

RESSALVA

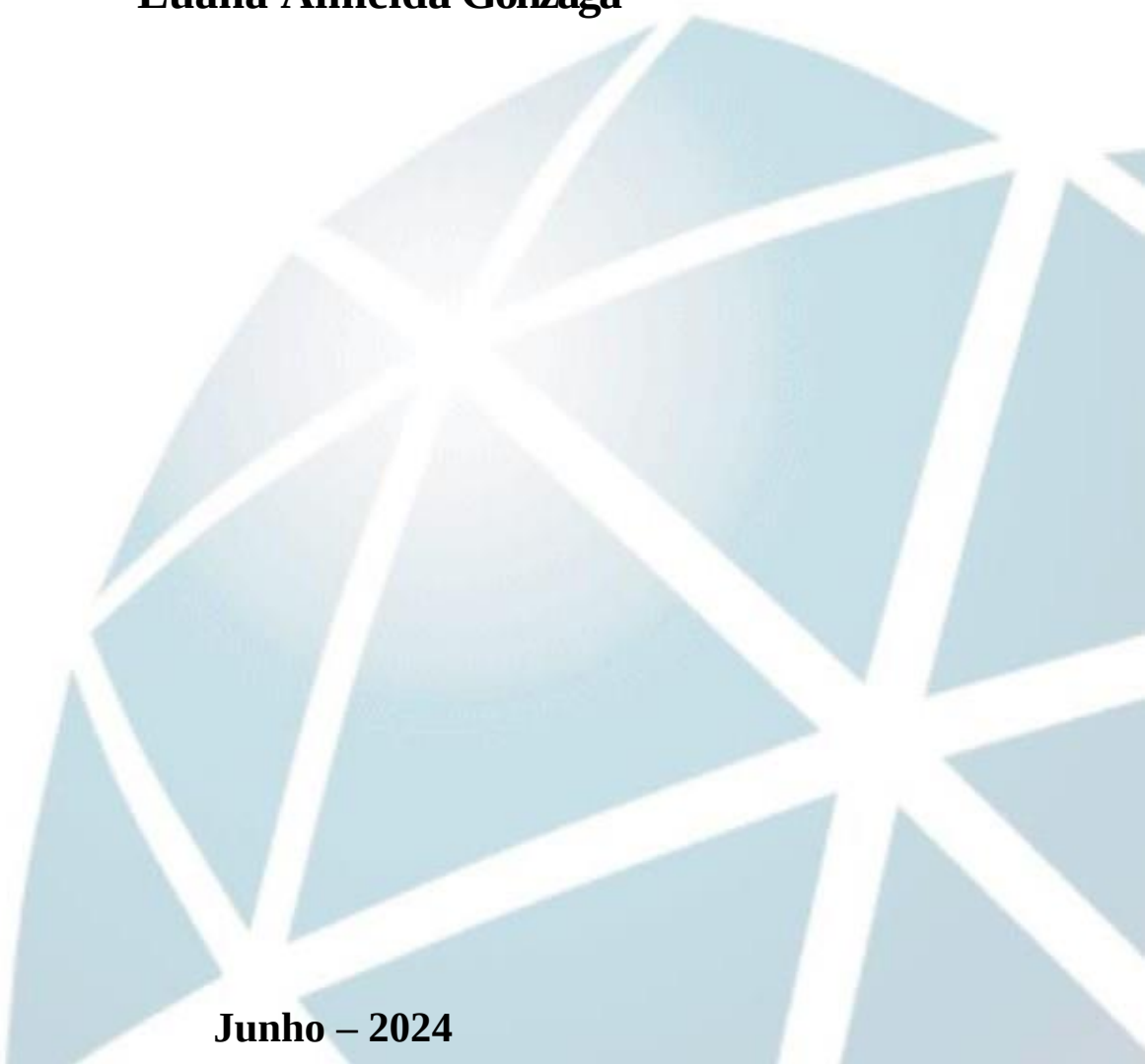
Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/06/2026.

Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento

**Influência da suplementação aguda do extrato de beterraba
e resveratrol na recuperação autonômica e cardiovascular
após exercício em indivíduos com doença arterial
coronariana**

Luana Almeida Gonzaga

Junho – 2024



Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento

**Influência da suplementação aguda do extrato de beterraba
e resveratrol na recuperação autonômica e cardiovascular
após exercício em indivíduos com doença arterial
coronariana**

Luana Almeida Gonzaga

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências do Movimento. Orientador: Prof. Dr. Vitor Engrácia Valenti. Coorientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei.

Junho – 2024

G642i

Gonzaga, Luana Almeida

Influência da suplementação aguda do extrato de beterraba e resveratrol na recuperação autonômica e cardiovascular após exercício em indivíduos com doença arterial coronariana / Luana Almeida Gonzaga. -- , 2024
97 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente,

Orientador: Vitor Engrácia Valenti

Coorientador: Luiz Carlos Marques Vanderlei

1. Fisioterapia. 2. Doença arterial coronariana. 3. Sistema nervoso autônomo. 4. Suplementos dietéticos. 5. Reabilitação cardíaca. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Influência aguda da suplementação do resveratrol e do extrato de beterraba na recuperação após exercício aeróbio submáximo: um estudo prospectivo, randomizado placebo-controlado

AUTORA: LUANA ALMEIDA GONZAGA

ORIENTADOR: VITOR ENGRACIA VALENTI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Ciências do Movimento, área: Avaliação e Intervenção em Fisioterapia pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. ROSELENE MODOLO REGUEIRO LORENÇONI (Participação Virtual)
Departamento de Fisioterapia / Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Faculdade de Ciências e Tecnologia

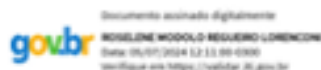
Prof. Dr. DIEGO GIULLIANO DESTRO CRISTÓFARO (Participação por Parecer Circunstanciado)
Educação Física / UNESP - Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP

Profa. Dra. LAÍS MANATA VANZELLA (Participação por Parecer Circunstanciado)
Reabilitação Cardíaca / University Health Network - KITE Research Institute, Toronto, ON, Canada.

