



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Jefferson Fernandes Evangelista

**Efeitos da suplementação de curto prazo de nitrato sobre a força e
resistência muscular de indivíduos saudáveis: revisão sistemática e
meta-análise**

Rio de Janeiro

2021

Jefferson Fernandes Evangelista

**Efeitos da suplementação de curto prazo de nitrato sobre a força e resistência muscular
de indivíduos saudáveis: revisão sistemática e meta-análise**

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

Orientadora: Prof^ª. Dra. Cristiane Matsuura

Rio de Janeiro

2021

Jefferson Fernandes Evangelista

**Efeitos da suplementação de curto prazo de nitrato sobre a força e resistência muscular
de indivíduos saudáveis: revisão sistemática e meta-análise**

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

Aprovada em 29 de março de 2021.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Cristiane Matsuura

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gustavo Casimiro Lopes

Instituto de Educação Física e Desportos – UERJ

Prof^ª. Dra. Juliana Pereira Borges

Instituto de Educação Física e Desportos – UERJ

Prof. Dr. Humberto Lameira Miranda

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2021

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, José Pedro Evangelista e Derly Fernandes, por todo apoio e dedicação. Não teria conseguido concluir mais essa etapa da minha vida sem seu suporte.

A Prof^a. Dra. Cristiane Matsuura, pela confiança e oportunidade de participar da equipe do laboratório; por todos seus conselhos e ensinamentos; por ser essa pessoa tão única na qual me espelho. Sou muito grato por ter você como orientadora.

Às queridas amigas e companheiras de laboratório, Cláudia de Moraes Sequeira, Renata Alves e Talita Rodrigues. Agradeço imensamente por toda parceria e apoio nos mais diversos momentos, por todo o incentivo e por me deixarem fazer parte da vida de vocês. Obrigado!

Aos demais membros do laboratório, por toda ajuda, acolhimento e incentivos: Prof^a. Dra. Mariana Siqueira, Prof^a. Dra. Marcela Anjos, Gabriella Salles, Gabriela Martins, Juliana Figueredo, Nathália Braz, Thaiane Lopes, Yanka Moraes e Wanda Vianna.

À Prof^a. Dra. Cláudia de Mello Meirelles, pela paciência, generosidade e disponibilidade em me auxiliar nas coletas e na elaboração desse trabalho. Gratidão!

Ao Prof. Dr. Paulo Sérgio Gomes e Prof. Me. Elcy Ramon Carvalho, por toda ajuda nos pilotos do meu projeto inicial e pela disponibilidade em me receber sempre que necessário.

À querida Prof^a. Dra. Karynne Grutter, que me aceitou como monitor e orientando durante a graduação, que “plantou a semente” da pesquisa na área acadêmica em minha vida; que sempre foi generosa comigo. Muito obrigado por tudo.

Aos integrantes da banca examinadora, Prof. Dr. Gustavo Casimiro, Prof^a. Dra. Juliana Pereira Borges, Prof. Dr. Humberto Miranda, Prof^a. Dra. Cláudia de Mello Meirelles, Prof^a. Dra. Marcela Anjos Martins, por terem tão prontamente aceito avaliar meu trabalho.

Aos docentes do programa de pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental que contribuíram para com minha formação acadêmica e profissional. Assim como aos secretários do programa, Diego Rosas e Roberta Rosário (*in memoriam*) que sempre me atenderam prontamente.

Agradeço por fim, à Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro pela concessão da presente bolsa de mestrado, a qual me permitiu dedicar-me integral e exclusivamente à atividade de pesquisa.

A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.

Albert Einstein

RESUMO

EVANGELISTA, Jefferson Fernandes. *Efeitos da suplementação de curto prazo de nitrato sobre a força e resistência muscular de indivíduos saudáveis: revisão sistemática e meta-análise*. 2021. 53f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

A suplementação de nitrato tem demonstrado aprimorar o desempenho em atividades aeróbias, mas sua eficácia em atividades de curta duração, como no exercício de força e resistência muscular, ainda é incerta. Seus efeitos ergogênicos são atribuídos ao óxido nítrico, tradicionalmente conhecido por seu papel vasodilatador, mas que também parece modular positivamente a homeostase de cálcio intramuscular e a contratilidade do músculo esquelético. Portanto, o objetivo da presente revisão sistemática e meta-análise foi determinar a eficácia da suplementação de nitrato sobre a força e resistência muscular de homens saudáveis. As bases de dados PubMed, EMBASE, Web of Science, CENTRAL e LILACS foram pesquisadas até fevereiro de 2021. Meta-análises utilizando diferenças médias padronizadas (DMP) foram realizadas usando um modelo de efeitos aleatórios para determinar os efeitos da suplementação de nitrato na força e resistência muscular. Dos 1294 estudos encontrados, vinte e dois foram incluídos na análise qualitativa e quantitativa. Destes, dez verificaram os efeitos da suplementação de nitrato somente na força muscular; cinco, somente na resistência muscular; e sete, em ambos os desfechos. A força muscular foi avaliada em duas condições: pós-suplementação e pós-exercício exaustivo. A suplementação de nitrato mostrou efeitos positivos para a resistência muscular (DMP = 0,37; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,13, 0,62; $P = 0,003$) e para a força muscular pós-exercício exaustivo (DMP = 0,39; IC 95%: 0,09, 0,70; $P = 0,01$). No entanto, não melhorou a força muscular pós-suplementação (DMP = -0,02; IC 95%: -0,25, 0,21; $P = 0,84$). As análises de subgrupo mostraram que o nível de treinamento, grupo muscular, tipo de contração, dose suplementada e frequência não influenciam nos resultados encontrados. No geral, a suplementação de nitrato parece uma boa estratégia para homens saudáveis que pretendem melhorar a resistência muscular e a força muscular pós-exercício exaustivo.

Palavras-chave: Nitrito. Óxido nítrico. Suco de beterraba. Força muscular. Exercício resistido.

ABSTRACT

EVANGELISTA, Jefferson Fernandes. *The effects of short-term nitrate supplementation on muscular strength and endurance in healthy male individuals: systematic review and meta-analysis*. 2021. 53f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Short-term nitrate supplementation has shown improvements in the performance of aerobic activities, but its effectiveness in activities of short duration, such as in muscular strength and endurance exercises, is still uncertain. Its ergogenic effects are attributed to nitric oxide, traditionally known for its vasodilator role, but which also seems to positively modulate intramuscular calcium handling and skeletal muscle contractility. Therefore, the aim of the present systematic review and meta-analysis was to determine the effects of short-term NO₃⁻ supplementation on muscular strength and endurance in healthy male individuals. PubMed, EMBASE, Web of Science, CENTRAL and LILACS databases were searched up to February 2021. Meta-analyses of standardized mean differences (SMD) were performed using a random-effects model to determine the effects of nitrate supplementation on muscular endurance and strength. Of the 1294 studies found, twenty-two were included in qualitative and quantitative analyses. From these, ten studies explored the effects of nitrate supplementation on muscular strength only; five, on muscular endurance only; and seven on both outcomes. Nitrate supplementation showed positive effects for muscular endurance (SMD = 0.37; 95% confidence interval (CI): 0.13, 0.62; $P = 0.003$) and for muscular strength post-fatiguing exercise (SMD = 0.39; 95% CI: 0.09, 0.70; $P = 0.01$). However, nitrate ingestion was not found to enhance muscular strength (SMD = -0.02; 95% CI: -0.25, 0.21; $P = 0.84$). Subgroup analyses showed that the training level, muscle group, type of contraction, supplemented dose and frequency do not influence the results found. Overall, nitrate supplementation appears to be a good strategy for healthy male individuals who want to improve muscle endurance and muscle strength post-fatiguing exercise.

Keywords: Nitrite. Nitric oxide. Beetroot juice. Muscular strength. Resistance exercise.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos.....	22
Figura 2 – Gráfico de risco de viés: julgamento sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens sobre todos os estudos incluídos.....	30
Figura 3 – Resumo de risco de viés.....	31
Figura 4 – <i>Funnel plot</i>	31
Figura 5 – Forest plot: Resistência muscular – Comparação Nitrato <i>versus</i> Placebo.....	32
Figura 6 – Forest plot: Força muscular – Comparação Nitrato <i>versus</i> Placebo.....	34
Figura 7 – Forest plot: Força muscular pós-exercício exaustivo – Comparação Nitrato <i>versus</i> Placebo.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo dos ECR cruzados que avaliaram os efeitos da suplementação de curto prazo de nitrato sobre a resistência muscular.....	24
Tabela 2 – Resumo dos ECR cruzados que avaliaram os efeitos da suplementação de curto prazo de nitrato sobre a força muscular.....	25
Tabela 3 – Resumo dos ECR que avaliaram os efeitos da suplementação de curto prazo de nitrato sobre a força muscular pós-exercício exaustivo.....	26
Tabela 4 – Resultados detalhados da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos utilizando a escala PEDro.....	29
Tabela 5 – Análise de subgrupo para os efeitos da suplementação de nitrato sobre a resistência muscular.....	33
Tabela 6 – Análise de subgrupo para os efeitos da suplementação de nitrato sobre a força muscular pós-suplementação.....	35
Tabela 7 – Análise de subgrupo para os efeitos da suplementação de nitrato sobre a força muscular pós-exercício exaustivo.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Difosfato de adenosina
ATP	Trifosfato de adenosina
CENTRAL	Registro Central da Biblioteca Cochrane de Ensaio Controlados
CVM	Contração isométrica voluntária máxima
DMP	Diferença média padronizada
ECR	Ensaio controlado randomizado
IC	Intervalo de confiança
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NaNO ₂	Nitrito de sódio
NaNO ₃	Nitrato de sódio
NIT	Intervenção nitrato
NO	Óxido nítrico
NO ₂ ⁻	Nitrito
NO ₃ ⁻	Nitrato
NOS	Óxido nítrico sintase
PCr	Fosfocreatina
PEDro	Base de Dados de Evidências em Fisioterapia
P _i	Fosfato inorgânico
PLA	Intervenção placebo
PO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PRISMA	Itens Preferenciais para relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises
PROSPERO	Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas
PT	Pico de torque isocinético
RM	Repetição máxima
TVM	Torque voluntário máximo

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	13
1	OBJETIVO.....	16
1.1	Geral.....	16
1.2	Específicos.....	16
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	17
2.1	Tipo de pesquisa.....	17
2.2	Registro da pesquisa.....	17
2.3	Estratégia de busca.....	17
2.4	Critérios de elegibilidade.....	18
2.5	Seleção dos estudos.....	18
2.6	Extração de dados.....	18
2.7	Avaliação da qualidade metodológica.....	19
2.8	Avaliação do risco de viés.....	19
2.9	Análise estatística.....	20
3	RESULTADOS.....	21
3.1	Resultados das buscas.....	21
3.2	Estudos incluídos.....	22
3.3	Características dos estudos incluídos.....	23
3.3.1	<u>Participantes.....</u>	23
3.3.2	<u>Protocolo de suplementação.....</u>	27

3.3.3	<u>Protocolo de avaliação dos desfechos</u>	27
3.3.4	<u>Características dos estudos que avaliaram a resistência muscular</u>	27
3.3.5	<u>Características dos estudos que avaliaram a força muscular</u>	28
3.3.6	<u>Características dos estudos que avaliaram a força muscular pós-exercício exaustivo</u>	28
3.4	Qualidade metodológica dos estudos incluídos	28
3.5	Risco de viés dos estudos incluídos	30
3.6	Efeitos da suplementação de nitrato sobre a resistência muscular	32
3.7	Efeitos da suplementação de nitrato sobre a força muscular	34
3.8	Efeitos da suplementação de nitrato sobre a força muscular pós-exercício exaustivo	36
4	DISCUSSÃO	38
4.1	Efeitos da suplementação de nitrato sobre a resistência muscular	38
4.2	Efeitos da suplementação de nitrato sobre a força muscular pós-suplementação e pós-exercício exaustivo	40
4.3	Qualidade metodológica e risco de viés	41
4.4	Efeitos adversos associados à suplementação de nitrato	41
4.5	Pontos fortes e limitações do estudo	42
4.6	Aplicações práticas	42
	CONCLUSÕES	43
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXO A – Registro da revisão sistemática no PROSPERO	50
	ANEXO B – Checklist PRISMA	51

