O aumento dos níveis de  $\text{NO}_2^-$  circulante, por meio da ingestão de  $\text{NO}_3^-$  parece ter efeito benéfico na função vascular. Vários estudos têm demonstrado o amplo potencial terapêutico de aumentar a biodisponibilidade do  $\text{NO}_2^-$  na saúde humana, incluindo estudos

relacionados ao envelhecimento vascular e à disfunção endotelial (ASGARY et al., 2016; D'EL-REI et al., 2016; HOBBS et al., 2012; KAPIL; WEBB; AHLUWALIA, 2010; LARA et al., 2016). Estudos de revisão e meta-análise demonstraram melhora da função endotelial e redução da rigidez arterial com suplementação de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico e suco de beterraba (HOBBS et al., 2012a; JACKSON et al., 2018).

### **1.13 Importância do nitrato dietético no hipertenso**

A HAS é um importante fator de risco para DCV, que pode levar a hipertrofia ventricular, causando alteração na função endotelial e rigidez arterial. Os hábitos alimentares são um importante fator modificável envolvido na patogenia da hipertensão, sendo assim, as intervenções nutricionais apresentam como estratégia importante para o tratamento da HAS e como adjuvantes em terapias farmacológicas para reduzir o risco cardiovascular.

Diversos estudos avaliaram a ingestão do suco de beterraba, uma hortalíça rica em nitrato inorgânico, na PA, função endotelial e rigidez arterial, porém, grande parte desses estudos ocorreram em indivíduos jovens e saudáveis (HUGHES et al., 2016; KAPIL et al., 2010; WEBB et al., 2008).

Poucos estudos avaliaram o efeito do suco de beterraba em indivíduos com HAS (KERLEY et al., 2018; ZAFEIRIDIS et al., 2019). Sendo assim, torna-se necessário avaliar o efeito agudo do suco de beterraba em hipertensos nos parâmetros vasculares e de função endotelial. Não há na literatura, estudos avaliando o efeito agudo do suco de beterraba na função endotelial pelo método de reatividade microvascular em humanos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar os efeitos agudos da ingestão de nitrato dietético através do suco de beterraba na função vascular de pacientes hipertensos.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Avaliar os efeitos agudos da ingestão de suco de beterraba em pacientes hipertensos nos seguintes parâmetros:

- Pressão arterial periférica;
- Pressões centrais e indicadores da reflexão da onda de pulso;
- Função endotelial;
- Marcador de nitrato e nitrito séricos;
- Marcadores de desempenho cardíaco.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Casuística

Para realização deste estudo randomizado, em um único bloco, cruzado e controlado com placebo, foram selecionadas pacientes provenientes do Ambulatório de Clínica Médica e da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA) no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e da Policlínica Piquet Carneiro da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Os pacientes foram admitidos no estudo quando atendidos todos os critérios de elegibilidade.

##### 3.1.1 Crítérios de Inclusão

- Pacientes ambulatoriais com idade entre 40 e 70 anos;
- Ambos os sexos, mulheres na pós-menopausa;
- Diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica primária;
- PA sistólica  $\geq 130$  mmHg ou PA diastólica  $\geq 80$  mmHg;
- Uso estável de tratamento anti-hipertensivo por pelo menos quatro semanas;
- Consumo alimentar habitual mantido por pelo menos quatro semana;
- Assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

##### 3.1.2 Crítérios de Exclusão

- Evidências de hipertensão arterial secundária;
- PA sistólica  $\geq 180$  mmHg ou PA diastólica  $\geq 110$  mmHg;
- Uso de betabloqueadores ou estatinas;
- Tabagismo;
- Diabetes mellitus;
- Em uso de qualquer suplemento dietético;
- Alterações da função tireoidiana clinicamente evidentes;

- História de câncer nos últimos 5 anos;
- Doença coronária clinicamente evidente com história prévia de infarto agudo do miocárdio e/ou revascularização miocárdica, sinais clínicos de insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca ou doença valvar clinicamente significativa;
- Acidente vascular cerebral prévio;
- Pacientes com qualquer doença grave, condição ou terapia que, na opinião do investigador, possa prejudicar os resultados, interferir com os objetivos do estudo ou colocar em risco a segurança dos pacientes.

### 3.1.3 Cálculo amostral

Não há estudos prévios que correlacionem os efeitos agudos da ingestão de nitrato inorgânico sobre a função endotelial avaliada pela reatividade microvascular através do laser com contraste de imagem em indivíduos hipertensos que possibilitem o cálculo amostral mais preciso. Entretanto, para determinação do tamanho da amostra para esse estudo, foi considerado avaliação da função endotelial pela DMF como desfecho primário de intervenção baseada no efeito do NO<sub>3</sub> inorgânico e o resultado do estudo Bakker e cols 2015 (BAKKER et al., 2015). Portanto, para uma diferença de 1,4% na DMF, desvio-padrão de 1,9 com 80% de poder de estudo e 0,05 como nível de significância, um número mínimo de 30 pacientes em cada grupo seria necessário.

## 3.2 **Considerações Éticas**

Todos os pacientes selecionados foram convidados a participar voluntariamente do estudo e foram informados sobre todos os exames e procedimentos. Os pacientes incluídos assinaram o TCLE (Apêndice A) após leitura e compreensão do mesmo. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE, com o CAAE: 30355314.8.0000.5259 e nº do parecer 619.024 em 16/04/2014 (Anexo A) e encontrando-se dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de

Saúde. Caracterizado como estudo de intervenção, este projeto foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número RBR-6wfxyn e no Clinicaltrials.gov sob o número NCT04020796.

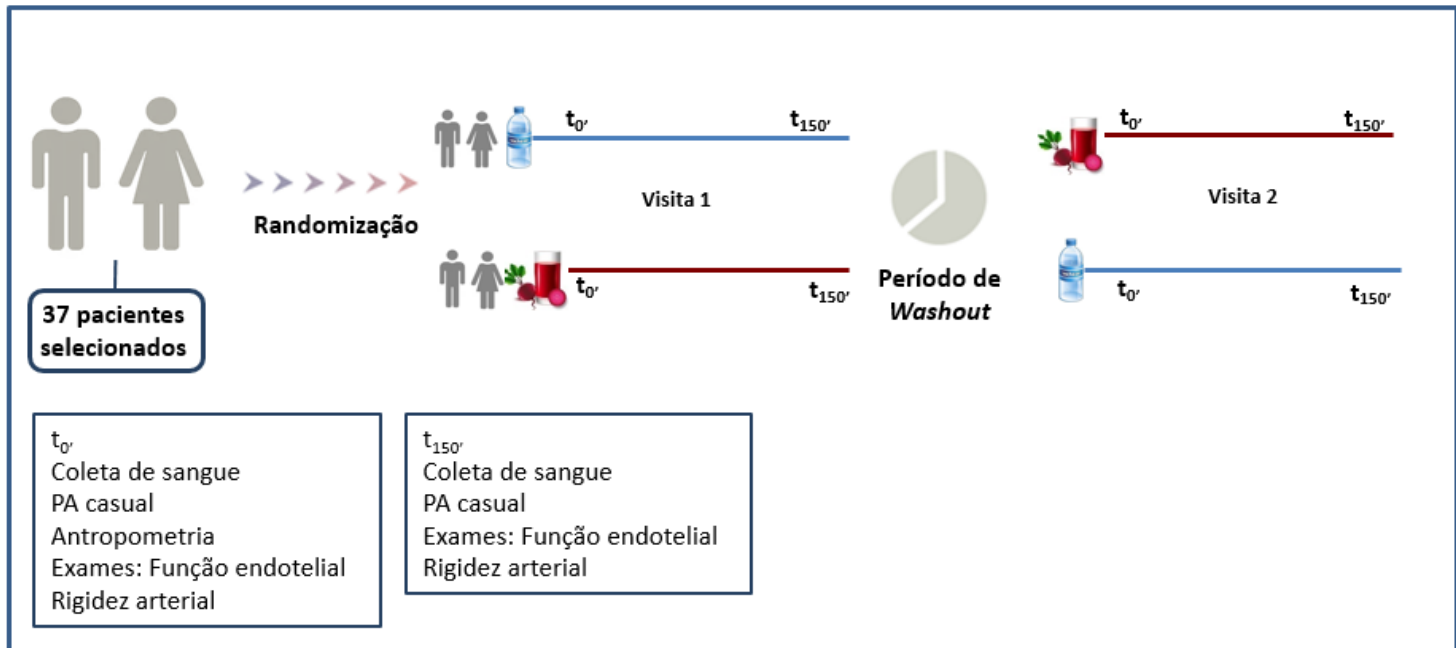
### 3.3 Desenho do Estudo

Após avaliação inicial da história clínica, foram selecionados pacientes de ambos os sexos, hipertensos em uso regular de anti-hipertensivos nos últimos 30 dias. Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o TCLE e foram randomizados através de um sistema de randomização ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)), em grupo controle e intervenção. Não foi possível realizar o cegamento devido a forma de apresentação das bebidas controle e intervenção. Foram realizadas duas visitas durante o estudo.

Na primeira visita, denominada tempo 0' ( $t_0'$ ) foram submetidos à avaliação clínica que contempla a medida da pressão arterial casual por oscilometria, avaliação antropométrica, dietética e exame laboratorial. Realização de exames que avaliam a função endotelial, os parâmetros hemodinâmicos centrais e rigidez vascular.

Logo após a realização das avaliações e exames os pacientes foram submetidos à ingestão da intervenção proposta – suco de beterraba ou água mineral – bebida controle, no volume de 500 ml. Os pacientes foram orientados a permanecerem sentados em repouso no local de exame no período de 150 minutos, período no qual ocorre o pico do  $\text{NO}_2^-$  e  $\text{NO}_3^-$  na circulação (WEBB et al., 2008; KAPIL; WEBB; AHLUWALIA, 2010), e ao término deste período no tempo 150' ( $t_{150}'$ ) são realizados a aferição da pressão arterial casual, o exame laboratorial e a avaliação da função endotelial e rigidez arterial. Na segunda visita, após o período de *washout* de sete dias, os pacientes tiveram as intervenções alternadas. A ingestão do suco de beterraba e da água mineral ocorreram apenas uma vez no volume final de 500 ml (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma do desenho do estudo



Fonte: A autora, 2019

### 3.4 Intervenção

As beterrabas foram adquiridas de supermercado local (localizado no município do Estado do Rio de Janeiro), higienizadas conforme recomendado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, Resolução RDC nº 216 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004b). Foram colocadas em um recipiente limpo, contendo 1 colher de sopa de água sanitária (a 200 ppm de cloro ativo) em 1 litro de água, por 20 minutos. Após higienização, as beterrabas foram descascadas, fracionadas e liquidificadas por uma centrífuga de alimentos.

O volume final de suco de beterraba oferecido para cada paciente foi de 500 ml (utilizando  $\approx$  600g de beterraba crua), determinado pelo teor de nitrato que veicula de 713mg. A água mineral utilizada como bebida controle, veicula 0,20 mg/L de  $\text{NO}_3^-$ , sendo ofertada no volume de 500 ml.



### 3.5 Procedimento do Estudo

#### 3.5.1 Avaliação das características demográficas, clínicas e estilo de vida

Na avaliação clínica foram coletados dados obtidos na anamnese como idade, história patológica, outras doenças associadas, menopausa, história familiar de HAS, diabetes, IAM e AVC, uso de medicamentos, tabagismo, ingestão de bebida alcoólica, prática de atividade física. A história familiar de hipertensão considerou familiares de primeiro grau, pais e irmãos. Foram considerados não-tabagistas os pacientes que nunca fumaram ou aqueles que interromperam o ato de fumar há mais de dez anos, período em que o risco de sofrer infarto do miocárdio é igual ao das pessoas que nunca fumaram (INCA, 2019). Paciente que apresentou ingestão de qualquer tipo de bebida alcoólica foi considerado etilista. Quanto à prática de atividade física, foram realizadas perguntas quanto ao tipo e a frequência da sua realização, tomando-se como parâmetro de classificação, sendo considerado ativo  $\geq 150$  minutos/semana e insuficientemente ativo  $< 150$  minutos/semana (CRAIG et al., 2003).

#### 3.5.2 Avaliação Nutricional

##### 3.5.2.1 Antropometria

A avaliação do estado nutricional foi obtida a partir de método direto (antropometria) nos dois dias de intervenção e indireto (questionário não validado de frequência alimentar de alimentos fonte de nitrato). Foram verificados o peso corporal, a estatura e os perímetros da cintura e do quadril.

Segundo as técnicas preconizadas pela OMS, o peso corporal foi aferido em balança eletrônica da marca Filizola® com capacidade máxima de 180 Kg, calibrada, com o paciente em pé, posicionado no centro da plataforma da balança, em jejum, vestindo roupas leves e descalço. Na mesma balança, foi aferida a estatura, a partir do estadiômetro, com o paciente descalço, em posição ereta com os braços estendidos ao longo do corpo e calcanhares juntos (WHO, 1995). O IMC foi obtido dividindo-se o peso corporal (em quilograma) pelo quadrado

da altura (em metro). Os pontos de corte adotados para a classificação nutricional foram baseados nos critérios propostos pela OMS, sendo incluídos pacientes classificações até obesidade grau II (WHO, 1995; WHO, 2000).

Os perímetros da cintura e do quadril foram obtidos com auxílio de fita métrica de fibra de vidro, flexível e inextensível. O perímetro da cintura (PC) foi determinado no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (WHO, 2008). A avaliação do perímetro do quadril (PQ) foi realizada no maior diâmetro da região glútea (WHO, 2008). A partir destas medidas foi calculada a razão cintura-quadril (RCQ). A presença de obesidade abdominal foi caracterizada quando  $PC \geq 90$  cm para homens e  $\geq 80$  cm para mulheres,  $RCQ > 0,90$  para homens e  $> 0,85$  para mulheres (WHO, 2008).

### 3.5.2.2 Análise do consumo alimentar de nitrato

O questionário de frequência alimentar semi-quantitativo, não validado, foi utilizado para estimar a frequência da ingestão de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico (Apêndice C). Este mede a frequência habitual de ingestão de alimentos durante um período de 12 meses e inclui uma lista de 23 vegetais com resposta da frequência do consumo que variam de 'nunca' a '3 ou mais vezes por dia' e quantidade (estimada em medidas caseiras). O questionário foi elaborado utilizando as quantificações nos vegetais para  $\text{NO}_3^-$  inorgânico (Tabela 3). A ingestão de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico foi utilizada para estimar o consumo diário pela população estudada.

Tabela 3 - Vegetais classificados de acordo com o teor médio de nitrato expresso em mg/ kg

<b>Vegetais</b>	<b>mg/kg</b>
Rúcula	2597,0
Beterraba	2056,4
Chicória	1990,0
Rabanete	1868,0
Espinafre	1538,9
Repolho	1425,9
Alface	1303,0
Agrião	1234,0
Mostarda folha	1160,0
Cenoura	1066,1
Acelga	998,5
Couve	892,2
Coentro	707,0
Menta/ hortelã	684,0
Nabo	624,0
Vagem	496,0
Salsa	441,0
Alho poró	398,0
Brócolis	395,0
Cebolinha	353,0
Aipo	1496,0
Abóbora	281,0
Berinjela	242,0

Fontes: (BRKIĆ et al., 2017; COLONNA et al., 2016; GUADAGNIN; RATH; REYES, 2005a; HORD; TANG; BRYAN, 2009a; KREUTZ et al., 2012; LIDDER; WEBB, 2013; NOWROUZ et al., 2012; NUÑEZ DE GONZÁLEZ et al., 2015; PRASAD; CHETTY, 2011).

### 3.5.3 Dosagem de nitrato e nitrito no suco de beterraba

Os teores  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  foram quantificados através do método descrito por BAIÃO e cols. (2016). Foram realizados os preparos dos padrões de  $\text{NO}_3^-$  (Fluka, Sigma Aldrich) e  $\text{NO}_2^-$  (Fluka, Sigma Aldrich) nas concentrações 2; 1; 0,5; 0,25 e 0,125  $\mu\text{M}$ . Os padrões não foram filtrados e diluídos após o preparo. As amostras do suco da beterraba foram filtradas (50  $\mu\text{L}$  da amostra mais 450  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}$  D-D) através de ultrafiltros com ponto de corte em 10-kDa (Vivaspin 2, GE Healthcare<sup>®</sup>) a 14.000 g por 15 min. Posteriormente, as amostras foram diluídas na proporção de 1:10 para a análise de  $\text{NO}_2^-$  e 1:200 para a análise de  $\text{NO}_3^-$ . Assim, as amostras do suco da beterraba tiveram uma diluição total de um 1:100 e 1:2000 para a análise de  $\text{NO}_2^-$  e  $\text{NO}_3^-$ , respectivamente.

Para a análise de  $\text{NO}_3^-$ , cerca de 100  $\mu\text{L}$  da amostra do suco da beterraba ultrafiltrado e diluído ou padrão de  $\text{NO}_3^-$  (0-2  $\mu\text{M}$ ) foram transferidos para os frascos. A conversão do  $\text{NO}_3^-$  a  $\text{NO}_2^-$  foi realizada através da adição de 10  $\mu\text{L}$  da enzima nitrato redutase (*Aspergillus species*, EC 1.6.6.2 - Roche Diagnostico, Mannheim, Alemanha) e 10  $\mu\text{L}$  de 120  $\mu\text{M}$  de NADPH (Roche Diagnostico, Mannheim, Alemanha). As soluções foram incubadas em temperatura ambiente por um período de 1 h. Após a conversão de  $\text{NO}_3^-$  a  $\text{NO}_2^-$ , estas soluções foram utilizadas diretamente para a análise do  $\text{NO}_2^-$ .

Para a análise do  $\text{NO}_2^-$ , cerca de 100  $\mu\text{L}$  da amostra do suco da beterraba ultrafiltrado e diluído ou padrão de  $\text{NO}_2^-$  (0-2  $\mu\text{M}$ ) foram transferidos também para os frascos. Sendo adicionado 10  $\mu\text{L}$  de 316  $\mu\text{M}$  de 2,3 - diaminonaftaleno (Sigma Aldrich), em 0,62 M de HCl, por 10 minutos. Em seguida, foi adicionado 5  $\mu\text{L}$  de 2,8 M de hidróxido de sódio (Reagen, Ultrapure Chemicals do Brasil LTDA). Esta solução foi misturada e usada diretamente para a separação por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

O aparelho de CLAE (Shimadzu<sup>®</sup>), com injetor automático, foi equipado com uma coluna de 3,5  $\mu\text{m}$  de fase reversa C18 Kromasil<sup>®</sup> (100 x 4,6 mm, I.D. Supelco<sup>®</sup>) protegida por uma coluna guarda de 5  $\mu\text{m}$  de fase reversa C8 Nucleosil<sup>®</sup> (1 x 4,6 mm, I.D. Supelco<sup>®</sup>) e um detector de fluorescência RF-10AXL (Shimadzu<sup>®</sup>). A fluorescência foi monitorada com excitação a 375 nm e emissão a 415 nm. A separação ocorreu por gradiente de uma solução tampão de fosfato de sódio 15 mM (pH 7,5) e metanol com a taxa de fluxo de 1,3 mL/min.

### 3.5.4 Avaliação laboratorial

As amostras de sangue venoso foram coletadas em uma sala refrigerada no CHAMA, estando os pacientes em jejum de 12h. As análises e os valores de referência foram de acordo com o laboratório central do HUPE (Anexo B). Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- Exames bioquímicos: A glicose foi dosada pelo método enzimático hexoquinase. A creatinina (Cr), Na pelo método enzimático colorimétrico.
- No lipidograma foram obtidos os valores de CT, triglicérideo (TG) e HDL-colesterol pelo método colorimétrico enzimático, sendo este considerado adequado quando  $> 40\text{mg/dl}$  para homens e  $> 50\text{ mg/dL}$  para mulheres. A estimativa do LDL-colesterol (*Low Density Lipoproteins* - lipoproteína de baixa densidade) foi calculada pela fórmula de Friedewald:  $\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - (\text{TG}/5)$ , se  $\text{TG} < 400\text{mg/dL}$  (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

A avaliação da função renal foi realizada através da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) utilizando a equação *Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) de 2009 (LEVEY et al., 2009) com base na creatinina sérica.

### 3.5.5 Dosagem de nitrato e nitrito no soro

As amostras do soro foram coletadas antes e após cada intervenção da veia antecubital em tubos. Os tubos de soro foram centrifugados a 3000 rpm por 15 minutos, e posteriormente, armazenados em *ependorf* (2 mL) e congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  para posteriores análises de produção de NO no Laboratório de Análises Avançadas em Bioquímica e Biologia Molecular/ Departamento de Bioquímica/ Instituto de Química/ Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (LAABBM/DBq/IQ/UFRJ). A determinação de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  no soro foram utilizados como marcadores indiretos da produção de NO e foram avaliados também como descrito por BAIÃO e cols. (2019). As amostras do soro foram filtradas (50  $\mu\text{L}$  da amostra mais 450  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}$  D-D) através de ultrafiltros com ponto de corte em 10-kDa (Vivaspin 2, GE Healthcare®) a 14.000 g por 15 min. As amostras de soro tiveram uma diluição total de 1:10 e 1:100 para a análise de  $\text{NO}_2^-$  e  $\text{NO}_3^-$ , respectivamente. Para a análise de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$

soro no CLAE, foram realizados os mesmos procedimentos descritos nos métodos para a análise de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  no suco da beterraba (Ver o subtópico 3.4.3).