Prof. Dr. EDUARDO ZAPATERRA CAMPOS (Participação Virtual)
Educação Física / Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. MAYARA MOURA ALVES DA CRUZ (Participação Virtual)
Fisioterapia / Centro Universitário de Adamantina- FAI

Presidente Prudente, 28 de junho de 2024



Dedicatória

*Dedico esta tese àqueles que sempre estiveram ao meu
lado, apoiando e incentivando meu crescimento, minha
família e amigos!*

Agradecimientos

Agradeço à VIDA, mais uma vez, por tudo o que ela me proporcionou: saúde, alegrias, boas experiências e também pelos momentos difíceis, que me ensinaram a ser mais forte e a conhecer a mim mesma e o que há de melhor nos outros.

À minha família, que sempre esteve me apoiando. Aos meus pais, Elza e José, pelo amor incondicional e pelo incentivo aos meus estudos. Agradeço também ao meu irmão, Leonardo, e à minha tia Eliane, pelo apoio e carinho que têm comigo!

Aos meus pacientes e voluntários, 'MUITO OBRIGADA'. O que seria dessa tese sem a participação de vocês?! Espero ter contribuído não apenas como pesquisadora, mas também como terapeuta de vocês.

Agradeço a todos os alunos do Laboratório de Fisiologia do Estresse, em especial aos meus companheiros e amigos da pós-graduação, por tornarem meus dias mais leves e felizes. Vocês me ensinaram muito! Aos meus amigos Ray e Andrey, pelo companheirismo nesta vida acadêmica, minha admiração não é apenas como "pesquisadores brasileiros", mas como verdadeiros amigos que são! Juntos desde o Limiar de Conconi. Deixo meu agradecimento especial para Carol, que esteve comigo durante as coletas, e para Felipe, um dos alunos mais incríveis que um grupo de pesquisa pode ter.

Agradeço a todos os professores que passaram pela minha vida, que me ensinaram e me educaram, e que hoje me fazem desejar exercer essa linda profissão. Em especial, a você, Prof. Vítor, por ter me aceitado como sua orientanda, pelos ensinamentos e por confiar e acreditar tanto em mim! Sua bondade é inspiradora! "Paz e amor no coração". Agradeço ao Prof. Luiz pelos conselhos e pelo aprendizado que me proporcionou. Sou muito grata por você me permitir fazer parte do laboratório e por ter me aceitado como sua aluna! Admiro o senhor não somente como profissional, mas pelo ser humano incrível que é.

Por fim, gostaria de agradecer aos Profs. Rayana Loch Gomes, Laís Manata Vanzella e Guilherme Morais Puga, pela grande ajuda e pelos conhecimentos proporcionados na minha qualificação, os quais hoje contribuiram para a construção desta tese.

Nada disso seria possível sem a participação de todos vocês...

...muito obrigada!

Agradecimento: o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento

Epigrafe

*"If you believe it will work out, you'll see opportunities.
if you believe it won't, you'll see obstacles".*

- Wayne Dyer

Introdução: A maior parte das doenças cardiovasculares (DCV) pode ser evitada e controlada por meio da adoção de mudanças no estilo de vida, como a prática de exercícios físicos regulares e uma alimentação saudável. O resveratrol e o extrato de beterraba promovem efeitos benéficos para a saúde cardiovascular devido às suas propriedades nutricionais. Indivíduos com DCV apresentam disfunção autonômica, o que pode prejudicar as respostas hemodinâmicas e autonômicas ao exercício. **Objetivo:** Investigar os efeitos agudos da suplementação do extrato de beterraba e resveratrol sobre a recuperação da modulação autonômica cardíaca e de parâmetros cardiovasculares após exercício em indivíduos DCV. **Métodos:** Homens diagnosticados com doença arterial coronariana (DAC), foram submetidos a quatro protocolos de exercício, consistindo em 30 minutos de exercício aeróbico em esteira ergométrica, sendo 5 minutos de aquecimento, intensidade de 30% da frequência cardíaca (FC) de reserva, seguido de 25 minutos com intensidade de 60% da FC de reserva, e por final 30 minutos de recuperação. Antes de cada protocolo de exercícios todos os voluntários consumiram de acordo com processo de randomização: 500 mg de placebo (amido), ou 500 mg de extrato de beterraba, ou 500 mg de resveratrol, ou resveratrol e extrato de beterraba (500 mg cada). O controle autonômico foi avaliado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) por meio dos índices temporais (SDNN, RMSSD, SD1 e SD2) e no domínio da frequência (HF ms² e LF ms²). Foram avaliados os seguintes parâmetros cardiovasculares: pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC), sendo determinados em diferentes momentos durante os protocolos. **Resultados:** Não foram observados efeitos entre os protocolos para os índices de VFC: SDNN - p = 0.746; RMSSD - p = 0.796; SD1 - p = 0.798; SD2 - p = 0.746; LF ms² - p = 0.608; HF ms² - p = 0.591 e na interação tempo vs. protocolo: SDNN - p = 0.674; RMSSD - p = 0.615; SD1 - p = 0.613; SD2 - p = 0.666; LF ms² - p = 0.643; HF ms² - p = 0.801. Entretanto, foram observados efeito de tempo: RMSSD, SDNN, SD1, SD2, HFms² - p = 0.001 e LF ms² - p = 0.011. Em relação aos parâmetros cardiovasculares, não foram observados efeito entre protocolos: FC - p = 0.810; PAS - p = 0.819; PAD - p = 0.993, na interação tempo vs. protocolo: FC - p = 0.868; PAS - p = 0.966; PAD - p = 0.783. Entretanto, foi observado efeito de tempo: FC, PAS e PAD - p = 0.001. Em relação à FC e os índices RMSSD e SD1, no protocolo placebo, foram observadas diferenças significantes (efeito de tempo) em todos os momentos de recuperação em relação ao repouso (30° min). Nos demais protocolos onde ocorreram a ingestão do extrato de beterraba e resveratrol, foram observadas diferenças significativas somente até 20° min de recuperação. Em relação a recuperação imediata após o exercício, não foram detectadas diferenças significativas entre protocolos para