ANEXO C – Escala PEDro.....	53
------------------------------------	-----------

INTRODUÇÃO

A suplementação de nitrato vem ganhando bastante destaque nos últimos anos, sendo realizada pela ingestão de produtos à base de beterraba (i.e., suco, gel), sais de nitrato e por uma dieta rica em vegetais folhosos (SENEFELD; WIGGINS; REGIMBAL; DOMINELLI *et al.*, 2020). Na última década, um corpo crescente de evidências vem demonstrando seus efeitos ergogênicos em diferentes atividades esportivas. Os benefícios agudos são observados 2-3 horas após a ingestão de 5-9 mmol/NO₃⁻ (310-560 mg), mas também vem sendo realizada suplementação de curto prazo (≥ 3 dias consecutivos), uma estratégia que parece ser interessante para atletas altamente treinados, onde a melhora no desempenho parece ser mais difícil de obter. Recentemente, o Comitê Olímpico Internacional listou o nitrato como um dos poucos suplementos alimentares, dentre centenas comercializados, que possuem evidências que seu uso possa influenciar diretamente na melhora do desempenho (MAUGHAN *et al.*, 2018). A suplementação de nitrato parece favorecer o desempenho em atividades aeróbias com duração inferior a 40 min e em atividades intermitentes de alta intensidade com duração entre 12 e 40 min. Já em atividades inferiores a 12 min, seus efeitos são incertos, incluindo atividades de força e resistência muscular (MAUGHAN *et al.*, 2018).

Os efeitos ergogênicos da suplementação de nitrato ainda não foram totalmente elucidados, no entanto, são atribuídos à sua conversão a nitrito, e subsequencialmente, a óxido nítrico (NO), uma molécula tradicionalmente conhecida pelo seu papel vasodilatador (MONCADA; PALMER; HIGGS, 1991) que é classicamente sintetizada a partir da L-arginina por meio de óxido nítrico sintases (NOS). Após a ingestão de nitrato, o aumento da biodisponibilidade de NO ocorre por meio da via nitrato-nitrito-NO. Nela, o nitrato ingerido é reduzido a nitrito pela ação de nitrato redutases presentes em bactérias comensais orais (QU *et al.*, 2016). Uma pequena parte de nitrito formado é reduzido a NO no próprio ambiente ácido do estômago e o restante é absorvido e distribuído pelo sangue ou armazenado em tecidos, onde pode ser reduzido a NO por várias proteínas e enzimas, incluindo a desoxihemoglobina, mioglobina, xantina oxidoreductase e aldeído oxidase (VAN FAASSEN *et al.*, 2009).

É importante ressaltar que em condições de baixa pressão parcial de oxigênio (PO₂) e baixo pH, a redução de nitrito a NO é potencializada, o que faz com que a sua produção por essa via possa ser entendida como um sistema de *backup*, garantindo a produção contínua desse gás quando a via clássica dependente de O₂ via NOS esteja disfuncional (LUNDBERG; WEITZBERG; GLADWIN, 2008). As repetidas contrações musculares realizadas durante o

exercício promovem períodos de hipóxia e acidose na musculatura esquelética (RICHARDSON et al., 1995), sugerindo que a via nitrato-nitrito-NO possa ser de particular importância durante essa atividade. Recentemente, foi demonstrado que a suplementação de nitrato, além de aumentar a concentração sistêmica de nitrato e nitrito, também aumenta a concentração intramuscular desses dois ânions (NYAKAYIRU et al., 2017). Ainda, o músculo esquelético possui toda a maquinaria responsável para o transporte e metabolismo do nitrato a NO (SRIHIRUN et al., 2020). Como a redução de nitrito a NO parece ser potencializada durante o exercício, sugere-se que atividades que envolvam prioritariamente fibras do tipo II, como o exercício de força, sejam mais beneficiadas (JONES et al., 2018).

Nesse sentido, há um crescente corpo de publicações que investigaram os efeitos da suplementação de nitrato sobre a força e resistência muscular, particularmente em homens saudáveis. No entanto, devido aos resultados divergentes e as diferenças metodológicas encontradas, seus efeitos ainda permanecem incertos. Por exemplo, vários estudos não observaram aumentos na força muscular após a ingestão de nitrato (AUCOUTURIER et al., 2015; FERNÁNDEZ-ELÍAS et al., 2020; FULFORD et al., 2013; HAIDER; FOLLAND, 2014; JONVIK et al., 2020; KRAMER et al., 2016; LÓPEZ-SAMANES et al., 2020; PORCELLI et al., 2016; TILLIN et al., 2018; TREXLER et al., 2020), mas aqueles que avaliaram a recuperação da força muscular pós-exercício exaustivo observaram atenuação da diminuição da força muscular (DE OLIVEIRA et al., 2018, 2020; HUSMANN et al., 2019). Vários fatores devem ser considerados para a discrepância nos resultados, incluindo nível de treinamento, variação nos protocolos de avaliação, na dose e duração da suplementação e, até mesmo, uma possível variabilidade interindividual (COGGAN et al., 2018).

A utilização de suplementos alimentares não é feita apenas por atletas profissionais, mas também por amadores. Recentemente, um interesse crescente pelo nitrato foi observado, comumente realizada através da ingestão de suco de beterraba, que possui um teor relativamente alto em nitrato inorgânico (SANTAMARIA, 2006) e pode ser encontrada com facilidade a um preço acessível. O aumento na procura do nitrato pode estar relacionado ao fato de os efeitos ergogênicos observados serem mais aparentes em indivíduos não treinados ou moderadamente treinados (VAN DE WALLE; VUKOVICH, 2018). A maioria das atividades depende da função muscular adequada, em diferentes graus dependendo da modalidade de exercício. Assim, a suplementação de nitrato parece ser uma alternativa para os indivíduos que pretendem aprimorar a função muscular.

Apesar do NO ser postulado como a molécula mediadora dos efeitos ergogênicos do nitrato, os mecanismos ainda são bastante especulativos. Existem três hipóteses principais que

sugerem que a suplementação de nitrato resulte em (1) maior eficiência metabólica - pela redução do custo de ATP (BAILEY et al., 2010), (2) aumento da perfusão sanguínea para os músculos esqueléticos durante o exercício (FERGUSON et al., 2013, 2015) e (3) aumento da contratilidade muscular esquelética - pela melhora do acoplamento excitação-contração e manuseio do cálcio intracelular (HERNÁNDEZ et al., 2012).

Estudos de revisão sistemática já foram realizados com o objetivo de verificar a eficácia da suplementação de nitrato sobre a taxa metabólica durante o exercício (PAWLAK-CHAOUCH et al., 2016) e sobre o desempenho em atividades aeróbias (CAMPOS et al., 2018; HOON et al., 2013; VAN DE WALLE; VUKOVICH, 2018). Recentemente, uma revisão sistemática verificou que a ingestão de nitrato parece fornecer um auxílio nutricional ergogênico durante atividades de levantamento de peso (SAN JUAN et al., 2020), no entanto, estudos com ação muscular isométrica e isocinética não foram considerados e uma meta-análise não foi realizada para determinar a eficácia. O treinamento físico utilizando diferentes ações musculares é reconhecido como um componente essencial para melhorar a aptidão física de jovens, adultos e idosos (GARBER et al., 2011). Portanto, se a suplementação de curto prazo de nitrato melhora a força e a resistência muscular, este efeito ergogênico poderia ser usado para aumentar o volume de treinamento e auxiliar na recuperação após o treinamento (THOMAS; ERDMAN; BURKE, 2016). No entanto, seu papel tanto na força quanto na resistência muscular ainda é controverso.

Sendo assim, foi realizado um estudo de revisão sistemática com meta-análise como o objetivo de identificar os estudos que verificaram os efeitos da suplementação de nitrato sobre a força e resistência muscular de homens saudáveis e determinar sua eficácia. Os resultados podem informar com mais precisão a dose e o momento ideal de suplementação para atletas profissionais e amadores que pretendem melhorar o desempenho em atividades como o exercício resistido.

1 **OBJETIVO**

1.1 **Geral**

Identificar, avaliar e resumir as evidências oriundas de estudos controlados randomizados que investigaram a eficácia da suplementação de nitrato sobre a força e resistência muscular de homens saudáveis.

1.2 **Específicos**

- a) Avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés;
- b) Identificar a ocorrência de efeitos adversos relacionados à suplementação de nitrato;
- c) Executar meta-análises para determinar a eficácia da suplementação de nitrato sobre a resistência e força muscular.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Tipo de pesquisa

Revisão sistemática com meta-análise de estudos controlados randomizados (ECR).

2.2 Registro da pesquisa

O protocolo do presente estudo foi registrado no *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO, em português, Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas), disponível em <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>, sob o código CRD42020192205 (ANEXO A). Essa revisão sistemática foi redigida de acordo com a recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA, em português, Principais Itens para relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises; ANEXO B).

2.3 Estratégia de busca

Os trabalhos foram extraídos das bases de dados eletrônicas PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) utilizando os seguintes termos: (*nitrate** OR *beet** OR *beta vulgaris*) AND (*muscle strength* OR *muscle power* OR *resistance training* OR *resistance exercise* OR *handgrip* OR *contractile function* OR *isometric* OR *isokinetic*), sem filtro aplicado em relação ao idioma e data de publicação. A busca foi realizada em 24 de julho de 2020 e novamente em fevereiro de 2021 para identificar se novos estudos foram publicados nesse período. Além disso, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos potenciais estudos elegíveis.

2.4 Critérios de elegibilidade

Os estudos foram considerados elegíveis se preenchessem os seguintes critérios: (I) ECR com desenho paralelo ou cruzado; (II) incluir suplementação aguda ou de curto prazo de nitrato (dois a oito dias consecutivos) e comparando com intervenção controle (que não tenham substâncias com propriedades bioativas) ou placebo; (III) incluir apenas adultos do sexo masculino aparentemente saudáveis (18-45 anos) ou apresentar resultados separados para homens e mulheres; (IV) avaliar a força e/ou resistência muscular como desfecho primário ou secundário. Os estudos que combinaram a suplementação de nitrato com qualquer outro suplemento ou que incluíram alguma intervenção que pudesse afetar os resultados medidos (ex., oclusão vascular, hipóxia e estimulação elétrica) foram excluídos.

2.5 Seleção dos estudos

Após a exclusão de duplicatas, foram utilizados os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Inicialmente, os estudos foram selecionados por meio da leitura do título e do resumo. Posteriormente, foram avaliados os textos completos dos estudos com potencial para inclusão na revisão sistemática. Todo o processo de seleção dos estudos foi realizado por três revisores (Evangelista JF, Alves R, Matsuura C) de forma independente. Discordâncias foram resolvidas em consenso.

2.6 Extração de dados

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos incluídos: (I) características dos participantes (tamanho da amostra, idade e nível de treinamento); (II) protocolo de suplementação (tipo, dose diária, duração e horário da ingestão); (III) protocolo do teste de exercício (exercício, ação muscular e desfecho avaliado); e (IV) principais achados relacionados aos efeitos do nitrato na força e resistência muscular. A resistência muscular foi avaliada pelo número de repetições realizadas dinamicamente ou o tempo para manter um

percentual específico de uma repetição máxima (RM) ou contração isométrica voluntária máxima (CVM), ou o trabalho total em dinamômetro isocinético ou índice de fadiga. A força muscular foi avaliada pela CVM ou torque voluntário máximo (TVM) ou pico de torque isocinético (PT) e foi avaliado em duas condições: (I) pós-suplementação; ou (II) pós-exercício exaustivo.