### 3.5.6 Determinação da pressão arterial casual

As medidas da PAS e PAD foram obtidas com aparelho digital (modelo HEM-705CP, OMRON Healthcare Inc., Illinois), colocado cerca de dois centímetros acima da dobra cubital. As aferições foram realizadas na sala de atendimento estando o paciente em posição sentada e após cinco minutos de repouso. Após realizadas três aferições com intervalo de um minuto, foi calculada a média para determinação da inclusão do paciente no estudo. A variação entre as medidas da pressão arterial foi homogênea, mas caso alguma das medidas apresentasse uma diferença maior do que 7 mmHg na PAS e maior do que 5 mmHg na PAD, uma nova medida era realizada. A pressão de pulso (PP) foi determinada a partir da diferença entre a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica. A pressão arterial média (PAM) foi determinada pela equação:  $\text{PAM} = (\text{PAS} - \text{PAD}/3) + \text{PAD}$ .

### 3.5.7 Cálculo do risco cardiovascular e idade vascular pelo escore de risco de Framingham

A estimativa do risco global de DCV foi baseado no *Framingham Heart Study* (D'AGOSTINO et al., 2008). Esta avaliação considera o risco de desenvolver, em um período de 10 anos, doença coronária fatal ou não fatal, acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico, isquemia cerebral transitória, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca. Os preditores considerados são sexo, idade, PA sistólica (em tratamento ou sem tratamento), colesterol total, HDL-colesterol, presença ou não de diabetes, *status* de fumante ou não-fumante. De acordo com o número de pontos, em tabelas diferentes para homens e mulheres, é obtido o percentual de risco de DCV em 10 anos e, com uma outra tabela de associação, a idade vascular (Anexos C e E).

### 3.5.8 Reatividade Microvascular

A reatividade microvascular foi avaliada utilizando o sistema de laser com contraste de imagem (*laser speckle contrast image* - LSCI) com um comprimento de onda do laser 785 nm (Sistema PSI Pericam, Perimed, Suécia), em combinação com hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO) para avaliação fisiológica, não invasiva e contínua das alterações de perfusão microvascular cutâneas endotélio dependente expressas em unidades arbitrárias de perfusão. A taxa de aquisição de imagem foi de uma imagem / segundo e a distância entre a cabeça do laser e a superfície da pele foi fixada em 20 cm.

O exame foi realizado no período da manhã, e o paciente foi submetido a um período de aclimação por cerca de 10 minutos em uma sala com temperatura em torno de  $22^{\circ}\text{C} \pm 1$ . O laser foi localizado a uma distância de aproximadamente três centímetros na superfície ventral do antebraço esquerdo sem pelo, com pele íntegra, sem áreas de hiperpigmentação e veias visíveis. Um local da pele foi selecionado (regiões circulares de interesse – ROI) com medição acima de  $250\text{mm}^3$  de diâmetro determinado aleatoriamente.

Um esfigmomanômetro foi utilizado sobre a artéria braquial para aplicar uma pressão de 50 mmHg acima da PAS por três minutos. Após rápida descompressão, as alterações do fluxo foram gravadas para avaliar a HRPO. O fluxo é então registrado durante os 3 min de oclusão e 3 min após o período de hiperemia reativa (figuras 3 e 4). Foram marcados um minuto do período de perfusão basal, o pico após a liberação do fluxo sanguíneo e um minuto da HRPO após a oclusão.

O software do fabricante (PIMSsoft, Perimed) foi utilizado para analisar as imagens. Através das análises obteve-se resultados da perfusão basal, pico, área sob a curva (ASC) do período basal, ASC do período HRPO. O pico de condutância vascular cutânea (CVC), % aumento de perfusão, amplitude da CVC, aumento do ASC e % aumento do ASC, foram calculados para melhor análise dos resultados.

O pico CVC foi obtido pela fórmula: pico/ PAM periférica. O % aumento de perfusão:  $(\text{pico} - \text{perfusão basal}) / \text{perfusão basal} \times 100$ . A amplitude CVC:  $\text{pico CVC} - \text{perfusão basal CVC}$ . O aumento do ASC:  $\text{ASC HRPO} - \text{ASC basal}$ . O % aumento do ASC:  $(\text{ASC da HRPO} - \text{ASC do basal}) / \text{ASC do basal} \times 100$ .

Figura 3 - Representação do período basal pelo sistema de laser com contraste de imagem e marcação do período de um minuto para avaliação da área sob a curva basal

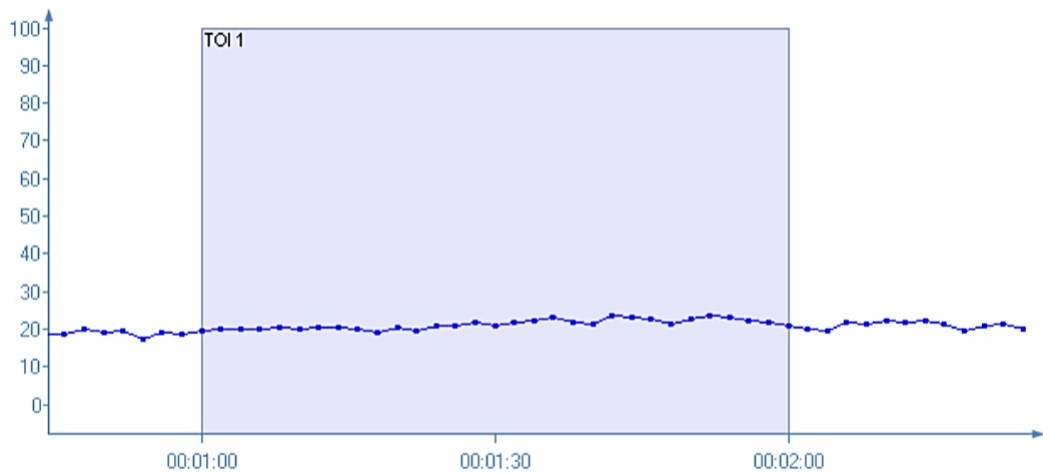
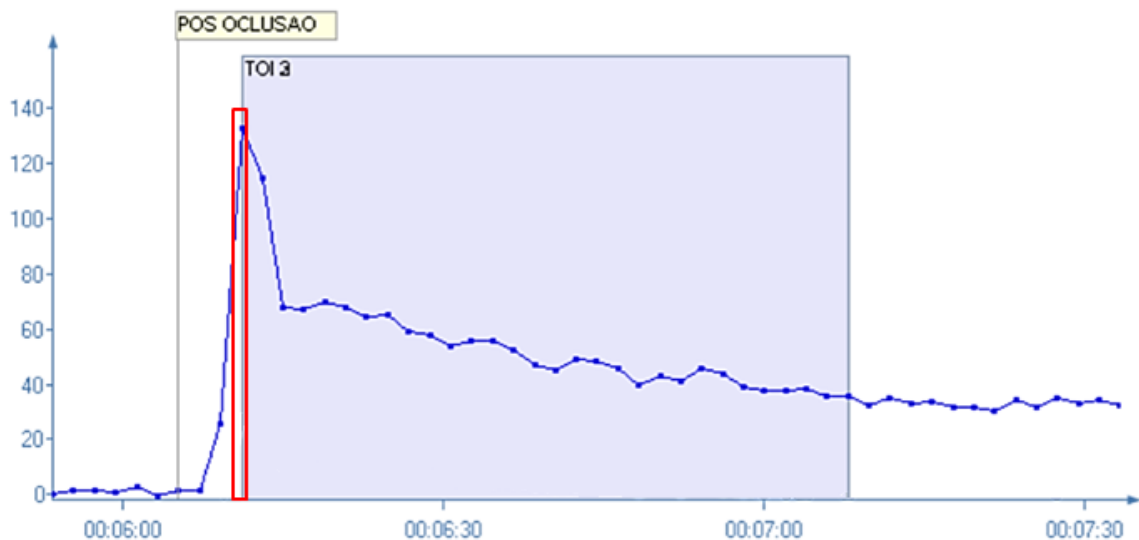


Figura 4 - Representação do período de HRPO pelo sistema de laser com contraste de imagem, com marcação do pico de hiperemia (em vermelho) e do período de um minuto para avaliação da área sob a curva na HRPO (em azul)



### 3.5.9 Parâmetros Hemodinâmicos Centrais por Tonometria de Aplanção

A hemodinâmica central por tonometria de aplanção foi avaliada com o paciente em decúbito dorsal em repouso por período mínimo de 5 minutos. A análise da onda de pulso da

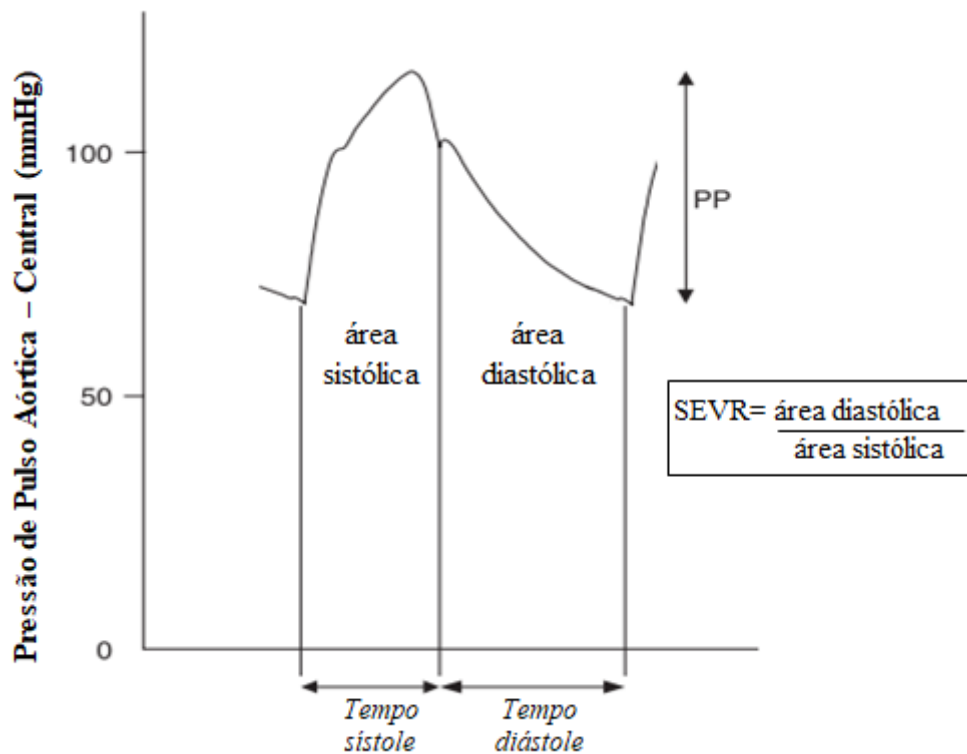


artéria radial foi feita utilizando um dispositivo de tonometria disponível comercialmente (*SphygmoCor; AtCor Medical*, Sydney, Austrália). Formas de onda de pressão periférica foram registradas a partir da artéria radial no punho por tonometria de aplanção usando um micromanômetro (*Millar Instruments*, Houston, TX, EUA). Depois de 10 formas de onda sequenciais terem sido adquiridas, uma função de transferência generalizada validada foi usada para gerar as correspondentes pressões aórticas centrais e formas de onda de pressão.

Pressão sistólica aórtica (PSao), pressão diastólica aórtica (PDao), PP aórtica (PPao), aumento de pressão (AP), e *augmentation index* (AIx) foram derivados da análise da forma de onda de pulso. A PPao foi calculada como a diferença entre a pressão sistólica e diastólica. O AP é a diferença entre a segunda e a primeira pressão de pico sistólico, e o AIx é definido como a razão entre a AP e a PPao, sendo expressa em percentagem [ $AIx = (AP/PP) \times 100$ ] e reflete também rigidez vascular. Além disso, dado que o AIx é influenciado pela frequência cardíaca, um índice de aumento normalizado para uma frequência cardíaca de 75 batimentos / min (índice de aumento em 75, AIx75) foi derivado.

A razão de viabilidade subendocárdica (RVSE) é a razão do intervalo de tempo total da diastólica sobre a tempo total da sistólica, mensura a adequação da perfusão do músculo subendocárdico em resposta à demanda miocárdica de oxigênio (Figura 5) (BUCKBERG et al., 1972; CHEMLA et al., 2008). A duração de ejeção (DE) é o período de tempo desde o início do aumento da pressão de pulso central até a incisão na curva de pressão, refletindo o fechamento da valva aórtica (H. et al., 2014). Dados de alta qualidade, definidos como aqueles com índice de qualidade maior que 90%, foram derivadas de um algoritmo que incluiu a média da altura do pulso, variação da altura do pulso, variação diastólica e a taxa máxima de subida da onda periférica.

Figura 5 - Representação gráfica da Razão de Viabilidade Subendocárdica - RVSE (adaptado) (CHEMLA et al., 2008)



### 3.5.10 Parâmetros Hemodinâmicos Centrais por oscilometria

A hemodinâmica central pelo método oscilométrico (*Arteriograph; TensioMed*, Budapeste, Hungria) que é baseado na pletismografia e registra mudanças de pressão pulsátil em uma artéria. O manguito foi colocado na parte superior direita braço do paciente e conectado ao dispositivo. As variações de pressão no manguito influenciaram um receptor de pressão e um sinal foi transferido através de uma porta de infravermelhos para o computador. A pressão arterial foi medida com uma insuflação inicial do manguito, e em uma segunda insuflação a uma pressão de 35 mmHg acima do PAS na artéria braquial aferida. O algoritmo que mede a pressão arterial no dispositivo foi validado. O primeiro pico sistólico (P1) corresponde a ejeção do ventrículo esquerdo, enquanto o segundo pico (P2) é assumido como sendo o reflexo da primeira onda de pressão da periferia (HORVÁTH et al., 2010).

As flutuações de pressão na artéria braquial detectadas pelo manguito e analisados como ondas de pulso. A PP é a diferença na pressão sistólica e diastólica (em mmHg). O intervalo de tempo entre o início da primeira onda e o início da segunda onda refletida está

relacionada com a VOP (velocidade de onda de pulso) em m/s. O tempo de retorno (TR) em m/s é o tempo de VOP desde a raiz da aorta até a bifurcação e o seu retorno, está relacionada com a rigidez aórtica. O índice de área diastólica (IAD) é a área da porção diastólica sob a curva de onda de pulso de um ciclo cardíaco completo, sendo expresso em percentagem (BAYRAMOĞLU et al., 2013).

O AIx corresponde à diferença de pressão (diferença de amplitude) entre a primeira e a segunda onda em relação à PP, e assim proporciona o AIx braquial sem aplicar uma função de transferência.

### 3.6 Análise estatística

Os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio-padrão para as variáveis contínuas com distribuição normal ou em mediana (intervalo interquartil) para as variáveis contínuas não-normais. O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para avaliar distribuição normal. O grupo controle e intervenção foram comparados pelo teste *t* nas variáveis com distribuição normal e para as variáveis não-normais foi realizado teste de *Mann-Whitney*. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e percentual e analisadas pelo teste do Qui-quadrado. O coeficiente de *Pearson* (distribuição normal) ou de *Spearman* (variáveis não-normais) foi obtido em cada teste de correlação entre as variáveis contínuas. Um intervalo de confiança de 95% foi considerado, sendo estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas pelo programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) ® versão 20 para Windows (SPSS, Chicago, IL).

## 4 RESULTADOS

Na composição nutricional do suco de beterraba foram identificados: carboidratos, proteínas e lipídios; energia total, fibras, tipos de açúcares contido, assim como o teor de  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$  e saponinas (Tabela 4). O suco de beterraba também apresenta em sua composição os ácidos orgânicos que foram identificados e quantificados, denominados ácido cítrico, ascórbico, málico, fumárico. Cerca de seis compostos fenólicos foram identificados (3.4-di-OH-benzóico, ácidos gálico, siríngico, caféico, ferúlico e clorogênico) (Tabela 5).

Tabela 4 - Composição nutricional do suco de beterraba

Suco de Beterraba (100ml)	
Cinzas (%)	1,8±0,1
Umidade (%)	82,5±0,5
Energia (kcal)	59,1±1,9
Carboidratos (g)	13,6±0,4
Proteínas (g)	0,6±0,0
Lipídeos (g)	0,2±0,0
Total de fibras (g)	1,3±0,2
Total de açúcares (g)	12,3±0,1
Frutose (g)	0,8±0,0
Glicose (g)	3,0±0,1
Sacarose (g)	8,5±0,0
$\text{NO}_3^-$ (mmol)	2,3±0,0
$\text{NO}_2^-$ (mmol)	0,03±0,00
Saponinas (mg)	1.559±76

Nota: Valores expressos em média ± desvio padrão.

Fonte: A autora, 2019

Tabela 5 - Ácidos orgânicos e fenólicos no suco de beterraba

<b>Ácidos Orgânicos (mg/ml)</b>	
Ácido Cítrico	0,9±0,0
Ácido Ascórbico	0,4±0,0
Ácido Málico	1,3±0,1
Ácido Fumárico	0,1±0,1
<b>Total</b>	<b>2,7±0,2</b>
<b>Compostos fenólicos (mg/100g)</b>	
3.4-di-OH-benzóico	1,6±0,1
Ácido gálico	1,7±0,1
Ácido siríngico	1,9±0,1
Ácido caféico	1,9±0,1
Ácido ferúlico	1,3±0,0
Clorogênico	2,0±0,2
<b>Total</b>	<b>10,4±0,6</b>

Nota: Valores expressos em média ± desvio padrão.

Fonte: A autora, 2019

Foram selecionados 40 pacientes, três foram excluídos, sendo um por apresentar dados incompletos, um apresentou intolerância durante as intervenções e uma foi diagnosticada com câncer de mama. Portanto, foram incluídos no estudo 37 pacientes com idade média de 59 anos. O sexo feminino representou 62% (n=23) da amostra e o sexo masculino com 38% (n=14), apresentando risco intermediário (14%) de acordo com o escore de Framingham, com IMC de sobrepeso, PAS > 140 mmHg e PAD > 80 mmHg e alteração no perfil lipídico em relação ao colesterol total (Tabela 6). Na história social, apenas 36% da população do estudo eram etilistas e 79% não realizavam atividade física.

Os dados sobre a terapia medicamentosa anti-hipertensiva mostram que as classes utilizadas foram: bloqueadores de receptores AT1 de angiotensina (BRA) (39%), inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) (9%), diurético tiazídico (DIU) (36%) e bloqueador do canal de cálcio (BCC) (16%). Além disso alguns pacientes utilizavam mais de uma medicação em associação no tratamento anti-hipertensivo, sendo: BRA e DIU (48%); BRA, DIU e BCC (28%); IECA e DIU (10%); BRA e BCC (7%); IECA e BRA (3,5%); e IECA, DIU e BCC (3,5%). Aqueles que recebiam apenas uma medicação (22%) era o BRA

(62,5%) ou IECA (25%) ou DIU (12,5%). O perfil da população estudada com os dados clínicos e laboratoriais basais estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Perfil clínico da amostra geral

<b>Parâmetros</b>	<b>Amostra total (n= 37)</b>
Idade (anos)	59 ± 7
Escore de Framingham (%)	14 (10 - 22)
Idade Vascular (anos)	76 (67 - 86)
Sexo ♂ (%)	38
♀ (%)	62
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 4
Perímetro Cintura (cm) ♂	98 ± 8
♀	92 ± 11
RCQ (cm) ♂	0,94 ± 0,06
♀	0,85 ± 0,07
PAS (mmHg)	142 ± 10
PAD (mmHg)	83 ± 9
PP (mmHg)	59 ± 11
PAM (mmHg)	103 ± 9
<b>Variáveis Bioquímicas</b>	
Colesterol Total (mg/dL)	203 ± 38
HDL-colesterol (mg/dL)	56 ± 20
LDL-colesterol (mg/dL)	121 ± 30
Triglicerídeos (mg/dL)	110 (78 - 178)
Glicose (mg/dL)	90 ± 8
TFGe (ml/min)	80 (67 - 98)
<b>Uso de anti-hipertensivo n (%)</b>	
BRA	29 (39)
IECA	7 (9)
DIU	27 (36)
BCC	12 (16)
Monoterapia	8 (22)
Com 2 drogas	20 (54)
Com 3 drogas	9 (24)

Nota: Resultados expressos em média (± Desvio Padrão), mediana (intervalo interquartil) ou em proporções quando indicado.

