

Vitamina C Restaura Pressão Arterial e a Resposta Vasodilatadora no Antebraço em Crianças Obesas

Vitamin C Restores Blood Pressure and Vasodilator Response During Mental Stress In Obese Children

Pricilla Regina Oliveira Fernandes Fernandes¹, Fabio Alexandre dos Santos Lira¹, Vanessa Vieira Lopes Borba¹, Maria José Carvalho Costa¹, Ivani Credidio Trombeta², Maria do Socorro Brasileiro Santos³, Amilton da Cruz Santos¹
Universidade Federal da Paraíba¹, João Pessoa, PB; Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo², São Paulo, SP; Universidade Federal de Pernambuco³, Recife, PE - Brasil

Resumo

Fundamento: A resposta vasodilatadora periférica tem um papel importante na fisiopatologia da obesidade e das doenças cardíacas.

Objetivo: Avaliar o efeito crônico da suplementação de vitamina C (VitC) sobre a pressão arterial e na resposta vasodilatadora ao estresse mental.

Métodos: Neste estudo prospectivo, randomizado e duplo cego foram avaliadas crianças obesas, de ambos os gêneros e com idade entre 8 a 12 anos divididas em 2 grupos: 1) grupo de crianças suplementadas com 500 mg de vitamina C (n = 11) e, 2) substância placebo (n = 10) durante 45 dias. Oito crianças eutróficas, pareadas por idade também foram arroladas no estudo. Foi avaliada a pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (ECG) e fluxo sanguíneo no antebraço pela plestimografia de oclusão venosa. A condutância vascular no antebraço (CVA) foi obtida através da relação entre o fluxo sanguíneo no antebraço e a PAM (X100).

Resultados: Antes da intervenção, as crianças obesas apresentaram PAM maior e CVA menor quando comparadas às crianças eutróficas. Pós-intervenção, o Grupo VitC apresentou redução da PAM no repouso (81 ± 2 vs 75 ± 1 mmHg, $p = 0,01$), enquanto no Grupo Placebo não houve alteração da PAM ($p = 0,58$). Adicionalmente, VitC promoveu um aumento da CVA no repouso ($3,40 \pm 0,5$ vs $5,09 \pm 0,6$ un, $p = 0,04$) e durante o estresse mental ($3,92 \pm 0,5$ vs $6,68 \pm 0,9$ un, $p = 0,03$). Além disso, pós suplementação com VitC, os níveis da CVA foram estatisticamente semelhantes aos das crianças eutróficas no repouso ($5,09 \pm 0,6$ vs $5,82 \pm 0,4$ un, $p > 0,05$) e durante o estresse mental ($6,68 \pm 0,9$ vs $7,35 \pm 0,5$ un, $p > 0,05$).

Conclusão: Suplementação com VitC reduziu a pressão arterial e restabeleceu a resposta vasodilatadora periférica em crianças obesas. (Arq Bras Cardiol. 2011; [online].ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Ácido ascórbico, pressão arterial, obesidade, criança, estresse psicológico.

Abstract

Background: Peripheral vasodilation response plays an important role in the pathophysiology of obesity and heart disease.

Objective: To evaluate the chronic effect of vitamin C (VitC) supplementation on blood pressure and on vasodilation response to mental stress.

Methods: In a double-blind, randomized and prospective study we evaluated obese children with 8 to 12 years in 2 similar groups: 1) supplemented with 500 mg VitC (n = 11) and 2) placebo (n = 10) for 45 days. Eight age-matched lean control children were also studied. We evaluated: mean blood pressure (MBP), heart rate (HR) and forearm blood flow by venous occlusion plethysmography. Forearm vascular conductance (FVC) was calculated by: (forearm blood flow/PAM) X100.

Results: On pre-intervention evaluations obese children showed higher MBP and lower FVC compared to lean control children. After intervention VitC diminished MBP at rest (81 ± 2 vs 75 ± 1 mmHg, $p = 0,01$), whereas placebo did not promote changes in MBP ($p = 0,58$). In addition, VitC promoted FVC increase at rest ($3,40 \pm 0,5$ vs $5,09 \pm 0,6$ un, $p = 0,04$) and during the mental stress ($3,92 \pm 0,5$ vs $6,68 \pm 0,9$ un, $p = 0,03$). Moreover, after VitC supplementation FVC levels were similar to the lean control children at rest ($5,09 \pm 0,6$ vs $5,82 \pm 0,4$ un, $p > 0,05$) and during mental stress ($6,68 \pm 0,9$ vs $7,35 \pm 0,5$ un, $p > 0,05$).

Conclusion: VitC supplementation reduced the MBP and restored peripheral vasodilatation response during mental stress in obese children. (Arq Bras Cardiol. 2011; [online].ahead print, PP.0-0)

Keywords: Ascorbic acid; blood pressure; obesity; child; stress, psychological.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Amilton da Cruz Santos •

Rua Severino Massa Spinelli, 191/202 - Tambaú - 58039-210 - João Pessoa, PB - Brasil
E-mail: amilton@pq.cnpq.br, adagatom@yahoo.com.br

Artigo recebido em 30/03/10; revisado recebido em 10/04/10; aceito em 03/02/11.