Os dados foram extraídos de forma independente por três revisores (Evangelista JF, Matsuura C, Meirelles CM) com divergências resolvidas em consenso entre os mesmos. Quando os estudos forneceram dados insuficientes, os autores correspondentes foram contatados para fornecer dados adicionais; e se os resultados do estudo estivessem apresentados em figura, os dados foram extraídos com o software Web Plot Digitizer (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>).

2.7 Avaliação da qualidade metodológica

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos a escala PEDro (ANEXO C) foi utilizada. Os 11 itens da escala foram respondidos com “sim” ou “não” e estão relacionados a diversos aspectos como desenho do estudo, critérios de elegibilidade, randomização, cegamento, atrito e relato dos dados. Todos os itens, exceto o primeiro, são incluídos no cálculo da pontuação geral. Uma resposta “sim” a um determinado item adiciona um ponto à pontuação geral. Com base na pontuação geral, os procedimentos metodológicos dos estudos incluídos foram classificados como sendo de “excelente qualidade” (9 a 10 pontos), “boa qualidade” (6 a 8 pontos), “qualidade razoável” (4 a 5 pontos) ou “qualidade pobre” (≤ 3 pontos). Dois revisores (Evangelista JF e Meirelles CM) conduziram independentemente a avaliação da qualidade metodológica e quaisquer discrepâncias nas pontuações foram resolvidas por meio de discussão e concordância.

2.8 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés de cada estudo incluído foi realizada utilizando a ferramenta *Risk of Bias 2.0* da Colaboração Cochrane. Dois revisores (Alves R e Aguiar GS) avaliaram de forma independente os seguintes riscos de viés: (I) viés de seleção – ocultação da geração de sequência de randomização e de alocação; (II) viés de performance – mascaramento de participantes e pesquisadores; (III) viés de detecção – mascaramento dos pesquisadores envolvidos na interpretação dos resultados; (IV) viés de atrito – dados dos resultados incompletos ou perda de seguimento no decorrer do estudo; (V) viés de relato – relato seletivo dos resultados; e (VI) outras fontes potenciais de viés. Cada risco de viés foi classificado como “baixo”, “alto” ou “incerto”. Para análise do viés de publicação foram realizados o teste estatístico de *Egger* e inspeção visual do *funnel plot* para detectar assimetrias, respectivamente.

2.9 Análise estatística

Para comparar os efeitos da suplementação de nitrato *versus* placebo, os dados extraídos (média, desvio padrão e tamanho amostral) para força e resistência muscular foram utilizados para calcular a diferença média padronizada (DMP) com correção para pequenas amostras utilizando o *g* de Hedges (REF). O efeito geral e o intervalo de confiança (IC) de 95% foram calculados considerando o inverso da variância. As meta-análises foram executadas utilizando um modelo de efeitos randômicos. Uma DMP de $\leq 0,2$ foi considerada trivial; 0,2-0,4 pequena, de 0,5-0,7, média e de $\geq 0,8$, grande (COHEN, 2013). A heterogeneidade foi avaliada utilizando o teste estatístico I^2 , em que uma escala próxima a 0% indica não heterogeneidade, ~25% baixa heterogeneidade, ~50% heterogeneidade moderada e ~75% alta heterogeneidade entre os estudos (HIGGINS; GREEN, 2011). Análises de subgrupos foram realizadas para verificar se as variáveis (nível de treinamento, grupo muscular envolvido, tipo de contração realizada, dose suplementada, frequência da suplementação ou recuperação da força) interferiram nos resultados encontrados. Nas meta-análises, o aumento no desempenho da força e resistência muscular foram representados graficamente à direita da linha central do *forest plot*, ao passo que uma diminuição foi representada à esquerda da linha central. As análises estatísticas foram

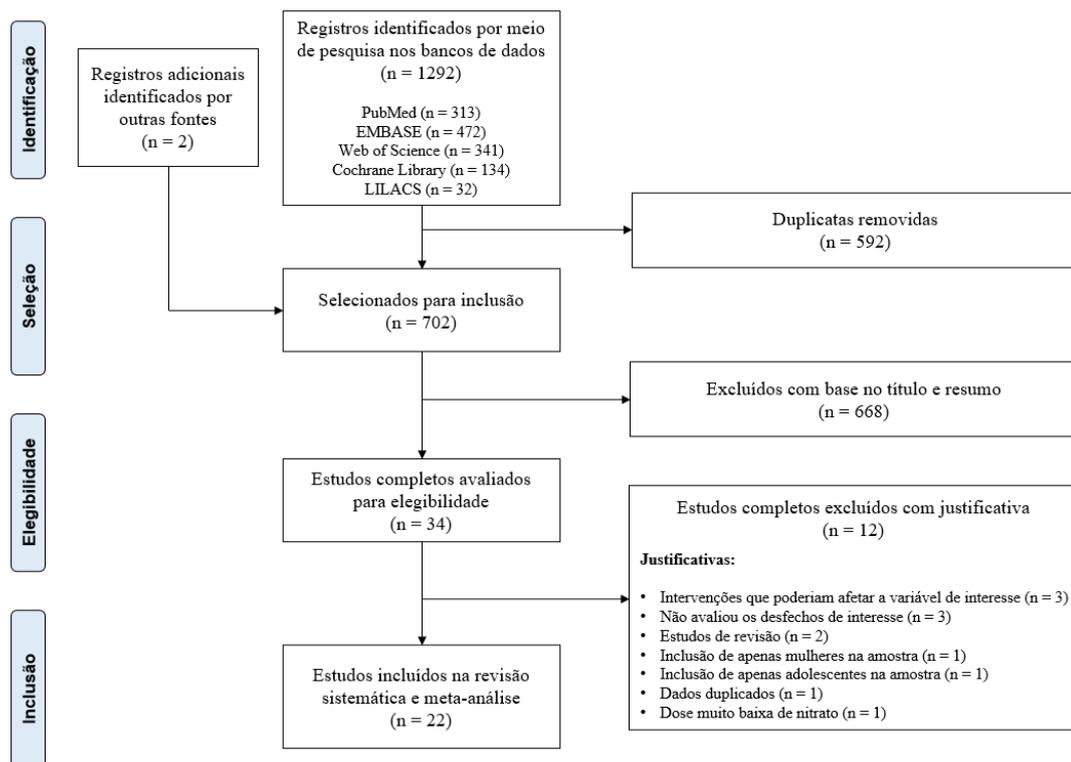
realizadas utilizando o programa Review Manager (versão 5.4.1, Colaboração Cochrane, Oxford, Inglaterra).

3 RESULTADOS

3.1 Resultados das buscas

A última busca eletrônica foi realizada em fevereiro de 2021, com um total de 1294 registros selecionados: PubMed = 313; EMBASE = 472; Web of Science = 341; CENTRAL = 134; LILACS = 32. Identificamos dois estudos adicionais na busca manual nas listas de referências dos estudos potencialmente elegíveis e revisões relacionadas. Inicialmente, foram excluídos 1260 registros após a leitura dos títulos e resumos: 592 eram duplicatas e 668 não preenchiam os critérios de elegibilidade. Posteriormente, 34 registros foram avaliados após leitura do texto completo, destes, 12 estudos foram excluídos pelas seguintes razões: (I) três utilizaram intervenções que poderiam influenciar o desfecho de interesse; (II) três não mensuraram os desfechos de interesse; (III) dois eram de revisão; (IV) um utilizou dados duplicados; (V) um incluiu apenas mulheres na amostra; (VI) um incluiu apenas adolescentes na amostra; e (VII) um utilizou uma dose muito baixa de nitrato (< 1 mmol//dia). O fluxograma da seleção dos estudos está retratado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos



3.2 Estudos incluídos

Vinte e dois estudos foram considerados elegíveis e, portanto, incluídos nas análises qualitativa e quantitativa. Dos estudos elegíveis, dez avaliaram somente a força muscular (AUCOUTURIER et al., 2015; CLIFFORD et al., 2016a, 2016b, 2017; FERNÁNDEZ-ELÍAS et al., 2020; HAIDER; FOLLAND, 2014; KOKKINOPLITIS; CHESTER, 2004; KRAMER et al., 2016; LÓPEZ-SAMANES et al., 2020; TILLIN et al., 2018); cinco avaliaram somente a resistência muscular (BAILEY et al., 2010; CRAIG et al., 2018; MOSHER et al., 2016; RANCHAL-SANCHEZ et al., 2020; WILLIAMS et al., 2020) e sete avaliaram ambos os desfechos (DE OLIVEIRA et al., 2018, 2020; FULFORD et al., 2013; HUSMANN et al., 2019; JONVIK et al., 2020; PORCELLI et al., 2016; TREXLER et al., 2020), resultando em: doze registros sobre resistência muscular; onze sobre força muscular pós-suplementação; e seis sobre força muscular pós-exercício exaustivo. Dos estudos incluídos: dezenove possuem desenho cruzado e três possuem desenho paralelo, sendo todos unicêntricos. Nove estudos foram conduzidos no Reino Unido, quatro nos Estados Unidos, três na Espanha, dois no Brasil e um na França, Itália, Alemanha e Holanda. Todos os estudos foram publicados como artigos completos.

3.3 Características dos estudos incluídos

3.3.1 Participantes

Um total de 321 participantes foram incluídos na revisão. O tamanho da amostra variou de 7 a 27 participantes e a média de idade variou de 21 a 30 anos. Em relação ao nível de treinamento foram encontrados indivíduos recreacionalmente ativos (59%), praticantes de esportes ou atletas (25%), experientes em musculação (7%) e não envolvidos em atividades regulares (6%). Apenas um estudo não reportou essa informação (2%). As características dos estudos incluídos foram resumidas nas Tabelas 1 a 3.

Tabela 1 – Resumo dos ECR cruzados que avaliaram os efeitos da suplementação de curto prazo de nitrato sobre a resistência muscular

Referência	Amostra	Fonte	Dose diária de NO ₃ ⁻ e duração	Tempo da última dose antes do teste	Ação muscular	Exercício	Desfecho	Diferença NIT x PLA	Pontuação PEDro
Bailey et al. 2010	7 recreacionalmente ativos	Suco BET	5,1 mmol 6 dias	N/R	Isotônica	Extensão de joelho a 30% da CVM	Tempo até a falha	+25.3%*	8
Craig et al. 2018	9 recreacionalmente ativos	Suco BET	13 mmol Aguda	2,5 h	Isotônica	Preensão manual a 85% da potência de pico	Tempo até a falha	+5.0%	9
de Oliveira et al. 2018	12 atletas de jiu-jitsu	Gel BET	12,2 mmol 8 dias	2 h	Isotônica	Preensão manual 3 séries a 40% da CVM	Tempo até a falha	Série 1: +12.1% Série 2: 0.0% Série 3: +9.4%	8
de Oliveira et al. 2020	14 atletas de combate recreacionais	Gel BET	12,2 mmol Aguda	2 h	Isotônica	Preensão manual 3 séries a 40% da CVM	Tempo até a falha	Série 1: +10.9% Série 2: -11.4% Série 3: +3.4%	8
Fulford et al. 2013	8 recreacionalmente ativos	Suco BET	5,1 mmol 5 dias	2,5 h	Isométrica intermitente	50 CVM da flexão plantar a 45°	Índice de fadiga agudo Índice de fadiga 5 dias	+3.3% +3.5%	9
Husmann et al. 2019	12 recreacionalmente ativos	Suco BET	6,4 mmol 5 dias	2 h	Isotônica	Extensão de joelho a 85% da potência de pico	Tempo até a falha	+40.1%*	9
Jonvik et al. 2020	15 recreacionalmente ativos	Suco BET	15,9 mmol 6 dias	3 h	Isocinética	Extensão/Flexão de joelho (CON/CON) 30 repetições a 180°/s	Trabalho total (comb) Índice de fadiga extensão Índice de fadiga flexão	+0.8% -9.7% 0.0%	8
Mosher et al. 2016	12 recreacionalmente ativos	Suco BET	6,4 mmol 6 dias	N/R	Isotônica	Supino <i>press</i> 3 séries a 60% de 1RM	Repetições até a falha	+20.1%*	7
Porcelli et al. 2016	7 recreacionalmente ativos	Dieta	8,2 mmol 6 dias	N/R	Isométrica intermitente	Extensão de joelho a 70° 3,5 seg a 75% TVM	Repetições até a falha	+44.9%*	7
Ranchal-Sanchez et al. 2020	12 recreacionalmente ativos	Suco BET	6,4 mmol Aguda	2 h	Isotônica	Agachamento e supino <i>press</i> 3 séries (60, 70, e 80% de 1RM)	Repetições até a falha	+18.6%*	10
Trexler et al. 2019	27 recreacionalmente ativos	Suco BET	6,4 mmol Aguda	2 h	Isocinética	Extensão de joelho 5 séries, 30 reps, 180°/s	Trabalho total	+0.4%	9
Williams et al. 2020	11 experientes em treinamento de força	Suco BET	6,4 mmol Aguda	2 h	Isotônica	Supino <i>press</i> 3 séries a 70% de 1RM	Repetições até a falha	+9.4%*	9

Legenda: NO₃⁻ nitrato; NIT intervenção nitrato; PLA intervenção placebo; N/R: informação não reportada; BET: beterraba; 1RM uma repetição máxima; CVM contração isométrica voluntária máxima; TVM torque voluntário máximo; CON concêntrica; * diferença significativa entre NIT e PLA.