Legenda: IMC, Índice de Massa Corporal; ♂, sexo masculino; ♀, sexo feminino; RCQ, relação cintura quadril; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; BRA, bloqueadores de receptores AT1 de angiotensina 1; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; DIU, diurético; BCC, bloqueador do canal de cálcio.

Fonte: A autora, 2019

O questionário de frequência alimentar para determinação do consumo de alimentos fonte de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico, demonstrou que o consumo médio diário foi de 27,3 mg/dia. Ao avaliar pela IDA de  $\text{NO}_3^-$  de 3,7 mg/kg/dia, sendo o peso médio da população estudada de 77 kg, o consumo médio diário é de 10 % da IDA.

A análise do soro do conteúdo de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  nas fases controle e intervenção, no período antes e após cada intervenção estão descritos na Tabela 7. Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações séricas de  $\text{NO}_3^-$  ( $p= 0,614$ ) e  $\text{NO}_2^-$  ( $p= 0,653$ ) antes da ingestão do suco de beterraba e água mineral. Entretanto, houve um aumento significativo do  $\text{NO}_3^-$  sérico ( $p < 0,001$ ) e  $\text{NO}_2^-$  sérico ( $p < 0,001$ ) após intervenção com o suco de beterraba. Este aumento foi de aproximadamente 3 vezes ao valor basal desse grupo. Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações séricas de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  na fase controle. Ao comparar a variação do conteúdo de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  sérica, observa-se que a ingestão do suco de beterraba, na fase intervenção, teve um aumento estatisticamente significativo que o apresentado na fase controle (Figura 6).

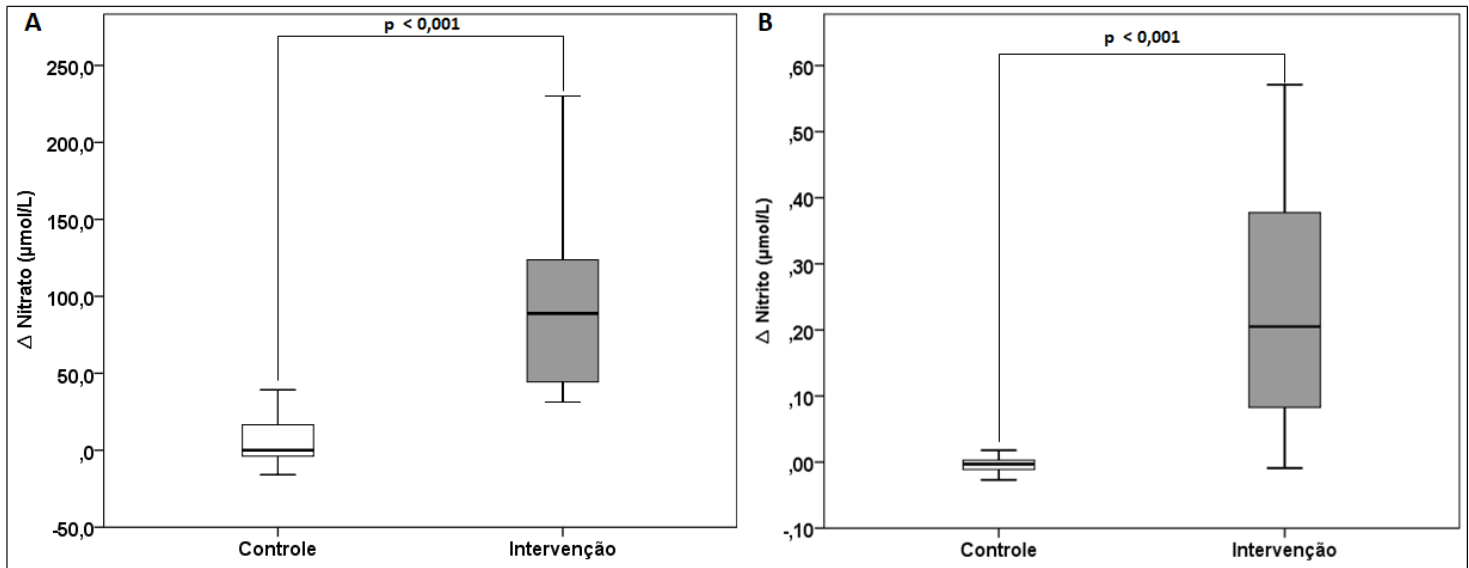
Tabela 7 - Valores de nitrato e nitrito no soro – Fase controle e Fase intervenção

Parâmetro	Controle		Valor de p	Intervenção		Valor de p
	Antes (n=24)	Após (n=24)		Antes (n=28)	Após (n=28)	
Nitrato ( $\mu\text{mol/L}$ )	56,4 ± 26,5	65,3 ± 34,9	0,063	59,7 ± 13,6	169,4 ± 76,9	< 0,001
Nitrito ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,100 ± 0,012	0,095 ± 0,018	0,162	0,099 ± 0,014	0,336 ± 0,159	< 0,001

Nota: Dados expressos em média ± desvio-padrão.

Fonte: A autora, 2019

Figura 6 - Aumento da variação do nitrato (A) e nitrito (B) no soro, após as intervenções, na fase controle e intervenção



Nota: Dados expressos em mediana  $\pm$  erro padrão.  
 Fonte: A autora, 2019

Os parâmetros da PA periférica e dos testes vasculares que avaliam os parâmetros hemodinâmicos centrais por tonometria de aplanção e oscilométrico podem ser observados na tabela 8. Houve um aumento da PA periférica em ambos os grupos, porém apenas no grupo controle apresentou um aumento significativo da PA e PP.

A PA central pelo método de tonometria de aplanção apresentou um aumento em ambos os grupos, entretanto apenas o grupo controle o aumento da pressão central foi significativo. No grupo intervenção apresentou redução da DE e aumento da RVSE, ambos foram significativos. A PA central pelo método oscilométrico apresentou aumento significativo apenas no grupo controle. O parâmetro Aix aumentou no grupo controle e intervenção de forma significativa.



Tabela 8 - Medidas da pressão arterial periférica e dos testes vasculares – Fase controle e Fase intervenção

Parâmetro	Controle		Valor de p	Intervenção		Valor de p
	Antes (n=37)	Após (n=37)		Antes (n=37)	Após (n=37)	
<b>Pressão Arterial Periférica</b>						
PAS (mmHg)	139 ± 9	144 ± 15	<b>0,044</b>	138 ± 13	139 ± 17	0,621
PAD (mmHg)	83 ± 9	84 ± 9	0,268	84 ± 11	85 ± 11	0,492
PP (mmHg)	56 ± 10	60 ± 13	<b>0,039</b>	54 ± 10	55 ± 11	0,905
PAM (mmHg)	102 ± 8	104 ± 9	<b>0,093</b>	102 ± 11	103 ± 12	0,532
<b>Parâmetros Hemodinâmicos Centrais por Tonometria de Aplanção</b>						
PASao (mmHg)	137 ± 15	143 ± 14	<b>0,003</b>	132 ± 15	136 ± 16	0,061
PPao (mmHg)	52 ± 12	56 ± 13	<b>0,007</b>	56 ± 26	57 ± 24	0,736
AP (mmHg)	19 ± 7	21 ± 9	<b>0,009</b>	17 ± 9	19 ± 8	0,278
AIx (%)	36 (32 - 40)	38 (32 - 43)	0,070	35 (28 - 39)	37 (31 - 41)	0,082
AIx@75 (%)	30 (27 - 34)	32 (26 - 37)	0,442	29 (24 - 34)	31 (24 - 34)	0,751
DE (%)	35 ± 4	34 ± 4	<b>0,019</b>	37 ± 4	34 ± 4	<b>&lt;0,001</b>
RVSE	155 ± 28	160 ± 28	0,080	149 ± 25	165 ± 30	<b>&lt;0,001</b>
<b>Parâmetros Hemodinâmicos Centrais por Oscilometria</b>						
PAS central (mmHg)	148 ± 20	155 ± 18	<b>0,006</b>	145 ± 24,2	149 ± 20,6	0,168
PP central (mmHg)	60 ± 12	63 ± 13	0,052	57 ± 14	59 ± 12	0,156
IAD (%)	52 ± 4	51 ± 5	0,816	53 ± 4	53 ± 4	0,882
TR (m/s)	115 ± 23	111 ± 29	0,216	115 ± 24	114 ± 26	0,721
AIx (%)	45 ± 13	49 ± 11	<b>0,006</b>	42 ± 11	46 ± 13	<b>0,016</b>
VOP (m/s)	9,5 ± 1,7	10,0 ± 2,3	0,089	9,5 ± 1,7	9,6 ± 2,2	0,660
VOP N (m/s)	9,1 ± 1,9	9,2 ± 2,2	0,548	9,3 ± 1,8	9,0 ± 2,6	0,312

Nota: Dados expressos em média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado ou em proporções quando indicado. Valor de P corresponde ao Qui-quadrado para variáveis categóricas.

Legenda: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; PASao, pressão arterial sistólica aórtica; PPao, pressão de pulso aórtica; AP, Aumento de Pressão aórtica; AIx, *Augmentation Index*; Aix@75, *Augmentation Index* corrigido para frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto; DE, duração ejeção; RVSE, *Razão de viabilidade subendocárdica*; IAD, índice da área diastólica; TR, tempo de retorno; VOP, velocidade de onda de pulso; VOP N, velocidade de onda de pulso normalizada.

Fonte: A autora, 2019

O pico absoluto, pico CVC e o ASC basal reduziram em ambos os grupos. A perfusão basal do grupo intervenção, assim como a amplitude CVC e ASC HRPO no grupo controle apresentaram uma redução significativa. No grupo intervenção o % aumento de perfusão teve um aumento significativo. O % aumento do ASC no grupo controle reduziu após a ingestão de água (bebida controle) e no grupo intervenção ocorreu um aumento após a ingestão do suco de beterraba, porém não teve significância estatística (Tabela 9).

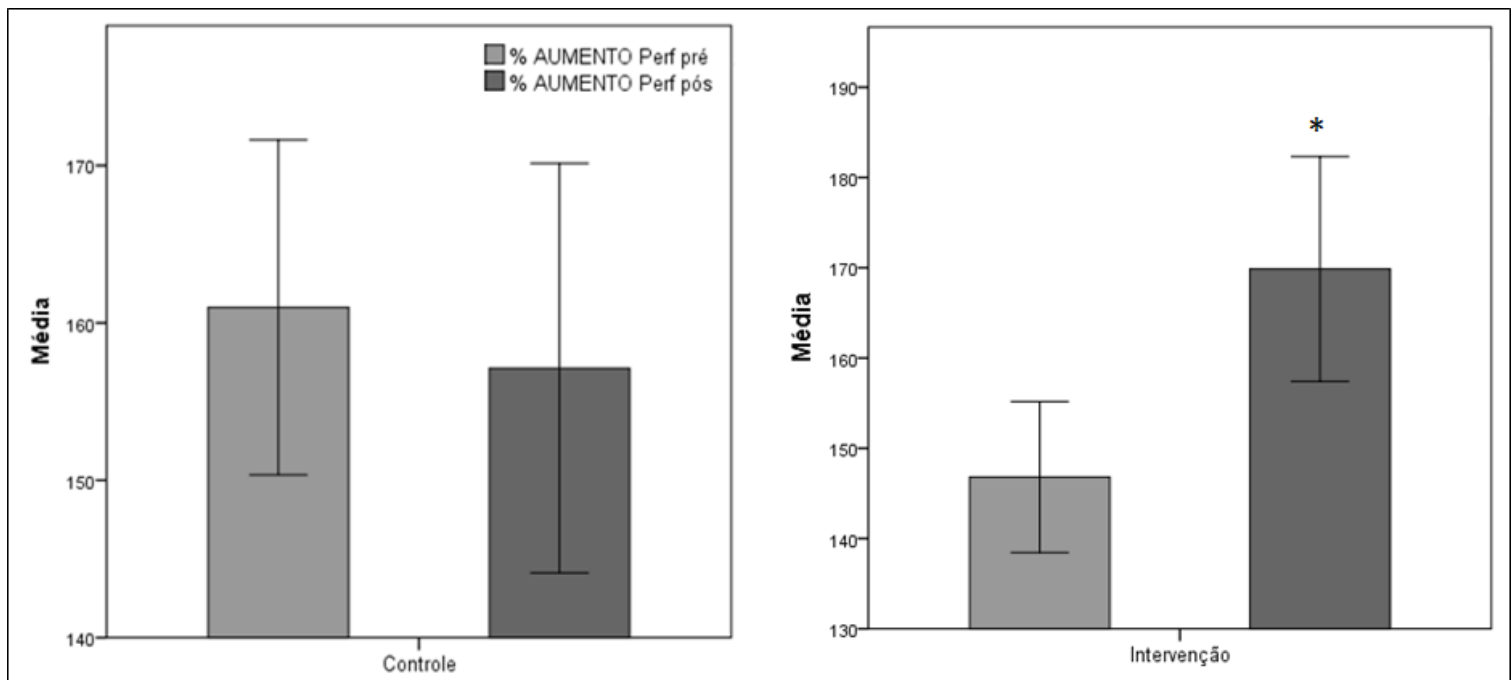
Tabela 9 - Medidas de avaliação da função endotelial pela reatividade microvascular – Fase controle e Fase intervenção

Parâmetro	Controle		Valor de p	Intervenção		Valor de p
	Antes (n=37)	Após (n=37)		Antes (n=37)	Após (n=37)	
Perfusão Basal (PU)	30 ± 12	27 ± 10	0,097	33 ± 11	29 ± 9	<b>0,005</b>
Pico (PU)	83 ± 22	73 ± 23	<b>0,001</b>	85 ± 24	76 ± 21	<b>0,005</b>
Pico CVC (PU/ mmHg)	0,81 ± 0,24	0,69 ± 0,24	<b>0,000</b>	0,85 ± 0,29	0,74 ± 0,23	<b>0,002</b>
Aumento Perfusão (%)	177 (132 - 243)	148 (102 - 212)	0,722	155 (125 - 190)	159 (121 - 227)	<b>0,042</b>
Amplitude CVC (PU/ mmHg)	0,49 ± 0,13	0,43 ± 0,17	<b>0,015</b>	0,51 ± 0,19	0,47 ± 0,16	0,111
ASC basal	1884 ± 780	1755 ± 624	0,190	2136 ± 643	1834 ± 545	<b>0,002</b>
ASC HRPO	3239 ± 1134	2795 ± 918	<b>0,001</b>	3476 ± 852	3159 ± 739	<b>0,019</b>
Aumento do ASC	1256 ± 460	1164 ± 515	0,331	1401 ± 534	1365 ± 565	0,669
Aumento do ASC (%)	65 ± 34	63 ± 36	0,816	67 ± 28	73 ± 25	0,182

Nota: Resultados expressos em média (± Desvio Padrão). PU, unidade de perfusão; CVC, condutância vascular cutânea; ASC, área sob a curva; HRPO, hiperemia reativa pós-oclusiva.  
Fonte: A autora, 2019

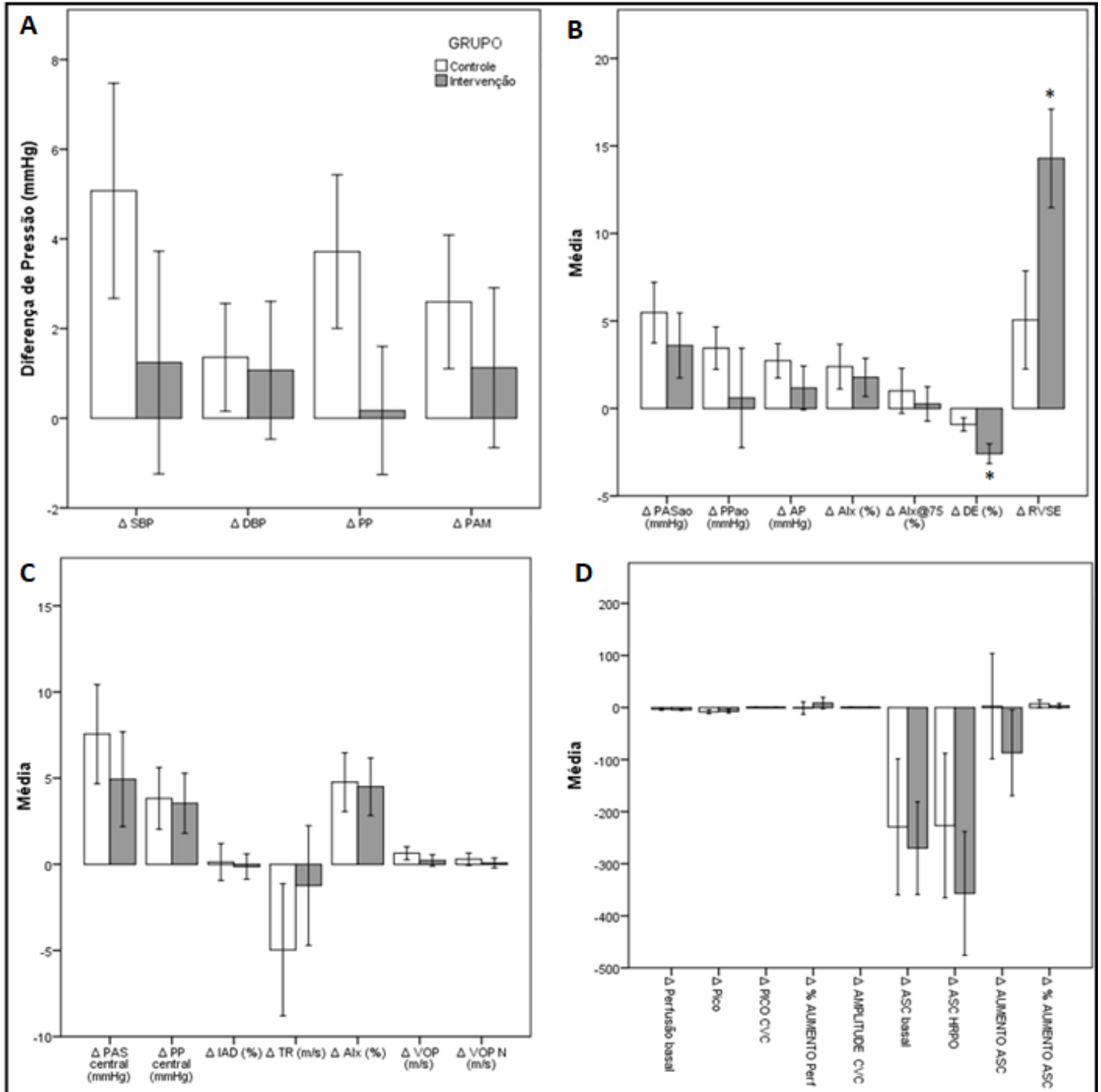
A média do % de aumento de perfusão no período pré e pós na fase intervenção, na HRPO, apresentou aumento significativo após a ingestão do suco de beterraba (Figura 7). A figura 8 ilustra variações da PA periférica, parâmetros hemodinâmicos centrais e HRPO. A variação da DE e da RVSE apresentaram diferenças significativas nas variações entre as fases controle e intervenção.