a FC de recuperação (FCR) - $p = 0.719$ e no índice RMSSD30'' - $p = 0.671$ e na interação entre protocolos: FCR - $p = 0.971$; RMSSD 30'' - $p = 0.610$. Entretanto foi observado efeito de tempo: FCR e RMSSD30'' - $p = 0.001$. **Conclusão:** A suplementação (isolada ou combinada) de beterraba e resveratrol não alterou as respostas da VFC e dos parâmetros cardiovasculares entre os protocolos. O consumo de resveratrol e do extrato de beterraba resultou em uma recuperação da modulação parassimpática e da FC mais rápida em comparação com o repouso. No entanto, esses resultados devem ser analisados com cautela devido ao tamanho de efeitos pequenos e não significativos entre os protocolos. A suplementação com extrato de beterraba, resveratrol ou a combinação de ambos também não promoveu mudanças significativas na recuperação imediata pós-exercício em pacientes com DAC

Palavras-chave: Resveratrol, Beterraba, Exercício, Sistema Nervoso Autônomo, Frequência Cardíaca e Doença Arterial Coronariana.

Abstract

Introduction: Most cardiovascular diseases (CVDs) can be prevented and controlled by lifestyle changes, such as regular exercise and a healthy diet. Resveratrol and beet extract promote beneficial effects on cardiovascular health due to their nutritional properties. Individuals with CVD have autonomic dysfunction, which can impair hemodynamic and autonomic responses to exercise. **Objective:** To investigate the acute effects of beet extract and resveratrol supplementation on the recovery of cardiac autonomic modulation and cardiovascular parameters after exercise in individuals with CVD. **Methods:** Men diagnosed with coronary artery disease (CAD) were subjected to four exercise protocols: 30 minutes of aerobic exercise on a treadmill, 5 minutes of warm-up, an intensity of 30% of heart rate (HR) reserve, 25 minutes of intensity of 60% of HR reserve, and 30 minutes of recovery. Before each exercise protocol, all volunteers consumed 500 mg of placebo (starch), or 500 mg of beet extract, or 500 mg of resveratrol, or resveratrol and beet extract (500 mg each) according to the randomization process. Autonomic control was assessed by heart rate variability (HRV) using temporal indices (SDNN, RMSSD, SD1 and SD2) and frequency domains (HF ms² and LF ms²). The following cardiovascular parameters were evaluated: systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR), which were determined at different times during the protocols. **Results:** No effects were detected between protocols for the HRV indices: SDNN - $p = 0.746$; RMSSD - $p = 0.796$; SD1 - $p = 0.798$; SD2 - $p = 0.746$; LF ms² - $p = 0.608$; HF ms² - $p = 0.591$ and in protocol interaction: SDNN - $p = 0.674$; RMSSD - $p = 0.615$; SD1 - $p = 0.613$; and SD2 - $p = 0.666$; LF ms² - $p = 0.643$; HF ms² - $p = 0.801$. However, a time effect was observed for RMSSD, SDNN, SD1, SD2, HF ms² - $p = 0.001$ and LF ms² - $p = 0.011$. Regarding cardiovascular parameters, no effect between protocols was observed: HR - $p = 0.810$; SBP - $p = 0.819$; DBP - $p = 0.993$; and in the protocol interaction: HR - $p = 0.868$; SBP - $p = 0.966$; DBP - $p = 0.783$. However, a time effect was observed for HR, SBP and DBP - $p = 0.001$. About HR and the RMSSD and SD1 indices, in the placebo protocol, significant differences (time effect) were observed at all time points of recovery about rest (30°min). In the other protocols where beet extract and resveratrol were ingested, significant differences were observed only up to 20 min of recovery. Regarding immediate recovery after exercise, no significant differences were found between protocols for heart rate recovery (FCR) - $p = 0.719$ and the RMSSD30 index - $p = 0.671$, and no interaction between protocols: FCR - $p = 0.971$; RMSSD30 - $p = 0.610$. However, a time effect was observed: HRR and RMSSD30 - $p = 0.001$. **Conclusion:** Resveratrol and beetroot supplementation (alone or combined) did not alter HRV responses or cardiovascular parameters between protocols. The consumption of resveratrol and

beetroot extract resulted in enhanced vagal modulation and HRR compared to those at rest. However, these results should be analyzed with caution due to the small and nonsignificant effect sizes between protocols. Supplementation with beet extract, resveratrol, or a combination of both did not promote significant changes in immediate postexercise recovery in patients with CAD.