Introdução

A prevalência da obesidade vem apresentando crescimento importante no mundo, e esse fenômeno tem sido verificado nos países em desenvolvimento ou industrializados¹. Ainda mais preocupante é o fato de que a prevalência da obesidade esteja também aumentando rapidamente em crianças e adolescentes, alcançando números superiores a 10% nesses países^{2,3}.

Evidências acumuladas têm melhorado o entendimento sobre as implicações da obesidade sobre o sistema cardiovascular e seus mecanismos regulatórios. Obesos apresentam disfunção barorreflexa⁴, resistência vascular periférica aumentada⁵, estresse oxidativo elevado⁶, assim como aumento da atividade simpática cardíaca e muscular^{7,8}. Essas alterações podem acarretar elevação nos níveis de pressão arterial e diminuição do fluxo sanguíneo muscular. Durante manobras simpatoexcitatórias, como o exercício isométrico, teste pressórico ao frio (*cold pressor test*) ou estresse mental, o reflexo vasodilatador que deveria aumentar o fluxo sanguíneo muscular está atenuado na obesidade^{5,9}. Além disso, essas alterações já estão presentes em crianças obesas e tem sido demonstrado, ainda, que a terapêutica não farmacológica baseada em dieta e exercício é capaz de restaurar as respostas fisiológicas da pressão arterial e vasodilatadora durante manobras fisiológicas de estresse mental e exercício isométrico^{10,11}.

Em indivíduos normotensos e eutróficos, o estresse mental provoca reflexo vasodilatador no antebraço, que tem sido largamente atribuído à produção de óxido nítrico por estimulação dos adrenorreceptores β_2 e dos receptores muscarínicos¹². Prévios estudos têm demonstrado que tratamento com antioxidantes, como vitamina C em elevadas doses, agiria prioritariamente reduzindo ânions superóxidos, enquanto sua terapia oral crônica aumentaria a produção de óxido nítrico e/ou ativaria a ação de antioxidantes, restaurando a função endotelial em paciente com doenças cardiovasculares e indivíduos obesos^{6,13}.

O uso de vitamina C poderia ser uma estratégia terapêutica opcional ou associativa para tratar as alterações hemodinâmicas da obesidade infantil. Desse modo, para avaliar a reversibilidade do prejuízo na função vasodilatadora precoce em crianças obesas, estudamos um protocolo de intervenção randomizado para vitamina C. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que vitamina C, quando administrada cronicamente em elevadas doses, pode restaurar a resposta vasodilatadora muscular no antebraço durante o estresse mental em crianças obesas.

Metodologia

Casística

Vinte e uma crianças obesas foram selecionadas do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal da Paraíba, as quais atenderam os critérios de inclusão/exclusão: (1) idade entre 8 e 12 anos; (2) ambos os gêneros; (3) índice de massa corporal (IMC) > 97%, Escore-z IMC, 2,8 - 4,3; (4) não estarem sob uso de medicamentos; (5) não terem evidência de doença cardiovascular, respiratória, hormonal ou metabólica durante a realização do estudo; e, (6) não estarem realizando atividade física regular sistematizada. Após a seleção, foram obtidas as assinaturas no termo de consentimento pelos

responsáveis legais. Neste estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, essas crianças foram divididas de forma aleatória, utilizando o site *Research Randomizer* - www.randomizer.org, em dois grupos: 1) grupo de crianças suplementadas com 500 mg de vitamina C (n = 11), e 2) substância placebo (n = 10) durante 45 dias. A obesidade foi definida através do Escore-z, para o IMC específico para idade e gênero¹⁴. Oito crianças eutróficas, pareadas por idade, também foram arroladas no estudo (IMC entre 16 e 19 kg/m²). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal da Paraíba, (CEP/CCS) protocolo nº 0466-2009.

Medidas e procedimentos

Medidas antropométricas

Peso corporal foi medido pela escala de peso corporal eletrônica com as crianças vestidas com roupas leves (*short* e camiseta). A altura foi medida pelo estadiômetro do tipo Harpenden.

Pressão arterial, frequências cardíaca e respiratória

A pressão arterial foi monitorada de modo não invasivo e intermitentemente por meio de um equipamento oscilométrico e automático (Dixtal[®], DX 2020; Manaus, Brasil). O manguito oclusor foi posicionado ao redor do tornozelo direito da criança; em seguida, foi insuflado automaticamente a cada 30 segundos. A frequência cardíaca foi monitorada continuamente na derivação II do eletrocardiograma e a frequência respiratória foi obtida por meio da cinta respiratória, a qual contém sensores bilaterais que captam o sinal respiratório pela distensibilidade torácica. Os sinais foram adquiridos com auxílio do *software* WINDAQ/DATAQ DI200 com uma frequência de amostragem de 1.000 Hz por canal.

Fluxo sanguíneo e condutância vascular no antebraço

O fluxo sanguíneo foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão, foi colocado ao redor do antebraço a 5 cm distal da articulação úmero-radial e conectado ao pletismógrafo. Um manguito foi colocado ao redor do pulso e outro na parte superior do braço. O manguito de pulso foi inflado a um nível suprassistólico um minuto antes de se iniciarem as medidas. Em intervalos de 10 segundos, o manguito do braço foi inflado acima da pressão venosa durante 7 a 8 segundos. O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, a vasodilatação. O sinal da onda de fluxo muscular foi adquirido de forma *on-line* em um computador por meio de programa WINDAQ DI200, numa frequência de 1.000 Hz. A condutância vascular no antebraço foi calculada pela razão entre o fluxo sanguíneo no antebraço (ml/min/100 ml) e a pressão arterial média (mmHg).