Figura 7 - Média do % de aumento de perfusão na fase controle e intervenção, pela reatividade microvascular



Nota: Dados expressos em média  $\pm$  desvio-padrão.  
 Fonte: A autora, 2019

Figura 8 - Variações da pressão arterial periférica (A), dos parâmetros hemodinâmicos centrais por tonometria de aplanção (B) e oscilometria (C), e reatividade microvascular (D) – Fase controle e Fase intervenção



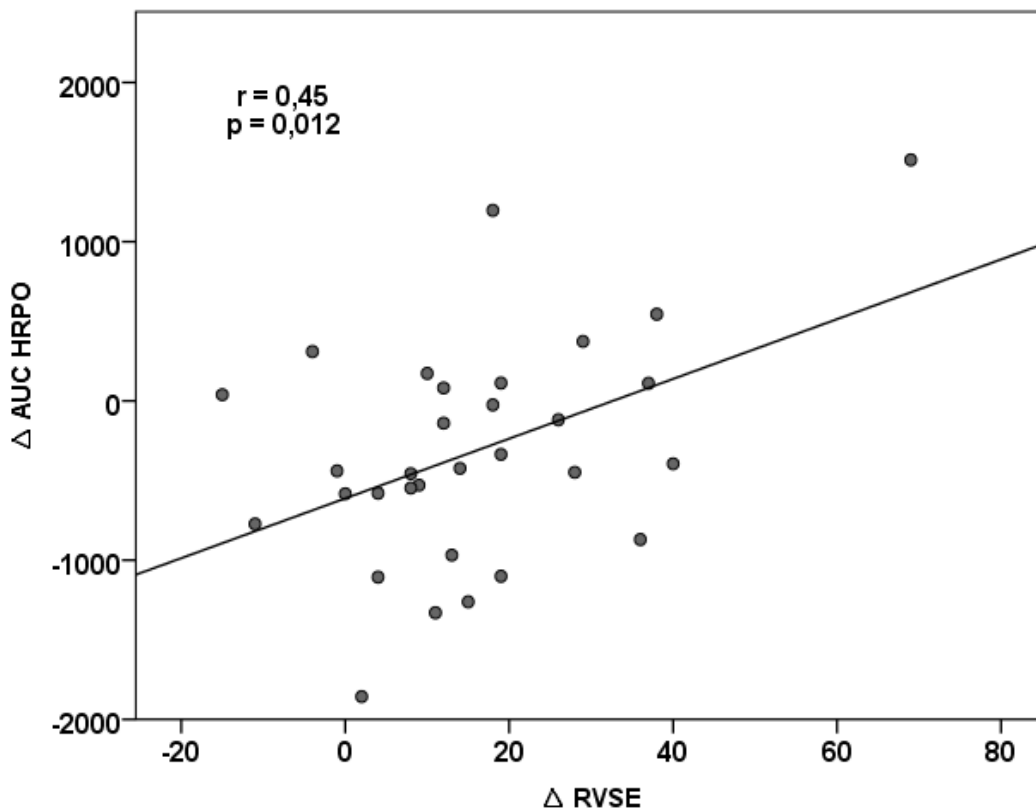
Nota: Resultados expressos em média ( $\pm$  Erro Padrão)

Legenda:  $\Delta$ PAS, delta da pressão arterial sistólica;  $\Delta$ PAD, delta da pressão arterial diastólica;  $\Delta$ FC, delta da frequência cardíaca;  $\Delta$ PP, delta da pressão de pulso;  $\Delta$ PAM, delta da pressão arterial média;  $\Delta$ AP, delta da Aumento de Pressão Aórtica;  $\Delta$ Aix, delta da *Augmentation Index*;  $\Delta$ DE, delta da duração ejeção;  $\Delta$ RVSE, delta da *Razão de viabilidade subendocárdica*;  $\Delta$ IAD, delta do índice da área diastólica;  $\Delta$ TR, delta do tempo de retorno;  $\Delta$ VOP, delta da velocidade de onda de pulso; PU, unidade de perfusão;  $\Delta$ CVC, delta da condutância vascular cutânea;  $\Delta$ ASC, delta da área sob a curva;  $\Delta$ HRPO, delta da hiperemia reativa pós-oclusiva.

Fonte: A autora, 2019.

A figura 9 ilustra a correlação moderada no grupo intervenção entre a  $\Delta$  RVSE e  $\Delta$  ASC HRPO ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,012$ ). Observam-se correlações inversas moderadas no grupo intervenção entre a  $\Delta$  DE com os parâmetros de função endotelial, pico pós intervenção (A) ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,031$ ), pico de CVC pós intervenção (B) ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,031$ ) e ASC da HRPO pós intervenção (C) ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,046$ ) (Figura 10).

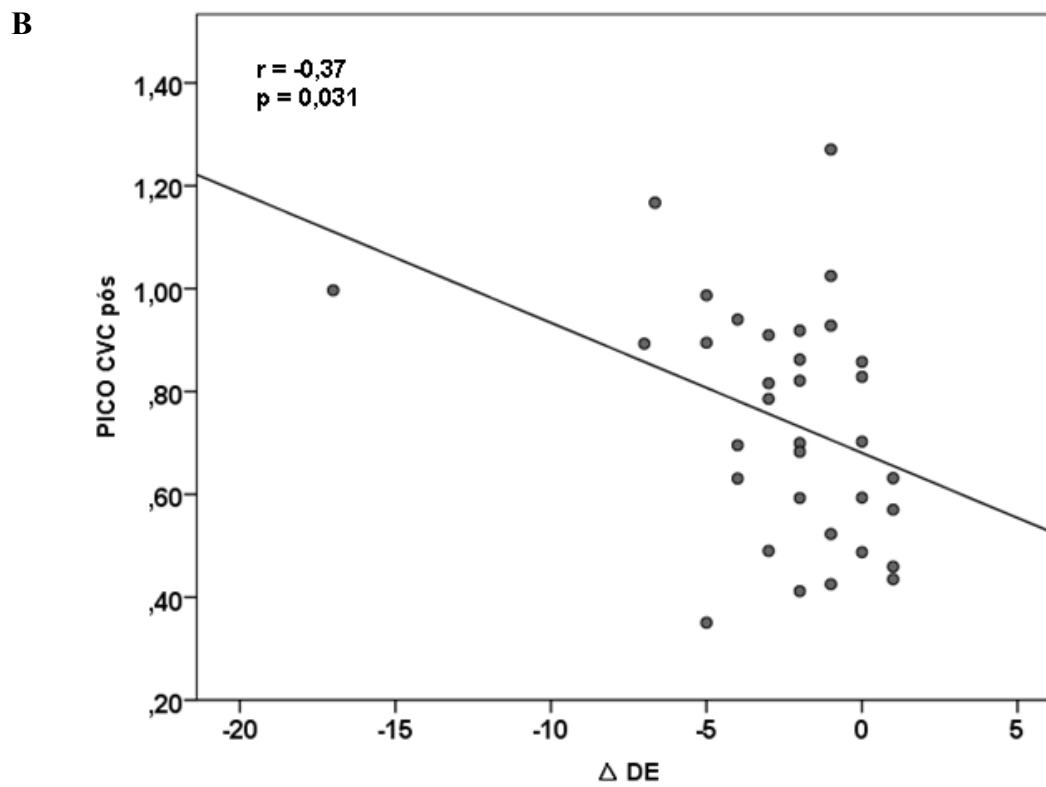
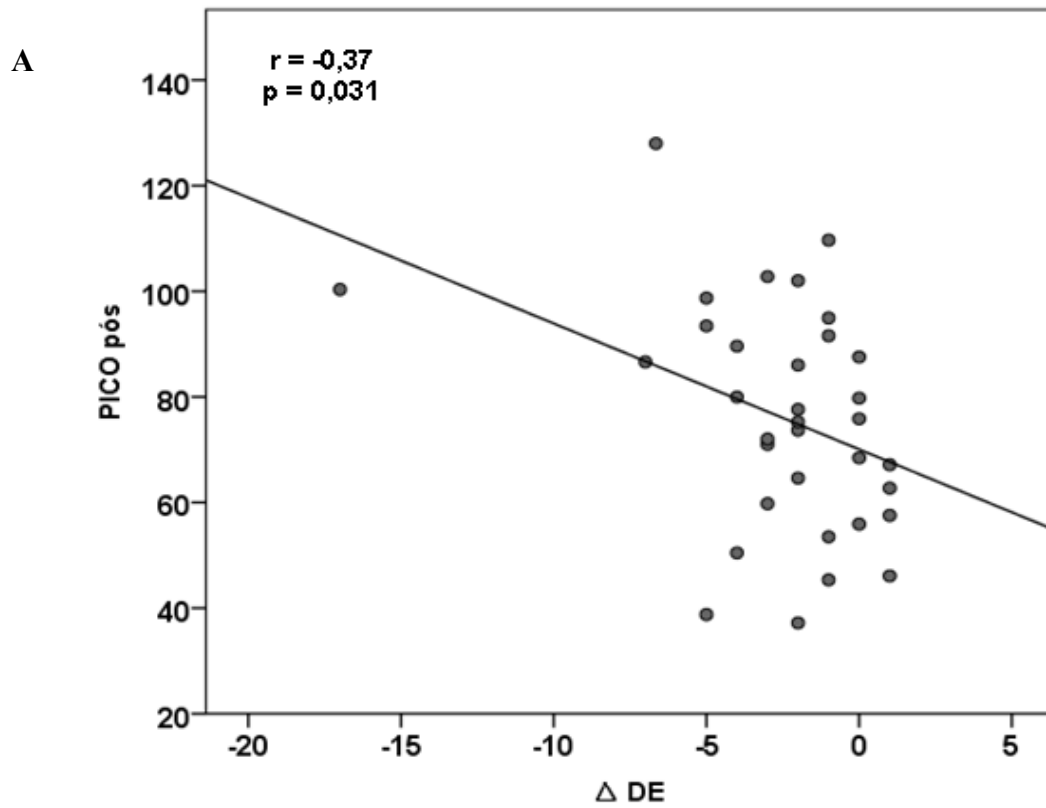
Figura 9 - Correlação no grupo intervenção entre a  $\Delta$  RVSE e  $\Delta$  ASC HRPO

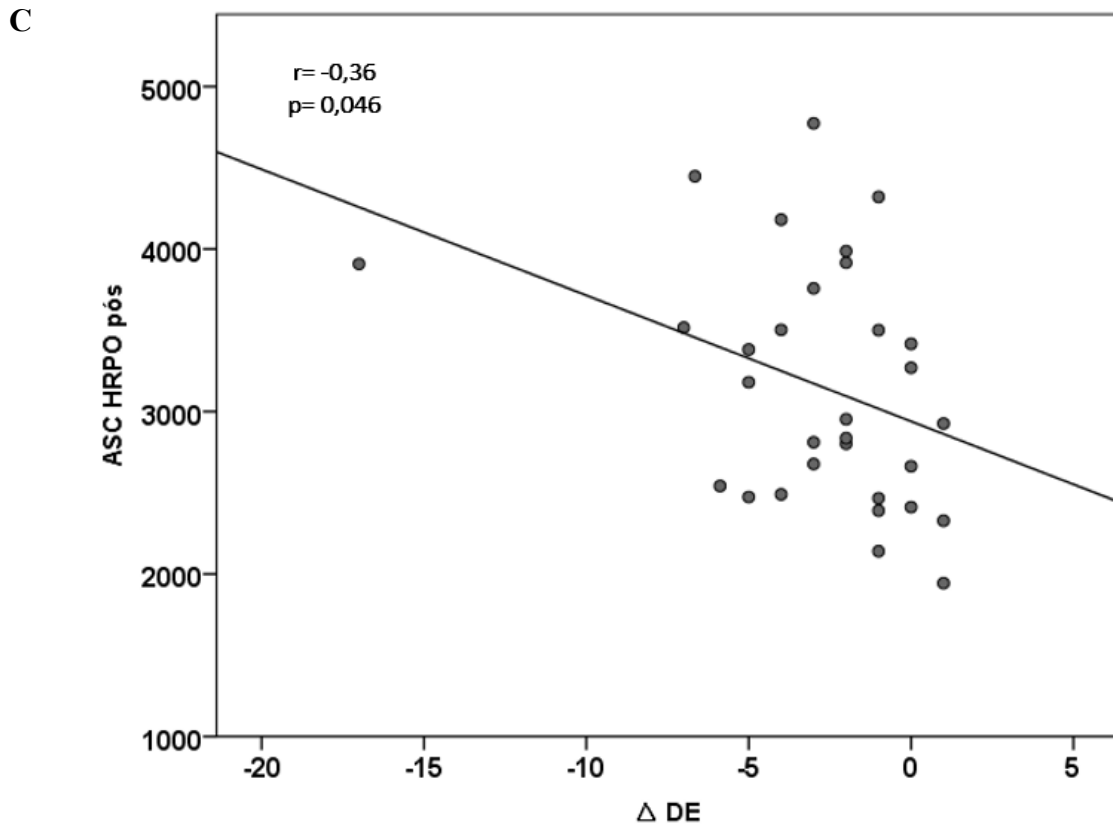


Legenda:  $\Delta$ RVSE, delta da Razão de viabilidade subendocárdica;  $\Delta$  ASC HRPO, delta da área sob a curva da hipertensão reativa pós-oclusiva.

Fonte: A autora, 2019

Figura 10 - Correlação no grupo intervenção entre a  $\Delta$  DE e pico pós intervenção (A), pico de CVC pós intervenção (B) e ASC da HRPO pós intervenção (C)



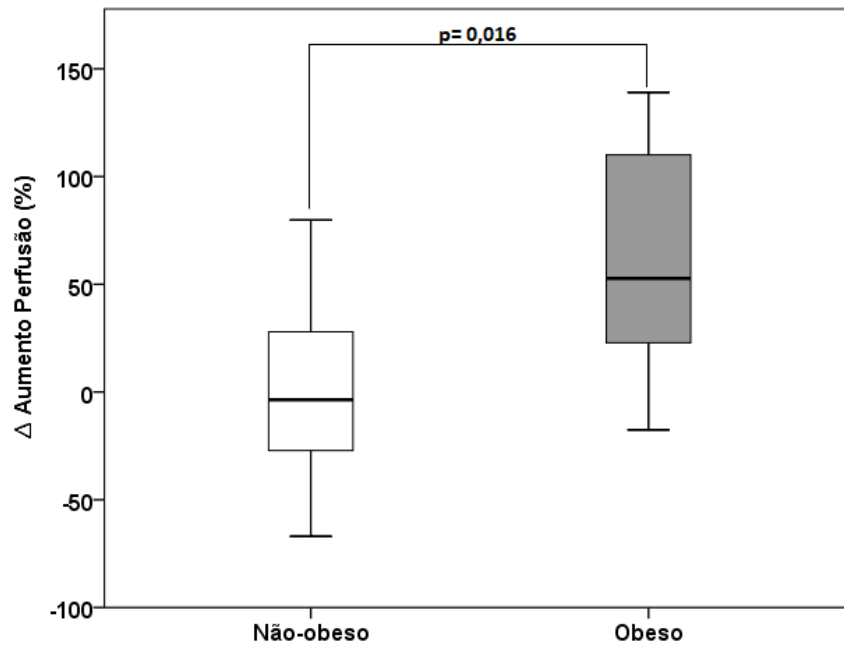


Legenda:  $\Delta DE$ , delta da duração ejeção; CVC, condutância vascular cutânea; ASC HRPO, área sob a curva da hiperemia reativa pós-oclusiva.

Fonte: A autora, 2019

Uma sub análise foi realizada apenas no grupo intervenção e observamos que o grupo com obesidade após a ingestão do suco de beterraba apresentou um aumento significativo ( $p=0,016$ ) em relação aos não obesos da variação do % aumento de perfusão (Figura 11). A PAS periférica não controlada ( $\geq 140$  mmHg) após a ingestão do suco apresentou menor variação da PAS central ( $p=0,012$ ) (Figura 12). O colesterol elevado ( $\geq 200$ mg/dl) apresentou maiores benefícios após a ingestão do suco para variação de aumento do ASC ( $p=0,001$ ), assim como o LDL colesterol elevado ( $\geq 130$  mg/dl) apresentou maior benefício da variação do aumento da ASC ( $p=0,014$ ) (Figura 13). A variação do % aumento da ASC foi maior nos indivíduos com maiores teores da variação de  $NO_3^-$  sérico ( $p=0,021$ ) (Figura 14).

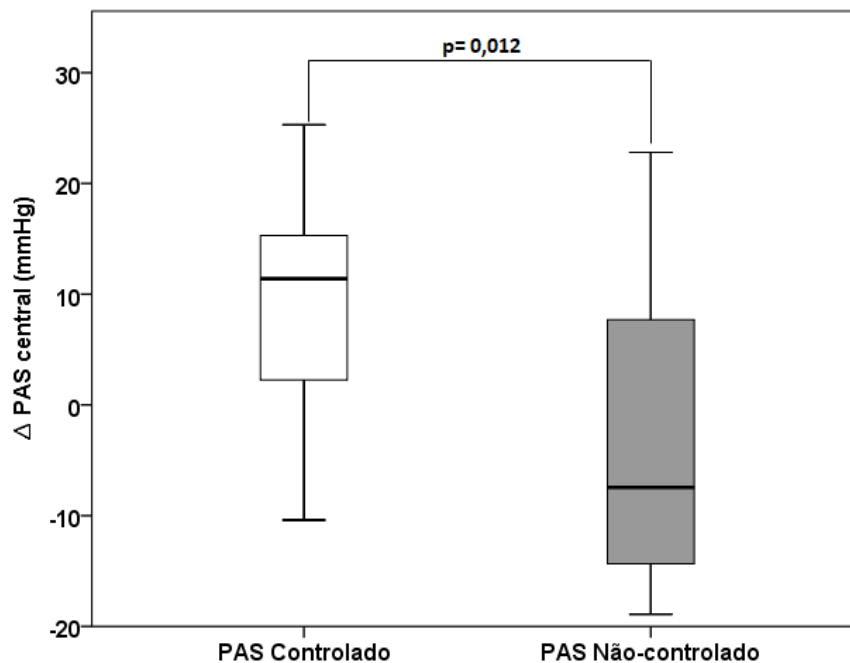
Figura 11 - Relação da variação do aumento de perfusão (%) em relação ao índice de massa corporal separados em não obesos e obesos no grupo intervenção



Nota: Resultados expressos em mediana ( $\pm$  Erro Padrão) Legenda, Não-obeso: IMC  $<30\text{kg/m}^2$ , Obeso: IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$ .

Fonte: A autora, 2019

Figura 12 - Relação da variação da pressão arterial sistólica central em relação a pressão arterial sistólica periférica controlada e não controlada no grupo intervenção

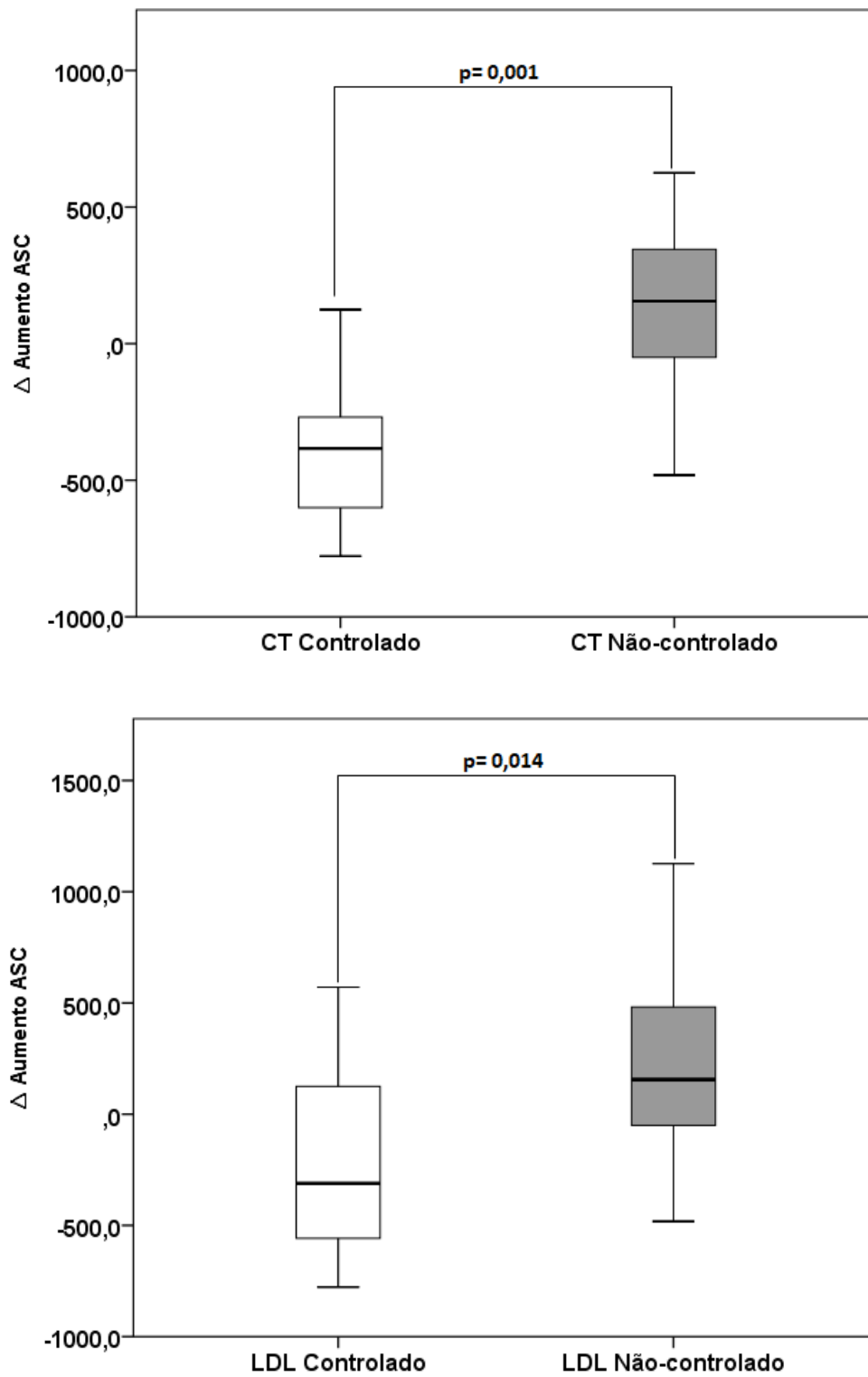


Nota: Resultados expressos em mediana ( $\pm$  Erro Padrão) Legenda:  $\Delta$ PAS, delta da pressão arterial sistólica; PAS, pressão arterial sistólica.