Keywords: Resveratrol, Beetroot, Exercise, Autonomic Nervous System, Heart Rate and Coronary Artery Disease.

Lista de Ilustrações

Lista de ilustrações

ARTIGO 1

Figure 1 – Flowchart of sample loss during the study.....	54
Figure 2 – Mean values and their respective standard deviations of indices in the time domain during rest and recovery	55
Figure 3 – Mean values and their respective standard deviations of indices in the frequency domain during rest and recovery	56
Figure 4 – Mean values and their respective standard deviations of heart rate (HR); systolic blood pressure (SBP); diastolic blood pressure (DBP) at rest and recovery	57

ARTIGO 2

Figure 1 – Flowchart of sample loss during the study.....	82
Figure 2 – Figure 2. Mean values and their respective standard deviations of heart rate recovery (HRR) and root mean square of successive RR interval differences analyzed in 30-s intervals (RMSSD30) at exercise and recovery obtained from the placebo protocol (PP); beetroot protocol (BP); resveratrol protocol (RP) and beetroot and resveratrol protocol (BRP).....	83
Figure 3 – Mean values and their respective standard deviations of pulse pressure (PP) and mean arterial pressure (MAP) at exercise and recovery, obtained from the placebo protocol (PP); beetroot protocol (BP); resveratrol protocol (RP) and beetroot and resveratrol protocol (BRP).....	84

Lista de tabelas

ARTIGO 1

Table 1 – Table 1. Characteristics of participants.	58
Table 1 – (Supplementary). Mean and standard deviation values of HRV indices during the protocols	59
Table 2 – (Supplementary). Mean and standard deviation values of cardiovascular parameters indices during the protocols.....	61

ARTIGO 2

Table 1 – Participants characteristics.....	85
Table 2 – (Supplementary). The behavior of HRR during the protocols	86
Table 3 – (Supplementary). The behavior of RMSSD30 during the protocols.....	87
Table 4 – (Supplementary). The behavior of SBP, DBP, PP and MAP during the protocols.....	88

ACE: angiotensin II converting enzyme

ANS: autonomic nervous system

BMI: body mass index

BP: blood pressure

CVD: cardiovascular diseases

DBP: diastolic blood pressure

DCV: doenças cardiovasculares

f: frequência respiratória ou respiratory rate

FC: frequência cardíaca

HF: high frequency

HR: heart rate

HR peak: peak heart rate

HRR: heart rate reserve

HRV: heart rate variability

Kg: kilograms

LF: low frequency

m: meters

mmHg: millimeters of mercury

min: minute

ms: milliseconds

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

RMSSD: root-mean-square of differences between adjacent normal RR intervals in a time interval expressed in milliseconds.

SBP: systolic blood pressure

SD: standard deviation

SDNN: standard deviation of all normal RR intervals expressed in milliseconds

SPSS: Statistical Packages for Social Sciences

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

$\cong$: Aproximadamente

$>$: Maior que

$<$: Menor que

$=$: Igual

$()$: Parênteses

$\%$: Porcentagem

1. Apresentação	26
2. Introdução Geral.....	28
a. Artigo 1.....	34
b. Artigo 2	63
3. Conclusões	90
4. Referências	92

Este é um modelo alternativo de tese e contempla a pesquisa intitulada: **Influência da suplementação aguda do extrato de beterraba e resveratrol na recuperação autonômica e cardiovascular após exercício em indivíduos com doença arterial coronariana**, realizada no Laboratório de Fisiologia do Estresse da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP.

Em concordância com as normas do modelo alternativo do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, a presente dissertação está dividida da seguinte forma:

- ✓ Introdução Geral, contendo a contextualização do tema pesquisado;
- ✓ **Artigo I:** Gonzaga LA, Porto AA, Takahashi C, Gomes RL, Vanderlei LCM e Valenti VE. Acute effects of beetroot extract and resveratrol ingestion on cardiovascular and cardiac autonomic modulation recovery after moderate-intensity aerobic exercise in individuals with coronary artery disease: a triple-blinded, randomized, placebo-controlled trial. Que está em revisão no periódico: *European Journal of Nutrition* (normas para submissão no site: <https://link.springer.com/journal/394>).
- ✓ **Artigo II:** Gonzaga LA, Porto AA, Ribeiro F, Takashi C, Gomes RL, Vanderlei LCM e Valenti VE. Immediate recovery after an exercise session associated with beetroot and resveratrol intake in coronary artery disease patients: a randomized crossover trial. Que está submetido no periódico: *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (normas para submissão no site: <https://www.nmcd-journal.com/>).
- ✓ Conclusões, obtidas por meio da pesquisa realizada; e
- ✓ Referências

Introdução Geral

Consideradas a principal causa de morte no mundo, as Doenças Cardiovasculares (DCV) levaram a óbito cerca de 20,5 milhões de pessoas em 2021 (Lindstrom et al., 2022) e estimativa é de que, em 2030 o valor possa aumentar para mais de 23 milhões de mortes (Mathers; Loncar, 2006). Dentre elas, a doença arterial coronariana (DAC) é uma das principais formas de apresentação das DCV (Oliveira et al., 2022; Xavier et al., 2013), sendo a principal causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos, correspondendo aproximadamente a um terço de todas as mortes em indivíduos com mais de 35 anos (Lloyd-jones et al., 2010; Xavier et al., 2013).