Tabela 2 – Resumo dos ECR cruzados que avaliaram os efeitos da suplementação de curto prazo de nitrato sobre a força muscular

Referência	Amostra	Fonte	Dose diária de NO ₃ ⁻ e duração	Tempo da última dose antes do teste	Ação muscular	Exercício	Desfecho	Diferença NIT x PLA	Pontuação PEDro
Aucouturier et al. 2015	12 recreacionalmente ativos	Suco BET	5,8 mmol 3 dias	~2 h	Isométrica	Extensão de joelho a 45°	TVM	-1.9 %	8
Fernández-Elías et al. 2020	9 jogadores de tênis	Suco BET	6,4 mmol Aguda	3 h	Isométrica	Preensão manual	CVM	0.0%	7
Fulford et al. 2013	12 recreacionalmente ativos	Suco BET	5,1 mmol Aguda e 5 dias	2,5 h	Isométrica	Flexão plantar a 45°	CVM aguda CVM 5 dias	-3.7 % -1.8 %	9
Haider and Folland 2014	19 não ativos	Suco BET	9,7 mmol 7 dias	2,5 h	Isométrica	Extensão de joelho a 60°	CVM	+0.7 %	8
Jonvik et al. 2020	15 recreacionalmente ativos	Suco BET	15,9 mmol 6 dias	3 h	Isométrica	Extensão de joelho a 30° Extensão de joelho a 60°	TVM TVM	+2.0 % +0.4 %	8
Kokkinoplitis and Chester 2014	7 nível de treinamento N/R	Suco BET	6,4 mmol Aguda	3 h	Isocinética	Extensão de joelho a 60°/s	PT	-3.5%	8
						Extensão de joelho a 240°/s	PT	-5.6%	
						Flexão de joelho a 60°/s	PT	-6.9%	
						Flexão de joelho a 240°/s	PT	-13.8%	
Kramer et al. 2016	12 atletas de Crossfit	KNO ₃ ⁻	8 mmol 6 dias	24 h	Isométrica Isocinética	Extensão de joelho a 60°	TVM	+0.8%	10
						Flexão de joelho a 60°	TVM	-5.2%	
						Extensão de joelho a 60°/s	PT	-6.4%	
						Flexão de joelho a 60°/s	PT	-1.4%	
López-Samanes et al. 2020	13 jogadores de tênis	Suco BET	6,4 mmol Aguda	3 h	Isométrica	Extensão de joelho a 180°/s	PT	+4.0%	7
						Flexão de joelho a 180°/s	PT	+4.5%	
Porcelli et al. 2016	7 recreacionalmente ativos	Dieta	8,2 mmol 6 dias	N/R	Isométrica	Preensão manual	CVM	+3.9	7
Tillin et al. 2019	17 recreacionalmente ativos	Suco BET	12,9 mmol 7 dias	2,5 h	Isométrica	Extensão de joelho a 70°	TVM	-3.4%	7
Trexler et al. 2019	27 recreacionalmente ativos	Suco BET	6,4 mmol Aguda	2 h	Isocinética	Extensão de joelho a 60°	TVM	+0.3%	7
						Extensão de joelho a 180°/s	PT	-0.5%	9

Legenda: NO₃⁻ nitrato; NIT intervenção nitrato; PLA intervenção placebo; N/R: informação não reportada; BET beterraba; NaNO₃⁻ nitrato de sódio; KNO₃⁻ nitrato potássico; TVM torque voluntário máximo; CVM contração isométrica voluntária máxima; PT pico de torque isocinético.

Tabela 3 – Resumo dos ECR que avaliaram os efeitos da suplementação de curto prazo de nitrato sobre a força muscular pós-exercício exaustivo

Referência	Desenho do estudo	Amostra	Fonte	Dose de NO ₃ ⁻ e duração	Tempo da última dose antes do teste	Exercício exaustivo	Teste de exercício	Desfecho	Diferença NIT x PLA†	Pontuação PEDro
Clifford et al. 2016a	Paralelo	10 recreacionalmente ativos por grupo	Suco BET	Dose baixa Dia 1: 6 mmol; Dias 2-3: 4 mmol Dose alta Dia 1: 12 mmol; Dias 2-3: 8 mmol	Refeição noturna	100 <i>drop jumps</i>	Extensão de joelho a 90°	CVM 24 h CVM 48 h CVM 72 h	DB e DA -4.1 % / +5.8 % +1.6 % / +8.6 % -0.6 % / +4.4 %	8
Clifford et al. 2016b	Paralelo	10 jogadores de esportes coletivos por grupo	Suco BET	4 dias 4,6 mmol/d	Refeição noturna	Teste de <i>sprint</i> repetido	Extensão de joelho a 90°	CVM 24 h CVM 48 h CVM 72 h CVM 73 h CVM 96 h	+1.9 % +2.6 % +7.2 % +1.4 % +3.9 %	9
Clifford et al. 2017	Paralelo	10 recreacionalmente ativos por grupo	Suco BET ou NaNO ₃ ⁻	Dia 1: 10,2 mmol; Dias 2-3: 6,8 mmol	Refeição noturna	100 <i>drops jumps</i>	Extensão de joelho a 90°	CVM 24 h CVM 48 h CVM 72 h	Suco e NaNO ₃ ⁻ -3.6 % / +1.0 % -2.1 % / -3.8 % +3.7 % / +1.9 %	9
de Oliveira et al. 2018	Cruzado	12 atletas de jiu-jitsu	Gel BET	8 dias 12,2 mmol/d	Diariamente 2,5 h	Isotônico: preensão manual até a fadiga	Preensão manual	CVM	↑ (N/R) *	8
de Oliveira et al. 2020	Cruzado	14 atletas de esportes de combate	Gel BET	1 dose 12,2 mmol	2,5 h	Isotônico: preensão manual até a fadiga	Preensão manual	CVM	+7.2%*	8
Husmann et al. 2019	Cruzado	11 recreacionalmente ativos	Suco BET	5 dias 6,4 mmol/d	Diariamente 2 h	Extensão do joelho até a fadiga	Extensão de joelho a 90°	TVM	+14.9%*	9

Legenda: NO₃⁻ nitrato; NIT intervenção nitrato; PLA intervenção placebo; N/R: informação não reportada; BET beterraba; DA dose alta; DB dose baixa; NaNO₃⁻ nitrato de sódio; TVM torque voluntário máximo; CVM contração isométrica voluntária máxima; † diferenças percentuais pré- vs pós-exercício exaustivo; * diferença significativa entre NIT e PLA.

3.3.2 Protocolo de suplementação de nitrato

Oito estudos verificaram os efeitos da suplementação aguda e quatorze estudos investigaram os efeitos da suplementação de curto prazo de nitrato. A suplementação aguda foi realizada cerca de 2 a 3 horas antes dos testes. A suplementação de curto prazo foi realizada de 3 a 8 dias consecutivos, o momento da última ingestão do suplemento variou de 24 a 2,5 h antes dos testes. As doses de nitrato contida nos suplementos variaram de 4,6 a 15,9 mmol/dia (~300 a 990 mg/dia). A dose mais frequentemente utilizado foi a de 6,4 mmol/dia (400 mg/dia). Em relação ao tipo de suplemento oferecido foram encontrados: suco de beterraba (82%); sais de nitrato (9%), como nitrato de sódio (NaNO_3) e nitrato potássico (KNO_3); gel a base de beterraba (9%) e manipulação da dieta (5%).

3.3.3 Protocolo de avaliação dos desfechos

Dos vinte dois estudos incluídos: dez avaliaram apenas a força muscular; cinco apenas a resistência muscular; e sete ambos os desfechos. Em relação ao tipo de contração muscular foram realizados: testes isotônicos (41%); testes isométricos (68%); e testes isocinéticos (14%). Os exercícios propostos foram: extensão do joelho (59%); prensão manual (23%); flexão do joelho (14%); supino (14%); flexão plantar (5%); e agachamento (5%).

3.3.4 Características dos estudos que avaliaram a resistência muscular

A tabela 1 mostra as características dos estudos que avaliaram a resistência muscular. Dos doze estudos, cinco realizaram suplementação aguda e sete de curto prazo. A dose de nitrato suplementada variou de 5,1 a 15,9 mmol/dia (~320 a 990 mg/dia). Os tipos de suplementos utilizados foram: suco de beterraba (9); gel de beterraba (2); e manipulação da dieta (1). Em relação ao tipo de contração muscular utilizada nos testes: oito avaliaram contrações isotônicas; dois contrações isométricas intermitentes; e dois contrações isocinéticas. Os exercícios escolhidos foram: extensão de joelho (5); prensão manual (3); supino (2);

agachamento (1); flexão de joelho (1); e flexão plantar (1). Os desfechos avaliados foram: tempo até a falha (5); repetições até a falha (4); trabalho total (2); e índice de fadiga (2).

3.3.5 Características dos estudos que avaliaram a força muscular pós-suplementação

A tabela 2 exibe as características dos estudos que avaliaram a força muscular pós-suplementação. Dos onze estudos, quatro realizaram suplementação aguda e sete de curto prazo. A dose de nitrato suplementada variou de 5,1 a 15,9 mmol/dia (~320 a 990 mg/dia). Os tipos de suplementos utilizados foram: suco de beterraba (9); manipulação da dieta (1); e KNO₃ (1). Em relação ao tipo de contração muscular utilizadas nos testes: dez estudos avaliaram contrações isométricas; e dois contrações isocinéticas. Os exercícios escolhidos foram: extensão de joelho (8); preensão manual (2); flexão do joelho (2); e flexão plantar (1). Os desfechos avaliados foram: CVM (4); TVM (5); e PT (2).

3.3.6 Características dos estudos que avaliaram a força muscular pós-exercício exaustivo

A tabela 3 apresenta as características dos estudos que avaliaram a força muscular pós-exercício exaustivo. Dos seis estudos, um realizou suplementação aguda e cinco de curto prazo. A dose de nitrato suplementada variou de 4,6 a 12,2 mmol/dia (~300 a 760 mg/dia). Os tipos de suplementos utilizados foram: suco de beterraba (4); gel de beterraba (2); e NaNO₃ (1). O tipo de contração muscular realizada nos seis estudos foram isométricas. Os exercícios escolhidos foram: extensão de joelho (4); e preensão manual (2). Os desfechos avaliados foram: CVM (5); e TVM (1). Os protocolos de exercício exaustivo consistiram em: 100 saltos - *drop jump* (2); repetições até a falha (3); e testes de *sprint* repetidos (1). As medições da força muscular pós-exercício foram realizadas: imediatamente após (1); 20 min após (1); 30 min após (1); e ≥24 h após o exercício exaustivo (3).