Teste de estresse mental

O estresse mental foi realizado utilizando o teste de conflito cor-palavra (*Stroop color-word test*)¹⁵. Durante a realização do *Stroop color-word test*, as crianças foram apresentadas a uma série de nomes de cores, impressos em uma cor diferente

do nome da cor apresentada. Elas foram questionadas a identificar a cor da impressão e não a lerem a palavra.

Bioquímica sanguínea

Amostras de sangue foram coletadas para determinar as concentrações do colesterol e suas subfrações (LDL e HDL), triglicérides e glicose sanguínea. Ensaios de calorimetria enzimática foram usados para analisar colesterol e as suas subfrações e níveis de glicose.

Protocolo experimental

Medidas basais do fluxo sanguíneo no antebraço, pressão arterial média, frequência cardíaca e frequência respiratória foram registradas por 3 minutos. O estresse mental foi realizado durante 3 minutos, com registro simultâneo do fluxo sanguíneo no antebraço, pressão arterial média, frequência cardíaca e frequência respiratória. A avaliação do grau de dificuldade do teste foi realizada ao final de sua aplicação, usando uma escala padrão de cinco pontos: 0 - não estressante; 1 - pouco estressante; 2 - estressante; 3 - muito estressante; e 4 - muito, muito estressante.

Análise estatística

Para testar a normalidade da distribuição dos dados foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Possíveis diferenças entre os grupos foram testadas pelo teste *t* Student para amostras independentes. Anova de dois caminhos para medidas repetidas foi utilizado para testar as diferenças dentro dos grupos e entre os grupos vitamina C e placebo. Adicionalmente Anova de dois caminhos foi utilizado para testar as diferenças dentro dos grupos e entre os grupos durante o estresse mental. Quando diferenças significativas foram encontradas, comparação com pós-hoc de Scheffé foi realizada. Os dados foram apresentados como média \pm erro padrão da média, sendo aceito $p < 0,05$ como nível de significância.

Resultados

Efeito da obesidade

Medidas basais

As características antropométricas e hemodinâmicas nas crianças obesas e eutróficas, em condições basais estão apresentadas na tabela 1. Nela podemos observar que as variáveis idade e altura são similares em crianças obesas e eutróficas. Peso corporal e IMC foram significativamente maiores no grupo de crianças obesas. Quando comparadas as variáveis hemodinâmicas, observa-se que os valores de frequência cardíaca não foram estatisticamente diferentes entre os grupos estudados. Por sua vez, pressão arterial média foi maior no grupo de crianças obesas. Além disso, o fluxo sanguíneo e a condutância vascular no antebraço foram menores em crianças obesas quando comparada as eutróficas.

Resposta ao estresse mental

Durante o estresse mental, não houve diferença estatística entre os níveis de percepção informados pelas crianças obesas e

Tabela 1 - Características antropométricas e hemodinâmicas em crianças obesas e eutróficas na condição repouso

	Obesas (n = 21)	Eutróficas (n = 8)	p
Idade, anos	10,9 \pm 0,4	10,2 \pm 0,7	0,80
Altura, m	1,49 \pm 0,2	1,40 \pm 0,1	0,38
Peso, kg	64,3 \pm 4,1	33,3 \pm 2,4	0,01
IMC, kg/cm ²	29 \pm 1	18 \pm 1	0,01
Escore-z IMC	3,8 \pm 0,2	0,8 \pm 0,1	0,01
FC, bpm	79 \pm 3	76 \pm 2	0,22
PAM, mmHg	79 \pm 1	71 \pm 1	0,01
FSA, ml.min ⁻¹ .100g ⁻¹	2,85 \pm 0,2	4,15 \pm 0,1	0,01
CVA, unidades	3,88 \pm 0,3	4,63 \pm 0,5	0,03

IMC - índice de massa corporal; FC - frequência cardíaca; PAM - pressão arterial média; FSA - fluxo sanguíneo no antebraço; CVA - condutância vascular no antebraço. Valores são média \pm erro padrão.

eutróficas após a aplicação do teste (1,85 \pm 0,34 vs 2,5 \pm 0,18, $p = 0,15$). Essa conclusão assegura que a percepção durante o teste de estresse mental foi similar aos grupos estudados.

As informações de frequência cardíaca e pressão arterial em crianças obesas e eutróficas estão apresentadas na tabela 2. Frequência cardíaca aumentou de forma significativa durante o estresse mental nos dois grupos ($p < 0,05$), durante o estresse mental. Entretanto, quando se fez a comparação entre os grupos não foram observadas diferenças significativas. Pressão arterial média também aumentou de forma significativa durante o estresse mental nos grupos estudados ($p < 0,05$). Adicionalmente, quando se realizou a comparação entre grupos observou-se que a pressão arterial média foi significativamente maior nas crianças obesas ($p < 0,05$).