Fonte: A autora, 2019



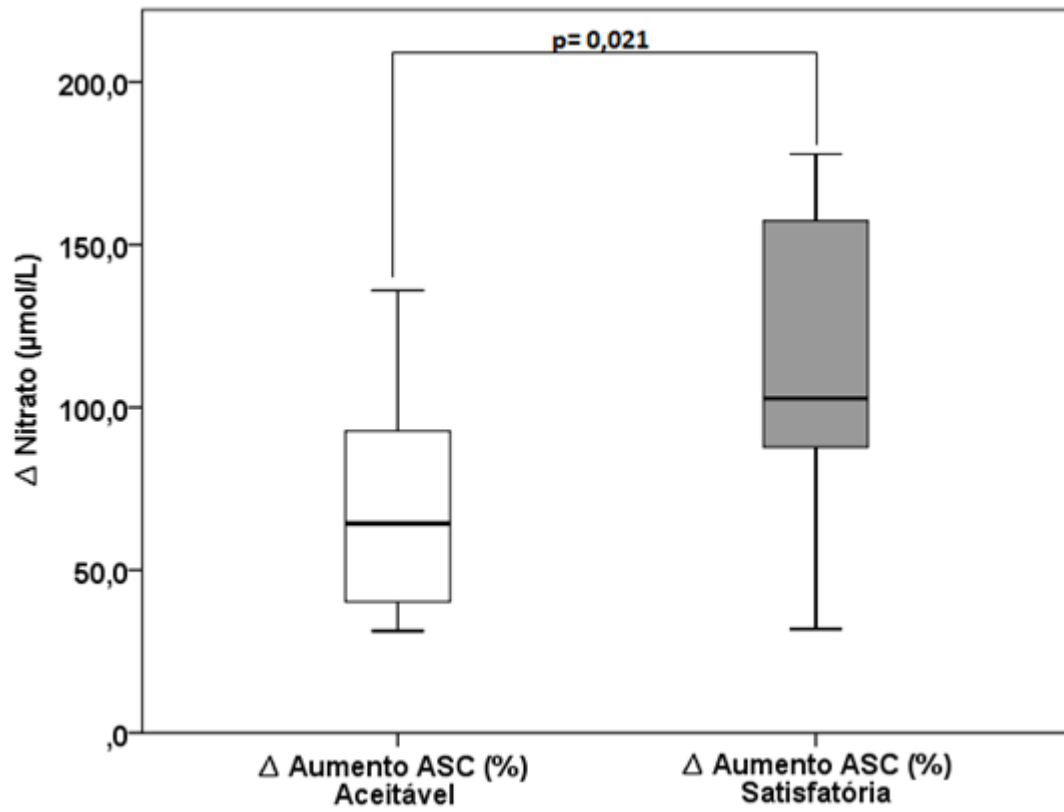
Figura 13 - Relação da variação do aumento da área sob a curva em relação ao colesterol e LDL colesterol controlada e não controlada no grupo intervenção



Nota: Resultados expressos em mediana ( $\pm$  Erro Padrão). Legenda: ASC, área sob a curva; CT, colesterol total; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: A autora, 2019

Figura 14 - Relação da variação do nitrato sérico em relação ao % de aumento da área sob a curva no grupo intervenção



Nota: Resultados expressos em mediana ( $\pm$  Erro Padrão). Legenda: ASC, área sob a curva.  
Fonte: A autora, 2019

## 5. DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado para determinar os efeitos agudos da ingestão de  $\text{NO}_3^-$  dietético através do suco de beterraba, rico em  $\text{NO}_3^-$  inorgânico, sobre PA, estrutura vascular e função endotelial em pacientes hipertensos sob terapia medicamentosa. A população adulta e idosa do presente estudo apresenta alteração lipídica sem uso de estatina, em sua maioria tem excesso de peso e faz uso de mais de um anti-hipertensivo. Há poucos estudos avaliando a ingestão aguda de suco de beterraba em população de hipertensos e com esse perfil clínico, e não há até o momento protocolo sob a mesma metodologia. Observou-se baixo consumo de alimentos fonte de  $\text{NO}_3^-$  dietético pela população estudada e alto valor nutricional do suco de beterraba. Entre os principais resultados, foram constatados atenuação no aumento dos níveis de PA periférica e central, redução da DE, aumento da RVSE e melhora da perfusão vascular, associados com elevação do  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  sérico após a ingestão única de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico por meio do suco de beterraba.

A ingestão de alimentos fonte de  $\text{NO}_3^-$  dietético foi avaliada por meio de um questionário de frequência, que abordou fontes alimentares de origem vegetal classificadas em fontes de moderada à alta de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico, conforme os estudos que avaliaram os alimentos com objetivo de determinar a presença e quantificar o  $\text{NO}_3^-$  (HORD; TANG; BRYAN, 2009; LIDDER; WEBB, 2013; SANTAMARIA, 2006). A partir do questionário foi possível estimar a frequência da ingestão diária de alimentos fontes de  $\text{NO}_3^-$  dietético pela população do estudo. A análise dos dados evidenciou 10% da IDA, classificada como baixo consumo de alimentos fontes de  $\text{NO}_3^-$  dietético.

Estudos estimaram a ingestão média diária de alimentos fontes de  $\text{NO}_3^-$  de acordo com a recomendação de consumo de vegetais e frutas de 400g dia por pessoa (EFSA, 2008; HORD; TANG; BRYAN, 2009). Ao estimar o consumo de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico pela população europeia, verificaram que eles consomem a metade da ingestão diária total recomendada (400g) em frutas. As frutas apresentam baixo teor de  $\text{NO}_3^-$  (mg por kg de peso corporal), o que reflete na ingestão real de  $\text{NO}_3^-$  de 81 - 106 mg/dia (EFSA, 2008). O consumo alimentar de  $\text{NO}_3^-$  observado nos Estados Unidos é estimado entre 40 e 100 mg/dia (OEHHA, 2018).

A estimativa média de ingestão de  $\text{NO}_3^-$  dietético pela população brasileira não foi ainda determinada. Guadagnin e cols (2005) estimaram a ingestão diária de  $\text{NO}_3^-$  pela população brasileira com base no consumo médio anual per capita de alface e agrião. O consumo das culturas produzidas pelo sistema hidropônico apresenta o maior teor de  $\text{NO}_3^-$

entre os sistemas analisados, representando 29% da ingestão diária (GUADAGNIN; RATH; REYES, 2005). No entanto, a estimativa de ingestão diária pela população brasileira teria que ser realizada em diversas regiões do país, pois o conteúdo de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  dos vegetais podem sofrer variações ambientais e pelo tipo de cultivo, sendo necessário também avaliar qual tipo de sistema agrícola apresenta maior predominância no consumo da população.

De acordo com a recomendação da OMS e do Guia Alimentar Brasileiro, o consumo mínimo recomendado de frutas, legumes e verduras é de 400 g por dia. O consumo regular desses grupos de alimentos está relacionado ao menor risco de desenvolvimento de muitas doenças crônicas não-transmissíveis e à manutenção do peso adequado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; WHO, 2003). Sabe-se que cerca de 60 a 80% do  $\text{NO}_3^-$  ingerido está presente nos vegetais (EFSA, 2008). Canella e cols (2017) avaliaram o consumo de hortaliças no Brasil, observaram que a quantidade média no consumo alimentar individual é de 46,1 g/per capita/dia, resultando em consumo insuficiente (CANELLA et al., 2017). De acordo com a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) menos de 10% da população brasileira atinge as recomendações de consumo de frutas, verduras e legumes (IBGE, 2011). Portanto, a ingestão média de vegetais e frutas, pela população brasileira, pode refletir a baixa ingestão de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico vindo desses alimentos.

O suco de beterraba apresenta alto valor nutricional devido ao seu teor de energia. É composto principalmente por carboidratos, mas também, apresenta em sua composição boa quantidade de fibra alimentar,  $\text{NO}_3^-$ , saponinas, ácidos orgânicos e compostos fenólicos. A beterraba é composta de 12 a 20% de matéria seca, 4 a 12% de carboidrato, 1,5% de proteína, 0,1% de lipídios e 0,8% de fibras alimentares, além de minerais como potássio, fósforo, cálcio e ferro, e vitaminas (SINGH; HATHAN, 2017). A composição centesimal do presente estudo foi similar aos achados de Singh e Hathan (2017), 14% de carboidrato, 1% de proteína, 0,2% lipídios e 1,3% de fibras alimentares. Alguns estudos identificaram e quantificaram o alto teor de compostos fenólicos, ácido orgânicos, saponinas,  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  presente na beterraba crua, no suco de beterraba e produto elaborado com beterraba (BAIÃO et al., 2018; KAZIMIERCZAK et al., 2014a; VULIĆ et al., 2012).

As saponinas são um grupo de glicosídeos amplamente distribuídos em plantas e possuem propriedades biológicas como atividade anti-inflamatória e antifúngica (SPARG; LIGHT; VAN STADEN, 2004). A concentração de saponinas foi elevada no suco de beterraba do presente estudo, cerca de 8 g no volume final ingerido. Esta concentração representou aproximadamente o dobro dos teores de saponinas no suco de beterraba quando

comparado com os achados de Silva e cols (SILVA et al., 2016), e também superior ao estudo que avaliou os teores de saponinas em três cultivos de beterraba (MROCZEK et al., 2012).

Os ácidos orgânicos quantificados foram o cítrico, ascórbico, málico e fumárico, sendo o málico e o cítrico em maior proporção que os demais. Vasconcellos e cols (2016) analisaram diversas formulações com o preparo da beterraba, entre eles, o suco de beterraba que também apresentou os mesmos ácidos orgânicos dominantes (VASCONCELLOS et al., 2016). Baião e cols (2018), ao realizarem a análise química da barra de cereal enriquecida com beterraba, observaram a mesma proporção de ácidos orgânicos (BAIÃO et al., 2018).

Os compostos fenólicos totais apresentaram 10,4 mg por 100g de suco de beterraba. No total, seis compostos foram identificados e quantificados. O ácido siríngico, gálico e 3,4-di-hidroxibenzóico foram os mais abundantes. Diversos sucos de beterraba industrializados já tiveram a composição de polifenóis analisada, entre eles, duas bebidas comerciais mais utilizadas em estudos. Os resultados descrevem cerca de 0,84 e 2,13mg/g de polifenóis nas respectivas marcas (WOOTTON-BEARD; MORAN; RYAN, 2011). Os compostos fenólicos totais do suco de beterraba do presente estudo apresentaram quantidades menores ao comparar com os sucos industrializados, no entanto esses sucos são enriquecidos com beterraba, justificando maior teor de fenólico.

O suco de beterraba do presente estudo apresentou bons teores de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  em sua composição. Diversos estudos utilizaram sucos de beterraba industrializados, nos quais o teor de  $\text{NO}_3^-$  foi semelhante e o de  $\text{NO}_2^-$  foi inferior aos resultados encontrados (GILCHRIST et al., 2014; HOBBS et al., 2012; KENJALE et al., 2011; WEBB et al., 2008). O presente trabalho observou uma concentração de  $\text{NO}_3^-$  aproximadamente 1,5 vezes superior à do suco não industrializado, como o utilizado por Silva e cols (2016).

O suco de beterraba apresenta valores de  $\text{NO}_3^-$  similares aos encontrados na literatura, além de apresentar alto valor nutricional pelos compostos encontrados (SILVA et al., 2016; VASCONCELLOS et al., 2016). O consumo de suco de beterraba apresenta componentes bioativos, como compostos fenólicos, vitaminas, minerais e  $\text{NO}_3^-$ , que desempenham um papel importante no efeito anti-hipertensivo. Esse alto teor de  $\text{NO}_3^-$  em certos vegetais como a beterraba pode ser uma fonte precursora de NO, atuando como protetor cardiovascular (ZHENG et al., 2017).

Os níveis de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  apresentaram aumento significativo no soro após 150 minutos da intervenção com o suco de beterraba. Webb e cols (2008) avaliaram a ingestão aguda de suco de beterraba no volume de 500ml, sendo constatado um aumento rápido (16 vezes) na concentração de  $\text{NO}_3^-$  circulante após os primeiros 30 minutos, com um pico de 1,5

horas e permanecendo neste nível até 6 horas após a ingestão (WEBB et al., 2008). A proporção da elevação de  $\text{NO}_3^-$  circulante foi semelhante quando comparado o teor de  $\text{NO}_3^-$  do presente estudo. Kenjale e cols (2011) verificaram um aumento no plasma de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  com o pico de concentração do  $\text{NO}_3^-$  ocorrendo após 2 horas da intervenção (KENJALE et al., 2011).

A elevação do  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  no plasma também foi observada após a ingestão crônica do suco de beterraba. A ingestão do suco de beterraba por indivíduos hipertensos durante quatro semanas foi associada a elevações nas concentrações de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  em todos os compartimentos biológicos avaliados (plasma, urina e saliva). As concentrações plasmáticas de  $\text{NO}_2^-$  foram elevadas em relação ao valor basal, aproximadamente 2,7 vezes após o consumo na dieta (KAPIL et al., 2014).

Estudos utilizaram outras formas de mensuração da ingestão de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico circulante (HOBBS et al., 2012a; KAPIL et al., 2014; PANNALA et al., 2003). Hobbs e cols (2012) mensuraram a elevação do  $\text{NO}_x$  ( $\text{NO}_3^- + \text{NO}_2^-$ ) na urina, e verificaram um aumento significativo quatro horas pós o consumo de 500 g de suco de beterraba, permanecendo elevado até 24 horas após a ingestão. A ingestão aguda e crônica são eficientes para elevar o  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  circulantes, o que pode gerar benefícios logo após o consumo da bebida, porém somente o consumo habitual é capaz de manter os efeitos favoráveis (BAHADORAN et al., 2017; KAPIL et al., 2014).

Observou-se aumento significativo da pressão periférica no grupo controle, o que foi atenuado no grupo intervenção após a ingestão do suco de beterraba. Os estudos em sua maioria avaliaram o consumo crônico de suco de beterraba e observaram melhora da PA, porém em indivíduos normotensos (HOBBS et al., 2012; JAJJA et al., 2014; VELMURUGAN et al., 2016). Poucos estudos avaliaram os efeitos do consumo de suco de beterraba por indivíduos hipertensos (BONDONNO et al., 2015; KAPIL et al., 2014; KERLEY et al., 2018). Kapil e cols (2014) avaliaram a ingestão do suco de beterraba por quatro semanas em hipertensos, com e sem tratamento anti-hipertensivo, e verificaram redução dos valores de PAS e PAD em comparação com o valor basal (KAPIL et al., 2014). Kerley e cols (2018) avaliaram a ingestão crônica (sete dias) de suco de beterraba no volume de 140ml em indivíduos hipertensos tratados e observaram reduções significativas da PA utilizando a monitorização ambulatorial da PA (MAPA) por 24 h (KERLEY et al., 2018). Por outro lado, Bondonno e cols (2015), ao avaliarem indivíduos hipertensos tratados com ingestão de suco de beterraba no volume de 70ml duas vezes ao dia, por uma semana, não observaram alterações da PA casual e pela MAPA (BONDONNO et al., 2015).

Os estudos que avaliaram a PA em indivíduos hipertensos fizeram de forma crônica, no volume de 140ml a 250ml de suco de beterraba e o teor de  $\text{NO}_3^-$  em torno de 6,8 a 12,9mmol, demonstrando uma grande heterogeneidade da metodologia. Alguns agentes farmacológicos utilizados pelos pacientes, no tratamento anti-hipertensivo, como IECA e BCC, podem causar vasodilatação por influenciar a síntese de NO (IGNARRO; NAPOLI; LOSCALZO, 2002). Desta forma, explicaria o efeito do suco de beterraba não ter sido tão potencializado na PA desses pacientes tratados.

Neste estudo, a PA central foi determinada por meio de dois métodos, a tonometria de aplanção e por oscilometria. A PA central no grupo intervenção não apresentou diferença significativa pelos dois métodos avaliados. No entanto, o grupo controle apresentou aumento significativo em ambos os métodos. Há poucos estudos que avaliam a PA central após a ingestão do  $\text{NO}_3^-$  inorgânico, e até o momento não têm estudos avaliando a PA central em indivíduos com HAS.

Hughes e cols (2016) avaliaram indivíduos jovens e idosos, sendo saudáveis e normotensos, que receberam de forma aguda 500ml de suco de beterraba. Os autores observaram que o consumo de  $\text{NO}_3^-$  na dieta, através de suco de beterraba, reduziu a PA aórtica nos dois grupos estudados (HUGHES et al., 2016).

Kukadia e cols (2019) avaliaram a ingestão aguda do suco de beterraba em indivíduos jovens saudáveis, observaram que a PAS aórtica reduziu cerca de 5 mmHg quando comparado com o placebo, ocorrendo o pico de efeito 30 minutos após a ingestão (KUKADIA et al., 2019). Um estudo agudo realizado apenas com mulheres normotensas, na pós menopausa, que ingeriram 140ml de suco de beterraba, verificou que a PAS aórtica reduziu significativamente após a ingestão (KIM et al., 2019).

O Aix reflete a proporção da reflexão de onda de pulso que contribui para os níveis de pressão central (MCGAUGHEY; FLETCHER; SHAH, 2016). O parâmetro Aix aumentou no grupo controle e intervenção de forma significativa pelo método de oscilometria, o que justifica o aumento da pressão central nos dois grupos. Esse achado não foi observado pelo método de tonometria de aplanção, que é considerada uma técnica mais validada e mais utilizada em outros estudos.

A DE é a relação entre a duração da ejeção sistólica e a duração total de um ciclo cardíaco (CRILLY et al., 2007). No presente estudo, a DE apresentou redução significativa após a ingestão do suco de beterraba. Não há, até o momento, estudos avaliando a DE em indivíduos hipertensos. Hughes e cols (2016) avaliaram a ingestão aguda de suco de beterraba por mulheres normotensas e verificaram redução gradativa da DE após duas horas da ingestão

(HUGHES et al., 2016). A redução da DE é relacionada a aorta menos rígida, e a ingestão do suco de beterraba parece melhorar a complacência vascular, o que pode facilitar o desempenho cardíaco (WOHLFAHRT et al., 2015).

A RVSE é um marcador sensível da oferta e demanda de oxigênio subendocárdico que se correlaciona com isquemia miocárdica (BUCKBERG et al., 1972). Quanto menor a razão de viabilidade, menor a perfusão cardíaca, podendo haver relação com a rigidez arterial. A RVSE aumentou significativamente após a ingestão do suco de beterraba, e não foi observada alteração no grupo controle. Não tem até o momento estudos na literatura abordando a RVSE em indivíduos hipertensos submetidos à ingestão do suco de beterraba. Em concordância com atuais resultados, Hughes e cols. (2016) avaliaram a ingestão aguda de suco de beterraba por mulheres normotensas jovens e pós menopausa, e observaram um aumento significativo da RVSE após 150 e 180 minutos da ingestão da bebida (HUGHES et al., 2016).

A mediana da porcentagem do aumento de perfusão na reatividade microvascular pela HRPO apresentou aumento significativo após a ingestão do suco de beterraba, demonstrando uma melhora da função endotelial. Não há, até o momento, estudos avaliando a função endotelial pela reatividade microvascular em indivíduos com HAS. Em um estudo avaliando a ingestão do suco de beterraba na reatividade microvascular de indivíduos com excesso de peso após três semanas de suplementação de suco de beterraba no volume de 70ml, não houve diferença significativa do pico e do índice de HRPO (ASHOR et al., 2014).

Estudos avaliando a reatividade microvascular pela espectroscopia de infravermelho, através da reoxigenação muscular microvascular, sendo suplementados com uma dose única de 500ml de suco de beterraba, apresentaram resultados conflitantes (PAPADOPOULOS et al., 2018; ZAFEIRIDIS et al., 2019). Zafeiridis e cols (2019) avaliaram indivíduos hipertensos não tratados, e demonstraram um aumento significativo na resposta da reperfusão durante hiperemia, sugerindo uma melhora da reatividade microvascular (ZAFEIRIDIS et al., 2019). Papadopoulos e cols (2018) avaliaram indivíduos jovens e fisicamente ativos, e não observaram diferença significativa nos índices de reoxigenação, sem efeito sobre a reatividade microvascular em repouso (PAPADOPOULOS et al., 2018).