3.4 **Qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A avaliação da qualidade metodológica mostrou que nove estudos tinham qualidade metodológica “excelente” e treze possuíam qualidade metodológica “boa”. A Tabela 4 mostra com detalhes a pontuação de cada estudo incluído.

Tabela 4 – Resultados detalhados da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos utilizando a escala PEDro

Referência	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Pontuação geral
Aucouturier et al. 2015	Sim	Sim	Incerto	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8
Bailey et al. 2010	Não	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8
Clifford et al. 2016a	Não	Incerto	Incerto	Sim	Sim	8						
Clifford et al. 2016b	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	9						
Clifford et al. 2017	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	9						
Craig et al. 2018	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	9						
Fernández-Elías et al. 2020	Não	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8
Fulford et al. 2013	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	9						
Haider and Folland 2014	Não	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8
Husmann et al. 2019	Não	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9
Jonvik et al. 2020	Não	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8
Kokkinoplitis and Chester et al. 2014	Não	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8
Kramer et al. 2016	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	10
López-Samanes et al. 2020	Não	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	7
Mosher et al. 2016	Não	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	7
Oliveira et al. 2018	Não	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8
Oliveira et al. 2020	Não	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8
Porcelli et al. 2016	Não	Sim	Incerto	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	7
Ranchal-Sanchez et al. 2020	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	10
Tillin et al. 2018	Não	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8
Trexler et al. 2019	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9
Williams et al. 2020	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	9						

Legenda: “Sim”, o critério é satisfatório; “Não”, o critério é insatisfatório; “Incerto”, incapaz de avaliar; Item 1= critérios de elegibilidade; Item 2= distribuição aleatória; Item 3= alocação secreta dos sujeitos; Item 4= semelhança inicial entre os grupos; Item 5= “cegamento” dos sujeitos; Item 6= “cegamento” dos terapeutas; Item 7= “cegamento dos avaliadores; Item 8= acompanhamento adequado; Item 9= análise da intenção de tratamento; Item 10= comparações intergrupos; Item 11= medidas de precisão e variabilidade.

3.5 Risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés mostrou que: (I) cinco estudos reportaram de forma satisfatória os métodos utilizados na geração de sequência aleatória e na ocultação de alocação e foram julgados como “baixo risco”; já os dezessete restantes não reportaram adequadamente os métodos utilizados nesses processos e foram julgados como “risco incerto”; (II) vinte estudos realizaram o duplo-cegamento e foram julgados como “baixo risco”; apenas dois não cegaram os pesquisadores e/ou avaliadores de desfecho e foram julgados como “alto risco”; (III) apenas dois estudos não reportaram os dados dos resultados e foram julgados como “alto risco”; (IV) os demais itens foram julgados como “baixo risco” em todos os estudos por terem sido reportados de forma satisfatória. A Figura 2 e 3 apresentam informações detalhadas sobre a avaliação do risco de viés de cada estudo incluído. A Figura 4 exibe o gráfico funil para avaliar o viés de publicação.

Figura 2 – Gráfico de risco de viés: julgamento sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens sobre todos os estudos incluídos

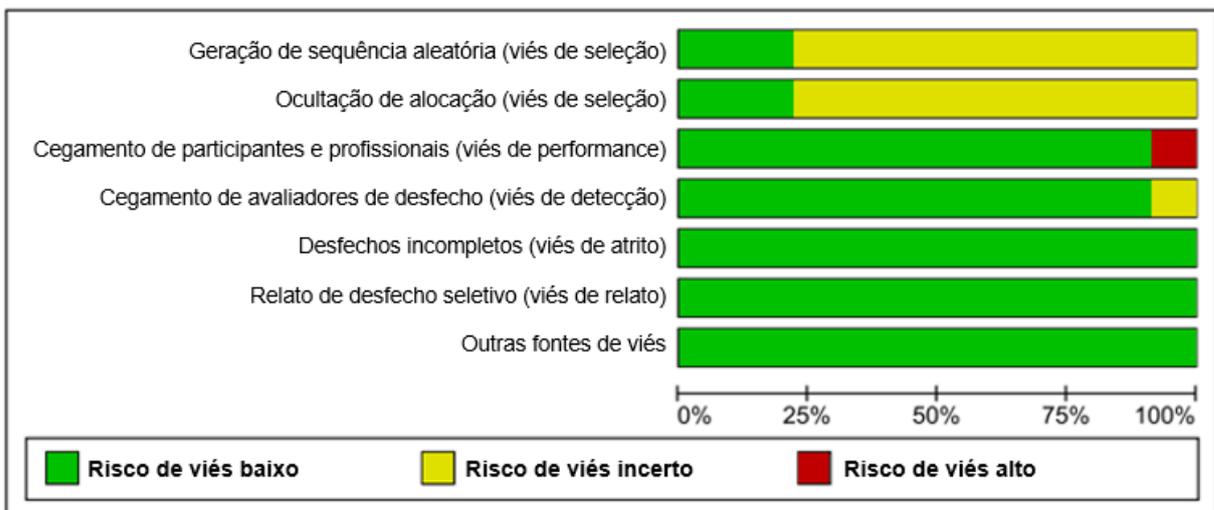
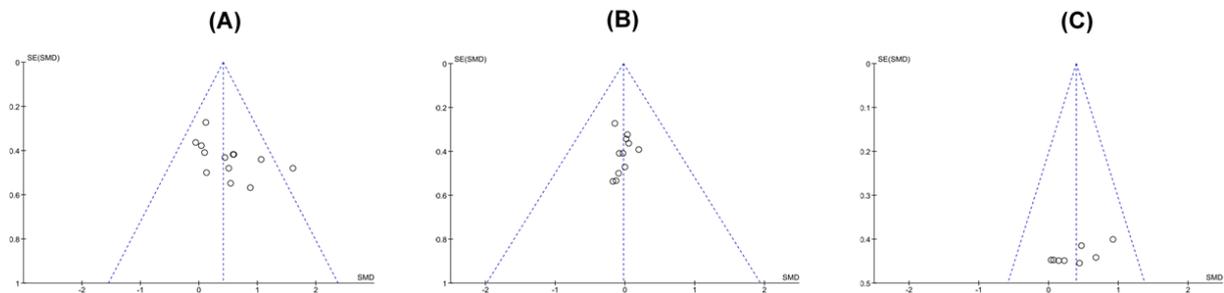


Figura 3 – Resumo de risco de viés: julgamento sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído. + indica risco de viés alto; - risco de viés baixo; ? risco de viés incerto

	Gerção de sequência aleatória	Ocultação de alocação	Cegamento dos participantes	Cegamento de resultados	Perda de seguimento	Reportagem seletiva	Outras fontes de viés
Aucouturier et al. 2015	?	?	-	-	+	+	+
Bailey et al. 2010	?	?	+	+	+	+	+
Clifford et al. 2016a	?	?	+	+	+	+	+
Clifford et al. 2016b	?	?	+	+	+	+	+
Clifford et al. 2017	?	?	+	+	+	+	+
Craig et al. 2018	?	?	+	+	+	+	+
de Oliveira et al. 2018	?	?	+	+	+	+	+
de Oliveira et al. 2020	?	?	+	+	+	+	+
Fernández-Eliás et al. 2020	?	?	+	+	-	+	+
Fulford et al. 2013	?	?	+	+	+	+	+
Haider and Folland 2014	?	?	+	+	+	+	+
Husmann et al. 2019	?	?	+	+	+	+	+
Jonvik et al. 2020	?	?	+	+	+	+	+
Kokkinoplitis and Chester 2014	?	?	+	+	+	+	+
Kramer et al. 2016	+	+	+	+	+	+	+
López-Samanes et al. 2020	+	+	+	+	-	+	+
Mosher et al. 2016	?	?	+	+	+	+	+
Porcelli et al. 2016	?	?	-	-	+	+	+
Ranchal-Sanchez et al. 2020	+	+	+	+	+	+	+
Tillin et al. 2019	?	?	+	+	+	+	+
Trexler et al. 2019	+	+	+	+	+	+	+
Williams et al. 2020	+	+	+	+	+	+	+

Figura 4 – *Funnel plot* do erro padrão da diferença média padronizada para resistência muscular (A), força muscular pós-suplementação (B) e força muscular pós-exercício exaustivo (C)



3.6 Efeito da suplementação de nitrato sobre a resistência muscular

O número total de participantes incluídos na análise da resistência muscular foi de 146. Foi observado efeito significativo da suplementação de nitrato na resistência muscular em comparação com o placebo (DMP = 0,37 [IC 95%: 0,13 – 0,62], $I^2 = 7\%$, $P = 0,003$). Não foram encontradas diferenças entre os subgrupos estudados, embora o tamanho do efeito tenha sido considerado significativo na análise agrupada dos estudos que incluíram indivíduos recreacionalmente ativos, exercícios envolvendo os membros inferiores realizados isotonicamente, e suplementação a curto prazo de doses iguais ou inferiores a 6,4 mmol/nitrato/dia.

A figura 5 apresenta o *forest plot* e mais informações sobre a análise da resistência muscular. A tabela 5 mostra as análises de subgrupo que incluíram as variáveis: nível de treinamento; grupo muscular; tipo de contração muscular; dose de nitrato suplementada; e frequência da suplementação.

Figura 5 – Forest plot: Resistência muscular - comparação Nitrato versus Placebo

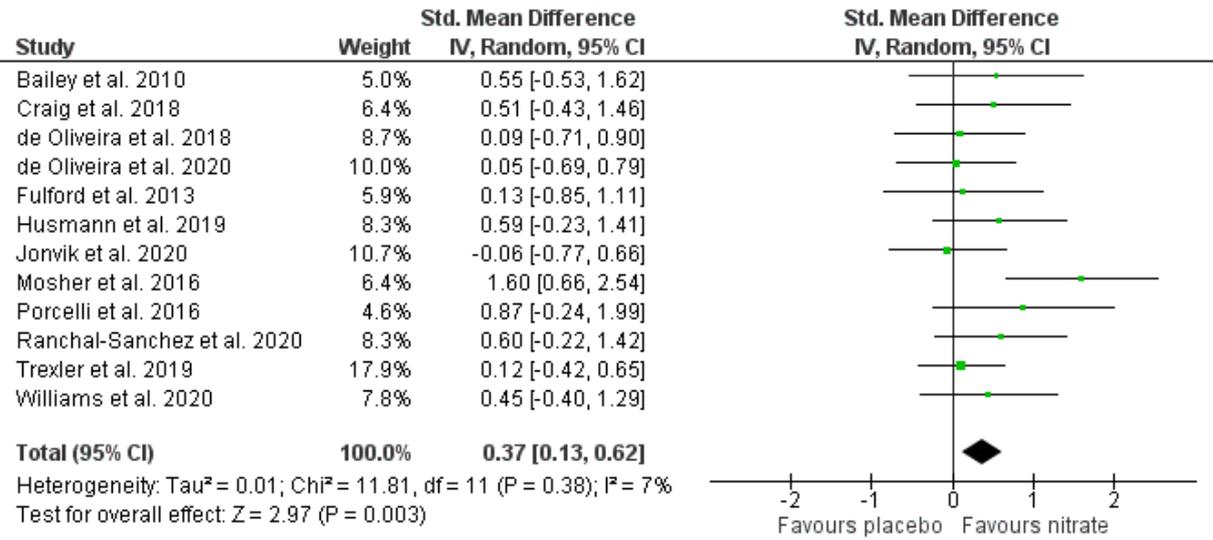


Tabela 5 – Análise de subgrupo para os efeitos da suplementação de nitrato sobre a resistência muscular

Variável	Peso	DMP (IC 95%)	Diferenças entre subgrupos	
			I ²	P
Nível de treinamento				
Recreacionalmente ativos	73,5%	0,46 (0,14 – 0,78)	0%	0,32
Atletas/treinados	26,5%	0,18 (-0,28 – 0,64)		
Grupo muscular				
Membros superiores	44,3%	0,42 (-0,03 – 0,86)	0%	0,73
Membros inferiores	55,7%	0,32 (0,02 – 0,62)		
Tipo de contração muscular				
Isotônica	60,8%	0,51 (0,19 – 0,83)	30%	0,24
Isométrica intermitente	10,6%	0,45 (-0,28 – 1,19)		
Isocinética	28,6%	0,05 (-0,37 – 0,48)		
Dose de nitrato suplementada				
≤ 6,4 mmol/dia (≤ 400 mg/dia)	59,6%	0,51 (0,16 – 0,87)	33%	0,22
> 6,4 mmol/dia (> 400 mg/dia)	40,4%	0,19 (-0,18 – 0,56)		
Frequência da suplementação				
Aguda	50,4%	0,28 (-0,05 – 0,60)	0%	0,44
Curto prazo	49,6%	0,49 (0,06 – 0,92)		

Legenda: DMP, diferença média padronizada; IC, intervalo de confiança.