Durante o estresse mental, o fluxo sanguíneo aumentou de forma significativa desde o primeiro minuto de estresse mental no grupo de crianças eutróficas, ao passo que, no grupo de crianças obesas, só houve aumento em comparação ao repouso no último

Tabela 2 - Respostas hemodinâmicas em crianças obesas e eutróficas durante o estresse mental

	Repouso	Estresse mental		
		1 min	2 min	3 min
FC, bpm				
Obesas	79 \pm 3	82 \pm 2	84 \pm 2†	85 \pm 3†
Eutróficas	76 \pm 2	82 \pm 2†	86 \pm 3†	87 \pm 4†
PAM, mmHg				
Obesas	79 \pm 1*	86 \pm 3*†	91 \pm 3*†	96 \pm 3*†
Eutróficas	71 \pm 1	78 \pm 5	84 \pm 5†	86 \pm 4†
FSA, ml.min ⁻¹ .100g ⁻¹				
Obesas	2,85 \pm 0,2*	3,20 \pm 0,3*	3,50 \pm 0,3*	3,88 \pm 0,3*†
Eutróficas	4,15 \pm 0,1	5,03 \pm 0,2†	5,39 \pm 0,2†	5,77 \pm 0,1†

FC - frequência cardíaca; PAM - pressão arterial média; FSA - fluxo sanguíneo no antebraço. Valores são média \pm erro padrão. * $p < 0,05$, vs eutróficas, † $p < 0,05$, vs repouso.

minuto do estresse mental ($p < 0,05$ - tab. 1). A condutância vascular no antebraço aumentou de forma significativa no grupo de crianças eutróficas, mas não no grupo de crianças obesas ($p < 0,05$ - fig. 1). Além disso, a comparação entre os grupos mostrou que os valores de fluxo sanguíneo (tab. 2) e da condutância vascular no antebraço são significativamente maiores no grupo de crianças eutróficas, desde o repouso até o 3º minuto do estresse mental ($p < 0,05$ - fig. 1).

Efeito da intervenção com vitamina C ou placebo

Medidas basais

Características antropométricas e metabólicas, pré e pós-intervenção com vitamina C ou placebo estão apresentadas na

tabela 3. Idade, peso, altura, IMC e as variáveis metabólicas foram similares nas crianças obesas randomizadas para vitamina C ou placebo.

Intervenção com vitamina C ou placebo não causou mudanças significativas em colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicérides ou glicose nas crianças obesas no período estudado.

Resposta ao estresse mental

Os valores de frequência cardíaca, pressão arterial média e fluxo sanguíneo no antebraço, durante o repouso e estresse mental, pré e pós-intervenção com vitamina C ou substância placebo em crianças obesas, estão apresentadas na tabela 4.

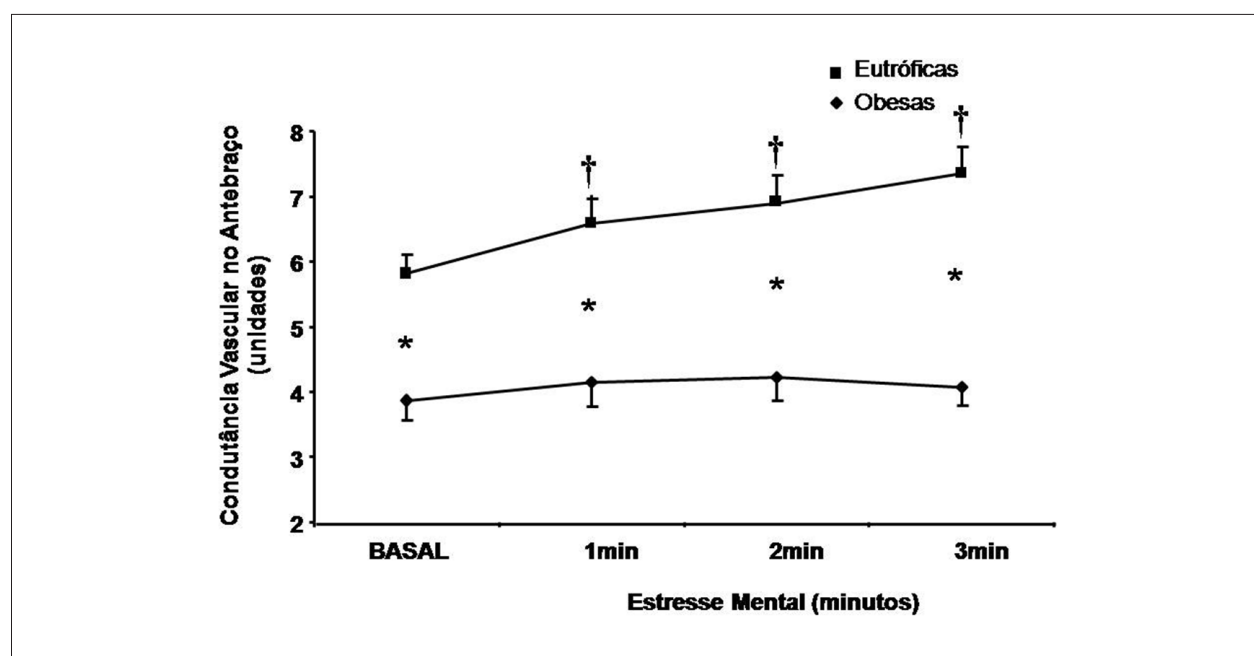


Fig. 1 - Valores absolutos de condutância vascular no antebraço durante o estresse mental em crianças obesas e eutróficas. Observar que a vasodilatação está diminuída no grupo de crianças obesas. * $p < 0,05$ comparação entre grupos; † $p < 0,05$ vs repouso.