Nos estudos descritos, a função endotelial foi avaliada através da função macrovascular em indivíduos saudáveis através da DMF, com volume de 250 a 500ml de suco de beterraba. Esses estudos observaram melhora da função endotelial, com teores variados de  $\text{NO}_3^-$  inorgânico (KAPIL et al., 2010, 2015; WEBB et al., 2008). Volino-Souza e cols (2018) avaliaram a função endotelial microvascular e macrovascular no grupo de mulheres grávidas, obteve apenas melhora na função macrovascular, sem alteração da função



microvascular analisada pelos parâmetros de oxigênio (VOLINO-SOUZA; DE OLIVEIRA; ALVARES, 2018). Não há, até o momento, estudos avaliando a função microvascular em indivíduos hipertensos pelo método de HRPO. A maioria dos estudos que avaliou a função endotelial utiliza o método que analisa os parâmetros de oxigênio, e os resultados são conflitantes, sendo necessários mais estudos na população hipertensa para avaliar função microvascular.

No presente trabalho, ocorreram correlações na fase intervenção. Uma correlação positiva foi encontrada entre a  $\Delta RVSE$  e  $\Delta ASC$  HRPO, além de uma correlação negativa entre  $\Delta DE$  e pico pós intervenção, pico CVC pós intervenção e  $ASC$  HRPO pós intervenção. Os resultados da  $DE$  e  $RVSE$  tornam-se mais importantes quando relacionado com os parâmetros de função endotelial. Estes dados sugerem melhora do desempenho cardíaco e da função endotelial.

Algumas análises parciais foram feitas no grupo de intervenção com suco de beterraba visando identificar os perfis de indivíduos com respostas favoráveis ao  $NO_3^-$  dietético. Os indivíduos com obesidade apresentaram maiores benefícios no aumento de perfusão ao comparar com os indivíduos não-obesos após a ingestão do suco de beterraba. Um estudo avaliou idosos com sobrepeso e obesidade durante três semanas de consumo de suco de beterraba, demonstrando um aumento do índice HRPO, porém não significativo (ASHOR et al., 2014).

Não há estudos que avaliem os efeitos do  $NO_3^-$  dietético sobre a pressão central em indivíduos hipertensos. A ingestão do suco de beterraba, no presente estudo, resultou em melhora da PA central nos hipertensos não controlados em relação aos controlados.

O aumento da  $ASC$  da perfusão cutânea apresentou um resultado mais expressivo em indivíduos com colesterol total e LDL-colesterol elevados, quando comparados com os indivíduos com perfil lipídico normal, sugerindo maiores efeitos benéficos do suco de beterraba sobre a reatividade microvascular neste grupo de pacientes. Velmurugan e cols (2016), ao avaliar a ingestão crônica de seis dias do suco de beterraba em indivíduos com hipercolesterolemia não tratados, observaram melhora na resposta da DMF (VELMURUGAN et al., 2016), demonstrando benefícios na função endotelial nessa população.

O aumento da  $ASC$  da perfusão cutânea em percentagem foi proporcional ao nitrato sérico. Os indivíduos que apresentaram maiores teores de  $NO_3^-$  sérico obtiveram melhor desempenho na função endotelial. A absorção do  $NO_3^-$  inorgânico está associada à comunidade bacteriana presente na cavidade oral que exibe atividade de desnitrificação (VELMURUGAN et al., 2016; WEBB et al., 2008b). O estudo demonstrou um aumento

significativo do  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  sérico após ingestão do suco de beterraba, indicando um circuito enterosalivar intacto. Maiores teores de  $\text{NO}_3^-$  sérico nesta situação podem significar níveis adequados de bactérias na cavidade oral na população do estudo. Uma revisão sistemática observou que os efeitos benéficos do suco de beterraba sobre a PA parecem ser influenciados por fatores individuais, e parecem ser dependente da idade, sexo, PA basal e peso corporal (BONILLA OCAMPO et al., 2018).

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. O período de intervenção de 2 horas e meia em jejum pode ter influenciado o aumento da PA, o que foi mais evidente no grupo controle. Por outro lado, este efeito contribuiu para melhor observação da ação do  $\text{NO}_3^-$  dietético sobre os níveis pressóricos. A heterogeneidade dos participantes pode ter contribuído para alteração da PA e na reatividade microvascular, todavia o desenho do estudo cruzado permitiu que o paciente seja seu próprio controle. Outros pontos podem ser citados, como o tempo de tratamento farmacológico dos pacientes ter influenciado no efeito protetor da terapia medicamentosa, não apresentando resultados mais expressivos. Os critérios de exclusão também dificultaram na captação dos pacientes, principalmente com relação à eliminação do uso de betabloqueadores e estatinas, fármacos muito utilizados em hipertensos devido às demais comorbidades que frequentemente os acometem. Entretanto, o tamanho da população foi superior ao cálculo amostral e semelhante aos estudos encontrados. Neste estudo optamos pela intervenção aguda, em dose única, portanto, pode ter sido um limitante para os resultados, indicando que os achados do presente estudo não podem ser comparados com efeitos de médio e longo prazo.

## CONCLUSÃO

Neste grupo de hipertensos tratados foi observado um aumento significativo das concentrações séricas de  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{NO}_2^-$  após a ingestão do suco da beterraba, evidenciando que a síntese de NO após a ingestão do  $\text{NO}_3^-$  dietético ocorreu pela via  $\text{NO}_3^-$ - $\text{NO}_2^-$ -NO. A ingestão aguda de suco de beterraba, rico em  $\text{NO}_3^-$  inorgânico, embora sem efeitos diferenciais sobre a reflexão da onda de pulso, houve atenuação da PA periférica e central, podendo ser uma estratégia eficaz para melhor controle pressórico nos hipertensos.

A suplementação aguda de suco de beterraba resultou em benefícios sobre os parâmetros vasculares, levando a maior viabilidade subendocárdica, melhor desempenho na contração miocárdica e uma melhora da função endotelial. A correlação entre a função endotelial e a melhora do desempenho cardíaco foi evidente após a ingestão de suco de beterraba. Os perfis de indivíduos que apresentaram maiores benefícios com o suco de beterraba foram os obesos, com alteração do perfil lipídico e os benefícios na função endotelial foi proporcional ao  $\text{NO}_3^-$  sérico.

Este foi o primeiro estudo a utilizar de forma aguda, uma única dose, e a aplicar diferentes metodologias para avaliação dos parâmetros vasculares e função endotelial com exames não-invasivos. Portanto, mais estudos são necessários para se avaliar a eficácia da via  $\text{NO}_3^-$ - $\text{NO}_2^-$ -NO, principalmente em indivíduos hipertensos com fatores de risco para doença cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

- AMIRI ZS, KHAJEDALUEE M, REZAI A, DADGARMOGHADDAM M. The risk of cardiovascular events based on the Framingham criteria in Adults Living in Mashhad (Iran). **Electronic Physician**, v. 10, n. 8, p. 7164–7173, 2018.
- APPEL LJ, BRANDS MW, DANIELS SR, KARANJA N, ELMER PJ, SACKS FM. Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension. **Hypertension**, v. 47, n. 2, p. 296–308, 2006.
- APPEL, L. J. The Effects of Dietary Factors on Blood Pressure. **Cardiology Clinics**, v. 35, n. 2, p. 197–212, 2017.
- ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA. **7ª DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL**, v. 107, n. 3, 2016.
- ASGARY S, AFSHANI MR, SAHEBKAR A, KESHVARI M, TAHERI M, JAHANIAN E. et al. Improvement of hypertension, endothelial function and systemic inflammation following short-term supplementation with red beet (*Beta vulgaris* L.) juice: a randomized crossover pilot study. **Journal of Human Hypertension**, v. 30, n. 10, p. 627–632, 2016.
- ASHOR AW, JAJA A, SUTYARJOKO A, BRANDT K, QADIR O, LARA J. et al. Effects of beetroot juice supplementation on microvascular blood flow in older overweight and obese subjects: a pilot randomised controlled study. **Journal of Human Hypertension**, v. 29, n. 8, p. 511–513, 2014.
- ASHWORTH A, MITCHELL K, BLACKWELL JR, VANHATALO A, JONES AM. High-nitrate vegetable diet increases plasma nitrate and nitrite concentrations and reduces blood pressure in healthy women. **Public Health Nutrition**, v. 18, n. 14, p. 2669–2678, 2015.
- AXTELL, A. L.; GOMARI, F. A.; COOKE, J. P. Assessing Endothelial Vasodilator Function with the Endo-PAT 2000. **Journal of Visualized Experiments**, v. 15, n. 44, 2010.
- BAHADORAN Z, MIRMIRAN P, KABIR A, AZIZI F, GHASEMI A. The Nitrate-Independent Blood Pressure-Lowering Effect of Beetroot Juice: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Advances in nutrition (Bethesda, Md.)**, v. 8, n. 6, p. 830–838, 2017.
- BAIÃO DDOSS, CONTE-JUNIOR CA, PASCHOALIN VM, ALVARES TS. Beetroot juice increase nitric oxide metabolites in both men and women regardless of body mass. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 67, n. 1, p. 40–46, 2016.
- BAIÃO, D. DOS S, SILVA FO, D’EL-REI J, FRITSCH MN, PERRONE D, DEL AGUILA, EM. et. al. A new functional beetroot formulation enhances adherence to nitrate supplementation and health outcomes in clinical practice. **SDRP Journal of Food Science & Technology**, v. 3, n. 6, p. 384–496, 2018.
- BAIÃO, D. DOS S, D’EL-REI J, ALVES G, FRITSCH MN, PERRONE D, DEL AGUILA. et al. Chronic effects of nitrate supplementation with a newly designed beetroot formulation on biochemical and hemodynamic parameters of individuals presenting risk factors for

cardiovascular diseases: A pilot study. **Journal of Functional Foods**, v. 58, p. 85–94, 2019.  
 BAKKER E, ENGAN H, PATRICIAN A, SCHAGATAY E, KARLSEN T, WISLØFF U. et al. Acute dietary nitrate supplementation improves arterial endothelial function at high altitude: A double-blinded randomized controlled cross over study. **Nitric Oxide - Biology and Chemistry**, v. 50, p. 58–64, 2015.

BAVEC M, TURINEK M, GROBELNIK-MLAKAR S, SLATNAR A, BAVEC F. Influence of Industrial and Alternative Farming Systems on Contents of Sugars, Organic Acids, Total Phenolic Content, and the Antioxidant Activity of Red Beet (*Beta vulgaris* L. ssp. *vulgaris* Rote Kugel). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 22, p. 11825–11831, 2010.

BAYRAMOĞLU T, AKKUŞ O, NAS K, ILLYES M, MOLNAR F, GÜRKAN E. ET AL. Arterial stiffness and pulse wave reflection in young adult heterozygous sickle cell carriers. **Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology**, v. 30, n. 4, p. 379–86, dez. 2013.

BAZZANO LA, HE J, OGDEN LG, LORIA C, VUPPUTURI S, MYERS L. et al. Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. National Health and Nutrition Examination Survey. **Stroke**, v. 33, n. 5, p. 1183–8, 2002.

BEDALE, W.; SINDELAR, J. J.; MILKOWSKI, A. L. Dietary nitrate and nitrite: Benefits, risks, and evolving perceptions. **Meat Science**, v. 120, p. 85–92, 2016.

BLEKKENHORST LC, PRINCE RL, WARD NC, CROFT KD, LEWIS JR, DEVINE A. et al. Development of a reference database for assessing dietary nitrate in vegetables. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 61, n. 8, 2017.

BONDONNO CP, LIU AH, CROFT KD, WARD NC, SHINDE S, MOODLEY Y. et al. Absence of an effect of high nitrate intake from beetroot juice on blood pressure in treated hypertensive individuals : a randomized controlled. v. 102 n. 2, p. 368-75, 2015.

BONETTI, P. O.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 23, n. 2, p. 168–75, 1 fev. 2003.

BONILLA OCAMPO DA, PAIPILLA AF, MARÍN E, VARGAS-MOLINA S, PETRO JL, PÉREZ-IDÁRRAGA A. Dietary Nitrate from Beetroot Juice for Hypertension: A Systematic Review. **Biomolecules**, v. 8, n. 4, p. 134, 2018.

BRKIĆ D, BOŠNIR J, BEVARDI M, BOŠKOVIĆ AG, MILOŠ S, LASIĆ D. et al. Nitrate in Leafy Green Vegetables and Estimated Intake. **African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM**, v. 14, n. 3, p. 31–41, 2017.

BRYAN, N. S. Functional Nitric Oxide Nutrition to Combat Cardiovascular Disease. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 20, n. 5, p. 21, 2018.

BUCKBERG GD, FIXLER DE, ARCHIE JP, HOFFMAN JI. Experimental Subendocardial Ischemia in Dogs with Normal Coronary Arteries. **Circulation Research**, v. 30, n. 1, p. 67–

81, jan. 1972.

BUTTAR, H. S.; LI, T.; RAVI, N. Prevention of cardiovascular diseases: Role of exercise, dietary interventions, obesity and smoking cessation. **Experimental and clinical cardiology**, v. 10, n. 4, p. 229–49, 2005.

CAI, Y.; SUN, M.; CORKE, H. Antioxidant Activity of Betalains from Plants of the Amaranthaceae. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 8, p. 2288–2294, 2003.

CANELLA DS, LOUZADA MLC, CLARO RM, COSTA JL, BANDONI DH, LEVY RB. et al. Consumo de hortaliças e sua relação com os alimentos ultraprocessados no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, n. 50, 2018.

CAREY, R. M.; WHELTON, P. K. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. **Annals of Internal Medicine**, v. 168, n. 5, p. 351–58, 2018.

CARLSTRÖM M, LARSEN FJ, NYSTRÖM T, HEZEL M, BORNIQUEL S, WEITZBERG E. et al. Dietary inorganic nitrate reverses features of metabolic syndrome in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 41, p. 17716–17720, 2010.

CARLSTRÖM, M.; LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG, E. Mechanisms underlying blood pressure reduction by dietary inorganic nitrate. **Acta Physiologica**, v. 224, n. 1, 2018.

CHEMLA D, NITENBERG A, TEBOUL JL, RICHARD C, MONNET X, LE CLESIAU H. et al. Subendocardial viability ratio estimated by arterial tonometry: a critical evaluation in elderly hypertensive patients with increased aortic stiffness. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 35, n. 8, p. 909–915, 2008.

CLEMENTS, W. T.; LEE, S.-R.; BLOOMER, R. J. Nitrate ingestion: a review of the health and physical performance effects. **Nutrients**, v. 6, n. 11, p. 5224–64, 2014.

COLONNA E, ROUPHAEL Y, BARBIERI G, DE PASCALE S. Nutritional quality of ten leafy vegetables harvested at two light intensities. **Food Chemistry**, v. 199, p. 702–710, 2016.

CRAIG CL, MARSHALL AL, SJÖSTRÖM M, BAUMAN AE, BOOTH ML, AINSWORTH BE. et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 8, p. 1381–1395, ago. 2003.

CRILLY M, COCH C, BRUCE M, CLARK H, WILLIAMS D. Indices of cardiovascular function derived from peripheral pulse wave analysis using radial applanation tonometry: a measurement repeatability study. **Vascular Medicine**, v. 12, n. 3, p. 189–197, 2007.

D'AGOSTINO RB SR, VASAN RS, PENCINA MJ, WOLF PA, COBAIN M, MASSARO JM. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 743–753, 2008.

D'EL-REI J, CUNHA AR, TRINDADE M, NEVES MF. Beneficial Effects of Dietary Nitrate on Endothelial Function and Blood Pressure Levels. **International Journal of Hypertension**, v. 2016, p. 1–6, 2016.

DALLAL, G. E. **Randomization.com**. Disponível em: <<http://www.randomization.com/>>. DAVIGNON, J.; GANZ, P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. **Circulation**, v. 109, n. 23, 2004.

DE CATERINA R, LIBBY P, PENG HB, THANNICKAL VJ, RAJAVASHISTH TB, GIMBRONE MA, et al. Nitric Oxide Decreases Cytokine-induced Endothelial Activation Nitric Oxide Selectively Reduces Endothelial Expression of Adhesion Molecules and Proinflammatory Cytokines. **J Clinical Investigation**, v. 96, n. 1, p. 60-68, 1995.

DREXLER, H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. **The American journal of cardiology**, v. 82, n. 10A, p. 3S–4S, 1998.

DUNCAN C, DOUGALL H, JOHNSTON P, GREEN S, BROGAN R, LEIFERT C. et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. **Nature medicine**, v. 1, n. 6, p. 546–51, 1995.

EC. Food science and techniques. Reports of the Scientific Committee for Food. Opinions of the scientific committee for food on: Nitrates and Nitrite. **European Commission**, 1997. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com\\_scf\\_reports\\_38.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_reports_38.pdf)>. Acesso em: 29 abr. 2019.

ECHEVERRI D, PIZANO A, CABRALES J, MORENO K. Validation of Central and Peripheral Non-Invasive Hemodynamic Variables Using an Oscillometric Method. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, v. 25, n. 1, p. 65–77, 2018.

EFSA. Nitrate in vegetables Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain. **The EFSA Journal**, v. 689, p. 1-79, 2008. Disponível em: <[www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)>. Acesso em: 29 abr. 2019.

FERNANDEZ M L. Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk. **Current opinion in lipidology**, v. 12, n. 1, p. 35–40, 2001.

FLAMMER, A. J.; LÜSCHER, T. F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 459, n. 6, p. 1005–1013, 2010.

FLORIN, T. H.; NEALE, G.; CUMMINGS, J. H. The effect of dietary nitrate on nitrate and nitrite excretion in man. **The British journal of nutrition**, v. 64, n. 2, p. 387–97, 1990.

FOROUZANFAR MH, LIU P, ROTH GA, NG M, BIRYUKOV S, MARCZAK L. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. **JAMA**, v. 317, n. 2, p. 165-182, 2017.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. **CLINICAL CHEMISTRY**, v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

GAGO B, LUNDBERG JO, BARBOSA RM, LARANJINHA J. Red wine-dependent reduction of nitrite to nitric oxide in the stomach. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 43, n. 9, p. 1233–1242, 2007.

GASZTONYI MN, DAOOD H, HÁJOS MT, BIACS P. Comparison of red beet (*Beta vulgaris* var *conditiva*) varieties on the basis of their pigment components. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 81, n. 9, p. 932–933, 2001.

GAZIANO, J. M. Antioxidant vitamins and cardiovascular disease. **Proceedings of the Association of American Physicians**, v. 111, n. 1, p. 2–9, 1999.

GHOSH SM, KAPIL V, FUENTES-CALVO I, BUBB KJ, PEARL V, MILSOM AB. et al. Enhanced vasodilator activity of nitrite in hypertension: critical role for erythrocytic xanthine oxidoreductase and translational potential. **Hypertension**, v. 61, n. 5, p. 1091–1102, 2013.

GILCHRIST M, WINYARD PG, FULFORD J, ANNING C, SHORE AC, BENJAMIN N. Dietary nitrate supplementation improves reaction time in type 2 diabetes: Development and application of a novel nitrate-depleted beetroot juice placebo. **Nitric Oxide**, v. 40, p. 67–74, 2014.

GIUGLIANO, D.; CERIELLO, A.; ESPOSITO, K. The Effects of Diet on Inflammation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 48, n. 4, p. 677–685, 2006.

GREER FR, SHANNON M. Infant Methemoglobinemia: The Role of Dietary Nitrate in Food and Water. **PEDIATRICS**, v. 116, n. 3, p. 784–786, 2005.

GUADAGNIN, S. G.; RATH, S.; REYES, F. G. R. Evaluation of the nitrate content in leaf vegetables produced through different agricultural systems. **Food Additives and Contaminants**, v. 22, n. 12, p. 1203–1208, 2005.

GUIMARÃES DD, CRUZ JC, CARVALHO-GALVÃO A, ZHUGE Z, MARQUES SM, NAVES LM. et al. Dietary Nitrate Reduces Blood Pressure in Rats With Angiotensin II-Induced Hypertension via Mechanisms That Involve Reduction of Sympathetic Hyperactivity. **Hypertension**, v. 73, n. 4, p. 839–848, 2019.

HADDY, F. J.; VANHOUTTE, P. M.; FELETOU, M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 290, n. 3, p. R546–R552, 2006.

HALCOX JP, DONALD AE, ELLINS E, WITTE DR, SHIPLEY MJ, BRUNNER EJ. et al. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness. **Circulation**, v. 119, n. 7, p. 1005–1012, 2009.

HAMETNER B, WASSERTHEURER S, KROPF J, MAYER C, EBER B, WEBER T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity. **Blood Pressure Monitoring**, v. 18, n. 3, p. 173–176, 2013.

HOBBS DA, KAFFA N, GEORGE TW, METHVEN L, LOVEGROVE JA. Blood pressure-lowering effects of beetroot juice and novel beetroot-enriched bread products in normotensive male subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 11, p. 2066–2074, 14 dez. 2012.



HORD NG, TANG Y, BRYAN NS. Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 6, p. 1–10, 2009.

HORVÁTH IG, NÉMETH A, LENKEY Z, ALESSANDRI N, TUFANO F, KIS P. et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. **Journal of Hypertension**, v. 28, n. 10, p. 2068–2075, 2010.