No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, cerca de 14 milhões de brasileiros têm alguma doença no coração e cerca de 400 mil morrem por ano em decorrência dessas enfermidades, o que corresponde a 30% de todas as mortes no país (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2021). O número de brasileiros portadores de DAC aumentou significativamente nas últimas décadas, passando de 1,48 milhões em 1990 para mais de 4 milhões em 2019. Além disso, a DAC foi identificada como a principal causa de morte tanto em mulheres quanto em homens com mais de 50 anos, e a terceira maior causa de fatalidade entre os homens de 15 a 49 anos, ficando atrás apenas de violência interpessoal e acidentes de trânsito (Oliveira et al., 2022)

A DAC é caracterizada pela redução do fluxo arterial coronariano que leva a sintomas como angina, falta de ar e cansaço físico excessivo, é desencadeada pela interação de fatores de risco, que podem ser classificados como não-modificáveis: idade, sexo e genética; e modificáveis como a obesidade, dislipidemia, pressão arterial elevada, tabagismo, sedentarismo e dieta inadequada (Ciumărnean et al., 2022; Khoja et al., 2023). Desta forma, a maior parte das DCV podem ser evitadas e controladas, adotando-se mudanças no estilo de vida, como a prática de exercício físico regular e alimentação (Xavier et al., 2013).

A prática de exercício físico regular promove diversos benefícios a saúde cardiovascular de indivíduos com DCV como, por exemplo, aumento da capacidade aeróbia, diminuição e controle dos fatores de risco, redução da mortalidade e melhora nos sintomas dessas doenças (Costa; Braga; Carlos, 1997; Dibben et al., 2021; Milani et al., 2007). Quando bem prescrito, além desses benefícios pode-se observar, melhoras hemodinâmicas como reduções da frequência cardíaca (FC) de repouso, controle da pressão arterial (PA) (Haus et al., 2018) e melhora modulação autonômica (Lucini et al., 2002).

Pacientes portadores de DCV são beneficiados com prática de exercício em programas de Reabilitação Cardiovascular. Nesses programas, são trabalhadas prescrições exercícios específicos para as diferentes DCV em suas diferentes fases de evolução com o propósito de

permitir que os pacientes possam retornar às suas atividades de vida diária em melhores condições funcionais (Baman; Sekhon; Maganti, 2021). Além do exercício físico, a reabilitação cardiovascular é acompanhada pelo papel educacional do paciente que estimula a adoção de mudanças no estilo de vida, como medidas educacionais para combate ao tabagismo, alcoolismo e adoção de uma alimentação saudável (Baman; Sekhon; Maganti, 2021; Herdy et al., 2014).

Em relação a alimentação, além das recomendações tradicionais como diminuição do consumo de sal, gordura e açúcar (Santos et al., 2013), outra estratégia nutricional é o uso de nutracêuticos, que consistem em um alimento ou parte de um alimento, como um suplemento dietético capaz de promover melhores condições de saúde (Adefegha, 2018). Os efeitos do consumo dessas substâncias, ricas em polifenóis e flavonoides (vegetais, frutas, cacau e vinho tinto), têm sido investigados, uma vez que promovem a inibição ou atenuação do estresse oxidativo (Pandey; Rizvi, 2009) gerado pelos radicais livres no organismo, o que contribui para a desaceleração do processo de envelhecimento. Além disso, exercem efeitos na prevenção e controle de doenças, incluindo as DCVs, doenças neurodegenerativas e o câncer (Clement et al., 2016; Sikand; Kris-Etherton; Boulos, 2015).

O resveratrol, polifenol encontrado nas sementes e cascas de uvas, no vinho tinto e em amendoins (Baur; Sinclair, 2006), tem demonstrado efeitos benéficos para a saúde cardiovascular, atuando como um agente cardioprotetor na redução de processos inflamatórios, inibição da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), diminuição da agregação plaquetária (Chen et al., 2015) e aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) por meio do aumento da expressão da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (Breuss; Atanasov; Uhrin, 2019; Xia; Förstermann; Li, 2017).

Vale ressaltar que a produção contínua de NO pelo endotélio desempenha um papel importante na manutenção da homeostase vascular e a disfunção endotelial, caracterizada por menor produção e/ou biodisponibilidade de NO, é um dos fatores que contribuem para o aparecimento e agravamento de DCV (Lundberg; Gladwin; Weitzberg, 2015; Vanhoutte et al., 2009). Além de seu controle do tônus vasomotor, o NO tem sido associado a regulação da modulação autonômica por meio de interações com vias autônomas no sistema nervoso central, promovendo uma redução do tônus simpático em humanos (Chowdhary; Townend, 1999; Gamboa, 2023).