3.7 Efeito da suplementação de nitrato sobre a força muscular pós-suplementação

O número total de participantes incluídos na análise da força muscular pós-suplementação foi de 146. Não foi observado efeito positivo da suplementação de nitrato na força muscular pós-suplementação em comparação com o placebo (DMP = -0,05 [IC 95%: -0,30 – 0,20], $I^2 = 0\%$, $P = 0.70$). Não foram encontradas diferenças entre os subgrupos estudados.

A figura 6 apresenta o *forest plot* e mais informações sobre a análise da força muscular pós-suplementação. A tabela 6 mostra as análises de subgrupo que incluíram as variáveis: nível de treinamento; grupo muscular; dose de nitrato suplementada; e frequência da suplementação.

Figura 6 – *Forest plot*: Força muscular pós-suplementação - comparação Nitrato *versus* Placebo

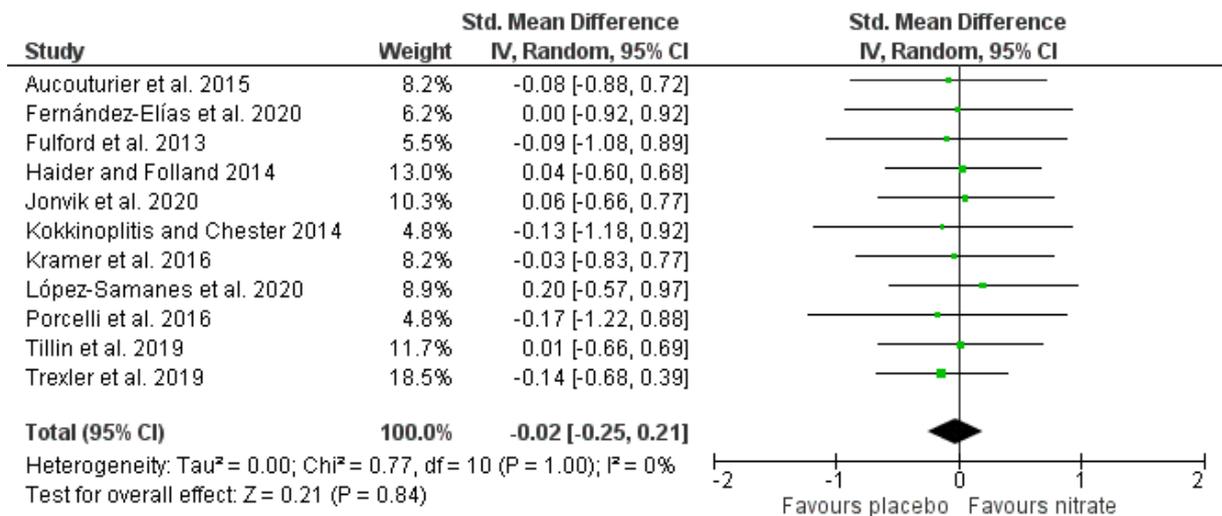


Tabela 6 – Análise de subgrupo para os efeitos da suplementação de nitrato sobre a força muscular pós-suplementação

Variável	Peso	DMP (IC 95%)	Diferenças entre subgrupos	
			I ²	P
Nível de treinamento				
Recreacionalmente ativos	62,3%	-0,03 (-0,31 – 0,25)	0%	0,94
Atletas	21,4%	0,07 (-0,41 – 0,54)		
Não ativos e N/R	16,4%	-0,01 (-0,55 – 0,54)		
Grupo muscular				
Membros superiores	15%	0,12 (-0,47 – 0,71)	0%	0,61
Membros inferiores	85%	-0,05 (-0,30 – 0,20)		
Dose de nitrato suplementada				
≤ 6,4 mmol/dia (≤ 400 mg/dia)	52%	-0,05 (-0,37 – 0,27)	0%	0,81
> 6,4 mmol/dia (> 400 mg/dia)	48%	0,00 (-0,33 – 0,34)		
Frequência da suplementação				
Aguda	38,3%	-0,04 (-0,41 – 0,33)	0%	0,93
Curto prazo	61,7%	-0,02 (-0,31 – 0,28)		

Legenda: DMP, diferença média padronizada; IC, intervalo de confiança.

3.8 Efeito da suplementação de nitrato na força muscular pós-exercício exaustivo

O número total de participantes incluídos na análise da força muscular pós-exercício exaustivo foi de 117. Foi observado efeito significativo da suplementação de nitrato na força muscular pós-exercício exaustivo em comparação ao placebo (DMP = 0,39 [IC 95%: 0,09 – 0,70], $I^2 = 0\%$, $P = 0.01$). Não foram encontradas diferenças entre os subgrupos estudados, embora o tamanho do efeito tenha sido considerado significativo na análise agrupada dos estudos que foram incluíram atletas, exercícios envolvendo os membros superiores, suplementação de doses superiores a 6,4 mmol/dia, e que a força foi medida em um intervalo igual ou inferior a 30 min após o exercício exaustivo.

A figura 7 apresenta o *forest plot* e mais informações sobre a análise da força muscular pós-exercício exaustivo. A tabela 7 mostra as análises de subgrupo que incluíram as variáveis: nível de treinamento; grupo muscular; momento do teste de recuperação da força; e dose de nitrato suplementada.

Figura 7 – *Forest plot*: Força muscular pós-exercício exaustivo - comparação Nitrato *versus* Placebo

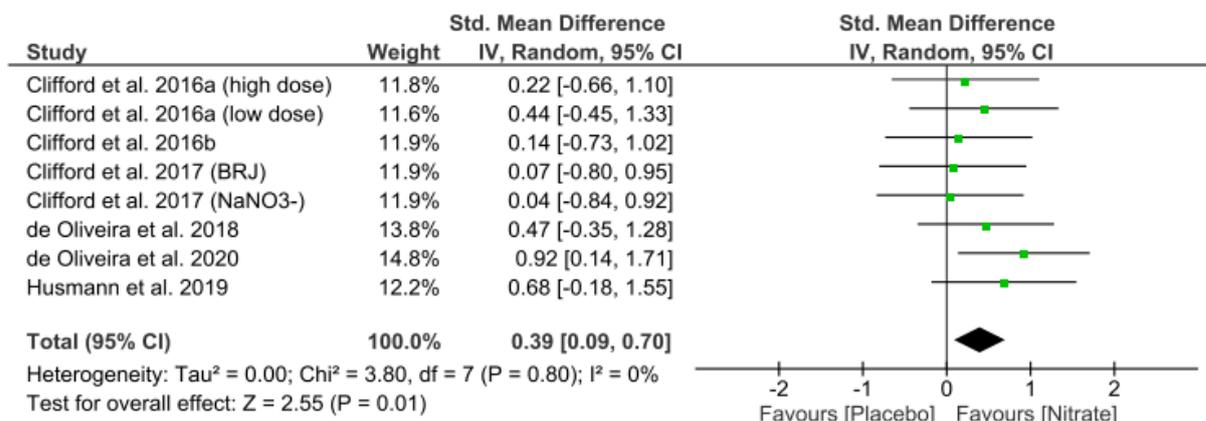


Tabela 7 – Análise de subgrupo para os efeitos da suplementação de nitrato sobre a força muscular pós-exercício exaustivo

Variável	Peso	DMP (IC 95%)	Diferenças entre subgrupos	
			I ²	P
Nível de treinamento				
Recreacionalmente ativos	59,4%	0,29 (-0,10 – 0,69)	0%	0,44
Aletas	40,6%	0,54 (0,06 – 1,01)		
Grupo muscular				
Membros superiores	28,7%	0,70 (0,14 – 1,27)	38%	0,20
Membros inferiores	71,3%	0,27 (-0,09 – 0,63)		
Recuperação da força				
≤ 30 min pós-teste	40,9%	0,70 (0,22 – 1,17)	62%	0,10
≥ 24 h pós-teste	59,1%	0,18 (-0,21 – 0,58)		
Dose de nitrato suplementada				
≤ 6,4 mmol/dia (≤ 400 mg/dia)	35,7%	0,43 (-0,08 – 0,93)	0%	0,87
> 6,4 mmol/dia (> 400 mg/dia)	64,3%	0,37 (0,00 – 0,75)		

Legenda: DMP, diferença média padronizada; IC, intervalo de confiança.

4 DISCUSSÃO

Os resultados da presente revisão sistemática e meta-análise demonstraram que a suplementação aguda e de curto prazo de nitrato promovem efeitos positivos na resistência muscular e que é capaz de atenuar a diminuição da força muscular pós-exercício exaustivo, mas não melhora a força muscular pós-suplementação em homens saudáveis.

Para resistência muscular, observou-se que a suplementação de nitrato melhora o desempenho no número de repetições realizadas até a falha e aumenta o tempo de exercício até a exaustão voluntária. Esses achados foram baseados em estudos que utilizaram a dose de 5,1 a 15,9 mmol/NO₃⁻/dia (~320 a 990 mg/NO₃⁻/dia) no período de 2 a 3 h antes do exercício, realizando ingestão aguda e de curto prazo.

Além disso, a suplementação auxiliou na recuperação da força, ou seja, atenuou a diminuição da força após um teste de exercício até a fadiga, que consistiam em: realizar contrações musculares isotônicas até a exaustão voluntária; repetidos testes de *sprint*; ou realizar 100 *drop jumps*, com o objetivo de gerar dano muscular por contrações excêntricas. Foi observado que a recuperação da força apresenta maior magnitude quando os testes são realizados logo após o exercício exaustivo (até 30 min) quando em comparação aos realizados em períodos mais longos de recuperação (≥ 24 h).

4.1 Efeitos da suplementação de nitrato na resistência muscular

As evidências disponíveis até o momento indicam que a suplementação de nitrato promove efeitos positivos na resistência muscular. Esses efeitos são atribuídos à capacidade do músculo esquelético produzir NO, por meio do nitrato dietético, o que geraria economia energética, maior tolerância ao exercício e melhora da contratilidade muscular (MCILVENNA; MUGGERIDGE; WHITFIELD, 2020). No entanto, os mecanismos pelos quais o nitrato dietético gera esse efeito ergogênico são especulativos e não foram totalmente elucidados.