HSU, J.; ARCOT, J.; LEE, NA. Nitrate and nitrite quantification from cured meat and vegetables and their estimated dietary intake in Australians. **Food Chemistry**, v. 115, n. 1, p. 334–339, 2009.

HUGHES WE, UEDA K, TREICHLER DP, CASEY DP. Effects of acute dietary nitrate supplementation on aortic blood pressure and aortic augmentation index in young and older adults. **Nitric Oxide**, v. 59, p. 21-27, 2016.

IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009 : análise do consumo alimentar pessoal no Brasil - **IBGE**, 2011. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50063.pdf>>. Acesso em: 13 maio. 2019.

IGNARRO L J, NAPOLI C, LOSCALZO J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide: an overview. **Circulation Research**, v. 90, n. 1, p. 21–28, 2002.

INCA. **Instituto Nacional de Câncer**. Programa Nacional de Controle do Tabagismo. Tratamento do Tabagismo. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo/tratamento>>. Acesso em: 26 mar. 2019.

JACKSON JK, PATTERSON AJ, MACDONALD-WICKS LK, OLDMEADOW C, MCEVOY MA. 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.

JAJJA A, SUTYARJOKO A, LARA J, RENNIE K, BRANDT K, QADIR O. et al. Beetroot supplementation lowers daily systolic blood pressure in older, overweight subjects. **Nutrition Research**, v. 34, n. 10, p. 868–875, 2014.

JANSSON EA, HUANG L, MALKEY R, GOVONI M, NIHLÉN C, OLSSON A. et al. A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis. **Nature Chemical Biology**, v. 4, n. 7, p. 411–417, 2008.

JIN, R. C.; LOSCALZO, J. Vascular Nitric Oxide: Formation and Function. **Journal of blood medicine**, v. 2010, n. 1, p. 147–162, 2010.

KANNER, J.; HAREL, S.; GRANIT, R. Betalains--a new class of dietary cationized antioxidants. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 49, n. 11, p. 5178–85, 2001.

KAPIL V, MILSOM AB, OKORIE M, MALEKI-TOYSERKANI S, AKRAM F, REHMAN F. et al. Inorganic Nitrate Supplementation Lowers Blood Pressure in Humans. **Hypertension**, v. 56, n. 2, p. 274–281, 2010.

KAPIL V, KHAMBATA RS, ROBERTSON A, CAULFIELD MJ, AHLUWALIA A. Dietary Nitrate Provides Sustained Blood Pressure Lowering in Hypertensive Patients. **Hypertension**, v.65, n. 2, p. 320-327, 2014.

KAPIL, V.; WEBB, A. J.; AHLUWALIA, A. Inorganic nitrate and the cardiovascular system. **Heart**, v. 96, n. 21, p. 1703–1709, 2010.

KAZIMIERCZAK R, HALLMANN E, LIPOWSKI J, DRELA N, KOWALIK A, PÜSSA T. et al. Beetroot (*Beta vulgaris* L.) and naturally fermented beetroot juices from organic and conventional production: metabolomics, antioxidant levels and anticancer activity. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 94, n. 13, p. 2618–2629, 2014.

KEETON JT, OSBURN WN, HARDIN MD, BRYAN NS, LONGNECKER MT. **A National Survey of the Nitrite/Nitrate Concentrations in Cured Meat Products and Non-meat Foods Available at Retail**, 2009. Disponível em: <<http://meatpoultryfoundation.org/namif/wp-content/uploads/07-408.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2019.

KENJALE AA, HAM KL, STABLER T, ROBBINS JL, JOHNSON JL, VANBRUGGEN M. et al. Dietary nitrate supplementation enhances exercise performance in peripheral arterial disease. **Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 6, p. 1582–1591, 2011.

KERLEY CP, DOLAN E, JAMES PE, CORMICAN L. Dietary nitrate lowers ambulatory blood pressure in treated, uncontrolled hypertension: a 7-d, double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over trial. **British Journal of Nutrition**, v. 119, n. 6, p. 658–663, 2018.

KIM, D. J.-K. et al. Effects of acute dietary nitrate supplementation on aortic blood pressures and pulse wave characteristics in post-menopausal women. **Nitric Oxide**, v. 85, p. 10–16, 2019.

KINLAY S, CREAGER MA, FUKUMOTO M, HIKITA H, FANG JC, SELWYN AP. et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. **Hypertension**, v. 38, n. 5, p. 1049–53, 2001.

KJELDSSEN, S. E. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. **Pharmacological Research**, v. 129, p. 95–99, 2018.

KREUTZ DH, WEIZENMANN M, MACIEL MJ, SOUZA CFV. Nitrate and nitrite determination in vegetables produced in conventional and organic farming in the region of Taquari Valley- RS. **Journal of Health Sciences**, v. 14, n. 2, p. 105–110, 2012.

KUKADIA S, DEHBI HM, TILLIN T, COADY E, CHATURVEDI N, HUGHES AD. A Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study of the Effect of Beetroot Juice Containing Dietary Nitrate on Aortic and Brachial Blood Pressure Over 24 h. **Frontiers in Physiology**, v. 10, n. 47, p. 1–6, 2019.

LARA J, ASHOR AW, OGGIONI C, AHLUWALIA A, MATHERS JC, SIERVO M. Effects of inorganic nitrate and beetroot supplementation on endothelial function: a systematic review

and meta-analysis. **European Journal of Nutrition**, v. 55, n. 2, p. 451–459, 2016.

LARSEN FJ, EKBLUM B, SAHLIN K, LUNDBERG JO, WEITZBERG E. Effects of Dietary Nitrate on Blood Pressure in Healthy Volunteers. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 26, p. 2792–2793, 2006.

LAURENT S, BOUTOUYRIE P, ASMAR R, GAUTIER I, LALOUX B, GUIZE L. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p. 1236–41, 2001.

LEE, S.-J.; PARK, S.-H. Arterial ageing. **Korean circulation journal**, v. 43, n. 2, p. 73–9, 2013.

LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID CH, ZHANG YL, CASTRO AF 3RD, FELDMAN HI. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of internal medicine**, v. 150, n. 9, p. 604–12, 2009.

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. 677–696, 2013.

LOSCALZO, J.; WELCH, G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 38, n. 2, p. 87–104, 1995.

LUNDBERG JO, WEITZBERG E, COLE JA, BENJAMIN N. Nitrate, bacteria and human health. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, n. 7, p. 593–602, 2004.

LUNDBERG JO, FEELISCH M, BJÖRNE H, JANSSON EA, WEITZBERG E. Cardioprotective effects of vegetables: Is nitrate the answer? **Nitric Oxide**, v. 15, n. 4, p. 359–362, 2006.

LUNDBERG JO, WEITZBERG E. NO Generation From Nitrite and Its Role in Vascular Control. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 25, n. 5, p. 915–922, 2005.

MACHHA A, SCHECHTER AN. Dietary nitrite and nitrate: a review of potential mechanisms of cardiovascular benefits. **European Journal of Nutrition**, v. 50, n. 5, p. 293–303, 2011.

MAYNARD DN, BARKER AV, MINOTTI PL, PECK NH. Nitrate Accumulation in Vegetables. **Advances in Agronomy**, v. 28, p. 71–118, 1976.

MCENIERY CM, YASMIN, HALL IR, QASEM A, WILKINSON IB, COCKCROFT JR. Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, n. 9, p. 1753–1760, 2005.

MCGAUGHEY, T. J.; FLETCHER, E. A.; SHAH, S. A. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis. **American journal of hypertension**, v. 29, n. 4, p. 448–57, 2016.

MEAH MN, HARRISON N, DAVIES A. Nitrate and nitrite in foods and the diet. **Food Additives and Contaminants**, v. 11, n. 4, p. 519–532, 1994.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **DATASUS Sistema de informações sobre mortalidade**, 2017. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 29 abr. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 1004, de 11 de dezembro de 1998**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/Portaria+nº+1004%2C+de+11+de+dezembro+de+1998.pdf/41e1bc8f-b276-4022-9afb-ff0bb3c12c0c>>. Acesso em: 29 abr. 2019b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 518, DE 25 DE MARÇO DE 2004. Padrão de potabilidade para substâncias químicas que representam risco à saúde**. Disponível em: <<http://app4.cidades.gov.br/snisweb/src/pdf/Portaria-518-2004.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2019a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 216, DE 15 DE SETEMBRO DE 2004**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388704/RESOLU%25C3%2587%25C3%2583O-RDC%2BN%2B216%2BDE%2B15%2BDE%2BSETEMBRO%2BDE%2B2004.pdf/23701496-925d-4d4d-99aa-9d479b316c4b>>. Acesso em: 30 abr. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **GUIA ALIMENTAR PARA A POPULAÇÃO BRASILEIRA. Promovendo a Alimentação Saudável**. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_alimentar\\_populacao\\_brasileira\\_2008.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2008.pdf)>. Acesso em: 13 maio. 2019.

MORDI I, MORDI N, DELLES C, TZEMOS N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 8, p. 1464–1472, 2016.

MOZAFFARIAN D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity. **Circulation**, v. 133, n. 2, p. 187–225, 2016.

MROCZEK A, KAPUSTA I, JANDA B, JANISZOWSKA W. Triterpene Saponin Content in the Roots of Red Beet (*Beta vulgaris* L.) Cultivars. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, n. 50, p. 12397–12402, 2012.

MULLEN MJ, THORNE SA, DEANFIELD JE, JONES CJ. Non-invasive assessment of endothelial function. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 77, n. 4, p. 297–8, 1997.

MULVANY, M. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? **Cardiovascular Research**, v. 41, n. 1, p. 9–13, 1 jan. 1999.

MULVANY, M. J. Peripheral vasculature in essential hypertension. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, v. 23, n. 8, p. S6-10, 1996.

MULVANY, M. J. Small artery remodelling in hypertension: causes, consequences and therapeutic implications. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 46, n. 5, p. 461–467, 2008.

MULVANY, M. J.; AALKJAER, C. Structure and function of small arteries. **Physiological Reviews**, v. 70, n. 4, p. 921–961, 1990.

NOWROUZ P, TAGHIPOUR H, DASTGIRI S, BAFANDEH Y, HASHEMIMAJD K. Nitrate Determination of Vegetables in Varzeghan City, North-western Iran. **Health promotion perspectives**, v. 2, n. 2, p. 244–50, 2012.

NUÑEZ DE GONZÁLEZ MT, OSBURN WN, HARDIN MD, LONGNECKER M, GARG HK, BRYAN NS. et al. A Survey of Nitrate and Nitrite Concentrations in Conventional and Organic-Labeled Raw Vegetables at Retail. **Journal of Food Science**, v. 80, n. 5, p. C942–C949, 2015.

O’ROURKE, M.; FROHLICH, E. D. Pulse pressure: Is this a clinically useful risk factor? **Hypertension**, v. 34, n. 3, p. 372–4, 1999.

OEHHA. Public Health Goals. Nitrate and Nitrite in Drinking Water. **Office of Environmental Health Hazard Assessment**. Disponível em: <<https://oehha.ca.gov/media/downloads/cmr/nitratephg051118.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

PADWAL R, HACKAM D, KHAN N, TOBE S. Primary prevention of CVD: modification of diet in people with hypertension. **BMJ clinical evidence**, v. 1, n. 214, 2016.

PANNALA AS, MANI AR, SPENCER JP, SKINNER V, BRUCKDORFER KR, MOORE KP. et al. The effect of dietary nitrate on salivary, plasma, and urinary nitrate metabolism in humans. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 34, n. 5, p. 576–584, 2003.

PAPADOPOULOS S, DIPLA K, TRIANTAFYLLOU A, NIKOLAIDIS MG, KYPAROS A, TOUPLIKIOTI P. et al. Beetroot Increases Muscle Performance and Oxygenation During Sustained Isometric Exercise, but Does Not Alter Muscle Oxidative Efficiency and Microvascular Reactivity at Rest. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 37, n. 5, p. 361–372, 2018.

PARK, C. G. Hypertension and Vascular Aging. **The Korean Society of Circulation**, v. 36, p. 477–481, 2006.

PAUCA AL, O’ROURKE MF, KON ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. **Hypertension**, v. 38, n. 4, p. 932–7, 2001.

PERI L, PIETRAFORTE D, SCORZA G, NAPOLITANO A, FOGLIANO V, MINETTI M. Apples increase nitric oxide production by human saliva at the acidic pH of the stomach: A new biological function for polyphenols with a catechol group? **Free Radical Biology and Medicine**, v. 39, n. 5, p. 668–681, 2005.

PIERINGER H, BRUMMAIER T, SCHMID M, PICHLER M, HAYAT-KHAYYATI A, EBNER S. et al. Heart rate, ejection duration and subendocardial viability ratio in patients with rheumatoid arthritis as compared to controls. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 17, n. 1, p. 39–43, 2014.

- PINI R, CAVALLINI MC, PALMIERI V, MARCHIONNI N, DI BARI M, DEVEREUX RB. et al. Central But Not Brachial Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in an Unselected Geriatric Population. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 25, p. 2432–2439, 2008.
- PRASAD S, CHETTY AA. Flow Injection Assessment of Nitrate Contents in Fresh and Cooked Fruits and Vegetables Grown in Fiji. **Journal of Food Science**, v. 76, n. 8, p. 1143–1148, 2011.
- PROTOGEROU AD, PAPAIOANNOU TG, BLACHER J, PAPAMICHAEL CM, LEKAKIS JP, SAFAR ME. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? **Journal of Hypertension**, v. 25, n. 2, p. 265–272, 2007.
- RADOMSKI, M. W.; PALMER, R. M.; MONCADA, S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. **Lancet**, v. 2, n. 8567, p. 1057–8, 1987.
- RADOMSKI, M. W.; PALMER, R. M.; MONCADA, S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 87, n. 13, p. 5193–7, 1990.
- RANASINGHE R, MARAPANA R. Nitrate and nitrite content of vegetables : A review. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 7, n. 4, p. 322–328, 2018.
- RILEY, L.; GOUDA, H.; COWAN, M. Noncommunicable Diseases Progress Monitor, 2017. Geneva: **World Health Organization**; 2017.
- ROMAN MJ, DEVEREUX RB, KIZER JR, LEE ET, GALLOWAY JM, ALI T. et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure. **Hypertension**, v. 50, n. 1, p. 197–203, 2007.
- ROUSSEAU P, MAHÉ G, HAJ-YASSIN F, DURAND S, HUMEAU A, LEFTHERIOTIS G. et al. Increasing the “region of interest” and “time of interest”, both reduce the variability of blood flow measurements using laser speckle contrast imaging. **Microvascular Research**, v. 82, n. 1, p. 88–91, 2011.
- ROUSTIT, M.; CRACOWSKI, J.-L. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods. **Microcirculation**, v. 19, n. 1, p. 47–64, 2012.
- RYLIŠKYTĖ L, NAVICKAS R, ŠERPYTIS P, PURONAITĖ R, ZUPKAUSKIENĖ J, JUCEVIČIENĖ A. et al. Association of aortic stiffness, carotid intima-media thickness and endothelial function with cardiovascular events in metabolic syndrome subjects. **Blood Pressure**, v. 28, n. 2, p. 131–138, 2019.
- SAMADIAN, F.; DALILI, N.; JAMALIAN, A. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 10, n. 5, p. 237–263, 2016.
- SANTAMARIA P, ELIA A, SERIO F, TODARO E. A survey of nitrate and oxalate content in fresh vegetables. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 79, n. 13, p. 1882–1888, 1999.

SANTAMARIA P, GONNELLA M, ELIA A, PARENTE A, SERIO F. Ways of reducing rocket salad nitrate content. **Acta Horticulturae**, n. 548, p. 529–536, 2001.

SANTAMARIA, P. Nitrate in vegetables: toxicity, content, intake and EC regulation. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 86, n. 1, p. 10–17, 2006.

SARMENTO-DIAS M, SANTOS-ARAÚJO C, POÍNHOS R, OLIVEIRA B, SOUSA M, SIMÕES-SILVA L. et al. Phase Angle Predicts Arterial Stiffness and Vascular Calcification in Peritoneal Dialysis Patients. **Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, v. 37, n. 4, p. 451–457, 2017.

SAVIGE, G. S. Candidate foods in the Asia-Pacific region for cardiovascular protection: fish, fruit and vegetables. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 10, n. 2, p. 134–7, 2001.

SBC. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Cardiometro**. Disponível em: <<http://www.cardiometro.com.br/antiores.asp>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

SBC. SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. **Manual de prevenção cardiovascular**. 1. ed. São Paulo; Rio de Janeiro: SOCERJ - Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2017

SEALS DR, KAPLON RE, GIOSCIA-RYAN RA, LARocca TJ. You're only as old as your arteries: translational strategies for preserving vascular endothelial function with aging. **Physiology**, v. 29, n. 4, p. 250–64, 2014.

SHIMOKAWA, H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities--from bench to bedside. **European Heart Journal**, v. 35, n. 45, p. 3180–3193, 2014.

SIERVO M, LARA J, OGBONMWAN I, MATHERS JC. Inorganic Nitrate and Beetroot Juice Supplementation Reduces Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of Nutrition**, v. 143, n. 6, p. 818–826, 2013.

SILVA DVT, SILVA FO, PERRONE D, PIERUCCI APTR, CONTE-JUNIOR CA, ALVARES TS. ET al. Physicochemical, nutritional, and sensory analyses of a nitrate-enriched beetroot gel and its effects on plasmatic nitric oxide and blood pressure. **Food & nutrition research**, v. 60, p. 29909, 2016.

SINDLER AL, DEVAN AE, FLEENOR BS, SEALS DR. Inorganic nitrite supplementation for healthy arterial aging. **Journal of Applied Physiology**, v. 116, n. 5, p. 463–477, 2014.

SINGH B, HATHAN BS. Process optimization of spray drying of beetroot Juice. **Journal of Food Science and Technology**, v. 54, n. 8, p. 2241–2250, 2017.

SINGH JP, KAUR A, SHEVKANI K, SINGH N, SINGH B. Physicochemical characterisation of corn extrudates prepared with varying levels of beetroot (*Beta vulgaris*) at different extrusion temperatures. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 51, n. 4, p. 911–919, 2016.