Alguns estudos destacaram os efeitos positivos do consumo de resveratrol em pacientes com diferentes condições de saúde. No estudo realizado por Chen et al. (2015), observou-se melhorias significativas no perfil lipídico, resistência à insulina e redução dos níveis de fator

de necrose tumoral alfa em pacientes com doença hepática não alcoólica após o tratamento com resveratrol. Wong et al. (2011) constataram uma melhora na função endotelial em indivíduos com sobrepeso/obesidade após o consumo de doses variadas de resveratrol, evidenciando um aumento dose-dependente significativo na dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial. Em uma meta-análise que investigou o efeito do resveratrol na PA, foram revisados 17 estudos envolvendo 681 indivíduos. Os resultados demonstraram uma redução mais significativa da PA em pacientes com alto risco cardiovascular, como aqueles com diabetes. Essa redução foi especialmente notável quando doses mais altas de resveratrol (≥ 300 mg/dia) foram utilizadas (Fogacci et al., 2019).

Efeitos benéficos em relação a saúde cardiovascular também já foram observados pela suplementação de beterraba, devido ao seu alto teor de nitrato, o qual é posteriormente convertido em óxido nítrico, promovendo vasodilatação e consequentemente redução da PA. Essa conversão de nitrato em NO ocorre de forma independente de oxigênio, especialmente em condições de baixa oxigenação, como a hipoxia, onde a eNOS é menos ativa (Bahadoran et al., 2017; Benjamim et al., 2022). A beterraba também é rica em nutrientes, como vitaminas e minerais, que promovem benefícios para a saúde humana devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (Fu et al., 2020).

Estudos, como o de Stanaway et al. (2019), demonstraram que a suplementação aguda de suco de beterraba reduziu a PA em adultos de diferentes faixas etárias, sugerindo seus benefícios na saúde cardiovascular. Quando associada à prática de exercício físico, a suplementação de beterraba também mostrou melhorias no período de recuperação pós-exercício. No estudo de Bezerra et al. (2019) foi encontrado uma diminuição da pressão arterial mantida por 6 horas, em homens obesos e não hipertensos, durante o período de recuperação pós-exercício aeróbico de moderada intensidade, realizado com o consumo prévio do suco de beterraba.

As respostas hemodinâmicas durante e pós-exercício são reguladas em parte pelo sistema nervoso autônomo e as mudanças na frequência cardíaca (FC) e pressão arterial durante o exercício e sua recuperação, são controladas pelo equilíbrio entre os componentes simpático e a parassimpático desse sistema (Freeman et al., 2006; Khonsary, 2017). Especificamente sobre o período de recuperação pós-exercício, que consiste na volta do organismo a sua condição inicial, as modificações fisiológicas que ocorrem permitem o retorno do organismo a condição basal (Romero; Minson; Halliwill, 2017). Este período é considerado crítico, pois é suscetível a ocorrência de sintomas como distúrbios no ritmo cardíaco e alterações da pressão arterial fora dos padrões considerados fisiológicos (Peçanha; Silva-Júnior; Forjaz, 2014) e a sua

capacidade de recuperação pós-exercício físico é considerada uma poderosa preditora da mortalidade geral em pacientes com e sem cardiopatia, independentemente da intensidade de esforço e da presença ou ausência de defeitos de perfusão do miocárdio (Cole et al., 1999; Kokkinos et al., 2012; Watanabe et al., 2001).

Em condições como insuficiência cardíaca, cardiomiopatias, DAC ou outros distúrbios cardiovasculares, a hiperatividade simpática apresenta-se como uma resposta adaptativa ou compensatória ao comprometimento funcional do coração, como forma de assegurar um fornecimento sanguíneo adequado ao organismo (Floras; Ponikowski, 2015). Todavia, essa adaptação, a médio ou longo prazo, revela-se prejudicial, pois leva ao aumento na pós-carga cardíaca devido ao aumento da impedância à ejeção ventricular. Além disso, ela desacelera a recuperação cardiovascular após o exercício, prolongando a elevação do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio, o que contribui para o desenvolvimento de eventos isquêmicos e arrítmicos nesse período (Thompson et al., 2007).

Nesse sentido, uma das formas de avaliar as alterações no comportamento do SNA é por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), um método simples e não invasivo que descreve oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) e avalia com eficácia a modulação autonômica do SNA frente a diversas condições fisiológicas ou patológicas, aplicada em indivíduos saudáveis, atletas e portadores de doenças (Marães, 2010; Vanderlei et al., 2009). Mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde (Vanderlei et al., 2009).

Para análise da VFC, podem ser utilizados métodos lineares no domínio do tempo e da frequência e métodos não-lineares que são baseados na teoria do caos. A associação entre medidas tradicionais no domínio do tempo e da frequência da VFC e desfechos cardiovasculares tem sido objeto de inúmeras investigações. Os métodos lineares são divididos em dois tipos: análise no domínio do tempo (resultados expressos em unidade de tempo, milissegundos), realizada por meio de índices estatísticos e geométricos, ou por meio de faixas de frequências predeterminadas (domínio da frequência) (Vanderlei et al., 2009).

Tomadas em conjuntos, as informações acima descritas demonstram os efeitos benéficos do resveratrol e do extrato de beterraba para a saúde cardiovascular e a relevância da prática de exercício físico em cardiopatas. Além disso, é clara a importância de estudar estratégias que aprimorem o período pós-exercício nessa população, pois esse período pode ser acompanhado por riscos ao organismo (Cole et al., 1999; Kessler et al., 2001; Peçanha; Silva-Júnior; Forjaz, 2014). Desta forma, destacamos algumas lacunas na literatura. Quais os efeitos da suplementação do extrato de beterraba e resveratrol na recuperação da modulação

autônômica cardíaca em indivíduos com DAC submetidos ao exercício físico? Quais os efeitos na recuperação cardiovascular ao exercício físico com associação da suplementação prévia de dessas substâncias em indivíduos com DAC?

Hipotetizamos que a suplementação de resveratrol e do extrato de beterraba promova efeitos benéficos no comportamento da modulação autônoma e parâmetros cardiovasculares em indivíduos com DCV submetidos ao exercício. Estratégias não farmacológicas estão sendo cada vez mais exploradas, uma vez que podem apresentar menos contraindicações, efeitos adversos e menor custo (Dwyer; Coates; Smith, 2018; Licina et al., 2023). E uma vez, obtendo-se resultados positivos sobre o uso dessas substâncias na recuperação pós-exercício em cardiopatas, teremos outro importante campo de estudo na prática clínica beneficiando essa população.

Para responder a essas lacunas, foram elaborados dois manuscritos. O primeiro manuscrito, intitulado: ***“Acute effects of beetroot extract and resveratrol ingestion on cardiovascular and cardiac autonomic modulation recovery after moderate-intensity aerobic exercise in individuals with coronary artery disease: a triple-blinded, randomized, placebo-controlled trial”***, teve como objetivo avaliar os efeitos agudos da suplementação de extrato de beterraba e resveratrol (de forma isolada e combinada) na recuperação da modulação autônômica cardíaca e de parâmetros cardiovasculares após o exercício em indivíduos com DCV. O segundo manuscrito intitulado: ***“Immediate recovery after an exercise session associated with beetroot and resveratrol intake in coronary artery disease patients: a randomised crossover trial”***, teve como objetivo investigar o impacto da ingestão isolada e combinada de extrato de beterraba e resveratrol na recuperação imediata pós-exercício em pacientes com DCV.

Conclusões

I. A suplementação aguda, isolada e combinada, do extrato de beterraba e resveratrol não influenciou a recuperação autonômica e cardiovascular entre os protocolos. Embora o consumo dessas substâncias tenha resultado em uma recuperação mais rápida da modulação parassimpática e da FC em comparação ao repouso (efeito de tempo), esses resultados devem ser interpretados com cautela devido à ausência de diferenças significativas entre os protocolos e às pequenas variações observadas nesses desfechos.

II. A suplementação aguda, isolada ou combinada, do extrato de beterraba e resveratrol não influenciou a recuperação autonômica e cardiovascular no período imediato pós-exercício físico de intensidade moderada em pacientes com DAC.

Referências

ADEFEGHA, S. A. Functional Foods and Nutraceuticals as Dietary Intervention in Chronic Diseases; Novel Perspectives for Health Promotion and Disease Prevention. **Journal of Dietary Supplements**, v. 15, n. 6, p. 977–1009, 2018.

BAHADORAN, Z. et al. 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, 1 nov. 2017.

BAMAN, J. R.; SEKHON, S.; MAGANTI, K. Cardiac Rehabilitation. **JAMA**, v. 326, n. 4, p. 366–366, 27 jul. 2021.

BAUR, J. A.; SINCLAIR, D. A. Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, n. 6, p. 493–506, 2006.

BENJAMIM, C. J. R. et al. Nitrate derived from Beetroot Juice lowers blood pressure in patients with Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 823039, 15 mar. 2022.

BREUSS, J. M.; ATANASOV, A. G.; UHRIN, P. Resveratrol and Its Effects on the Vascular System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 7, p. 1523, 2019.

CHEN, S. et al. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. **Digestive and Liver Disease**, v. 47, n. 3, p. 226–232, 2015.

CHOWDHARY, S.; TOWNEND, J. N. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control. **Clinical Science**, v. 97, p. 5–17, 1999.

CIUMĂRNEAN, L. et al. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 1, p. 207, 1 jan. 2022.

CLEMENT, Y. N. et al. Herbal remedies and functional foods used by cancer patients attending specialty oncology clinics in Trinidad. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2016.

COLE, C. R. et al. Heart-Rate Recovery Immediately after Exercise as a Predictor of Mortality. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 18, p. 1351–1357, 1999.

COSTA, R. V. C.; BRAGA, A. M. W.; CARLOS, A. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 69, n. 4, 1997.

DE LIMA BEZERRA, Á. D. et al. Effect of Acute Dietary Nitrate Supplementation on the Post-Exercise Ambulatory Blood Pressure in Obese Males: A Randomized, Controlled, Crossover Trial. **Journal of sports science & medicine**, v. 18, n. 1, p. 118–127, 2019.

DIBBEN, G. et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 11, n. 11, 2021.

DWYER, J. T.; COATES, P. M.; SMITH, M. J. Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. **Nutrients**, v. 10, n. 1, 4 jan. 2018.

FLORAS, J. S.; PONIKOWSKI, P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. **European heart journal**, v. 36, n. 30, p. 1974–1982, 7 ago. 2015.

FOGACCI, F. et al. Effect of resveratrol on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled, clinical trials. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 10, p. 1605–1618, 2019.

FREEMAN, J. V. et al. Autonomic Nervous System Interaction with the Cardiovascular System During Exercise. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 48, n. 5, p. 342–362, 2006.

FU, Y. et al. Red Beetroot Betalains: Perspectives on Extraction, Processing, and Potential Health Benefits. **Cite This: J. Agric. Food Chem**, v. 68, p. 11595–11611, 2020.

GAMBOA, A. Chapter 17 - Nitric oxide and the autonomic nervous system. In: BIAGGIONI, I. et al. (Org.). **Primer on the Autonomic Nervous System (Fourth Edition)**. [S.l.]: Academic Press, 2023. p. 99–101.

HAUS, J. et al. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. **Frontiers in Cardiovascular Medicine** | www.frontiersin.org, v. 5, p. 135, 2018.

HERDY, A. et al. Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention and rehabilitation. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, n. 2, 2014.

KESSLER, K. M. et al. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 11, p. 854–855, 2001.

KHOJA, A. et al. Risk Factors for Early-Onset Versus Late-Onset Coronary Heart Disease (CHD): Systematic Review and Meta-Analysis. **Heart, Lung and Circulation**, v. 32, p. 1277–1311, 2023.

KHONSARY, S. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. **Surgical Neurology International**, 2017.

KOKKINOS, P. et al. Heart rate recovery, exercise capacity, and mortality risk in male veterans. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 19, n. 2, p. 177–184, 2012.

LICINA, E. et al. Non-Pharmacological Treatment of Primary Headaches—A Focused Review. **Brain Sciences**, v. 13, n. 10, 1 out. 2023.

LINDSTROM, M. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990–2021. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 80, n. 25, p. 2372–2425, 2022.

LLOYD-JONES, D. et al. Heart disease and Stroke Statistics - 2010 update: A report from the American heart association. **Circulation**, v. 121, n. 7, p. 948–954, 2010.

LUCINI, D. et al. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in patients with coronary artery disease. **American Heart Journal**, v. 143, n. 6, p. 977–983, 2002.

LUNDBERG, J. O.; GLADWIN, M. T.; WEITZBERG, E. Strategies to increase nitric oxide

signalling in cardiovascular disease. **Nature Reviews Drug Discovery** 2015 **14:9**, v. 14, n. 9, p. 623–641, 7 ago. 2015.

MARÃES, V. R. F. S. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. **Rev Andal Med Deporte**, v. 3, n. 1, p. 33–42, 2010.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. **PLOS Medicine**, v. 3, n. 11, p. e442, nov. 2006.

MILANI, M. et al. Efeito do treinamento físico aeróbico em coronariopatas submetidos a um programa de reabilitação cardiovascular. **Medicina**, v. 40, n. 3, p. 403–411, 2007.

OLIVEIRA, G. M. M. de et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, n. 1, p. 115–373, 19 jan. 2022.

PANDEY, K. B.; RIZVI, S. I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2, n. 5, p. 270–278, 2009.

PEÇANHA, T.; SILVA-JÚNIOR, N. D.; FORJAZ, C. L. de M. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 34, n. 5, p. 327–339, 1 set. 2014.

ROMERO, S. A.; MINSON, C. T.; HALLIWILL, X. R. Recovery from Exercise: The cardiovascular system after exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 4, p. 925, 4 abr. 2017.

SANTOS, R. D. et al. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 1 SUPPL. 3, p. 1–40, 2013.

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em: <<https://www.portal.cardiol.br/br/post/aumenta-o-n%C3%BAmero-de-mortes-por-doen%C3%A7as-cardiovasculares-no-primeiro-semester-de-2021>>. Acesso em: 26 maio 2024.

SIKAND, G.; KRIS-ETHERTON, P.; BOULOS, N. M. Impact of Functional Foods on Prevention of Cardiovascular Disease and Diabetes. **Current Cardiology Reports**, v. 17, n. 6, 2015.

STANAWAY, L. et al. Acute Supplementation with Nitrate-Rich Beetroot Juice Causes a Greater Increase in Plasma Nitrite and Reduction in Blood Pressure of Older Compared to Younger Adults. **Nutrients**. 11(7):1683, Jun 2019.

THOMPSON, P. D. et al. Exercise and Acute Cardiovascular Events. **Circulation**, v. 115, n. 17, p. 2358–2368, 2007.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Basic Notions of Heart Rate Variability and Its Clinical Applicability. **Revista Brasileira De Cirurgia Cardiovascular: Orgao Oficial Da Sociedade Brasileira De Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009.

VANHOUTTE, P. M. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. **Acta Physiologica**, v. 196, n. 2, p. 193–222, 1 jun. 2009.

WATANABE, J. et al. Heart Rate Recovery Immediately After Treadmill Exercise and Left Ventricular Systolic Dysfunction as Predictors of Mortality. **Circulation**, v. 104, n. 16, p. 1911–1916, 16 out. 2001.

WONG, R. H. X. et al. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 2, n.11, p. 851-6, nov. 2021.

XAVIER, H. t. et al. V Diretriz de Doença Coronária Estável. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, supl.1, p. 1–20, 2013.

XIA, N.; FÖRSTERMANN, U.; LI, H. Effects of resveratrol on eNOS in the endothelium and the perivascular adipose tissue. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1403, n. 1, p. 132–141, 2017.