Tabela 3 - Influência das intervenções nas características antropométricas e metabólicas em crianças obesas

	Vitamina C (n = 11)		Placebo (n = 10)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Idade, anos	11,2 ± 0,4		10,8 ± 0,4	
Peso, kg	64,3 ± 2,3	60,1 ± 5,2	64,3 ± 2,1	62,4 ± 3,2
Altura, m	1,40 ± 0,9		1,49 ± 0,2	
IMC, kg/cm ²	29 ± 1	26 ± 2	28 ± 2	27 ± 1
Escore-z IMC	3,9 ± 0,2	3,7 ± 0,2	3,8 ± 0,2	3,7 ± 0,2
Colesterol total, mg/dl	160 ± 17	158 ± 10	167 ± 15	167 ± 5
Colesterol HDL, mg/dl	44 ± 5	44 ± 1	49 ± 11	49 ± 10
Colesterol LDL, mg/dl	91 ± 10	89 ± 12	90 ± 10	90 ± 10
Triglicérides, mg/dl	110 ± 18	105 ± 9	99 ± 14	100 ± 7
Glicose, mg/dl	80 ± 8	82 ± 10	90 ± 3	89 ± 5

IMC - índice de massa corporal; HDL - lipoproteína de alta intensidade; LDL - lipoproteína de baixa intensidade.

Vitamina C ou placebo não promoveram modificações significativas nos valores de frequência cardíaca na condição repouso, nem durante o estresse mental. Pressão arterial média reduziu de forma significativa pós-vitamina C, no repouso e durante o estresse mental; entretanto, esse acontecimento não foi observado pós-suplementação com placebo. Quando se comparou a situação *pré versus* a situação pós-intervenção, vitamina C aumentou o fluxo sanguíneo e a condutância vascular no antebraço (fig. 2) de forma significativa tanto no repouso, quanto durante o estresse mental. Esse mesmo resultado não foi observado pós-intervenção com substância placebo (fig. 3). Curiosamente, o achado mais respeitável deste estudo foi o fato de que o aumento do fluxo sanguíneo e da condutância vascular no antebraço foi tão importante que a vasodilatação no repouso e durante o estresse mental alcançou valores próximos daqueles observados no grupo de crianças eutróficas.

Discussão

Este estudo randomizado e duplo-cego demonstrou que em crianças obesas: 1) a resposta da pressão arterial média durante o estresse mental encontra-se exacerbada;

Tabela 4 - Influência da intervenção na resposta hemodinâmica durante o estresse mental em crianças obesas

	Repouso	Estresse mental		
		1 min	2 min	3 min
FC, bpm				
Vitamina C				
Pré	81 ± 3	82 ± 2	83 ± 2	87 ± 4†
Pós	77 ± 4	81 ± 2	83 ± 3	82 ± 4†
Placebo				
Pré	79 ± 3	83 ± 2	81 ± 3	85 ± 4
Pós	81 ± 4	82 ± 3	81 ± 2	85 ± 4
PAM, mmHg				
Vitamina C				
Pré	81 ± 2*	89 ± 2*†	92 ± 2*†	98 ± 2*†
Pós	75 ± 1	82 ± 2†	86 ± 3†	88 ± 3†
Placebo				
Pré	76 ± 2	82 ± 4	92 ± 5†	94 ± 4†
Pós	80 ± 3	85 ± 2	93 ± 4†	94 ± 3†
FSA, ml.min⁻¹100g⁻¹				
Vitamina C				
Pré	2,80 ± 0,4*	3,23 ± 0,4*	3,62 ± 0,4*	3,80 ± 0,5*†
Pós	3,81 ± 0,4	5,09 ± 0,7†	5,55 ± 0,7†	5,83 ± 0,8†
Placebo				
Pré	2,97 ± 0,3	3,61 ± 0,4	3,80 ± 0,3†	3,98 ± 0,4†
Pós	2,94 ± 0,3	3,17 ± 0,3	3,50 ± 0,5†	3,78 ± 0,6†

FC - frequência cardíaca; PAM - pressão arterial média; FSA - fluxo sanguíneo no antebraço. Valores são média ± erro padrão. * $p < 0,05$ vs eutróficas, † $p < 0,05$ vs repouso.

2) a resposta vasodilatadora muscular no antebraço durante o estresse mental está diminuída; 3) vitamina C reduziu a pressão arterial média durante estresse mental para níveis normais; e 4) vitamina C regularizou a resposta vasodilatadora muscular durante o estresse mental.

A novidade do presente estudo refere-se à administração de vitamina C. Nossos resultados demonstram que, em crianças obesas, essa terapêutica pode levar a uma redução da pressão arterial e aumentar o fluxo sanguíneo muscular, tanto em condições de repouso quanto em resposta a desafios, como o estresse mental.