SPARG SG, LIGHT ME, VAN STADEN J. Biological activities and distribution of plant

- saponins. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, n. 2–3, p. 219–243, 2004.
- SUN, Z. Aging, Arterial Stiffness, and Hypertension. **Hypertension**, v. 65, n. 2, p. 252–256, 2015.
- SUŠIN J, KMECL V, GREGORČIČ A. A survey of nitrate and nitrite content of fruit and vegetables grown in Slovenia during 1996–2002. **Food Additives and Contaminants**, v. 23, n. 4, p. 385–390, 2006.
- TACKLING G, BORHADE MB. Hypertensive Heart Disease. **StatPearls Publishing**, 2019.
- TACO. Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA – UNICAMP.- 4. ed. rev. e ampl. **Ministério da Saúde**. Campinas: NEPA- UNICAMP, 2011. 161 p.
- THE LANCET. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 385, n. 9963, p. 117–171, 2015.
- TOMIYAMA H, ISHIZU T, KOHRO T, MATSUMOTO C, HIGASHI Y, TAKASE B. et al. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. **International Journal of Cardiology**, v. 253, p. 161–166, 2018.
- TOWNSEND N, WILSON L, BHATNAGAR P, WICKRAMASINGHE K, RAYNER M, NICHOLS M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. **European Heart Journal**, v. 37, n. 42, p. 3232–3245, 2016.
- VAN BUSSEL BC, HENRY RM, FERREIRA I, VAN GREEVENBROEK MM, VAN DER KALLEN CJ, TWISK JW. et al. A Healthy Diet Is Associated with Less Endothelial Dysfunction and Less Low-Grade Inflammation over a 7-Year Period in Adults at Risk of Cardiovascular Disease. **The Journal of Nutrition**, v. 145, n. 3, p. 532–540, 2015.
- VAN VARIK BJ, RENNENBERG RJ, REUTELINGSPERGER CP, KROON AA, DE LEEUW PW, SCHURGERS LJ. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. **Frontiers in Genetics**, v. 3, p. 290, 2012.
- VANHATALO A, BAILEY SJ, BLACKWELL JR, DIMENNA FJ, PAVEY TG, WILKERSON DP. et al. Acute and chronic effects of dietary nitrate supplementation on blood pressure and the physiological responses to moderate-intensity and incremental exercise. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 299, n. 4, p. R1121–R1131, 2010.
- VASCONCELLOS J, CONTE-JUNIOR C, SILVA D, PIERUCCI NA, PASCHOALIN V, ALVARES TS. Comparison of total antioxidant potential, and total phenolic, nitrate, sugar, and organic acid contents in beetroot juice, chips, powder, and cooked beetroot. **Food Science and Biotechnology**, v. 25, n. 1, p. 79–84, 2016.
- VELMURUGAN S, KAPIL V, GHOSH SM, DAVIES S, MCKNIGHT A, ABOUD Z. et al. Antiplatelet effects of dietary nitrate in healthy volunteers: Involvement of cGMP and influence of sex. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 65, p. 1521–1532, 2013.
- VELMURUGAN S, GAN JM, RATHOD KS, KHAMBATA RS, GHOSH SM, HARTLEY



- A. et al. Dietary nitrate improves vascular function in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **The American journal of clinical nutrition**, v. 103, n. 1, p. 25–38, 2016.
- VINSON JA, HAO Y, SU X, ZUBIK L. Phenol Antioxidant Quantity and Quality in Foods: Vegetables, v. 46, n. 9, p. 3630-3634, 1998.
- VIRDIS, A.; GHIADONI, L.; TADDEI, S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 459, n. 6, p. 1015–1023, 2010.
- VOLINO-SOUZA M, DE OLIVEIRA GV, ALVARES TS. A single dose of beetroot juice improves endothelial function but not tissue oxygenation in pregnant women: a randomised clinical trial. **British Journal of Nutrition**, v. 120, n. 9, p. 1006–1013, 2018.
- VULIĆ J, ČANADANOVIĆ-BRUNET J, ĆETKOVIĆ G, TUMBAS V, DJILAS S, ČETOJEVIĆ-SIMIN D. et al. Antioxidant and cell growth activities of beet root pomace extracts. **Journal of Functional Foods**, v. 4, n. 3, p. 670–678, 2012.
- WALFORD, G.; LOSCALZO, J. Nitric oxide in vascular biology. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH**, v. 1, n. 10, p. 2112–8, 2003.
- WALKER, R. Naturally occurring nitrate/nitrite in foods. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 26, n. 11, p. 1735–1742, 1975.
- WEBB AJ, PATEL N, LOUKOGEORGAKIS S, OKORIE M, ABOUD Z, MISRA S. et al. Acute Blood Pressure Lowering, Vasoprotective, and Antiplatelet Properties of Dietary Nitrate via Bioconversion to Nitrite. **Hypertension**, v. 51, n. 3, p. 784–790, 2008.
- WEIR, M. R. In the clinic: hypertension. **Annals of Internal Medicine**, v. 161, n. 11, p. 2–16, 2014.
- WEITZBERG, E.; LUNDBERG, J. O. Novel Aspects of Dietary Nitrate and Human Health. **Annual Review of Nutrition**, v. 33, n. 1, p. 129–159, 2013.
- WHELTON, P. K. Evolution of blood pressure clinical practice guidelines: a personal perspective. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 35, n. 5, p. 570-581, 2019.
- WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. **World Health Organization technical report series**, v. 854, p. 1–452, 1995.
- WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. **World Health Organization - Technical Report Series**, n. 894, p. 252, 2000.
- WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. **WHO Technical Report Series**, n. 916, p. 160, 2003.
- WHO. The WHO STEPS Surveillance Manual. **WHO STEPwise Approach to Chronic Disease Risk-Factor Surveillance**, p. 445, 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/chp/steps/manual/en/index.html>>. Acesso em: 26 mar. 2019.

WHO. **GLOBAL HEALTH RISKS**. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks, p.70, 2009.

WHO. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. **Global Heart**, v. 13, n. 3, p. 143–163, 2018.

WHO. **WHO methods for life expectancy and healthy life expectancy**. Department of Health Statistics and Information Systems WHO, Geneva, p. 28, 2014.

WHO. **Cardiovascular diseases (CVDs)**, 2017. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>. Acesso em: 26 mar. 2019.

WHO. **Risk factors**. World Heart Federation, 2017. Disponível em: <<https://www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/>>. Acesso em: 26 mar. 2019.

WILLIAMS B, LACY PS, THOM SM, CRUICKSHANK K, STANTON A, COLLIER D. et al. Differential Impact of Blood Pressure–Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: : principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. **Circulation**, v. 113, n. 9, p. 1213–1225, 2006.

WILLIAMS B, LACY PS, YAN P, HWEE CN, LIANG C, TING CM. Development and Validation of a Novel Method to Derive Central Aortic Systolic Pressure From the Radial Pressure Waveform Using an N-Point Moving Average Method. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 8, p. 951–961, 2011.

WILLIAMS, B.; LACY, P. S. Central aortic pressure and clinical outcomes. **Journal of Hypertension**, v. 27, n. 6, p. 1123–1125, 2009.

WOHLFAHRT P, REDFIELD MM, MELENOVSKY V, LOPEZ-JIMENEZ F, RODEHEFFER RJ, BORLAUG BA. Impact of chronic changes in arterial compliance and resistance on left ventricular ageing in humans. **European journal of heart failure**, v. 17, n. 1, p. 27–34, 2015.

WOOTTON-BEARD PC, MORAN A, RYAN L. Stability of the total antioxidant capacity and total polyphenol content of 23 commercially available vegetable juices before and after in vitro digestion measured by FRAP, DPPH, ABTS and Folin–Ciocalteu methods. **Food Research International**, v. 44, n. 1, p. 217–224, 2011.

WRIGHT, M. J.; DAVISON, K. L. Nitrate Accumulation In Crops And Nitrate Poisoning In Animals. **Advances in Agronomy**, v. 16, p. 197–247, 1964.

WRUSS J, WALDENBERGER G, HUEMER S, UYGUN P, LANZERSTORFER P, MÜLLER U. et al. Compositional characteristics of commercial beetroot products and beetroot juice prepared from seven beetroot varieties grown in Upper Austria. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 42, p. 46–55, 2015.

YAMAMOTO U, NISHIZAKA M, TSUDA H, TSUTSUI H, ANDO SI. Crossover comparison between CPAP and mandibular advancement device with adherence monitor about the effects on endothelial function, blood pressure and symptoms in patients with obstructive sleep apnea. **Heart and Vessels**, 2019.

YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, DANS T, AVEZUM A, LANAS F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **The Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 937–952, 2004.

ZAFEIRIDIS A, TRIANTAFYLLOU A, PAPADOPOULOS S, KOLETOS N, TOUPLIKIOTI P, ZAFEIRIDIS AS. et al. Dietary nitrate improves muscle microvascular reactivity and lowers blood pressure at rest and during isometric exercise in untreated hypertensives. **Microcirculation**, v. 26, n. 3, p. e12525, 2019.

ZHAN J, LIU YJ, CAI LB, XU FR, XIE T, HE QQ. Fruit and vegetable consumption and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 8, p. 1650–1663, 2017.

ZHENG J, ZHOU Y, LI S, ZHANG P, ZHOU T, XU DP. et al. Effects and Mechanisms of Fruit and Vegetable Juices on Cardiovascular Diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 3, 2017.

ZIEMAN SJ, MELENOVSKY V, KASS DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 25, n. 5, p. 932–943, 2005.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### PROJETO DE PESQUISA: Efeitos agudos do nitrato dietético sobre a função vascular de pacientes hipertensos

Projeto de Mestrado da Pós Graduação em Ciências Médicas

**Investigador Principal: Samanta de Souza Mattos**

**Orientadora: Profa. Fernanda Medeiros**

**Instituição: Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) e Policlínica Piquet Carneiro (PPC)**

O(A) Sr(a). está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa. Antes de decidir participar, é importante que entenda por que a pesquisa está sendo feita, quais são os passos do estudo e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que pode lhe causar. Leia com calma as informações abaixo e converse com seu médico esclarecendo todas as dúvidas.

**INTRODUÇÃO E OBJETIVOS:** A hipertensão arterial representa uma fator de risco independente para doença cardiovascular. Os principais fatores ambientais modificáveis da hipertensão arterial são os hábitos alimentares inadequados, principalmente ingestão excessiva de sal e baixo consumo de vegetais. Sendo assim, o objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da ingestão do suco de beterraba na função dos vasos sanguíneos.

**CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO E COMPENSAÇÃO:** Sua participação neste estudo não terá nenhum custo adicional para você. Somente serão coletados dados a partir de seus registros médicos. Sua participação neste estudo não será remunerada.

**RISCOS E BENEFÍCIOS:** Como todos os exames que você realizará não são invasivos, não há riscos relacionados à coleta de informações para este estudo. Os seus cuidados médicos não serão alterados por sua participação.

**CONFIDENCIALIDADE:** As normas brasileiras garantem o sigilo dos seus dados. Todas as informações de pesquisa obtidas durante este estudo, proveniente de registros médicos e dados pessoais, são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo, no Hospital.

**PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:** Sua participação é totalmente voluntária; você não é obrigado(a) a participar. Seu tratamento e relacionamento com o médico não serão afetados pela decisão de participar ou não deste estudo. Caso decida participar, receberá este termo de consentimento para assinar em duas vias. Uma ficará com você e outra com seu médico. Você ainda tem liberdade para deixar o estudo a qualquer momento sem precisar se explicar por que decidiu sair. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma e sua decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual você tem direito.

**OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES:** O Investigador Principal deste estudo é a **Samanta de Souza Mattos**, que pode ser encontrada na **Av. 28 de Setembro, 77 – sala 329 e pelo telefone (21) 2868-5927**. Se você tiver dúvidas em relação aos seus direitos como participante da pesquisa entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto na Av. 28 de Setembro, 77 – Térreo e no telefone (21) 2868-6775**.

1) Eu li, ou leri para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo e duração deste estudo. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

2) Concordo em participar desse estudo.

3) Entendo que minha participação no estudo é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito.

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Nome da Testemunha: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Nome da pessoa que apresentou o TCLE: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - Ficha de avaliação dos pacientes

### FICHA DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

#### Projeto Beterraba

#### Identificação

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Data da 1ª consulta:**

Nome: \_\_\_\_\_ PPC: \_\_\_\_\_ HUPE: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) M ( ) F Cor: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_ Telefone para

contato: \_\_\_\_\_

#### Histórico Clínico

História Pessoal: ( ) HAS ( ) DM ( ) Dislipidemia ( ) IAM ( ) AVE ( ) \_\_\_\_\_

História Familiar: ( ) HAS ( ) DM ( ) Dislipidemia ( ) IAM ( ) AVE ( ) Obesidade ( ) \_\_\_\_\_

História Social: Tabagismo (S) (N) Etilismo (S) (N) Atividade física (S) (N)

Qual(is)? \_\_\_\_\_ Frequência? \_\_\_\_\_

Uso de medicamento? (S) (N) Quais e dose? \_\_\_\_\_

Função intestinal ( ) Normal ( ) \_\_\_\_\_

Constipação \_\_\_\_\_

Menstruações ( ) Regular ( ) Irregular ( ) Menopausa: \_\_\_ anos ( ) uso de hormônios

#### Histórico Nutricional e Antropometria

Consulta prévia com nutricionista? (S) (N) Quando? \_\_\_\_\_

Onde? \_\_\_\_\_

Perda ou ganho de peso recente? (S) (N) Quanto? (ganhou) (perdeu) \_\_\_\_\_ Kg

Tempo: \_\_\_\_\_

#### Consumo Alimentar Habitual:

Refeições /Hora	Alimento / Quantidade

--	--

### **EXAMES LABORATORIAIS**

<b>Data</b>		
Hematócrito (%)		
Hemoglobina (g/dl)		
Creatinina (mg/dl)		
Sódio (mg/dl)		
Potássio (mg/dl)		
Ácido úrico (mg/dl)		
Glicose (mg/dl)		
Cálcio (mg/dl)		
Colesterol total (mg/dl)		
HDL- C (mg/dl)		
LDL- C (mg/dl)		
Triglicerídeo (mg/dl)		

### **ANTROPOMETRIA**

<b>VISITAS DATAS</b>	<b>Visita 1</b> ___/___/___	<b>Visita 2</b> ___/___/___
Peso atual (Kg)		
Altura (m)		
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		
C.A. (cm)		
C.C. (cm)		
C. quadril (cm)		
RCQ		

### **MEDIDA DA PA SEMI AUTOMÁTICA – Sentado**

<b>Data</b>	<b>Visita 1 (CONT / BET)</b>								<b>Visita 2 (CONT / BET)</b>							
	<b>Pré</b>				<b>Pós</b>				<b>Pré</b>				<b>Pós</b>			
PAS (mmHg)																
PAD (mmHg)																

FC (bpm)																			
Média da PA																			

**MEDIDA DA PA SEMI AUTOMÁTICA - Deitado**

Data	Visita 1 (CONT / BET)								Visita 2 (CONT / BET)									
	Pré				Pós				Pré				Pós					
PAS (mmHg)																		
PAD (mmHg)																		
FC (bpm)																		
Média da PA																		

**SphygmoCor:**

Data	Visita 1 (CONT / BET)				Visita 2 (CONT / BET)			
	Pré		Pós		Pré		Pós	
Aortic Pressure (mmHg)								
AIx (%)								
HR (bpm)								
Aortic SP (mmHg)								
Aortic PP (mmHg)								
AP (mmHg)								
AIx @HR 75 (%)								
Ejection Duration (%)								
SEVR (%)								
Operator index								

**PERICAM**

Data	Visita 1 (CONT / BET)		Visita 2 (CONT / BET)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Basal				

Pico				
AUC 1				
AUC 2				

**ARTERIOGRAPH**

Data	Visita 1 (CONT / BET)				Visita 2 (CONT / BET)			
	Pré		Pós		Pré		Pós	
SBPao								
PPao								
Aix aortic								
ED								
DRA								
SAI								
DAI								
SD								
PWVao								
Arterial age								

\* verde (A); amarelo (B); vermelho (C)

**Dosagem de sangue para análise de nitrato, nitrito e SOD**

Data	Visita 1 (CONT / BET)		Visita 2 (CONT / BET)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Nitrato				
Nitrito				
SOD				

**Observações:**


---



---

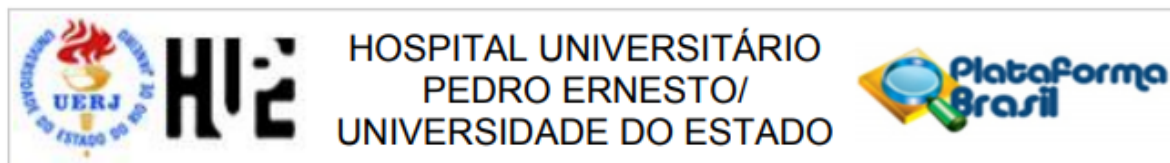


---





## ANEXO A - Carta de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeitos agudos da ingestão de beterraba na função vascular de pacientes hipertensos

**Pesquisador:** Jenifer Palma d'El- Rei Pinto

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 30355314.8.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto

**Patrocinador Principal:** FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 619.024

**Data da Relatoria:** 16/04/2014

#### Apresentação do Projeto:

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco bem estabelecido para doenças cardiovasculares. Os principais fatores ambientais modificáveis da hipertensão arterial são os hábitos alimentares inadequados, dentro deste contexto, destaca-se entre outros erros alimentares, o baixo consumo de vegetais. Sendo assim, nosso objetivo será avaliar os efeitos da ingestão de suco de beterraba, fonte de nitrato inorgânico, na função endotelial de pacientes com hipertensão arterial primária.

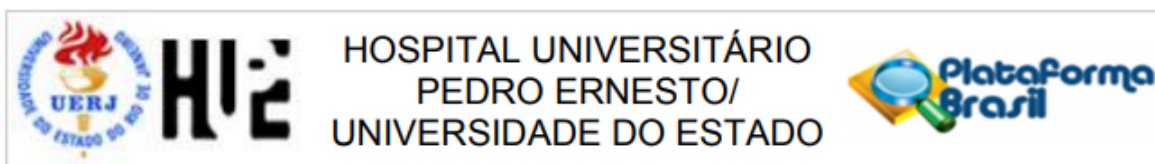
#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Avaliar os efeitos agudos da ingestão do suco de beterraba na função endotelial de pacientes hipertensos. **Objetivo Secundário:** • Avaliar os efeitos agudos da ingestão do suco de beterraba em pacientes hipertensos nos seguintes parâmetros: - Pressão arterial sistólica e diastólica; - Pressões centrais e indicadores da reflexão da onda de pulso; - Rigidez arterial. • Correlacionar a ingestão de nitrato inorgânico, pelo suco de beterraba, com: - Nitrato e nitrito séricos e urinários.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Por se tratar de um alimento de origem vegetal comumente consumido na dieta da

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 619.024

população brasileira, seu consumo não apresenta riscos, inclusive por ser uma intervenção aguda. Os exames previstos durante o estudo, são considerados não invasivos. = Benefícios:

Evidências científicas demonstram que o consumo de vegetais apresenta benefícios para saúde cardiovascular. Recentemente o nitrato inorgânico presente nestes alimentos, vem sendo amplamente estudado, por apresentar benefícios no controle pressórico. Sendo assim, o presente estudo, visa avaliar se é possível indicar a beterraba, um alimento comumente consumido na dieta brasileira, como um auxiliar no tratamento de pacientes hipertensos, não só pelo melhor controle pressórico, mas também por benefícios na saúde vascular.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Para atingir os objetivos, será realizado um estudo prospectivo, randomizado, placebo- controlado, cruzado em pacientes hipertensos com idade entre 50 e 70 anos, com diagnóstico de hipertensão arterial primária, com o mesmo tratamento farmacológico, por pelo menos quatro semanas. Os pacientes selecionados serão submetidos inicialmente à avaliação clínica, que contemplará aplicação do Questionário de frequência de consumo

alimentar (QFCA), avaliação antropométrica, coleta de sangue, coleta de urina e medida da pressão arterial casual. A avaliação da função vascular também será realizada inicialmente com: dilatação mediada por fluxo (DMF) da arterial braquial, tonometria arterial periférica, avaliação das pressões centrais, indicadores de reflexão da onda de pulso e avaliação da velocidade da onda de pulso. No final da avaliação inicial, os pacientes serão randomizados e submetidos a ingestão da intervenção proposta com 500 ml de suco de beterraba ou com 500 ml água filtrada, que será a nossa bebida utilizada como controle. Os pacientes serão orientados a permanecerem em repouso no local dos exames por 3 horas, durante este período será feita verificação da pressão arterial a cada 30 minutos e ao término das 3 horas, os exames de função vascular serão repetidos. Após

um período de washout de 7 dias, os pacientes terão as intervenções alternadas.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os documentos de apresentação obrigatória foram encaminhados a este Comitê.

#### **Recomendações:**

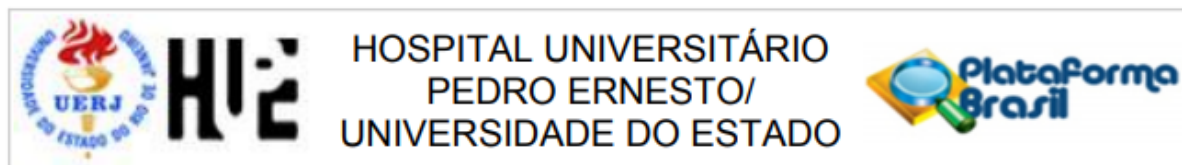
#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Foram analisadas as documentações e as mesmas se encontram dentro das normas.

#### **Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 619.024

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>a</sup>., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 17 de Abril de 2014

---

**Assinador por:**  
**ANTONIO FELIPE SANJULIANI**  
(Coordenador)

**ANEXO B – Valores de referência dos exames laboratoriais**

<b>Teste</b>	<b>Valor de referência</b>
Glicose	74 a 109 mg/dl
Creatinina	0,50 a 1,20 mg/dl
Colesterol Total	< 200 mg/dl
HDL-colesterol	Mulher: 45 a 65 mg/dl Homem: 35 a 55 mg/dl
LDL-colesterol	< 130 mg/dl
Triglicerídeo	< 200 mg/dl



**RCV para mulheres**

<b>Pontos</b>	<b>Risco, %</b>
≤ -2	< 1
-1	1,0
0	1,2
1	1,5
2	1,7
3	2,0
4	2,4
5	2,8
6	3,3
7	3,9
8	4,5
9	5,3
10	6,3
11	7,3
12	8,6
13	10,0
14	11,7
15	13,7
16	15,9
17	18,5
18	21,5
19	24,8
20	28,5
21+	>30

**Idade vascular para mulheres**

<b>Pontos</b>	<b>Idade vascular, anos</b>
< 1	<30
1	31
2	34
3	36
4	39
5	42
6	45
7	48
8	51
9	55
10	59
11	64
12	68
13	73
14	79
15+	>80





**RCV para homens**

<b>Pontos</b>	<b>Risco, %</b>
≤ -3 ou -	< 1
- 2	1,1
-1	1,4
0	1,6
1	1,9
2	2,3
3	2,8
4	3,3
5	3,9
6	4,7
7	5,6
8	6,7
9	7,9
10	9,4
11	11,2
12	13,2
13	15,6
14	18,4
15	21,6
16	25,3
17	29,4
18+	>30

**Idade vascular para homens**

<b>Pontos</b>	<b>Idade vascular, anos</b>
< 0	<30
0	30
1	32
2	34
3	36
4	38
5	40
6	42
7	45
8	48
19	51
10	54
11	57
12	60
13	64
14	68
15	72
16	76
≥17	>80