Recentemente, foi demonstrado que o músculo esquelético humano possui níveis basais de nitrato e nitrito superior ao do plasma, e que são capazes de aumentar após uma única ingestão de suco de beterraba. Além disso, é sabido que o músculo esquelético possui todo o aparato necessário para capturar e metabolizar esses ânions (WYLIE et al., 2019). A passagem

do nitrato ocorre pelo receptores de sialina e/ou canal de cloreto do tipo I, e será metabolizado pela xantina oxidoreductase (reduz NO_3^- a NO_2^-), aldeído oxidase (reduz NO_2^- a NO) e também pode ser modulada pela NOS, principalmente a isoforma neuronal (MCILVENNA; MUGGERIDGE; WHITFIELD, 2020; SRIHIRUN et al., 2020; WYLIE et al., 2019). O exercício físico pode acelerar as reações de redução desses ânions através das adaptações agudas que ocorrem no músculo esquelético, como a diminuição da PO_2 e do pH intramuscular causada por contrações musculares repetidas e pelo aumento da produção de metabólitos (ex., H^+ , ADP, P_i) que aumentam a atividade das enzimas nitro-redutoras (RICHARDSON et al., 1995; ROBERGS; GHIASVAND; PARKER, 2004; VAN FAASSEN et al., 2009). Portanto, especula-se que os efeitos positivos da suplementação de nitrato na resistência muscular ocorram devido ao aumento do conteúdo muscular de nitrato, o que por sua vez geraria um aumento na biodisponibilidade de NO e, conseqüentemente, influenciaria positivamente a função muscular.

Os possíveis mecanismos moleculares que explicariam esse efeito ergogênico mediado pelo NO incluem: (1) melhora do acoplamento excitação-contração, via modulação positiva das proteínas contráteis e de manipulação de Ca^{2+} (BAILEY et al., 2019; EVANGELISTA et al., 2010; HERNÁNDEZ et al., 2012; NYAKAYIRU et al., 2017); (2) redução no custo de ATP e no acúmulo de metabólitos relacionados à fadiga (BAILEY et al., 2010; FULFORD et al., 2013); e (3) melhor perfusão sanguínea para músculos esqueléticos durante o exercício (FERGUSON et al., 2013, 2015).

O NO pode atuar de forma excitatória no músculo esquelético através da *S-nitrosilação*, processo que altera a conformação estrutural e a função das proteínas *tiol* (STAMLER; MEISSNER, 2001), como a cadeia pesada da miosina, possibilitando o aumento da contratilidade muscular (EVANGELISTA et al., 2010). Outras proteínas com as quais o NO parecem reagir são os receptores de rianodina, que atuam na liberação de Ca^{2+} , o que poderia contribuir para o aumento da contratilidade muscular após a suplementação de nitrato (COGGAN; PETERSON, 2018).

Em modelo animal, sete dias de suplementação de nitrato gerou (I) aumento na taxa de desenvolvimento de força em 100 Hz de 35%, (II) acréscimos na produção de força em 50 Hz durante contrações musculares realizadas em PO_2 supra-fisiológico, e (III) aumentou a expressão de proteínas envolvidas no manuseio de Ca^{2+} apenas em fibras musculares do tipo II (HERNÁNDEZ et al., 2012). Recentemente, a administração de NaNO_2^- demonstrou atrasar o desenvolvimento de fadiga nas fibras musculares esqueléticas de roedores em PO_2 quase-fisiológico, embora não tenha afetado o pico citosólico da $[\text{Ca}^{2+}]$ durante o protocolo de indução

de fadiga, foi observado atenuação do declínio na taxa progressiva de bombeamento de Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático, além de aumento da $[\text{Ca}^{2+}]$ citosólica basal nos períodos de recuperação entre as contrações (BAILEY et al., 2019). No entanto, Whitfield et al., mostraram em fibras musculares humanas o aumento da produção de força em baixas frequências de estimulação após sete dias de suplementação de nitrato, sem ocorrer aumento da expressão de proteínas-chave na manipulação de Ca^{2+} (WHITFIELD et al., 2017). Além disso, o aumento da expressão dessas proteínas não explicaria os efeitos ergogênicos promovidos pela suplementação aguda que foram observados em outros estudos (RANCHAL-SANCHEZ et al., 2020; WILLIAMS et al., 2020).

Além da função contrátil, a suplementação de nitrato parece diminuir o custo total de ATP para a produção de força muscular e retardar o acúmulo de ADP e fosfato inorgânico no músculo esquelético durante o exercício (BAILEY et al., 2010; FULFORD et al., 2013), esses fatores atrasam o desenvolvimento da fadiga muscular. A ingestão de nitrato também foi capaz de aumentar o fluxo sanguíneo muscular durante o exercício (FERGUSON et al., 2013, 2015), o que poderia ajudar na ressíntese de PCr muscular entre as séries até a falha e na recuperação de força (TRUMP et al., 1996; VANHATALO et al., 2011).

4.2 Efeitos da suplementação de nitrato na força muscular pós-suplementação e pós-exercício exaustivo

Não foram observados efeitos positivos da suplementação de nitrato na força muscular, e isso poderia ser explicado pelo processo de redução de nitrato a NO, que requer uma diminuição do pH e PO_2 intramuscular para que ocorra uma maior produção de NO. Os testes de força isométrica não seriam capazes de reproduzir este "ambiente" por sua duração muito curta, cerca de alguns segundos. No entanto, foi observado que a suplementação de nitrato é capaz de atenuar o declínio da força muscular pós-exercício exaustivo. Isso pode ser explicado, provavelmente, pelo acúmulo de metabólitos do exercício anterior (ex., H^+ , ADP, P_i), o que facilitaria a redução do nitrito, derivado do nitrato suplementado, para NO e tais efeitos seriam dependentes da quantidade de fadiga induzida, uma vez que aparentemente a atenuação da diminuição da força muscular possui maior magnitude no mesmo dia do teste (até 30 min pós-teste) em comparação com períodos mais longos (DMP geral: 0,70 *versus* 0,18; $I^2 = 62\%$; $P = 0,10$).

4.3 Qualidade metodológica e risco de viés

Dezenove dos vinte e dois ECR incluídos na revisão (86%) utilizaram desenho cruzado com duplo-cegamento, que são modelos de investigação apropriados (padrão-ouro) para verificação da eficácia desse tipo de intervenção. De acordo com a avaliação realizada pela escala PEDro, todos os estudos incluídos atingiram a pontuação geral ≥ 7 , o que indica que as evidências apresentaram qualidade metodológica “boa a excelente”. Em relação ao risco de viés, as maiores fontes foram em relação ao relato dos métodos utilizados na geração de sequência aleatória e na ocultação de alocação.

4.4 Efeitos adversos associados à suplementação de nitrato

Metade dos estudos incluídos na presente revisão sistemática mencionaram que a suplementação de nitrato causou algum efeito adverso. Destes, seis estudos não relataram efeitos adversos e cinco relataram efeitos adversos inofensivos com a suplementação de nitrato. O efeito adverso mais comumente relatado foi a *beetúria* (urina rosada) quando o suco de beterraba foi usado como fonte de nitrato, contudo, esse efeito dissipa-se após período de ~12 horas e sua coloração rosada é causada pela excreção de betanina, um pigmento presente em níveis elevados na beterraba vermelha e apenas um estudo relatou leve náusea e desconforto gastrointestinal com a ingestão matinal de KNO_3^- , sintomas que diminuíram após a ingestão de alimentos. Portanto, os efeitos adversos associados à suplementação de nitrato em homens saudáveis não são capazes de influenciar no desempenho durante a atividade física e parece ser seguro.

4.5 Pontos fortes e limitações do estudo

Os principais pontos fortes desta revisão sistemática são: (a) processo de busca da literatura em cinco grandes bases de dados eletrônicos; (b) rastreamento extensivo nas citações dos estudos relacionados; e (c) adoção de um protocolo minucioso para revisões sistemáticas. As principais limitações do estudo encontradas foram: (a) o número pequeno de participantes nos estudos incluídos; (b) e o foco em adultos jovens (< 30 anos), e não em adultos mais velhos (30-45 anos).

4.6 Aplicações práticas

Nutricionistas, treinadores, atletas e praticantes recreacionais que estejam pensando ou já utilizam algum recurso ergogênico nutricional, com o objetivo de melhorar o desempenho e otimizar os resultados durante o treinamento de força, podem considerar a suplementação com nitrato. Dos suplementos com nitrato estudados, o suco de beterraba foi o mais utilizado, sendo uma opção segura, natural, de baixo custo e fácil acesso em relação aos demais. As evidências sugerem que o nitrato do suco de beterraba viabiliza maiores benefícios do que as formas sintéticas (NaNO_3^- e KNO_3^-), presumivelmente devido a uma série de outros compostos presentes no suco de beterraba, o qual possui propriedades antioxidantes (polifenóis e betacianinas), as quais parecem aumentar a capacidade de síntese de NO em comparação com as formas sintéticas (FLUECK et al., 2016).

Na prática, a suplementação aguda e de curto prazo de nitrato pode levar a um aumento modesto no número de repetições realizadas até a exaustão ou no tempo de exercício até a falha. Além disso, a suplementação com nitrato mostrou-se capaz de acelerar a recuperação da força pós-exercício exaustivo e, hipoteticamente, pode ser relevante para quem está envolvido em mais de uma atividade física por dia, como para praticantes de treinamento concorrente. Esses achados foram baseados em estudos no qual a dose de nitrato suplementada foi de pelo menos 5 mmol/dia (~320 mg/dia), o que equivale ao suco de ~3-4 beterrabas. A ingestão de nitrato não aumenta a força muscular pós-suplementação e não parece ser uma estratégia eficiente para atletas competindo em esportes onde a produção de força máxima é importante.

CONCLUSÃO

Em conclusão, as evidências apresentadas na presente revisão sistemática e meta-análise indicam que a suplementação de nitrato promove efeitos positivos sobre a resistência muscular e na atenuação da diminuição da força muscular pós-exercício exaustivo. Contudo, não melhora o desempenho da força muscular pós-suplementação. Esse efeito ergogênico ocorre 2 a 3 horas após a ingestão de nitrato com doses entre 5,1 a 15,9 mmol/dia (~320 a 990 mg/dia) em homens saudáveis. Apesar dos resultados indicarem efeitos positivos, esses achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que ainda dependem de um número limitado de estudos. Portanto, futuras investigações são necessárias para melhorar a compreensão e, conseqüentemente, a prescrição dietética e aplicabilidade prática da suplementação de nitrato, visando responder questões acerca dos seus efeitos em exercícios utilizando diferentes intensidades de carga e diferentes velocidades de execução, possíveis diferenças etárias e sexuais, bem como compreender melhor os mecanismos pelos quais o nitrato dietético influencia no desempenho da força muscular.

REFERÊNCIAS

- AUCOUTURIER, J. et al. Effect of dietary nitrate supplementation on tolerance to supramaximal intensity intermittent exercise. **Nitric oxide: biology and chemistry**, v. 49, p. 16–25, 15 set. 2015.
- BAILEY, S. J. et al. Dietary nitrate supplementation enhances muscle contractile efficiency during knee-extensor exercise in humans. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 109, n. 1, p. 135–148, jul. 2010.
- BAILEY, S. J. et al. Incubation with sodium nitrite attenuates fatigue development in intact single mouse fibres at physiological P O₂. **The journal of physiology**, v. 597, n. 22, p. 5429–5443, nov. 2019.
- CAMPOS, H. O. et al. Nitrate supplementation improves physical performance specifically in non-athletes during prolonged open-ended tests: a systematic review and meta-analysis. **The British journal of nutrition**, v. 119, n. 6, p. 636–657, mar. 2018.
- CLIFFORD, T. et al. The effects of beetroot juice supplementation on indices of muscle damage following eccentric exercise. **European journal of applied physiology**, v. 116, n. 2, p. 353–362, fev. 2016a.
- CLIFFORD, T. et al. Effects of Beetroot Juice on Recovery of Muscle Function and Performance between Bouts of Repeated Sprint Exercise. **Nutrients**, v. 8, n. 8, 18 ago. 2016b.
- CLIFFORD, T. et al. Beetroot juice is more beneficial than sodium nitrate for attenuating muscle pain after strenuous eccentric-bias exercise. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**, v. 42, n. 11, p. 1185–1191, nov. 2017.
- COGGAN, A. R. et al. Dietary nitrate-induced increases in human muscle power: high versus low responders. **Physiological reports**, v. 6, n. 2, jan. 2018.
- COGGAN, A. R.; PETERSON, L. R. Dietary Nitrate Enhances the Contractile Properties of Human Skeletal Muscle. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 46, n. 4, p. 254–261, out. 2018.
- COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. [s.l.] Elsevier Science, 2013.
- CRAIG, J. C. et al. Effect of dietary nitrate supplementation on conduit artery blood flow, muscle oxygenation, and metabolic rate during handgrip exercise. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 125, n. 2, p. 254–262, 1 ago. 2018.
- DE OLIVEIRA, G. V. et al. Beetroot-based gel supplementation improves handgrip strength and forearm muscle O₂ saturation but not exercise tolerance and blood volume in jiu-jitsu athletes. **Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme**, v. 43, n. 9, p. 920–927, set. 2018.
- DE OLIVEIRA, G. V. et al. A single oral dose of beetroot-based gel does not improve muscle oxygenation parameters, but speeds up handgrip isometric strength recovery in recreational combat sports athletes. **Biology of sport / Institute of Sport**, v. 37, n. 1, p. 93–99, mar. 2020.