Impacto da obesidade na resposta hemodinâmica ao estresse mental

A relação entre obesidade e pressão arterial aumentada em crianças obesas tem sido consistentemente divulgada na literatura^{10,16}. Em nosso estudo, confirmamos que a pressão arterial de crianças obesas em repouso está significativamente elevada, quando comparada às crianças eutróficas. Em concordância com outro estudo, observamos, também, que crianças obesas têm aumentada resposta de pressão arterial durante manobras simpatoexcitatórias, incluído o estresse mental¹⁰. Acreditamos que o aumento na resposta pressórica durante estresse mental em crianças obesas pode ser devido ao controle neurovascular anormal, uma vez que já é de conhecimento a existência da hiperatividade simpática, disfunção barorreflexa e disfunção vasodilatadora muscular^{11,17}. Em adultos obesos, a ativação simpática tem sido considerada responsável pelo aumento da resistência vascular periférica muscular e em consequência da pressão arterial elevada⁷. Outra possibilidade, para justificar o aumento da pressão arterial, poderia ser pela via de alteração no débito cardíaco. Entretanto, nossos resultados não sustentam essa hipótese, uma vez que a resposta de frequência cardíaca ao estresse mental foi similar em crianças obesas e eutróficas.

Reduzidos fluxo sanguíneo muscular no antebraço e condutância vascular têm sido bem caracterizados nas crianças, adolescentes e adultos obesos^{5,10,18}. Nossos resultados estão em concordância com esses achados da literatura, já que também encontramos que a condutância vascular e o fluxo sanguíneo muscular no antebraço estão diminuídos nas crianças obesas. Aditivamente, observamos que a vasodilatação durante o estresse mental está marcadamente diminuída nas crianças obesas. Esse resultado corrobora com os achados anteriores, cuja resposta vasodilatadora durante hiperemia reativa ou exercício isométrico está reduzida em crianças obesas^{7,19}. Essas alterações são preocupantes, uma vez que já se tem conhecimento de que a disfunção endotelial dos vasos sanguíneos na obesidade infantil é um evento precoce para a aterogênese e formação de marcadores da lesão arterial, que precede a formação das plaquetas^{19,20}.

Efeito da suplementação com vitamina C na resposta hemodinâmica ao estresse mental

O principal objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que vitamina C administrada cronicamente em elevadas doses poderia restaurar a resposta vasodilatadora muscular no antebraço durante o estresse mental em crianças obesas.

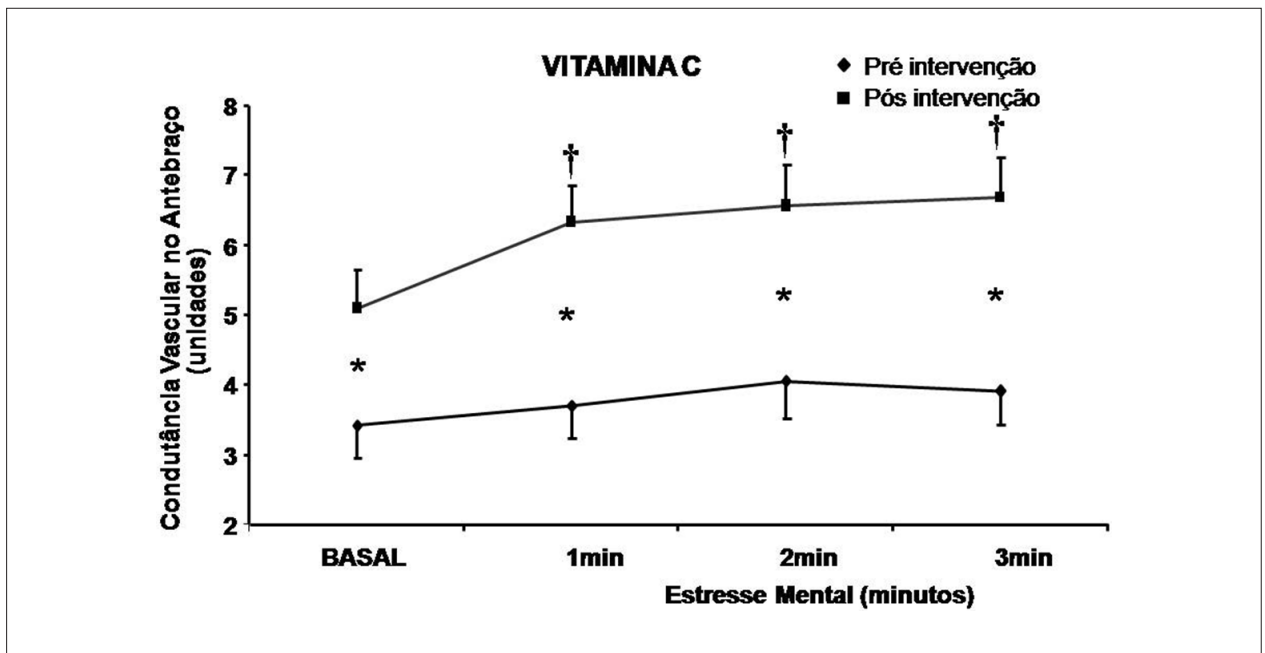


Fig. 2 - Valores absolutos de condutância vascular no antebraço durante o estresse mental pré e pós-intervenção com vitamina C. Note-se que a vasodilatação está aumentada pós-intervenção. * $p < 0,05$ comparação entre períodos pré vs pós-intervenção; † $p < 0,05$, vs repouso.

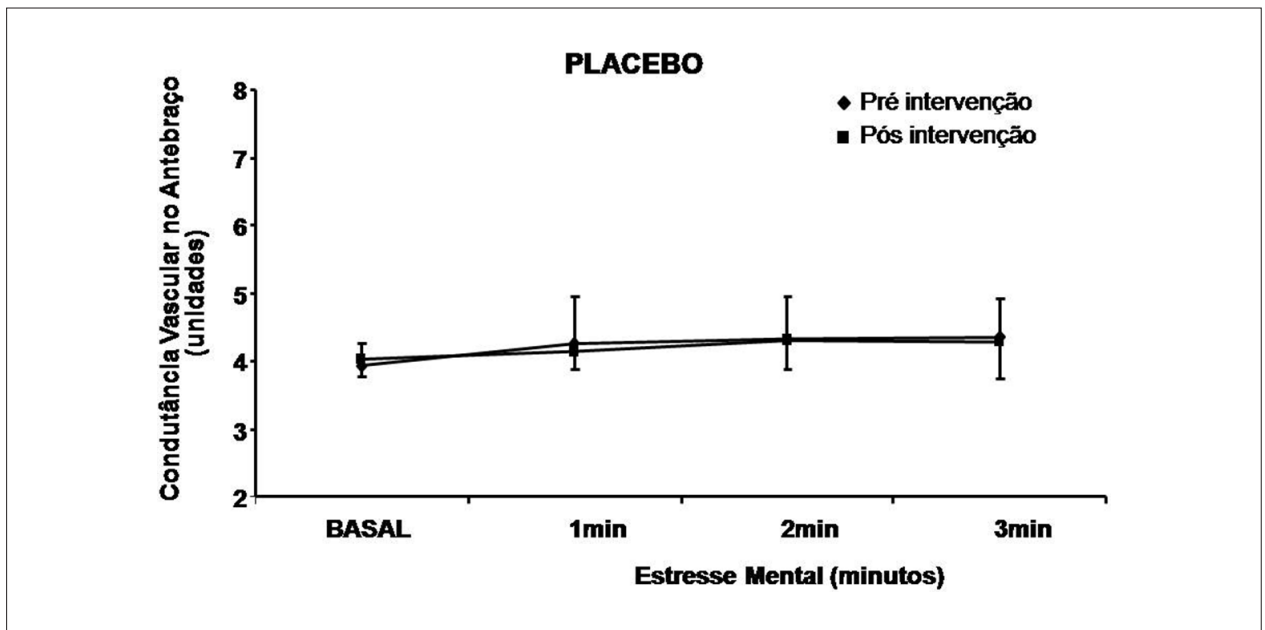


Fig. 3 - Valores absolutos de condutância vascular no antebraço durante o estresse mental pré e pós-intervenção com substância placebo.

Vitamina C tem sido reconhecida como um potente agente antioxidante vasodilatador e esse efeito têm sido sugeridos, especialmente, nos estudos randomizados e transversais²¹⁻²³. Para confirmar a viabilidade da utilização de uma terapia com antioxidante em crianças obesas neste estudo, optamos pela utilização da vitamina C, uma vez que sua ação e segurança estão bem demonstradas na literatura.

Vitamina C é conhecida especialmente por ser um antioxidante solúvel em água que elimina ânions superóxidos

e outras espécies reativas de oxigênio. Estudos realizados com obesos, hipertensos ou em pacientes com insuficiência cardíaca^{6,21,22} têm demonstrado que os níveis de ácido ascórbico estão diminuídos nesses grupos quando comparados ao seu controle. Neles, concluiu-se que a menor concentração de ácido ascórbico poderia ter sido causada pelo excessivo estresse oxidativo²³. No nosso estudo, não foi possível concluir essa avaliação, uma vez que a metodologia empregada não foi suficientemente sensível para detectar

as alterações provocadas pelo uso crônico da vitamina C. Mesmo assim podemos concluir com os nossos resultados que, provavelmente, o estresse oxidativo gerou alterações no fluxo sanguíneo e na condutância vascular no antebraço nas crianças obesas, já que a resposta vasodilatadora muscular foi restaurada pós-suplementação com vitamina C^{23,24}.

Além do estresse oxidativo, existem outros mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo prejuízo hemodinâmico da obesidade, tais como diabetes, anormalidades no metabolismo dos lipídios, glicose e pressão arterial. No nosso estudo, os efeitos da intervenção com vitamina C foram bastante importantes. Administração de vitamina C por 45 dias aumentou significativamente a vasodilatação muscular no antebraço no repouso e durante o estresse mental. Esse aumento foi surpreendente, de tal forma que os valores de fluxo sanguíneo e condutância vascular no antebraço, além de terem aumentado pós-intervenção, alcançaram valores próximos daqueles observados nas crianças eutróficas. O fato de a vitamina C ser um antioxidante capaz de restaurar a função vasodilatadora comprometida não é recente, diferentes autores têm demonstrado que infusão intravenosa de vitamina C restaura a resposta vasodilatadora em diferentes doenças cardiovasculares^{13,25}. Esses autores têm especulado que um dos mecanismos prováveis para explicar a ação da vitamina C na restauração da função vasodilatadora é que ela possa estar atuando na inativação dos radicais livres, resultantes do elevado estresse oxidativo, os quais são responsáveis pela diminuição da atividade dos fatores vasoativos derivado do endotélio²⁶. Atribuímos as mudanças positivas no fluxo sanguíneo e na condutância vascular à inativação dos radicais livres pela administração da Vitamina C, já que não houve alterações significativas no peso corporal, no IMC ou no perfil metabólico, fatores esses que poderiam também estar envolvidos na melhoria da vasodilatação.

Outro resultado importante, verificado neste estudo, foi relatado para pressão arterial, em que a vitamina C reduziu significativamente a pressão arterial média no repouso e durante o estresse mental em crianças obesas. Não avaliamos volume sistólico ou sanguíneo, desse modo, não podemos confirmar se essa redução na pressão arterial foi via modificação no débito cardíaco. Entretanto, podemos sugerir que a redução da pressão arterial média poderia estar associada com a atenuação da atividade simpática.

Em conclusão, suplementação com vitamina C por 45 dias normaliza a pressão arterial média em crianças obesas, na condição de repouso e em reposta ao estresse mental. Adicionalmente, quando se compararam os valores de fluxo sanguíneo e condutância vascular no antebraço, entre os grupos de crianças obesas que receberam vitamina C e substância placebo, observamos que elas foram restauradas a valores próximo da normalidade durante o estresse mental.

Limitações

Reconhecemos algumas limitações em nosso estudo. Não foi possível dosar a LDL oxidada (um indicador do estresse oxidativo) nas crianças obesas; no entanto, podemos indicar os estudos realizados por Vicent e Taylor²⁷ e Block e cols.²⁸ que demonstram que o estresse oxidativo está aumentado na obesidade. No nosso estudo, também não foi possível realizar a avaliação da concentração de ácido ascórbico circulante e, nesse caso, sugerimos a apreciação do estudo realizado por Perticone e cols⁶. Para minimizar essa limitação, realizamos a avaliação do consumo diário de vitamina C nas crianças obesas, a partir do questionário quantitativo de frequência alimentar proposto por Block e cols²⁸. Nessa avaliação encontramos valores médios diários do consumo de vitamina C de 144 ± 19 mg.

Referências

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635-43.
2. Reilly JJ, Dorosty AR, Emmett PM. Prevalence of overweight and obesity in British children: cohort study. *BMJ*. 1999;319(7216):1039.
3. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(10):1085-91.
4. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation*. 1998;97(20):2037-42.
5. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Kuniyoshi FH, Gowdak MM, et al. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(3):H974-82.
6. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, Ventura G, Iacopino S, Sinopoli F, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes*. 2001;50(1):159-65.
7. Ribeiro MM, Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Forjaz CL, Barretto AC, et al. Muscle sympathetic nerve activity and hemodynamic alterations in middle-aged obese women. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(4):475-8.
8. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994;89(6):2634-40.
9. Kuniyoshi FH, Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Gowdak MM, et al. Abnormal neurovascular control during sympathoexcitation in obesity. *Obes Res*. 2003;11(11):1411-9.
10. Ribeiro MM, Silva AC, Santos NS, Guazzelle I, Matos LN, Trombetta IC, et al. Diet and exercise training restore blood pressure and responses during maneuvers in obese children. *Circulation*. 2005;111(15):1915-23.
11. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Effects of diet and exercise on obesity related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004;109(16):1981-6.
12. Dietz NM, Rivera JM, Eggen SE, Fix RT, Warner DO, Joyner MJ. Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during stress mental in human. *J Physiol*. 1994;480(Pt 2):361-8.
13. Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;97(4):363-8.
14. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.

15. Honzíkova N, Nováková Z, Závodná E, Paderová J, Lokaj P, Fišer B, et al. Baroreflex sensitivity in children, adolescents, and young adults with essential and white-coat hypertension. *Klin Padiatr.* 2006;218(4):237-42.
16. Paradis G, Lambert M, O'Loughlin J, Lavalée C, Aubin J, Delvin E, et al. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation.* 2004;110(13):1832-8.
17. Martini G, Riva P, Rabbia F, Molini V, Ferrero GB, Cerutti F, et al. Heart rate variability in childhood obesity. *Clin Auton Res.* 2001;11(2):87-91.
18. Rocchini AP, Moorehead C, Katch V, Key J, Finta KM. Forearm resistance vessels abnormalities and insulin resistance in obese adolescents. *Hypertension.* 1992;19(6 Pt 2):615-20.
19. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(7):852-7.
20. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet.* 2001;358(9291):1400-4.
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):23-33.
22. Enstrom JE. Vitamin C intake and mortality among sample of U.S. population. *Epidemiology.* 1992;3(3):194-202.
23. Ellis GR, Anderson RA, Lang D, Blackman DJ, Morris RHK, Morris-Thurgood J, et al. Neutrophil superoxide anion-generating capacity, endothelial function and oxidative stress in chronic heart failure: effects of short- and long-term vitamin C therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1474-82.
24. Piccirillo G, Nocco M, Moisé A, Lionetti M, Naso C, di Carlo S, et al. Influence of vitamin C on baroreflex sensitivity in chronic heart failure. *Hypertension.* 2003;41(6):1240-5.
25. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation.* 1998;97(22):2222-9.
26. Mak S, Egri Z, Tanna G, Colman R, Newton GE. Vitamin C prevents hyperoxia-mediated vasoconstriction and impairment of endothelium-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(6):H2414-21.
27. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes(Lond).* 2006;30(3):400-8.
28. Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol.* 2002;156(3):274-85.