EVANGELISTA, A. M. et al. Direct regulation of striated muscle myosins by nitric oxide and endogenous nitrosothiols. **PLoS one**, v. 5, n. 6, p. e11209, 18 jun. 2010.

FERGUSON, S. K. et al. Impact of dietary nitrate supplementation via beetroot juice on exercising muscle vascular control in rats. **The journal of physiology**, v. 591, n. 2, p. 547–557, 15 jan. 2013.

FERGUSON, S. K. et al. Microvascular oxygen pressures in muscles comprised of different fiber types: Impact of dietary nitrate supplementation. **Nitric oxide: biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society**, v. 48, p. 38–43, 1 ago. 2015.

FERNÁNDEZ-ELÍAS, V. et al. Acute beetroot juice supplementation does not improve match-play activity in professional tennis players. **Journal of the American College of Nutrition**, p. 1–8, 12 nov. 2020.

FLUECK, J. L. et al. Is beetroot juice more effective than sodium nitrate? The effects of equimolar nitrate dosages of nitrate-rich beetroot juice and sodium nitrate on oxygen consumption during exercise. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**, v. 41, n. 4, p. 421–429, abr. 2016.

FULFORD, J. et al. Influence of dietary nitrate supplementation on human skeletal muscle metabolism and force production during maximum voluntary contractions. **Pflugers Archiv: European journal of physiology**, v. 465, n. 4, p. 517–528, abr. 2013.

GARBER, C. E. et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, jul. 2011.

HAIDER, G.; FOLLAND, J. P. Nitrate supplementation enhances the contractile properties of human skeletal muscle. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 46, n. 12, p. 2234–2243, dez. 2014.

HERNÁNDEZ, A. et al. Dietary nitrate increases tetanic $[Ca^{2+}]_i$ and contractile force in mouse fast-twitch muscle. **The Journal of physiology**, v. 590, n. 15, p. 3575–3583, 1 ago. 2012.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (EDS.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. 1. ed. Nashville, TN: John Wiley & Sons, 2011.

HOON, M. W. et al. The effect of nitrate supplementation on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, v. 23, n. 5, p. 522–532, out. 2013.

HUSMANN, F. et al. Dietary nitrate supplementation improves exercise tolerance by reducing muscle fatigue and perceptual responses. **Frontiers in physiology**, v. 10, p. 404, 24 abr. 2019.

JONES, A. M. et al. Dietary Nitrate and Physical Performance. **Annual review of nutrition**, v. 38, p. 303–328, 21 ago. 2018.

JONVIK, K. L. et al. The impact of beetroot juice supplementation on muscular endurance, maximal strength and countermovement jump performance. **European journal of sport**

science: **EJSS: official journal of the European College of Sport Science**, p. 1–8, 21 jul. 2020.

KOKKINOPLITIS, K.; CHESTER, N. The effect of beetroot juice on repeated sprint performance and muscle force production. **Journal of Physical Education and Sport**, v. 14, n. 2, p. 242-247, 25 jun. 2014.

KRAMER, S. J. et al. The effect of six days of dietary nitrate supplementation on performance in trained CrossFit athletes. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 13, n. 1, p. 39, 3 nov. 2016.

LÓPEZ-SAMANES, Á. et al. Effects of Beetroot Juice Ingestion on Physical Performance in Highly Competitive Tennis Players. **Nutrients**, v. 12, n. 2, 23 fev. 2020.

LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG, E.; GLADWIN, M. T. The nitrate–nitrite–nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 7, n. 2, p. 156–167, 1 fev. 2008.

MAUGHAN, R. J. et al. IOC Consensus Statement: Dietary Supplements and the High-Performance Athlete. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, v. 28, n. 2, p. 104–125, 1 mar. 2018.

MCILVENNA, L. C.; MUGGERIDGE, D. J.; WHITFIELD, J. **Exploring the mechanisms by which nitrate supplementation improves skeletal muscle contractile function: one fibre at a time**The journal of physiologyWiley, , jan. 2020.

MONCADA, S.; PALMER, R. M.; HIGGS, E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacological reviews**, v. 43, n. 2, p. 109–142, jun. 1991.

MOSHER, S. L. et al. Ingestion of a Nitric Oxide Enhancing Supplement Improves Resistance Exercise Performance. **Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association**, v. 30, n. 12, p. 3520–3524, dez. 2016.

NYAKAYIRU, J. et al. Sodium nitrate ingestion increases skeletal muscle nitrate content in humans. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 123, n. 3, p. 637–644, 1 set. 2017.

PAWLAK-CHAOUCH, M. et al. Effect of dietary nitrate supplementation on metabolic rate during rest and exercise in human: A systematic review and a meta-analysis. **Nitric oxide: biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society**, v. 53, p. 65–76, 29 fev. 2016.

PORCELLI, S. et al. Effects of a short-term high-nitrate diet on exercise performance. **Nutrients**, v. 8, n. 9, p. 534, 31 ago. 2016.

QU, X. M. et al. From Nitrate to Nitric Oxide: The Role of Salivary Glands and Oral Bacteria. **Journal of dental research**, v. 95, n. 13, p. 1452–1456, dez. 2016.

RANCHAL-SANCHEZ, A. et al. Acute effects of beetroot juice supplements on resistance training: A randomized double-blind crossover. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 1912, 28 jun. 2020.

RICHARDSON, R. S. et al. Myoglobin O₂ desaturation during exercise. Evidence of limited O₂ transport. **The Journal of clinical investigation**, v. 96, n. 4, p. 1916–1926, out. 1995.

ROBERGS, R. A.; GHIASVAND, F.; PARKER, D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 287, n. 3, p. R502-16, set. 2004.

SAN JUAN, A. F. et al. Effects of Dietary Nitrate Supplementation on Weightlifting Exercise Performance in Healthy Adults: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 12, n. 8, 26 jul. 2020.

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, 15 jan. 2006.

SRIHIRUN, S. et al. Nitrate uptake and metabolism in human skeletal muscle cell cultures. **Nitric oxide: biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society**, v. 94, p. 1–8, 1 jan. 2020.

STAMLER, J. S.; MEISSNER, G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. **Physiological reviews**, v. 81, n. 1, p. 209–237, jan. 2001.

STANAWAY, L. et al. Performance and health benefits of dietary nitrate supplementation in older adults: A systematic review. **Nutrients**, v. 9, n. 11, 27 out. 2017.

THOMAS, D. T.; ERDMAN, K. A.; BURKE, L. M. American College of Sports Medicine Joint Position Statement. Nutrition and Athletic Performance. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 48, n. 3, p. 543–568, mar. 2016.

TILLIN, N. A. et al. Nitrate supplement benefits contractile forces in fatigued but not unfatigued muscle. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 50, n. 10, p. 2122–2131, out. 2018.

TREXLER, E. T. et al. Effects of citrulline malate and beetroot juice supplementation on energy metabolism and blood flow during submaximal resistance exercise. **Journal of dietary supplements**, v. 17, n. 6, p. 698–717, 1 nov. 2020.

TRUMP, M. E. et al. Importance of muscle phosphocreatine during intermittent maximal cycling. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 80, n. 5, p. 1574–1580, maio 1996.

VAN DE WALLE, G. P.; VUKOVICH, M. D. The Effect of Nitrate Supplementation on Exercise Tolerance and Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association**, v. 32, n. 6, p. 1796–1808, jun. 2018.

VAN FAASSEN, E. E. et al. Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology. **Medicinal research reviews**, v. 29, n. 5, p. 683–741, set. 2009.

VANHATALO, A. et al. Dietary nitrate reduces muscle metabolic perturbation and improves exercise tolerance in hypoxia. **The journal of physiology**, v. 589, n. Pt 22, p. 5517–5528, 15 nov. 2011.

WHITFIELD, J. et al. Beetroot juice increases human muscle force without changing Ca²⁺-handling proteins. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 49, n. 10, p. 2016–2024, out. 2017.

WILLIAMS, T. D. et al. Effect of Acute Beetroot Juice Supplementation on Bench Press Power, Velocity, and Repetition Volume. **Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association**, v. 34, n. 4, p. 924–928, abr. 2020.

WYLIE, L. J. et al. Human skeletal muscle nitrate store: influence of dietary nitrate supplementation and exercise. **The Journal of physiology**, v. 597, n. 23, p. 5565–5576, dez. 2019.

ANEXO A – Registro da revisão sistemática

 NIHR National Institute for Health Research	PROSPERO International prospective register of systematic reviews
Print PDF	
<p>The effects of short-term nitrate supplementation on muscular fitness in healthy male individuals</p> <p><i>Cristiane Matsuura, Jefferson Fernandes Evangelista, Gabriela Salles Aguiar, Renata Alves, Claudia de Melo Meirelles</i></p>	
<p>Citation Cristiane Matsuura, Jefferson Fernandes Evangelista, Gabriela Salles Aguiar, Renata Alves, Claudia de Melo Meirelles. The effects of short-term nitrate supplementation on muscular fitness in healthy male individuals. PROSPERO 2020 CRD42020192205 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42020192205</p>	
<p>Review question How does short-term dietary nitrate supplementation impact on muscular fitness in healthy adult individuals?</p>	
<p>Searches Studies will be searched from bibliographic databases (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science) and from reference lists of eligible studies. Search will be performed from the available data inception to June 2020. There will be no language restriction. Searches will be re-run prior to the final analysis. Unpublished studies will not be sought, except for preprint studies from BioRxiv and MedRxiv database.</p>	
<p>Types of study to be included Randomized controlled trials. Review studies and meta-analysis will be excluded.</p>	
<p>Condition or domain being studied Changes in muscular fitness following short-term nitrate supplementation</p>	
<p>Participants/population Inclusion: Healthy male (16 to 45 years) Exclusion criteria: studies that included women, participants with known chronic disease, musculoskeletal disorders, use of nitric-oxide related drugs or any drug interfering with nitric oxide metabolism, or nitrate associated with any other dietary supplement.</p>	
<p>Intervention(s), exposure(s) Inorganic nitrate or dietary nitrate</p>	
<p>Comparator(s)/control Placebo (supplement not containing nitrate)</p>	

Disponível em:

https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?RecordID=192205

ANEXO B – Checklist PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

ANEXO C – Escala PEDro

Escala de PEDro – Português (Brasil)

-
- | | |
|--|---|
| 1. Os critérios de elegibilidade foram especificados | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 2. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos (num estudo cruzado, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido) | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 3. A alocação dos sujeitos foi secreta | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 4. Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 5. Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 6. Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 7. Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 8. Mensurações de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 9. Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controle conforme a alocação ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por “intenção de tratamento” | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 10. Os resultados das comparações estatísticas inter-grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 11. O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |