



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

GUILHERME HENRIQUE DANTAS PALMA

**SUPLEMENTAÇÃO DE NITRATO DIETÉTICO E
DESEMPENHO FÍSICO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Londrina
2018

GUILHERME HENRIQUE DANTAS PALMA

**SUPLEMENTAÇÃO DE NITRATO DIETÉTICO E
DESEMPENHO FÍSICO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, como requisito à obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito

Londrina
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Palma, Guilherme Henrique Dantas.

Suplementação de nitrato dietético e desempenho físico: uma revisão sistemática e metanálise / Guilherme Henrique Dantas Palma. - Londrina, 2018.
58 f.

Orientador: Marcos Doederlein Polito.

Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esportes, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2018.

Inclui bibliografia.

1. Desempenho esportivo - Tese. 2. Suplemento esportivo - Tese. 3. Nitrato dietético - Tese. 4. Óxido nítrico - Tese. I. Polito, Marcos Doederlein. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esportes. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. III. Título.


GUILHERME HENRIQUE DANTAS PALMA


**SUPLEMENTAÇÃO DE NITRATO DIETÉTICO E DESEMPENHO FÍSICO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**


Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, como requisito à obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito

BANCA EXAMINADORA


Orientador: Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito
Universidade Estadual de Londrina – UEL


Membro Interno: Prof. Dr. Rafael Deminice
Universidade Estadual de Londrina – UEL


Membro Externo: Prof. Dr. Cosme Franklim Buzzachera
Universidade Norte do Paraná – UNOPAR

Londrina, 03 de abril de 2018.

AGRADECIMENTOS

A Deus por todas as oportunidades e, principalmente, pela sanidade mental.

Mãe, irmãos e familiares pelo apoio e amor.

À segunda família (Marcelo, Vanessa, Gustavo e Giovanna) pelo incentivo e compreensão.

Aos amigos Elvira e Bigorna, que compartilharam as felicidades e angústias da pós-graduação.

Ao Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física (UEL/UEM) e à Universidade Estadual de Londrina, por todo o suporte acadêmico.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Ao GeCardio pela parceria e amizade, especialmente ao Everton pelo suporte e compartilhamento de informações via *whatsapp*.

Aos membros da banca examinadora, pelas valiosas contribuições.

Ao professor Dr. Marcos D. Polito pela orientação, oportunidade, imensa disposição e por contribuir de modo extremamente positivo e eficiente para o amadurecimento acadêmico.

PALMA, Guilherme Henrique Dantas. **Suplementação de nitrato dietético e desempenho físico**: uma revisão sistemática e meta-análise. 2018. 58 f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

RESUMO

Introdução: O nitrato (NO_3^-) é um ânion presente em alimentos de origem vegetal e tem sido amplamente estudado devido ao seu papel na produção potencializada de óxido nítrico por meio de uma via alternativa à via clássica da L-arginina e potencial efeito ergogênico. Contudo, os resultados ainda são inconsistentes especialmente devido aos diferentes protocolos de suplementação e de exercício. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos da suplementação de NO_3^- dietético no desempenho físico e aplicar o modelo meta-analítico para identificar variáveis associadas ao desempenho. **Métodos:** Setenta e seis estudos publicados entre 2009 e 2017 foram incluídos, permitindo a compilação de 210 *trials* os quais permitiram a análise de consumo de oxigênio ($n=102$), tempo para completar a prova ($n=41$), força ($n=29$), tempo até a exaustão ($n=23$), distância percorrida ($n=9$) e velocidade ($n=6$). O tamanho do efeito (ES) foi calculado utilizando o modelo de efeito randômico. **Resultados** A ingestão aguda e crônica de NO_3^- promoveu efeito geral significativo no consumo de oxigênio ($\text{ES} = -0,23$ e $\text{ES} = -0,19$; $P < 0,01$), tempo para completar a prova ($\text{ES} = -1,35$ e $\text{ES} = -0,12$; $P = 0,02$), força ($\text{ES} = 0,51$ e $\text{ES} = 0,54$; $P < 0,01$) e tempo até a exaustão ($\text{ES} = 33,56$ e $\text{ES} = 28,42$; $P < 0,05$). A meta-regressão mostrou associação significativa ($P = 0,03$) apenas para a dose da suplementação crônica de nitrato e a força muscular (slope = $-0,03$). **Conclusão:** O efeito geral da suplementação aguda e crônica de NO_3^- melhora o desempenho em exercícios que avaliam tempo até a exaustão, tempo para completar prova, consumo de oxigênio e força muscular. Contudo, não foi possível estabelecer a dosagem ótima de NO_3^- necessária para potencializar o desempenho.

Palavras-chave: Nitrato Dietético. Óxido Nítrico. Desempenho Atlético. Exercício.

PALMA, Guilherme Henrique Dantas. **Dietary nitrate supplementation and performance:** a systematic review and meta-analysis. 2018. 58 p. Dissertation (Master's Degree in Physical Education) – Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

ABSTRACT

Introduction: Nitrate (NO₃⁻) is a anion that can be found in vegetables and has been studied for his role in nitric oxide production and potencial ergogenic effect. However, the results are inconsistent due to the different protocols of supplementation and exercise. **Objective:** Perform a systematic review of the literature to evaluate the effect of dietary nitrate supplementation on physical performance and apply the meta-analytic model to identify the variables associated with performance. **Methods:** Seventy-six studies published between 2009 and 2017 were included, allowing the compilation of 210 trials which allowed the analysis of oxygen consumption (n=102), time trial (n=41), strength (n=29), time to exhaustion (n=23), distance (n=9) and velocity (n=6). The effect size (ES) was calculated using the random effect model. **Results:** Pooled analysis identified a significant effect of the acute and chronic ingestion of dietary NO₃⁻ on oxygen consumption (ES= -0,23 and ES= -0,19; *P*<0,01), time trial (ES= -1,35 and ES= -0,12; *P*=0,02), strength (ES=0,51 and ES=0,54; *P*<0,01) and time to exhaustion (ES=33,56 and ES=28,42; *P*<0,05). The meta-regression demonstrated a significant association only for the dose in chronic supplementation (*P*=0,03) and the strength (slope= -0,03). **Conclusion:** The general effect of acute and chronic supplementation of NO₃⁻ improves exercise performance on time to exhaustion, time trial, oxygen consumption and strength. However, it was not possible establish the optimun dosage required to increase performance.

Keywords: Dietary nitrate. Nitric oxide. Athletic performance. Exercise.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Flowchart</i> dos estudos identificados, selecionados e incluídos na revisão sistemática	20
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática	21
Tabela 2. Tamanho do efeito da suplementação de NO_3^- nas diferentes exigências físicas.....	37
Tabela 3. Meta-regressão.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

cGMP	Guanosina monofosfato cíclico
DP	Desvio padrão
ERRO	Espécie reativa de oxigênio
GTP	Trifosfato de guanosina
H	Homem
KNO ₃ ⁻	Nitrato de potássio
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
M	Mulher
MeSH	Medical Subject Headings
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NaNO ₃ ⁻	Nitrato de sódio
NO	Óxido nítrico
NO ₂ ⁻	Nitrito
NO ₃ ⁻	Nitrato
NOS	Óxido nítrico sintase
O ₂	Oxigênio
SB	Suco de beterraba
sGC	Guanilato ciclase solúvel
TESTEX	Tool for the assEssment of Study qualiTy and reporting in EXercise
VO ₂	Consumo de oxigênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	14
3	MÉTODOS	16
3.1	Estratégia de Busca	16
3.2	Crítérios de Inclusão e Exclusão	17
3.3	Seleção dos Estudos e Extração dos Dados	17
3.4	Qualidade dos Estudos	18
3.5	Análise Estatística	18
4	RESULTADOS	20
4.1	Característica e Qualidade dos Estudos	35
4.2	Características dos Sujeitos	35
4.3	Oferta de Nitrato	34
4.4	Meta-análise	36
4.4.1	Tempo para completar prova	40
4.4.2	Tempo até a exaustão	40
4.4.3	Consumo de oxigênio	40
4.4.4	Velocidade e Distância Percorrida	41
4.4.5	Força.....	41
4.5	Meta-regressão	41
5	DISCUSSÃO	43
6	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

Agentes ergogênicos podem ser conceituados, genericamente, como “qualquer mecanismo ou substância com efeito fisiológico, nutricional ou psicológico cujo objetivo seja o aumento da *performance* em exercício físico, esporte ou atividade ocupacional” (NETO, 2001).

O uso de recursos ergogênicos pode ocorrer em diferentes ocasiões, como antes, durante e/ou após da prática esportiva, durante as refeições e antes do sono (NADERI et al., 2016a). O intuito primário dos recursos ergogênicos é controlar alguns dos fatores limitantes para o desempenho físico, como desidratação, desconfortos intestinais, depleção de glicogênio e disfunção endotelial (THOMAS; ERDMAN; BURKE, 2016).

Atualmente, diversos suplementos alimentares têm sido objeto de estudo devido aos seus potenciais efeitos ergogênicos, como bicarbonato de sódio, cafeína, β -alanina (NADERI et al., 2016b), taurina (SOUZA et al., 2017), diferentes tipos de carboidratos (GONZALEZ et al., 2017), creatina (KREIDER et al., 2017) e nitrato (BAILEY et al., 2009; LARSEN et al., 2007).

O nitrato (NO_3^-), especificamente, é objeto de investigação em vários estudos, porém, com delineamentos e resultados divergentes. É um ânion naturalmente presente em alimentos de origem vegetal, por uma razão biológica: nas plantas o NO_3^- exerce papel fundamental no crescimento, nutrição e metabolismo energético (LUCARINI et al., 2012).

Quimicamente, o NO_3^- não possui função fisiológica no organismo humano. Contudo, passa a ter papel significativo após sua redução para nitrito (NO_2^-) e, posteriormente, para óxido nítrico (NO) (HORD; TANG; BRYAN, 2009), quando assume função importante para a integridade do endotélio vascular (GODO; SHIMOKAWA, 2017). O NO é uma molécula gasosa, produzida pelo endotélio vascular, com importante função sinalizadora, e conhecidamente importante para a saúde cardiovascular, devido ao seu papel na diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), da oxidação de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e da agregação plaquetária. Ainda, o NO estimula a biogênese mitocondrial e atividade da telomerase, tanto no endotélio como no músculo liso (GHIMIRE et al., 2017).

Devidos às suas características fisiológicas, como o estímulo à vasodilatação e angiogênese (ERZURUM et al., 2007), estímulo à biogênese mitocondrial bem como a maior eficiência durante a respiração mitocondrial (LARSEN et al., 2011) e melhora captação da glicose pelo músculo (STAMLER; MEISSNER, 2001), o NO tornou-se objeto de interesse de praticantes de exercícios e atletas, e de pesquisadores da ciência do exercício por, supostamente, aumentar a *performance* atlética.

Os mecanismos fisiológicos que suportam a hipótese de que o NO_3^- , após sua redução para NO, melhora o desempenho são várias: 1) após sua liberação pelo endotélio, o NO liga-se à guanilato ciclase solúvel (sGC), seu principal receptor intracelular. A sGC, por sua vez, converte trifosfato de guanosina (GTP) em guanosina monofosfato cíclico (cGMP). Esse processo desencadeia uma queda na concentração de cálcio intracelular, conseqüente vasodilatação e aumento do aporte de sangue para diversos tecidos (ZHANG; BEUVE; TOWNES-ANDERSON, 2005); 2) menor consumo de oxigênio e fosfato de creatina, oriundas de mudanças do metabolismo energético no músculo por meio da diminuição do custo de adenosina trifosfato (ATP) que o músculo utiliza para gerar energia; o menor custo de ATP, por sua vez, sinaliza a estimulação e maior eficiência da respiração mitocondrial (BAILEY et al., 2010); 3) melhora da função contrátil do músculo, oriunda do aumento da expressão de calsequestrina 1 e do receptor de dihidroperidina (HERNÁNDEZ et al., 2012).

Devido à característica gasosa do NO, há a dificuldade em se ofertar essa substância isolada via exógena. Assim, outras maneiras de se obter NO têm sido utilizadas a fim de oferecer substrato suficiente para a síntese endógena de NO durante a prática esportiva e/ou de exercícios. Nesse sentido, a oxidação do aminoácido L-arginina, com a participação das enzimas óxido nítrico sintases (NOS) é a via principal de obtenção de NO. A reação de oxidação da L-arginina é catalisada pela NOS, enzima dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) e de oxigênio. O resultado é a produção do aminoácido L-citrulina, de forma que o NO é liberado como produto dessa reação. Ainda, a L-citrulina poderá ser utilizada como substrato para a ressíntese de L-arginina, por meio das enzimas arginino succinato sintase e arginino succinato liase (VIRARKAR et al., 2013).

A via alternativa de obtenção de NO ocorre por meio da redução do NO_3^- para NO_2^- . Após a ingestão e absorção intestinal de NO_3^- , o nitrato se torna concentrado na saliva e parte é reduzido a nitrito na própria cavidade oral, por meio de bactérias anaeróbicas facultativas, que utilizam o NO_3^- como fonte de energia. Por essa razão, não deve-se recomendar o uso de enxaguantes bucais, após a ingestão de NO_3^- com o propósito de estimular a via de produção de NO, pois as substâncias reduzem a efetividade da suplementação (GOVONI et al., 2008). Após a bioconversão, o nitrito será reduzido a NO no estômago, sendo a conversão facilitada pelo ambiente ácido e por meio de diversas substâncias como citocromo P450 e desoxihemoglobina (LUNDBERG; GOVONI, 2004). NO_3^- e nitrito remanescentes são absorvidos e chegam à circulação sanguínea; após a ingestão de NO_3^- , observa-se elevação do nitrito plasmático entre 2 e 3 horas, enquanto o NO_3^- plasmático eleva-se entre 1 e 2 horas pós-ingestão. A maior parte do NO_3^- circulante é excretada pela urina; o restante retorna à saliva reiniciando o ciclo de redução a NO_2^- e, posteriormente, a NO (LUNDBERG; WEITZBERG; GLADWIN, 2008).

Particularmente, a via alternativa de obtenção de NO torna-se relevante no que diz respeito à prática de exercícios ou esportes por duas razões: 1) a cadeia de eventos bioquímicos é reduzida quando comparada à via principal; 2) a via $\text{NO}_3^- \rightarrow \text{NO}_2^- \rightarrow \text{NO}$ parece ser facilitada em condições com baixa oferta de oxigênio (O_2) em detrimento da via principal, devido à preservação da atividade de NOS endotelial, mesmo com baixas concentrações de O_2 (GAUTIER et al., 2006; WEBB et al., 2008).

O NO_3^- , como potencial recurso ergogênico, tem sido ofertado por meio de sais (NO_3^- de sódio ou potássio) ou por ingestão de alimentos naturalmente ricos no composto. Dentre os principais alimentos ricos em NO_3^- destacam-se, todos com 250 mg ou mais de NO_3^- para cada 100 g de alimento cru, o espinafre, rúcula, agrião e beterraba, sendo a última a mais utilizada como fonte de NO_3^- na literatura científica. A ingestão diária de NO_3^- é variada entre as diferentes populações; japoneses, chineses (SOBKO et al., 2010; ZHONG; HU; WANG, 2002) e vegetarianos, por exemplo, apresentam alto consumo de NO_3^- (MITEK; ANYZEWSKA; WAWRZYNIAK, 2013). Essa grande variação se dá por meio de variações do solo, modo de cocção e hábitos de vida, já que aproximadamente mais de 80% do NO_3^- ingerido advêm do consumo de vegetais (BONDONNO et al., 2017).

Alguns estudos que suplementaram sais de NO_3^- diluídos em água, em dose variável, observaram que a suplementação com nitrato de sódio ou potássio

proporcionou melhor desempenho físico e cognitivo em idosos (JUSTICE et al., 2015), melhor eficiência mitocondrial em indivíduos saudáveis (LARSEN et al., 2011), aumento do pico de energia em teste de *Wingate* (KRAMER et al., 2016) e menor consumo de O₂ por indivíduos bem treinados em cicloergômetro (LARSEN et al., 2007). A suplementação com sais de nitrato, contudo, é pouco aplicada na prática esportiva e tampouco é um consenso. Por exemplo, estudos não observaram alterações em parâmetros de força e desempenho em *CrossFit* após suplementação de nitrato de potássio (KRAMER et al., 2016) ou *performance de endurance* em atletas após suplementação de nitrato de sódio (BESCÓS et al., 2012) e nitrato de potássio (PEACOCK et al., 2012).

Já a ingestão de bebida ou suco de beterraba, por diferentes protocolos de tempo e dose de suplementação, tem sido utilizada com maior frequência como fonte de nitrato inorgânico. Porém, também com resultados contrastantes, especialmente devido aos diferentes protocolos de suplementação e de exercício. O desempenho em exercícios ou esportes de longa duração após suplementação de NO₃⁻ tem sido descrito especialmente pela diminuição do consumo de O₂ (BAILEY et al., 2009; CERMAK; GIBALA; VAN LOON, 2012; LANSLEY et al., 2011a, 2011b). Estudos que objetivaram estudar os efeitos do NO₃⁻ dietético em exercícios de curta duração são escassos, contudo foram observados aumento da velocidade de contração, maior força (COGGAN et al., 2015a; HOON et al., 2015) e melhor *performance* em exercício intermitente (WYLIE et al., 2016). Não foram encontrados resultados promissores em exercício de *sprint* repetido (BUCK et al., 2015; CLIFFORD et al., 2016) e, também, quanto à capacidade do NO₃⁻ em reduzir o consumo de O₂ (BETTERIDGE et al., 2016), mesmo em protocolos de exercício de *endurance* (CERMAK et al., 2012). Diferentes delineamentos, protocolos de exercício e de suplementação podem ter contribuído para os resultados conflitantes sobre a ingestão de NO₃⁻ sobre a *performance*.

Considerando os diferentes resultados disponíveis sobre o tema, uma estratégia é revisar sistematicamente a literatura científica e, quando possível, aplicar o modelo meta-analítico para integrar os resultados dos estudos originais e identificar o efeito do NO₃⁻ (e variáveis associadas) com o desempenho. Nesse contexto, recentes meta-análises (HOON et al., 2013; MCMAHON; LEVERITT; PAVEY, 2017) objetivaram analisar a eficácia no NO₃⁻ como recurso ergogênico. Contudo, os estudos selecionados nessas meta-análises utilizaram apenas

protocolos de exercícios de *endurance*. Esses estudos também analisaram em conjunto sais de nitrato (NaNO_3^- , KNO_3^-) e nitrato suplementado por meio da dieta, não sendo possível determinar se fontes alimentares de nitrato são eficazes em aumentar o desempenho esportivo. Ainda, não é possível afirmar até o momento o papel da ingestão dietética de NO_3^- nas mais diversas modalidades esportivas e exigências físicas, como consumo de oxigênio e força. Dessa forma, a hipótese desse estudo se direciona para o efeito ergogênico do NO_3^- em diferentes exigências físicas.

2 OBJETIVOS

Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos da suplementação de NO_3^- dietético no desempenho físico e, posteriormente, aplicar o modelo meta-analítico para identificar variáveis associadas ao desempenho.

3 MÉTODOS

3.1 Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistematizada na base de dados *PubMed*. Considerou-se os estudos publicados até dezembro de 2017. A estratégia de busca foi composta por termos da base MeSH (*Medical Subject Headings*) acrescidos por palavras semelhantes. Os termos que não estavam indexados na base MeSH foram adicionados de forma a delimitar a abrangência do resultado da busca. Foi utilizada a seguinte estratégia:

“(Exercise[MeSH Terms] OR Exercises OR Exercise, Physical OR Exercises, Physical OR Physical Exercise OR Physical Exercises OR Exercise, Isometric OR Exercises, Isometric OR Isometric Exercises OR Isometric Exercise OR Exercise, Aerobic OR Aerobic Exercises OR Exercises, Aerobic OR Aerobic Exercise) OR (Resistance Training[MeSH Terms] OR Training, Resistance OR Strength Training OR Training, Strength OR Weight-Lifting Strengthening Program OR Strengthening Program, Weight-Lifting OR Strengthening Programs, Weight-Lifting OR Weight Lifting Strengthening Program OR Weight-Lifting Strengthening Programs OR Weight-Lifting Exercise Program OR Exercise Program, Weight-Lifting OR Exercise Programs, Weight-Lifting OR Weight Lifting Exercise Program OR Weight-Lifting Exercise Programs OR Weight-Bearing Strengthening Program OR Strengthening Program, Weight-Bearing OR Strengthening Programs, Weight-Bearing OR Weight Bearing Strengthening Program OR Weight-Bearing Strengthening Programs OR Weight-Bearing Exercise Program OR Exercise Program, Weight-Bearing OR Exercise Programs, Weight-Bearing OR Weight Bearing Exercise Program OR Weight-Bearing Exercise Programs) OR (Motor Activities[MeSH Terms] OR Activities, Motor OR Activity, Motor OR Motor Activities OR Physical Activity OR Activities, Physical OR Activity, Physical OR Physical Activities OR Locomotor Activity OR Activities, Locomotor OR Activity, Locomotor OR Locomotor Activities) OR (Isokinetic) AND (Nitrates[MeSH Terms] OR Nitrate OR NO₃ OR “Nitrogen Trioxide” OR Beetroot)”.

3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos nesta revisão sistemática estudos que atenderam aos seguintes critérios: 1) delineamento experimental; 2) inglês como idioma do estudo na íntegra; 3) ambos os sexos, todas as idades, sujeitos saudáveis ou não; 4) suplementação com NO_3^- dietético, na forma de sucos ou alimento sólido, independentemente da duração; 5) informação da dosagem de NO_3^- utilizada; 6) presença de grupo placebo, que possibilite a comparação NO_3^- dietético isolado e placebo; 7) protocolo de exercício definido (tipo, intensidade, duração); 8) medidas de desempenho físico; 9) dados apresentados de forma que possibilitem a interpretação e análise estatística.

Foram excluídos os estudos que atenderam ao menos um dos critérios de exclusão: 1) suplementação de nitrato de sódio ou nitrato de potássio; 2) pessoas com deficiência física ou cognitiva.

3.3 Seleção dos Estudos e Extração dos dados

Inicialmente, foram excluídos os estudos com base nos títulos e resumos que claramente se apresentaram contrários aos objetivos desta revisão e/ou não atenderam aos critérios de inclusão. Posterior a essa primeira seleção, foram lidos na íntegra aqueles estudos que não apresentaram clareza quanto à sua elegibilidade. Por fim, foram definidos todos os estudos que, ao preencherem todos os critérios de inclusão, fizeram parte desta revisão sistemática e meta-análise. Dúvidas quanto à inclusão/exclusão dos estudos foram solucionadas em conjunto.

As informações dos estudos foram extraídas em planilha elaborada pelos autores, cujas informações foram dispostas nas seguintes categorias: características dos estudos (autores, ano e revista de publicação, fator de impacto da revista, delineamento do estudo), características dos participantes (n amostral, faixa etária, sexo, estado de treinamento), suplementação (fonte e dose de NO_3^- utilizada, período de suplementação, período de *wash-out* em estudos com delineamento *crossover*), protocolo de exercício (tipo, intensidade, duração, séries, repetições) e medidas de desempenho (distância percorrida, tempo até exaustão, tempo para completar prova, carga, potência). Os processos de busca, inclusão, exclusão e seleção dos estudos estão descritos na Figura 1.

3.4 Qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos foi avaliada por meio da escala *Tool for the assessment of Study quality and reporting in EXercise* (TESTEX). A escala estipula 12 critérios e uma pontuação de até 15 pontos, para estudos que envolvem treinamento e exercícios (SMART et al., 2015).

3.5 Análise estatística

As análises descritivas foram conduzidas utilizando o *software Microsoft Excel®* 2013 e os dados serão expressos em média e desvio-padrão (DP). A estatística meta-analítica será realizada utilizando o programa *Comprehensive Meta-Analysis* (CMA, versão 2.2.064, Biostat, NJ, EUA), usando modelo de efeito randômico.

O tamanho do efeito da diferença da média padronizada foi adotado para quantificar as alterações na força, VO_2 e velocidade. O tamanho do efeito bruto da diferença da média foi utilizado para quantificar as mudanças no tempo até exaustão, tempo para completar a prova e distância percorrida. O tamanho do efeito da diferença da média padronizada foi definido como a diferença da média padronizada nos períodos pré e pós suplementação no desempenho, dividido pelo DP do período pré. O tamanho do efeito experimental foi descrito pela diferença entre os grupos experimental e placebo.

Inicialmente, foram calculadas a diferença combinada da média (média experimental – média placebo) e a diferença do DP [experimental DP² + placebo DP² – (2 x correlação inter-estudo x experimental DP x placebo DP)]^{1/2}. Em seguida, a diferença padronizada da média [diferença combinada x (2 – 2 x correlação inter-estudo)]^{1/2} ÷ diferença combinada DP] e a diferença padronizada do DP [(1/n + diferença padronizada da média²) ÷ (2 x n)^{1/2} x (2 – 2 x correlação inter-estudo)]^{1/2} foram determinadas. O tamanho do efeito bruto da diferença da média foi calculado a partir do conjunto de DP da mudança de valores nos grupos experimental e placebo: [(experimental N - 1) x experimental DP² + (placebo N - 1) x placebo DP²] ÷ (experimental N + placebo N - 2)]^{1/2}. Em seguida, o erro padrão de cada diferença bruta da média foi calculada: [(1 ÷ experimental N) + (1 ÷ placebo N)]^{1/2} x DP

combinado. Quando o estudo forneceu apenas o valor de erro padrão, o DP foi calculado multiplicando o erro padrão pela amostra.

A análise de variáveis moderadoras foi utilizada para explicar a variabilidade dos tamanhos de efeito para os resultados investigados, utilizando modelos aleatórios de meta-regressão ponderada com estimativa de verossimilhança máxima. A dose de NO_3^- , concentração de NO_3^- plasmático e suplementação aguda ou crônica foram consideradas possíveis variáveis moderadoras. A análise de subgrupos incluiu: tempo para completar a prova ((cicloergômetro/ciclismo vs. caiaque/remo vs. corrida e aeróbio vs. anaeróbio), tempo até a exaustão (cicloergômetro vs. corrida/esteira), VO_2 (aeróbio vs. teste máximo vs. *sprint* e cicloergômetro/ciclismo vs. caiaque/remo vs. corrida), força (dinâmica vs. isocinética vs. isométrica e máxima vs. resistência), velocidade e distância percorrida. Potenciais diferenças entre as variáveis do subgrupo foram avaliadas utilizando teste Q baseado na ANOVA. Um modelo de efeito fixo foi utilizado para combinar os subgrupos e produzir o efeito geral.

A estatística Q foi calculada para verificar se o grau de similaridade nos tamanhos de efeito observados foi significativo. A estatística Q foi convertida em uma medida padronizada de homogeneidade (estatística I^2) e correspondente intervalo de confiança (IC 95%) para avaliar o nível de heterogeneidade da amostra incluída. Valores obtidos pela estatística I^2 entre 25 e 50% representam baixa inconsistência, enquanto valores entre 50 e 75% e maiores a 75% representam média e grande heterogeneidade, respectivamente.

O efeito de viés de publicação foi verificado por meio da análise em *funnel plot* com correção *trim and fill* de Duval e Tweedie. Para todas as análises, o valor de significância estatística foi determinado como $P < 0,05$.

4 RESULTADOS

A descrição dos estudos que foram inclusos encontra-se na Tabela 1. A pesquisa bibliográfica totalizou 1572 estudos. Desses, 1441 foram excluídos após leitura do título e resumo e 54 após a leitura na íntegra. Ao final, 76 estudos foram selecionados para compor a revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1. *Flowchart* dos estudos identificados, selecionados e inclusos na revisão sistemática

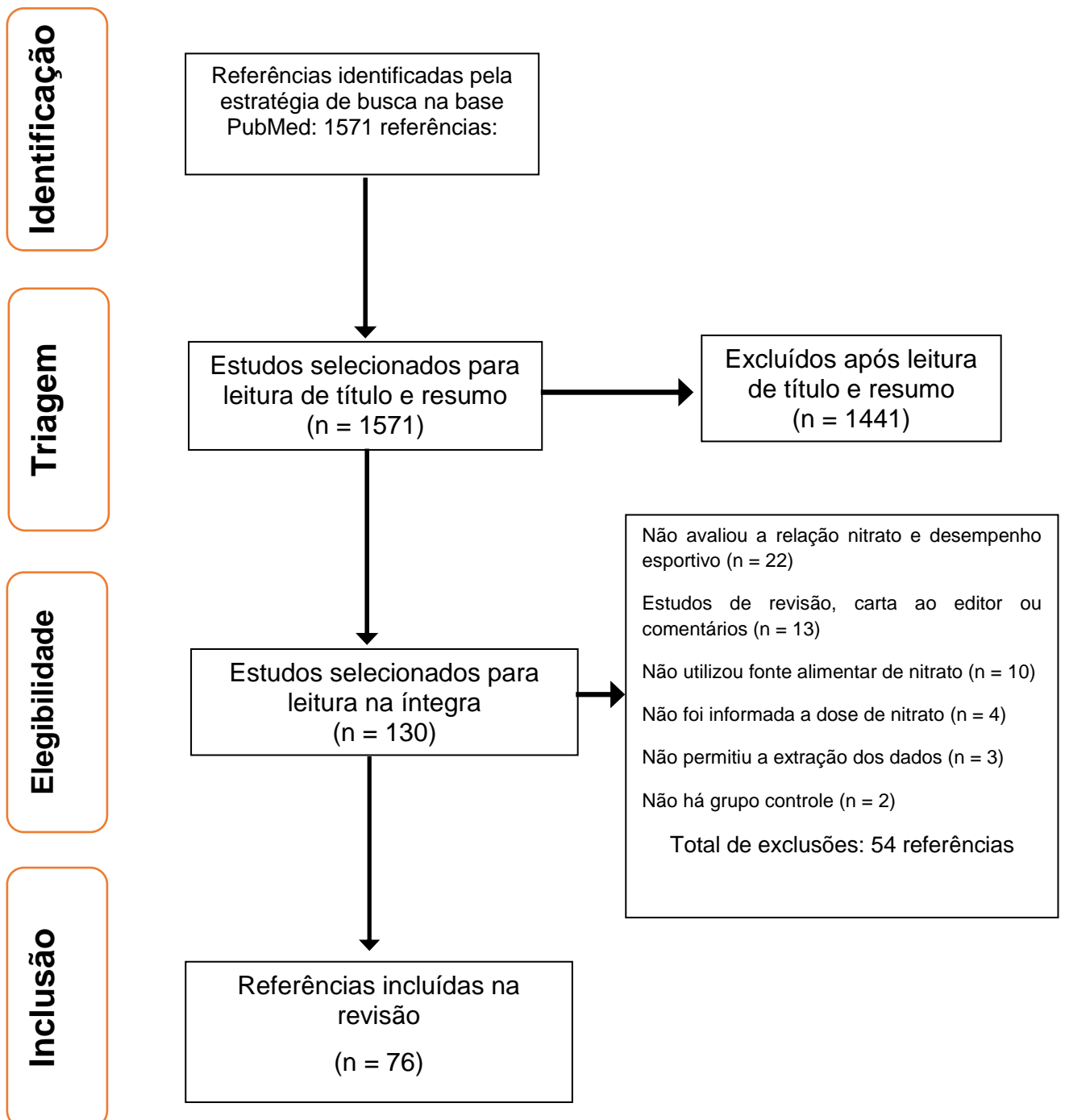


Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo (TESTEX)	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO₃⁻	Protocolo de Exercício
COGGAN et al., 2015b	6,833	11	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	5 H; 4 M 57±10 anos Insuficiência Cardíaca	140 ml/dia SB (11,2 mmol), 120 minutos antes do exercício	Teste de caminhada de 6 min; Extensão máxima de joelho (4 x 4 rep); Teste de fadiga (1 x 50 rep)
AUCOUTURIER et al., 2015	3,760	11	Aleatorizado, <i>crossover</i> , simples-cego	12 H 22,8±3,1 anos Recreacional	500 ml/dia SB (680 mg), durante 3 dias	Extensão de joelho (3 x 5 s) Cicloergômetro: sprints de 15s até a exaustão, com recuperação de 30s
HAIDER; FOLLAND, 2014	4,041	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	19 H 21±3 Atividade física leve a moderada	120 ml/dia SB (9,1 mmol), durante 7 dias	Extensão de joelho: 4 contrações de 3 s + 15 rep com intervalo de 15 s, intervalo de recuperação de 5 min entre exercícios.
FULFORD et al., 2013	2,328	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	8 H 24±4 anos Fisicamente ativos	500 ml/dia SB(10,2 mmol), 150 minutos antes do exercício ou durante 5 ou 15 dias	Extensão de joelho unilateral: 50 contrações máximas.

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO₃⁻	Protocolo de Exercício
BAILEY et al., 2010	3,004	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	7 H 28±7 anos Recreacional	500 ml/dia SB, (5,1 mmol), durante 4, 5 ou 6 dias	Extensão de joelho: 2 séries de 240 s (15% Contração máxima) + 1 série até exaustão (30% Contração máxima)
COGGAN et al., 2015a	3,76	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	7 H; 5 M 36±10 anos Fisicamente ativos	140 ml/dia SB (11,2 mmol), durante 6 dias	5 x 3 - 4 contrações em diferentes velocidades angulares + 50 contrações (3,14 rad/s)
HOON et al., 2015	1,785	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	13 H; 6 M 29±6 anos Atividade física leve a moderada	250 ml/dia SB (525 mg/dia), durante 3 dias + 500 ml (1050 mg) 240 minutos antes do exercício	Extensão de joelho: 4 contrações máximas.
SIERVO et al., 2016	2,523	12	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	9 H; 10 M 64,7±3 anos	140 ml/dia SB (12 mmol), durante 7 dias	Teste de força máxima (handgrip); Teste de caminhada (10 m); Cicloergômetro: exaustão (80%W)
CLIFFORD et al., 2016	3,759	10	Aleatorizado, grupos independentes, duplo cego	20 H 23±3 anos Atletas	500 ml/dia SB (143 mg), durante 3 dias	Sprints repetidos: 20 x 30 m Extensão de joelho: 3 contrações máximas de 3 s

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
MOSHER et al., 2016	1,978	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	12 H 21±2 anos Recreacional	70 ml/dia SB (6,4 mmol), durante 6 dias	Supino: 3 séries até exaustão (60%RM), intervalo de 2 minutos
FLANAGAN et al., 2016	2,245	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	14 H 21,1±0,9 Treinados	Barra de suplemento à base de beterraba, 35,2 mg/nitrato/barra, 2 unidades/dia, durante 3 dias.	Agachamento: até exaustão (60%RM + 10%RM a cada set)
VANHATALO et al., 2011	4,731	8	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	7 H; 2 M 28±7 anos Recreacional	750 ml/dia SB (9,3 mmol), 150 minutos antes do exercício	Extensão de joelho: Durante 4 min a resistência de 28W; 2 x 24 s a 56W e até a exaustão a 48W
THOMPSON et al., 2015	2,328	7	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	16 H 24±5 anos Recreacional	140 ml/dia SB (12,8 mmol), durante 7 dias	Cicloergômetro: 20 sprints de 6 s, com intervalo de recuperação de 114s
MACLEOD et al., 2015	2,105	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	11 H 29,3±5,1 anos Atletas ciclismo	70 ml/dia SB (6,5 mmol), 2 horas antes do exercício	Cicloergômetro realizado em diferentes altitudes (230m e 2440m). Pedalada de 15 min a 50% capacidade aeróbica + prova de 10km

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
SHEPHERD et al., 2015a	3,760	12	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	14 H DPOC	140 ml/dia SB (13,5 mmol), durante 2 dias	Cicloergômetro: 2 séries a 80% GET + teste de caminhada de 6 minutos
PEELING et al., 2015	2,105	8	Aleatorizado, <i>crossover</i> .	6H = 24,7± 3 anos 5M = 25±2,8 anos Atletas caiaque	Dois protocolos: 1- 70 ml/dia SB (4,8 mmol), 150 minutos antes do exercício; simples-cego 2- 140 ml/dia SB 120 minutos antes do exercício, duplo cego	Caiaque: 30 minutos de esforço máximo + teste de 500 m
KELLY et al., 2014	3,128	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	12 H 22 ±4 anos Fisicamente ativos	140 ml/dia SB (8,4 mmol), durante 3 dias	Cicloergômetro em diferentes condições de O ₂ : 20,9% e 13,1%. Teste de 5 min em intensidade moderada + teste até a exaustão em alta intensidade
GLAISTER et al., 2015	1,978	8	Aleatorizado, duplo cego, Latin-square	14 M 31±7 anos Atletas	70 ml/dia SB (7,3 mmol), 150 minutos antes do exercício	Cicloergômetro: 20 km, intensidade máxima
BOORSMA; WHITFIELD; SPRIET, 2014	4,041	8	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	8 H 23,8± 5 anos Atletas de corrida	8 dias de suplementação: Dias 1 e 8: 210 ml SB (19,5 mmol) 90 minutos antes do exercício. Dias 2 – 7: 140 ml/dia SB (13 mmol).	Teste em esteira: 50%VO ₂ máx: 7 min 65% VO ₂ máx: 7 min 80% VO ₂ máx: 5 min + teste de 1500m

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
BOND et al., 2014	1,910	10	Aleatorizado, <i>crossover</i>	12 M 20,7±0,8 anos Fisicamente ativos	500 ml/dia SB (12 mmol), 120 minutos antes do exercício	Cicloergômetro: 5 minutos em diferentes intensidades (40, 60 e 80 VO ₂ máx)
MARTIN et al., 2014	3,042	8	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	9H = 22,3 ±2,1 anos 7M = 20,7±1,3 anos Atleta	70 ml/dia SB (300 mg), 120 minutos antes do exercício	Cicloergômetro: <i>sprints</i> de 8 s até a exaustão com intervalo de 30 segundos.
THOMPSON et al., 2014	1,773	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	16 H 24±4 anos Recreacional	500 ml/dia SB (11 mmol), 115 minutos antes do exercício	Cicloergômetro: 5 min (20% carga de trabalho) 20 min (50% VO ₂ máx) 20 min (70% VO ₂ máx) Exaustão (90% VO ₂ máx)
BREESE et al., 2013	3,128	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	4 H; 5 M 30±6 Recreacional	140 ml/dia SB (8 mmol), durante 6 dias	Cicloergômetro: 4 minutos intensidade moderada + 6 minutos alta intensidade
MUGGERIDGE et al., 2014	4,517	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	9 H 28±8 anos Atletas	70 ml/dia SB (5 mmol), 180 minutos antes do exercício	Cicloergômetro: 15 min a 60% carga de trabalho + prova de 16,1 km
WYLIE et al., 2013a	3,004	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	10 H 22±5 anos Recreacional	Doses variadas de SB (4,2, 8,4 e 16,8 mmol/dia), 150 minutos antes do exercício	Cicloergômetro: 5 min, intensidade moderada; Até a exaustão, alta intensidade

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
MUGGERIDGE et al., 2013	2,105	8	Aleatorizado, <i>crossover</i>	8 H 31±15 anos Atleta kayak	70 ml/dia SB (5 mmol), 180 minutos antes do exercício	Caiaque: 15 min remada (60% carga de trabalho) + 5 <i>sprints</i> de 10s, intervalo de 50s + Prova de 1 km.
KELLY et al., 2013a	4,041	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	9 H 22±3 anos Recreacional	500 ml/dia SB (8,2 mmol), de 7 a 12 dias.	Cicloergômetro: Alta intensidade até exaustão
KELLY et al., 2013b	3,128	12	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	6 H; 6 M 64±4 anos	140 ml/dia SB (9,6 mmol), durante 3 dias	Esteira: 2x 360s+ Teste de caminhada de 6 min + Extensão de joelho (2 x 24s)
CHRISTENSEN; NYBERG; BANGSBO, 2013	3,025	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	10 H 29±4 anos Atletas	500 ml/dia SB (0,5 mg), durante 6 dias	Cicloergômetro: Teste de 6 minutos + 6 <i>sprints</i> de 20 s
MASSCHELEIN et al., 2012	3,004	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , simples-cego	15 H 21±3,9 anos Fisicamente ativos	500 ml/dia SB (0,07 mmol/kg), durante 6 dias.	Cicloergômetro: 20 min a 45% VO ₂ Máx (%O ₂ ambiente: 11%) + tempo até exaustão com intensidade crescente
CERMAK; GIBALA; VAN LOON, 2012	2,105	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	12 H 31±3 anos Triatletas	140 ml/dia SB (8mmol), durante 6 dias	Cicloergômetro: 30 min baixa intensidade +30min moderada intensidade+prova de 10km

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
LANSLEY et al., 2011a	4,517	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	9 H 21±4 anos Treinados ciclismo	500 ml/dia SB (6,2 mmol), 165 minutos antes do exercício	Cicloergômetro: Provas de 4km e 16,1 km
KENJALE et al., 2011	3,004	9	Aleatorizado, <i>crossover</i>	4 H; 4 M 67 ± 13 anos Doença arterial periférica	500 ml/dia SB (12 mmol), 180 minutos antes do exercício	Esteira até a exaustão
LANSLEY et al., 2011b	3,004	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	9 H 22 ±4 anos Fisicamente ativos	500 ml/dia SB (6,2 mmol), durante 6 dias	Esteira: 2 x 6 min, intervalo de 10 s + exercício até exaustão; Extensão de joelho: 1 x 42 rep + intervalo de 5 min + 500g a cada 30s até a exaustão
VANHATALO et al., 2010	3,128	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , simples-cego	5 H; 3 M 29±6 anos Saudáveis	500 ml/dia SB (5,2 mmol), 150 minutos antes do exercício ou durante 5 ou 15 dias.	Cicloergômetro: 2 x 5 min, intensidade moderada, com 10 min de intervalo para exercício até exaustão
BAILEY et al., 2009	3,004	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	8 H 26±7 anos Recreacional	500 ml/dia SB (5,5 mmol), durante 4, 5 e 6 dias	Cicloergômetro: 6 min, intensidade moderada + 6 min alta intensidade
WYLIE et al., 2016	2,328	8	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	10 H 21±1 anos Recreacional	140 ml/dia SB (8,2 mmol), durante 3, 4 e 5 dias	Cicloergômetro: <i>Sprint</i> 24 x 6s <i>Sprint</i> 7 x 30s <i>Sprint</i> 6 x 60s

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
CARRIKER et al., 2016	2,105	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	10 H 28 ±7 anos Treinados	140 ml/dia SB (12,8 mmol), 150 minutos antes do exercício	Cicloergômetro (altitude 3500m), 5 min, diferentes intensidades (40, 50, 60, 70% VO ₂ máx), 4 min intervalo entre as séries
PINNA et al., 2014	3,759	8	Aleatorizado, <i>crossover</i>	14 H 34,7 ±7,5 anos Moderadamente treinados	500 ml/dia SB (5,5 mmol), durante 6 dias	Teste de natação até exaustão com carga (3 kg+1kg/min)
PORCELLI et al., 2016	3,759	10	Aleatorizado, <i>crossover</i>	7 H 25±2 anos Recreacional	Dieta sólida (2200 kcal/dia) rica em fontes naturais de nitrato (8,2 mmol/dia), durante 6 dias	Extensão de joelho: 3,5 s cada contração até a exaustão, 10 s de intervalo + 5 <i>sprints</i> x 6 s, 24 s de intervalo
BETTERIDGE et al., 2016	3,004	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , simples-cego	8 H 27 ± 2,8 anos Recreacional	140 ml/dia SB (8 mmol), 150 minutos antes do exercício	Cicloergômetro, 65 min a 65% VO ₂ máx
HANDZLIK; GLEESON, 2013		9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	14 H 22±3 anos Treinados	140 ml/dia SB (8 mmol), 150 minutos antes do exercício	Cicloergômetro, 30 min a 60% VO ₂ Máx + exaustão a 80% VO ₂ máx
SHEPHERD et al., 2015b	5,784	12	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	35 H; 13 M 63,35±7,27 anos Diabéticos	70 ml/dia SB (6,4 mmol), durante 4 dias	Teste caminhada 6 min + teste caminhada esteira (3 x 6 min, 15 s intervalo)

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
KERLEY et al., 2015	3,760	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	5 H; 6 M 69 ± 7 anos DPOC	140 ml/dia SB (12,9 mmol), 180 minutos antes do exercício	Teste de caminhada no solo, por meio de sinais sonoros, até a exaustão
WYLIE et al., 2013b	2,328	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	14 H 22 ± 2 anos Recreacional	140 ml SB (8,2 mmol) 150 minutos antes do exercícios e 70 ml (4,1 mmol) 90 minutos antes do exercício	<i>Sprint</i> de 20 m, intervalo de 10 s, até a exaustão
MURPHY et al., 2012	3,609	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	5 H; 6 M 25,4 anos Recreacional	200 ml/dia SB in natura (500 mg), 75 minutos antes do exercício	Teste de 5 km em esteira
RIMER et al., 2016	3,042	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	11 H; 2 M 25,9± 7,5 Atletas	140 ml/dia SB (11,2 mmol), 150 minutos antes do exercício	Cicloergômetro: <i>Sprint</i> 4 x 4 s (intervalo de 5 min) + <i>sprint</i> 1 x 30 s
HOON et al., 2014a	1,910	8	Aleatorizado, <i>crossover</i>	28 H 20,3±1,4 anos Atleta	70 ml/dia SB (4,1 mmol), 150, 75 ou 150 e 75 minutos antes do exercício	Cicloergômetro: 2 x 4 min, intervalo de 75 segundos.
LANE et al., 2014	1,910	8	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	12H = 31±7 anos 12M = 28±6 anos Triatletas	140 ml SB (8,4 mmol) 12 h antes do exercício + 140 ml SB (8,4 mmol) 130 minutos antes do exercício	Cicloergômetro: Provas de 43,83 km e 29,35 km

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
HOON et al., 2014b	3,042	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	10 H 20,6 ± 2,5 anos Treinados	140 ml SB (8,4 mmol) ou 70 ml SB (4,2 mmol), 120 minutos antes do exercício	Remo, provas de 2 km
BOND; MORTON; BRAAKHUIS, 2012	2,105	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	14 H 16,7 ± 0,5 anos Treinados remo	500 ml/dia SB (5,5 mmol), durante 6 dias	Remo, 6 provas de 500 m, intervalo de 90 s
BUCK et al., 2015	2,328	10	Aleatorizado, latin-square, duplo cego	13 M 25,5 ± 1,9 anos Atletas esporte coletivo	70 ml SB (6 mmol), 180 minutos antes do exercício	Simulação de partida de equipe (4 x 1,83 km, 15 min cada) + 6 <i>sprints</i> x 20 m
CERMAK et al., 2012	2,105	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	20 H 26 ± 4,47 anos Treinados	140 ml/dia SB (8,7 mmol), 150 minutos antes do exercício	Cicloergômetro, prova contra o relógio (60 min)
WILKERSON et al., 2012	2,328	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , simples-cego	8 H 31 ± 11 anos Ciclistas	500 ml/dia SB (6,2 mmol), 150 minutos antes do exercício	Cicloergômetro, prova de 50 milhas
ARNOLD et al., 2015	1,910	11	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	10 H 37 ± 13 anos Atletas	70 ml/dia SB (7 mmol), 150 minutos antes do exercício	Esteira: Até a exaustão (10 km/h, condição de O ₂ 12,9%) + Prova de 10 km (condição de O ₂ 15,4%)
LEONG et al., 2015	2,329	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	5 H; 14 M 67 ± 7,9 anos	70 ml/dia SB (4,8 mmol), durante 3 dias	Teste de caminhada no solo, por meio de sinais sonoros, até a exaustão

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
BAILEY et al., 2015	3,004	10	Aleatorizado, crossover, duplo cego	7 H 21±2 anos Recreacional	70 ml/dia SB (6,2 mmol), durante 9 dias	Cicloergômetro, até a exaustão em velocidades de 35 e 115 rpm
ZAMANI et al., 2015	17,047	9	Aleatorizado, crossover, duplo cego	15 H; 2 M 65,5±8,9 anos Sedentários, Insuficiência cardíaca	140 ml/dia SB (12,9 mmol), 180 minutos antes do exercício.	Supino até a exaustão, resistência de 12,5W, 25W após 3 min + 25W a cada 3 min
EGGEBEEN et al., 2016	8,493	10	Aleatorizado, crossover, duplo cego	3 H; 17 M 69 ± 7 anos Insuficiência cardíaca	70 ml/dia SB (6,1 mmol), 120 min antes do exercício 70 ml/dia SB durante 7 dias	Cicloergômetro, até a exaustão a uma carga de trabalho de 75%
HORIUCHI et al., 2017	1,61	9	Aleatorizado, crossover, duplo cego	9 H 21±3 anos Atividade física regular	140 ml/dia SB (8 mmol), durante 3 dias	Cicloergômetro, 25 minutos (140 bpm) e até a exaustão a 60 rpm
NYBÄCK et al., 2017	3,76	9	Aleatorizado, crossover, duplo cego	5 H (22 ± 3 anos; VO _{2max} : 71,5 ± 4,7). 3 M (21 ± 1 ano VO _{2max} : 58,4 ± 2,5 ml/kg/min) Esquiadores	140 ml/dia SB (13 mmol), 120 minutos antes do exercício	Esteira, 2 x 6 min em condição de normóxia e hipóxia + prova de 1000 m contra o tempo.
BREESE et al., 2017	1,61	9	Aleatorizado, crossover, simples cego	8 H (24 ± 6 anos) Fisicamente ativos	140 ml/dia SB (8,4 mmol), durante 4 dias	Cicloergômetro, exercício máximo durante 6 minutos.

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
SHANNON et al., 2017a	3,92	9	Aleatorizado, crossover, duplo cego	10 H 23±3 anos VO _{2max} : 60,9 ± 10,1 ml/kg/min Saudáveis	140 ml/dia SB (12,5 mmol), 120 minutos antes do exercício	Esteira, 45 minutos caminhada (30% VO _{2max}) + caminhada contra o tempo (3000 m e 4300 m).
NOTAY; INCOGNITO; MILLAR, 2017	2,61	10	Aleatorizado, crossover, duplo cego	7 H; 7 M 25 ± 10 anos Saudáveis	70 ml SB (6,4 mmol), 180 minutos antes do exercício	Handgrip, 2 contrações de 3 segundos, com interval de 30 segundos entre elas.
MCQUILLAN et al., 2017a	2,95	10	Aleatorizado, crossover, duplo cego	8 H 25 ± 8 anos Atletas de ciclismo VO _{2max} : 64 ± 5 ml/kg/min	140 ml/dia SB (8 mmol), durante 3 dias	Cicloergômetro, prova contra o relógio (4000 m)
SHANNON et al., 2017b	1,58	9	Aleatorizado, crossover, duplo cego	8 H 28,3 ± 5,8 anos Corredores ou triatletas VO _{2max} : 62,3 ± 8,1 ml/kg/min	140 ml SB (12,5 mmol), 180 antes do exercício	Esteira. Provas contra o relógio (1500 m e 10.000 m)
LOWINGS et al., 2017	1,08	9	Aleatorizado, crossover, duplo cego	5 H; 5 M 20 ± 1 ano Atletas de natação	140 ml SB (12,5 mmol), 180 minutos antes do exercício	Prova de natação contra o relógio (168 m)
CALLAHAN et al., 2016	1,08	9	Placebo-controlado, duplo cego, Latin-square	8 H ciclistas 34 ± 7 anos; VO _{2max} : 62,3 ± 8,1 ml/kg/min	15g de Cristais de beterraba (5 mmol), durante 3 dias	Cicloergômetro, prova contra o relógio (4000 m)

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
MCQUILLAN et al., 2016	2,95	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , <i>duplo cego</i>	8 H 26 ± 8 anos Atletas ciclismo VO _{2max} : 63 ± 4 ml/kg/min	70 ml/dia SB (4 mmol), durante 8 dias	Cicloergômetro, prova contra o relógio (4000 m)
ROSSETTI et al., 2017	2,36	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , <i>duplo cego</i>	20 H 22 ± 4 anos Recreacional VO _{2max} : 51 ± 6 ml/kg/min	70 ml/dia SB (6,4 mmol), durante 5 dias	Cicloergômetro, exercício em hipóxia (20 min, 40% VO _{2max}) + exercício até exaustão (80% VO _{2max}).
COGGAN et al., 2017	0,23	8	Aleatorizado, <i>crossover</i> , <i>duplo cego</i>	6 H; 2 M 52 ± 5 anos Insuficiência cardíaca	140 ml/dia SB (11,2 mmol), 120 minutos antes do exercício	Cicloergômetro, 3 x 6 minutos (20, 40 e 60W) + exercício até exaustão (60W+10W/minuto)
KENT et al., 2017	2,539	9	Aleatorizado, <i>crossover</i> , <i>duplo cego</i>	12 H 26,6 ± 4,4 anos Ciclistas VO _{2max} : 65,8 ± 5,5 ml/kg/min	Suplementação de SB por 3 dias: dias 1 e 2 = 6,5 mmol/dia. Dia 3 = 13 mmol)	Cicloergômetro, prova contra o relógio (até atingir 14 kJ/kg)
BENTLEY et al., 2017	2,36	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , <i>duplo cego</i>	6 H 21 ± 2 anos Recreacional	140 ml/dia SB (13 mmol), durante 5 dias	Handgrip, contrações de 2 s até a exaustão (24,5 N a cada 3,5 minutos)

Tabela 1. Continuação

Estudo	Fator de Impacto	Qualidade do estudo	Delineamento	Característica da Amostra	Dose e tempo de ingestão de NO ₃ ⁻	Protocolo de Exercício
MCQUILLAN et al., 2017b	1,08	10	Aleatorizado, <i>crossover</i> , <i>duplo cego</i>	9 H 27 ± 9 anos Atletas ciclismo VO _{2max} : 68 ± 3 ml/kg/min	140 ml/dia SB (8 mmol), durante 3, 4, 6 e 7 dias	Cicloergômetro, prova contra o relógio: Dias 3 e 6: 4000 m Dias 4 e 7: 1000 m
MUGGERIDGE et al., 2017	2,36	9	Placebo controlado, aleatorizado, duplo cego	27 H 28 ± 7 anos Não treinados VO _{2max} : 42 ± 7 ml/kg/min	Gel sabor pêssego contendo nitrato (8mmol), 150 minutos antes de cada exercício	Cicloergômetro, sprints: 4-6 x 15s, 4 min de recuperação ativa, 3 x/semana.
FRIIS et al., 2017	1,27	11	Aleatorizado, <i>crossover</i> , duplo cego	9 H; 6 M 63 ± 13 anos DPOC	140 ml/dia SB (8,4 mmol), durante 7 dias	Teste caminhada de 6 minutos + 2 x 6 minutos em cicloergômetro a 60 rpm

H: homens; M=mulheres; SB= Suco de beterraba; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

4.1 Característica e Qualidade dos Estudos

Os 76 estudos incluídos nessa revisão são datados entre 2009 e 2017. Cinquenta e oito estudos apresentaram delineamento *crossover*, aleatorizado e duplo cego; 12 estudos optaram pelo delineamento *crossover*, porém houve o cegamento apenas dos participantes; os demais estudos utilizaram grupos experimentais e placebo distintos, sem o cruzamento da intervenção entre os grupos.

Como um mesmo estudo poderia apresentar mais de uma análise ou exercício, os estudos foram estratificados em 210 *trials*, subdivididos da seguinte forma: 102 *trials* relacionados ao consumo de oxigênio, 41 *trials* relacionados com o tempo para completar prova, 29 *trials* de força, 23 *trials* de exercício até exaustão, 9 *trials* de distância percorrida e 6 *trials* de velocidade.

Com relação ao exercício, o uso de cicloergômetro foi o mais comum (86 *trials*), bem como a exigência aeróbica (108 *trials*). Os demais *trials* utilizaram extensão de joelho (n=11), esteira (n=10), caminhada em solo (n=8), remo/caiaque (n=4), handgrip (n=3), natação (n=2) e levantamento supino (n=2). Quatorze estudos utilizaram exercícios de curta duração e alta intensidade (*sprints*). Nove estudos avaliaram a suplementação de NO₃⁻ em indivíduos submetidos a condições de hipóxia, como simulação de altitude.

Os estudos foram avaliados pela escala TESTEX, específica para estudos que envolvem exercícios. A maior classificação atribuída foi 12 (5,3% dos estudos) e a menor classificação foi 7 (1,3% dos estudos). A maioria dos estudos foi classificada com conceitos 9 (46%) e 10 (27,6%), seguida dos conceitos 8 (14,5%) e 11 (5,3%). Vale ressaltar que alguns critérios não puderam ser pontuados nos estudos devido a não aplicabilidade, como ajuste de carga durante o treinamento e análise de intenção de tratamento.

4.2 Características dos sujeitos

Um total de 964 pessoas (191 mulheres; 773 homens) com faixa etária entre 16,7 e 69 anos participaram dos estudos que foram inclusos. Cinquenta estudos foram realizados apenas com homens, 23 estudos com ambos os sexos e 3 apenas com mulheres.

Dentre os estudos que foram incluídos, 24 foram realizados com atletas, 8 com indivíduos treinados, 28 fisicamente ativos, 9 com alguma doença (insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes) e 7 estudos foram realizados com indivíduos saudáveis e/ou sedentários.

4.3 Oferta de Nitrato

A forma majoritariamente escolhida para se administrar NO_3^- foi por meio de suco de beterraba (72 estudos; 95%); outras fontes de NO_3^- dietético foram constituídas por nitrato inorgânico em gel (1), barra de suplemento à base de beterraba (1), dieta sólida com vegetais ricos em NO_3^- (1) e cristais de beterraba (1).

A dose administrada de NO_3^- variou de 4 a 19,5 mmol/dia (equivalente a 250 e 1250 mg, aproximadamente, ou ainda de 100 a 500g de beterraba in natura por dia (HORD; TANG; BRYAN, 2009).

Os estudos utilizaram suplementação aguda e crônica (38 e 37 estudos, respectivamente). O tempo mínimo de espera entre a ingestão aguda de NO_3^- e início do exercício foi de 75 min e o máximo de 240 min. Durante a suplementação crônica, o período variou entre 2 e 15 dias de suplementação.

4.4 Meta-análise

As diferenças padronizadas da média, intervalos de confiança, testes Q e I^2 para heterogeneidade de cada medida de desempenho, estão descritas na Tabela 2. A análise em *funnel plot* não identificou viés de publicação.

Tabela 2. Tamanho do efeito da suplementação de NO₃⁻ nas diferentes exigências físicas

	Número de trials	Estatística I ²	para heterogeneidade	Q	Tamanho do efeito (IC 95%)	P	Q-test baseado na ANOVA
Tempo para completar a prova – agudo	24	0,0	NS	12,42	-1,35 (- 2,59 a -0,20)	0,02	Agudo > crônico (P=0,03)
Cicloergômetro/ciclismo	10				-14,12 (-29,87 a -3,29)	0,01	Cicloergômetro/ciclismo > caiaque/remo (P=0,03)
Caiaque/remo	4				-1,88 (-3,42 a -0,33)	0,02	Cicloergômetro/ciclismo > corrida (P=0,01)
Corrida	9				-0,17 (-2,33 a 1,98)	NS	
Natação	1				-	-	
Aeróbio	21				-1,46 (-4,13 a 1,21)	NS	
Anaeróbio	3				-1,48 (-2,89 a -0,70)	0,04	
Tempo para completar a prova – crônico	17	0,0	NS	2,28	-0,12 (-0,22 a -0,03)	0,02	
Cicloergômetro/ciclismo	8				-0,09 (-0,17 a -0,02)	0,04	
Caiaque/remo	6				-0,49 (-1,19 a 0,22)	NS	
Corrida	2				-0,11 (-0,21 a -0,01)	0,03	
Caminhada	1				-	-	
Aeróbio	10				-0,05 (-0,28 a 0,19)	NS	

Anaeróbio	7				-0,12 (-0,21 a -0,02)	0,02
Tempo até a exaustão – agudo	8	0,0	NS	3,17	33,56 (7,76 – 58,25)	0,02
Tempo até a exaustão – crônico	15	11,34	NS	15,90	28,42 (16,43 – 41,05)	<0,01
VO₂ – efeito agudo	54	0,0	NS	16,48	-0,23 (-0,34 a -0,14)	<0,01
Aeróbio	44				-0,22 (-0,34 a -0,11)	<0,01
Teste máximo	7				-0,23 (-0,45 a -0,01)	0,04
Sprint	2				-0,06 (-0,10 a 0,03)	NS
Cicloergômetro/ciclismo	35				-0,24 (-0,34 a -0,13)	<0,01
Corrida	16				-0,08 (-0,43 a 0,27)	NS
Remo/caiaque	2				-0,25 (-0,79 a -0,28)	NS
VO₂ – efeito crônico	48	0,0	NS	15,99	-0,19 (-0,29 a -0,10)	<0,01
Aeróbio	33				-0,25 (-0,35 a -0,14)	<0,01
Teste máximo	10				-0,15 (-0,35 a 0,07)	NS
Sprint	5				-0,07 (-0,32 a 0,18)	NS
Cicloergômetro/ciclismo	33				-0,21 (-0,32 a -0,11)	<0,01
Corrida	6				-0,27 (-0,54 a 0,01)	NS
Caminhada	1				-	-
Natação	1				-	-
Velocidade – efeito agudo	5	6,61	NS	0,0	0,16 (-0,14 – 0,47)	NS
Velocidade – efeito crônico	1	-	-	-	-	-

Distância percorrida – efeito agudo	4	0,0	NS	0,80	11,06 (-4,62 – 26,74)	NS	
Distância percorrida – efeito crônico	5	0,0	NS	0,44	6,69 (-12,73 – 26,12)	NS	
Força – efeito agudo	8	61,25	0,02	14,99	0,51 (0,18 – 0,86)	<0,01	
Força – efeito crônico	21	18,03	NS	23,36	0,24 (0,08 – 0,42)	<0,01	
Força máxima	14				0,14 (-0,02 – 0,30)	NS	
Força de resistência	7				0,40 (0,15 – 0,65)	<0,01	
Isocinético	5				0,08 (-0,18 – 0,33)	NS	
Dinâmico	8				0,48 (0,24 – 0,72)	<0,01	Dinâmico > isocinético (P=0,04)
Isométrico	8				0,12 (-0,09 – 0,32)	NS	Dinâmico > isométrico (P=0,03)

VO₂=consumo de oxigênio; NS=não significativo

4.4.1 Tempo para completar prova

De modo geral, a suplementação aguda e crônica de NO_3^- foi efetiva em reduzir o tempo para completar prova (aguda: -1,35 (IC95%: -2,59 a -0,20); crônica: -0,12 (IC95% -0,22 a -0,03)), embora o teste Q tenha demonstrado maior efeito da suplementação aguda em detrimento da suplementação crônica de NO_3^- ($P=0,03$). O efeito da suplementação aguda de NO_3^- permaneceu quando foram analisados o tempo para completar prova em cicloergômetro ($P= 0,01$) e caiaque ou remo ($P=0,02$), fato observado apenas em cicloergômetro ($P= 0,04$) e corrida ($P=0,03$) durante a suplementação crônica. Em exercícios de corrida esse efeito não foi observado e natação houve apenas 1 *trial*, impossibilitando a análise. Ao estratificar os exercícios de acordo com as características aeróbicas e anaeróbicas, observou-se que a diferença padronizada da média foi estatisticamente significativa apenas para a exigência anaeróbica, tanto na suplementação aguda como crônica ($P = 0,04$ e $P= 0,02$, respectivamente). Não foi observada heterogeneidade entre os *trials* ($I^2 = 0\%$ para suplementação aguda e crônica).

4.4.2 Tempo até a exaustão

Tanto para a suplementação aguda quanto crônica, não foi observada heterogeneidade ($I^2 = 0\%$). Também para ambos os casos houve efeito positivo do NO_3^- no tempo até a exaustão (aguda: 33,56 (IC95% 7,76 – 58,25; $P = 0,02$); crônica: 28,42 (IC95% 16,43 – 41,05; $P<0,01$)).

4.4.3 Consumo de oxigênio

O efeito geral, agudo e crônico, demonstrou menor consumo de oxigênio após a suplementação de NO_3^- (agudo: -0,23 (IC95% -0,34 a -0,14; $P<0,01$); crônico: -0,19 (IC95% -0,29 a -0,10; $P<0,01$)). Ao estratificar o consumo de oxigênio de acordo com exercícios aeróbicos de maior duração, testes máximos e *sprints*, foi observada que a suplementação aguda otimizou o consumo de oxigênio em exercícios de maior duração e testes máximos ($P<0,01$ e $P=0,04$, respectivamente), enquanto que na suplementação crônica tal efeito foi observado apenas em exercícios de maior duração ($P<0,01$). Ainda, tanto para o efeito da suplementação

aguda quanto crônica, não foram observados efeitos do NO_3^- em exercícios de corrida, remo/caiaque; caminhada e natação apresentaram apenas um *trial*; em exercícios que envolveram cicloergômetro/ciclismo, a diferença padronizada da média foi estatisticamente significativa (agudo: -0,24 (IC95% 0,34 a -0,13; $P < 0,01$; crônico: 0,21 (IC95% -0,32 a -0,11; $P < 0,01$)). A estatística I^2 não apontou heterogeneidade entre os estudos avaliados nessa exigência ($I^2 = 0\%$).

4.4.4 Velocidade e Distância Percorrida

A suplementação de NO_3^- , aguda ou crônica, não exerceu efeito na velocidade ou na distância percorrida.

4.4.5 Força

A ingestão aguda ou crônica de NO_3^- promoveu aumento na força ($P < 0,01$, para ambas as condições). Dentre os 21 *trials* analisados na relação suplementação crônica e força, observou-se que a suplementação exerceu efeito apenas para a força de resistência (0,40 (IC95% 0,15 – 0,65; $P < 0,01$)); o mesmo efeito não foi observado para o desempenho em exercícios de força máxima. Ainda tratando-se do efeito da suplementação crônica, observou-se que para os movimentos de contração isocinética e isométrica não foi observada influência da ingestão de NO_3^- . Já para o movimento isodinâmico, o NO_3^- demonstrou efeito ergogênico (0,48 (IC95% 0,24 – 0,72; $P > 0,01$)). O efeito agudo da suplementação de NO_3^- mostrou o maior valor de I^2 para o presente estudo (61,25%; $P = 0,02$), correspondendo a média heterogeneidade. Para o efeito crônico, o valor de I^2 foi de 18,03%.

4.5 Meta-regressão

Os dados da meta-regressão estão descritos na Tabela 3. A partir da análise, observou-se efeito estatisticamente significativo apenas para a relação entre o desempenho de força durante a suplementação crônica e a dose ofertada ($P = 0,03$; slope = -0,03). Para as demais condições físicas e variáveis moderadoras (tempo de

ingestão pré-exercício e NO_3^- plasmático) não foram observados efeitos estatisticamente significativos.

Tabela 3. Análise da meta-regressão

	Dose de nitrato	Ingestão pré	Nitrato plasmático
Força agudo	NS	NS	-
Força crônico	P=0,03 (slope = -0,03)	NS	-
Tempo completar a prova – agudo	NS	-	NS
Tempo completar a prova – crônico	NS	-	-
Tempo até exaustão – agudo	NS	-	NS
Tempo até exaustão – crônico	NS	-	NS
Consumo de O_2 – agudo	NS	-	NS
Consumo de O_2 – crônico	NS	-	NS

NS=não significativo

5 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática com meta-análise objetivou avaliar os efeitos da suplementação de nitrato inorgânico, por meio de fontes alimentares, no desempenho de diversas modalidades de exercício; ainda, foram avaliadas diversas exigências físicas como consumo de oxigênio, tempo para completar prova, tempo até exaustão, força, velocidade e distância percorrida. Os resultados mostraram que a ingestão de NO_3^- influenciou de modo diferente em cada exigência física e tipo de exercício; de modo geral, a ingestão de NO_3^- promoveu maiores efeitos em exercícios realizados em cicloergômetro ou ciclismo, diminuindo o tempo para conclusão de uma prova e o consumo de oxigênio. A força também foi aumentada pela ingestão de NO_3^- , contudo apenas em exercícios com movimento dinâmico. Não foram observados efeitos na velocidade e distância percorrida. Dentre as possíveis variáveis moderadoras avaliadas, apenas a dose exerceu influência unicamente em exercícios de força.

Para nosso conhecimento, essa é a primeira revisão sistemática e meta-análise que avaliou a relação de NO_3^- e exercício de força, bem como observou unicamente o efeito de NO_3^- obtido por meio de fontes alimentares. Meta-análises publicadas anteriormente foram elaboradas majoritariamente com estudos que envolveram exercícios de *endurance*. Vale observar, também, que desde a publicação da primeira meta-análise sobre o tema (HOON et al., 2013), os números de estudos clínicos sobre a suplementação de NO_3^- e desempenho físico aumentaram de maneira importante: 17 estudos compuseram a primeira meta-análise; 47 a segunda (MCMAHON; LEVERITT; PAVEY, 2017) e 78 a presente meta-análise. Hoon et al. (2013) identificaram que a suplementação de NO_3^- melhorou os resultados de tempo até a exaustão, ao passo que o mesmo resultado não foi observado para exercícios contra o tempo. Os mesmos resultados foram encontrados na meta-análise apresentada por McMahon; Leveritt e Pavey (2017), na qual novamente os exercícios que avaliaram tempo até exaustão obtiveram resultados positivos após suplementação de NO_3^- , enquanto nas demais exigências físicas em exercícios de *endurance* não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Tais resultados corroboram com o achado do presente estudo referente ao tempo até exaustão; contudo, destaca-se que o mesmo efeito positivo encontrado no tempo para completar prova não foi observado

anteriormente por outras meta-análises. Possivelmente, o maior número de estudos compilados nessa revisão sobre os efeitos do NO_3^- oriundo de fontes dietéticas possibilitou uma análise mais específica sobre essa exigência.

Para o tempo para completar prova, os resultados foram positivos com a suplementação aguda e crônica de NO_3^- , embora a suplementação aguda tenha apresentado maior efeito. Sobre o efeito agudo, foi identificado que os estudos com ciclismo/cicloergômetro mostram que a suplementação de NO_3^- apresenta maior efeito do que os estudos com remo/caiaque e corrida. Os estudos com remo/caiaque utilizaram, na maioria dos casos, provas mais curtas que os estudos com ciclismo. Já os estudos com corrida utilizaram tanto provas curtas (*sprints*) quanto de 10 km, o que pode ter contribuído para a não identificação de efeito significativo nesta modalidade. Nesse contexto, uma pequena diferença no efeito significativo pode significar uma diferença proporcionalmente maior ou menor dependendo da duração da prova. E acreditamos que essa diferença nas distâncias, e conseqüentemente na duração das provas, pode ter interferido no resultado sobre a característica do esforço (aeróbio vs anaeróbio). Nossos resultados mostraram efeito significativo apenas para a exigência anaeróbia (3 *trials*), e não foram identificadas diferenças para o aeróbio (21 *trials*). Para a categorização das exigências, consideramos como anaeróbio a duração menor que 120 s e como aeróbio maior que 180 s. Nesse contexto, para o aeróbio, tivemos provas que foram completadas em mais de 3800 s (LANE et al., 2014) e em 380 s (HOON et al., 2014a). A grande amplitude do tempo de completar a prova na exigência aeróbia pode ter comprometido o poder de análise.

Para o efeito crônico, os dados foram semelhantes à suplementação aguda. Contudo, no efeito crônico, a modalidade de remo/caiaque não mostrou efeito significativo, diferentemente da a corrida. Esses fatos se explicam porque os seis *trials* de remo/caiaque incluídos no efeito crônico foram provenientes de um único estudo e mesma amostra (BOND; MORTON; BRAAKHUIS, 2012). Em relação à corrida, um *trial* envolveu exigência aeróbia de 1500 m (BOORSMA; WHITFIELD; SPRIET, 2014) e outro *trial* envolveu exigência anaeróbia (CLIFFORD et al., 2016). Nesse sentido, independentemente desses resultados, ainda é prematuro afirmar que se trata de um efeito definitivo.

Em relação ao tempo até a exaustão, não foi possível analisar subgrupos dessa variável, devido à diferença metodológica dos estudos (predominante

ciclismo/cicloergômetro e todos os trials com exigência aeróbia). De qualquer forma, os resultados mostraram-se semelhantes observados nos *trials* que avaliaram tempo para completar prova. Ou seja, a suplementação aguda ou crônica de NO_3^- exerceu efeito positivo sobre o desempenho. De fato, tempo até a exaustão ou tempo para completar a prova são tarefas que exigem esforço máximo e, por isso, os resultados convergiram para o mesmo desfecho. Uma das explicações para o efeito do NO_3^- para o melhor desempenho em esforços máximos pode ser atribuída ao aumento da extração de oxigênio pelo músculo, relacionada à diminuição da concentração de desoxihemoglobina acompanhada pelo aumento da concentração de oxihemoglobina (BAILEY et al., 2009; HORIUCHI et al., 2017). Contudo esse resultado deve ser interpretado com cautela, já que o mesmo está condicionado aos exercícios de característica aeróbica, majoritariamente realizados em cicloergômetro/ciclismo. Dessa forma, não é prudente expandir esse resultado para outras modalidades ou exigências físicas.

O consumo de oxigênio apresentou a maior quantidade de estudos e *trials*. Isso porque muito dos efeitos ergogênicos atribuídos ao consumo de NO_3^- está relacionado a maior eficiência do organismo ao utilizar oxigênio. Ao avaliar o efeito geral da suplementação, aguda e crônica, observamos menor consumo de oxigênio para ambas as condições. Sobre o efeito agudo, a suplementação de NO_3^- reduziu o consumo de oxigênio de atividades aeróbias e na execução de testes de esforço máximo, mas não mostrou efeito significativo no *sprint*. Isso pode ser explicado porque a atividade aeróbia foi caracterizada, na maior parte dos *trials*, por *steady state*; e o teste máximo aumenta progressivamente a necessidade de utilização do oxigênio. Dessa forma, a melhor utilização do oxigênio pode estar associada à redução da liberação excessiva de cálcio pelo retículo sarcoplasmático para a contração muscular, com conseqüente economia de ATP durante o esforço. Ainda, aparentemente o consumo de NO_3^- resulta em uma redução da degradação de fosfocreatina e menor acúmulo de difosfato de adenosina e fosfato inorgânico, substâncias sinalizadoras para a ressíntese de ATP.

Essas adaptações diminuem o estímulo bioquímico para a fosforilação oxidativa e, assim, estimulam a redução/otimização do consumo de oxigênio (BAILEY et al., 2009; VANHATALO et al., 2010). Tais mecanismos podem explicar o fato de não termos encontrado efeito estatístico para o consumo de oxigênio em exercícios de *sprint*, já que esses exercícios apresentam como característica menor

duração e maior intensidade. Sobre a atividade realizada, foi verificado ES significativo apenas para ciclismo/cicloergômetro. A atividade de corrida, embora com número significativo de *trials*, apresentou diferenças metodológicas quanto à distância e intensidade do esforço. Dessa fora, foram identificados estudos que utilizaram distâncias variando de 1,5 km a 10 km, e intensidade entre 50% do consumo máximo de oxigênio e teste de esforço máximo. Essas diferenças podem ter comprometido a análise dos dados. Já os estudos com remo/caiaque foram apenas dois e talvez sem poder de inferir significativamente sobre o consumo de oxigênio.

A suplementação crônica de NO_3^- sobre o consumo de oxigênio mostrou resultados semelhantes aos relatados para a suplementação aguda. Nesse caso, porém, foi identificado ES significativo apenas para a atividade aeróbia. Diferentemente do observado para o efeito agudo, testes de esforço máximo não se modificaram com a suplementação crônica de NO_3^- . Devido às diferenças fisiológicas para a utilização do oxigênio entre uma atividade em *steady state* e um teste máximo, a ingestão crônica de NO_3^- pode não ser efetiva para o segundo caso.

As tarefas de velocidade e distância percorrida não mostram efeito significativo para a suplementação aguda ou crônica de NO_3^- . Isso pode ser explicado pela quantidade reduzida de estudos que analisaram essas tarefas. Para a velocidade, a suplementação aguda de NO_3^- envolveu 4 estudos que permitiram a análise de 5 *trials*, onde foram analisadas as velocidades de caiaque, corrida em esteira e cicloergômetro. A quantidade reduzida de estudos e a variação metodológica pode comprometer o poder de análise. Para o efeito crônico, foi identificado apenas um estudo com velocidade. Em relação à distância percorrida, também houve uma quantidade relativamente pequena de estudos envolvendo a suplementação aguda e crônica, e grande variação na forma de avaliação da velocidade (caiaque, caminhada e corrida). Por outro lado, não se pode afirmar que a velocidade não seja afetada pela suplementação de NO_3^- , uma vez que foi identificado efeito positivo para o tempo para completar uma prova. Nesse contexto, se o tempo para completar uma prova reduziu, analogamente tem-se uma velocidade aumentada. De forma semelhante, se o tempo até a exaustão aumentou, podemos entender que a distância percorrida também aumentou. Contudo, só foi possível inserir na análise estatística as variáveis apresentadas nos estudos originais.

Para a força muscular, a suplementação aguda e crônica de NO_3^- promoveu aumento geral significativo. O efeito agudo da ingestão de NO_3^- sobre a força foi analisado por 4 estudos, que permitiram 8 trials. Devido à quantidade reduzida de trials, não foi possível subdividir essa tarefa em subgrupos. Já com relação ao efeito crônico, ao estratificarmos os exercícios conforme o tipo de movimento (isocinético, dinâmico e isométrico), observamos efeito significativo apenas em exercícios com movimento dinâmico. Os *trials* relacionados ao exercício isocinético correspondem a dois estudos, ambos do mesmo grupo de pesquisa (COGGAN et al., 2015a; COGGAN et al., 2015b). Os exercícios isométricos basearam-se quase que na sua totalidade na avaliação da força máxima, que também não apresentou efeito significativo após suplementação de NO_3^- . Dessa forma, não está claro se a suplementação não foi efetiva devido ao tipo de exigência ou ao tipo de movimento executado. Os efeitos significativos obtidos pela suplementação de NO_3^- em exercícios dinâmicos e de resistência parecem ter relação com a melhora da eficiência neuromuscular oriunda do aumento da concentração de cálcio tetânico, com consequente aumento da razão de força por fibra muscular (HERNÁNDEZ et al., 2012). Embora o efeito tenha sido significativo, a análise de meta-regressão identificou associação negativa entre a dose de NO_3^- ofertada de forma crônica e o desempenho em exercícios de força. Segundo essa análise, para cada unidade de aumento na dose de NO_3^- , há uma redução de 0,03 no ES. Ou seja, maiores doses foram associadas a menor força. Para essa explicação, temos uma hipótese: alguns estudos (BAILEY et al., 2010; FLANAGAN et al., 2016) com dose baixa de NO_3^- obtiveram elevados ES, enquanto alguns estudos (FULFORD et al., 2013; HOON et al., 2015) com maiores doses mostraram resultados não-significativos. Contudo, a plotagem individual de todos os *trials* não mostrou ES negativo para nenhum trial. Nesse contexto, a força muscular não se reduz com a ingestão crônica de NO_3^- ; o que de fato ocorre é que a força não aumenta. Assim, entendemos que a meta-regressão foi influenciada por alguns *trials* que, como já citado, mostram elevado ES para baixas doses de NO_3^- .

Embora acreditamos que o presente estudo forneça dados interessantes sobre a suplementação de NO_3^- e o desempenho em várias exigências físicas, algumas limitações podem ser relatadas. Primeiramente, não utilizamos estudos não publicados ou não controlados por editores (como teses e dissertações), denominados de “literatura cinza”. Entendemos que tais dados poderiam alterar os

resultados estatísticos. Isso se justifica porque estudos com resultados não significativos ou negativos tendem a não ser publicados (HOPEWELL et al., 2009). Por outro lado, a revisão pelos pares pode identificar limitações metodológicas as quais impactariam na qualidade dos estudos e, conseqüentemente, nos respectivos resultados. Outra questão é que nenhum estudo forneceu dados sobre a correlação inter-trials, ou seja, a correlação entre os valores da suplementação de NO_3^- e placebo para uma determinada atividade ou exigência física. Nesse contexto, atribuímos valor de 0,50 para todos os trials, mas entendemos que correlações diferentes poderiam modificar os resultados aqui apresentados.

6 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática e meta-análise identificou que a suplementação de NO_3^- dietético foi efetiva em melhorar o desempenho em exercícios que avaliam tempo até a exaustão, tempo para completar prova, consumo de oxigênio e força muscular. Contudo, não foi possível mostrar relações entre dosagem do NO_3^- (agudo ou crônico), concentração plasmática de NO_3^- (agudo e crônico) e tempo de suplementação (crônico).

Sugerimos que estudos agudos (aleatorizados e cruzados) e crônicos (aleatorizados e placebo-controlados) sejam conduzidos a fim de possibilitar melhor compreensão da suplementação de NO_3^- sobre o desempenho físico.

REFERÊNCIAS

- ARNOLD, J. T. et al. Beetroot juice does not enhance altitude running performance in well-trained athletes. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 40, n. 6, p. 590–5, 2015.
- AUCOUTURIER, J. et al. Effect of dietary nitrate supplementation on tolerance to supramaximal intensity intermittent exercise. **Nitric Oxide**, v. 49, p. 16–25, 2015.
- BAILEY, S. J. et al. Dietary nitrate supplementation reduces the O₂ cost of low-intensity exercise and enhances tolerance to high-intensity exercise in humans. **J Appl Physiol**, v. 107, n. 6, p. 1144–1155, 2009.
- BAILEY, S. J. et al. Dietary nitrate supplementation enhances muscle contractile efficiency during knee-extensor exercise in humans. **J Appl Physiol** v. 109, n. 1, p. 9238, 2010.
- BAILEY, S. J. et al. Inorganic nitrate supplementation improves muscle oxygenation, O₂ uptake kinetics, and exercise tolerance at high but not low pedal rates. **J Appl Physiol.**, v. 118, n. 11, p. 1396–1405, 2015.
- BENTLEY, R. F. et al. Dietary nitrate restores compensatory vasodilation and exercise capacity in response to a compromise in oxygen delivery in the noncompensator phenotype. **J Appl Physiol**, v. 123, n. 3, p. 594–605, 2017.
- BESCÓS, R. et al. Sodium nitrate supplementation does not enhance performance of endurance athletes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 44, n. 12, p. 2400–2409, 2012.
- BETTERIDGE, S. et al. No effect of acute beetroot juice ingestion on oxygen consumption, glucose kinetics, or skeletal muscle metabolism during submaximal exercise in males. **J Appl Physiol**, v. 120, n. 4, p. 391–398, 2016.
- BOND, H.; MORTON, L.; BRAAKHUIS, A. J. Dietary nitrate supplementation improves rowing performance in well-trained rowers. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 22, n. 4, p. 251–256, 2012.
- BOND, V. et al. Cardiorespiratory function associated with dietary nitrate supplementation. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 39, n. 2, p. 168–72, 2014.
- BONDONNO, C. P. et al. Vegetable-derived bioactive nitrate and cardiovascular health. **Mol Aspects Med**, p. 1-9, 2017.
- BOORSMA, R. K.; WHITFIELD, J.; SPRIET, L. L. Beetroot juice supplementation does not improve performance of elite 1500-m runners. **Med Sci Sports Exerc**, v.46, n. 12, p. 2326-34, 2014.
- BREESE, B. C. et al. Beetroot juice supplementation speeds O₂ uptake kinetics and improves exercise tolerance during severe-intensity exercise initiated from an elevated metabolic rate. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 305, n. 12, p. 1441–1450, 2013.

BREESE, B. C. et al. The effect of dietary nitrate supplementation on the spatial heterogeneity of quadriceps deoxygenation during heavy-intensity cycling. **Physiol Rep**, v. 5, n. 14, 2017.

BUCK, C. L. et al. Effects of sodium phosphate and beetroot juice supplementation on repeated-sprint ability in females. **Eur J Appl Physiol**, v. 115, n. 10, p. 2205–2213, 2015.

CALLAHAN, M. J. et al. Single and Combined Effects of Beetroot Crystals and Sodium Bicarbonate on 4-km Cycling Time Trial Performance. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 27, n. 3, p. 271-278, 2016.

CARRIKER, C. R. et al. Effect of acute dietary nitrate consumption on oxygen consumption during submaximal exercise in hypobaric hypoxia. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 26, n. 4, p. 315-22, 2016.

CERMAK, N. M. et al. No improvement in endurance performance after a single dose of beetroot juice. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 22, n. 6, p. 470-8, 2012.

CERMAK, N. M.; GIBALA, M. J.; VAN LOON, L. J. C. Nitrate supplementation's improvement of 10 Km time trial performance in trained cyclists. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 22, n. 1, p. 64–71, 2012.

CHRISTENSEN, P. M.; NYBERG, M.; BANGSBO, J. Influence of nitrate supplementation on VO₂ kinetics and endurance of elite cyclists. **Scand J Med and Sci Sports**, v. 23, n. 1, p. 21-31, 2013.

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, p. 506, 2016.

COGGAN, A. R. et al. Effect of dietary nitrate intake on maximal knee extensor speed and power in healthy men and women. **Nitric Oxide**, v. 48, p. 16–21, 2015a.

COGGAN, A. R. et al. Acute dietary nitrate intake improves muscle contractile function in patients with heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. **Circ Heart Fail**, v. 8, n. 5, p. 914–920, 2015b.

COGGAN, A. R. et al. Dietary nitrate increases VO₂ peak and performance but does not alter ventilation or efficiency in patients with heart failure with reduced ejection fraction. **J Card Fail**, v. 24, n. 2, p. 65-73, 2017.

EGGEBEEN, J. et al. One week of daily dosing with beetroot juice improves submaximal endurance and blood pressure in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. **JACC Heart Fail**, v. 4, n. 6, p. 428–437, 2016.

ERZURUM, S. C. et al. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 104, n. 45, p. 17593–17598, 2007.

FLANAGAN, S. D. et al. The effects of nitrate-rich supplementation on neuromuscular efficiency during heavy resistance exercise. **J Am Coll Nutr**, v. 35, n. 2, p. 100–107, 2016.

FRIIS, A. L. et al. Dietary beetroot juice - effects on physical performance in COPD patients: a randomized controlled crossover trial. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, v. 12, p. 1765–1773, 2017.

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

GAUTIER, C. et al. Endothelial nitric oxide synthase reduces nitrite anions to NO under anoxia. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 341, n. 3, p. 816–821, 2006.

GHIMIRE, K. et al. Nitric oxide: what's new to NO? **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 312, n. 3, p. C254–C262, 2017.

GLAISTER, M. et al. Effects of dietary nitrate, caffeine, and their combination on 20-km cycling time trial performance. **J Strength Cond Res.**, v. 29, n. 1, p. 165–174, 2015.

GODO, S.; SHIMOKAWA, H. Endothelial functions. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 37, n. 9, p. e108–e114, 2017.

GONZALEZ, J. T. et al. Glucose plus fructose ingestion for post-exercise recovery—greater than the sum of its parts? **Nutrients**, v. 9, n. 4, p. 1–15, 2017.

GOVONI, M. et al. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash. **Nitric Oxide**, v. 19, n. 4, p. 333–337, 2008.

HAIDER, G.; FOLLAND, J. P. Nitrate supplementation enhances the contractile properties of human skeletal muscle. **Med Sci Sports Exerc**, v. 46, n. 12, p. 2234–2243, 2014.

HANDZLIK, M. K.; GLEESON, M. Likely additive ergogenic effects of combined preexercise dietary nitrate and caffeine ingestion in trained cyclists. **ISRN Nutr**, v. 2013, n. 3, p. 396581, 2013.

HERNÁNDEZ, A. et al. Dietary nitrate increases tetanic [Ca²⁺]_i and contractile force in mouse fast-twitch muscle. **J Physiol**, v. 590, n. 15, p. 3575–3583, 2012.

HOON, M. W. et al. The effect of nitrate supplementation on exercise performance in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 23, n. 5, p. 522–532, 2013.

HOON, M. W. et al. Nitrate supplementation and high-intensity performance in competitive cyclists. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 39, n. 9, p. 1043–1049, 2014a.

HOON, M. W. et al. The effect of variable doses of inorganic nitrate-rich beetroot juice on simulated 2000-m rowing performance in trained athletes.

Int J Sports Physiol Perform, v. 9, n. 4, p. 615–620, 2014b.

HOON, M. W. et al. The effect of nitrate supplementation on muscle contraction in healthy adults. **Eur J Sport Sci**, v. 15, n. 8, p. 712–719, 2015.

HORD, N. G.; TANG, Y.; BRYAN, N. S. Food sources of nitrates and nitrites: The physiologic context for potential health benefits. **Am J Clin Nutr**, v. 90, n. 1, p. 1-10, 2009.

HOPEWELL, S. et al. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, 2009.

HORIUCHI, M. et al. Muscle oxygenation profiles between active and inactive muscles with nitrate supplementation under hypoxic exercise. **Physiol Rep**, v. 5, n. 20, p. e13475, 2017.

JUSTICE, J. N. et al. Improved motor and cognitive performance with sodium nitrite supplementation is related to small metabolite signatures: A pilot trial in middle-aged and older adults. **Aging**, v. 7, n. 11, p. 1004–1021, 2015.

KELLY, J. et al. Effects of nitrate on the power-duration relationship for severe-intensity exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 45, n. 9, p. 1798–1806, 2013a.

KELLY, J. et al. Effects of short-term dietary nitrate supplementation on blood pressure, O₂ uptake kinetics, and muscle and cognitive function in older adults. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 304, n. 2, p. R73–R83, 2013b.

KELLY, J. et al. Dietary nitrate supplementation: effects on plasma nitrite and pulmonary O₂ uptake dynamics during exercise in hypoxia and normoxia. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 307, n. 7, p. R920–R930, 2014.

KENJALE, A. A. et al. Dietary nitrate supplementation enhances exercise performance in peripheral arterial disease. **J Appl Physiol**, v. 110, n. 6, p. 1582–1591, 2011.

KENT, G. L. et al. Dietary nitrate supplementation does not improve cycling time-trial performance in the heat. **J Sports Sci**, v. 36, n. 11, p. 1204 - 1211, 2017.

KERLEY, C. P. et al. Dietary nitrate supplementation in COPD: An acute, double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. **Nitric Oxide**, v. 44, p. 105–111, 2015.

KRAMER, S. J. et al. The effect of six days of dietary nitrate supplementation on performance in trained CrossFit athletes. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 13, p. 39, 2016.

KREIDER, R. B. et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. **J Int Soc**

Sports Nutr, v. 14, p. 18, 2017.

LANE, S. C. et al. Single and combined effects of beetroot juice and caffeine supplementation on cycling time trial performance. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 39, n. 9, p. 1050–1057, 2014.

LANSLEY, K. E. et al. Acute dietary nitrate supplementation improves cycling time trial performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 6, p. 1125–1131, 2011a.

LANSLEY, K. E. et al. Dietary nitrate supplementation reduces the O₂ cost of walking and running: a placebo-controlled study. **J Appl Physiol**, v. 110, n. 3, p. 591, 2011b.

LARSEN, F. J. et al. Effects of dietary nitrate on oxygen cost during exercise. **Acta Physiol**, v. 191, n. 1, p. 59–66, 2007.

LARSEN, F. J. et al. Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans. **Cell Metab**, v. 13, n. 2, p. 149–159, 2011.

LEONG, P. et al. A double blind randomized placebo control crossover trial on the effect of dietary nitrate supplementation on exercise tolerance in stable moderate chronic obstructive pulmonary disease. **BMC Pulm Med**, v. 15, n. 1, p. 52, 2015.

LOWINGS, S. et al. Effect of dietary nitrate supplementation on swimming performance in trained swimmers. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 27, n. 4, p. 377–384, 2017.

LUCARINI, M. et al. Influence of growing system on nitrate accumulation in two varieties of lettuce and red radicchio of Treviso. **J Sci Food Agric**, v. 92, n. 14, p. 2796–2799, 2012.

LUNDBERG, J. O.; GOVONI, M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. **Free Radic Biol Med**, v. 37, n. 3, p. 395–400, 2004.

LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG, E.; GLADWIN, M. T. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. **Nat Rev Drug Discov**, v. 7, n. 2, p. 156–67, 2008.

MACLEOD, K. E. et al. Acute Beetroot juice supplementation does not improve cycling performance in normoxia or moderate hypoxia. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 25, n. 4, p. 359–366, 2015.

MARTIN, K. et al. No improvement of repeated-sprint performance with dietary nitrate. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 9, n. 5, p. 845–850, 2014.

MASSCHELEIN, E. et al. Dietary nitrate improves muscle but not cerebral oxygenation status during exercise in hypoxia. **J Appl Physiol**, v. 113, n. 5, p. 736–745, 2012.

MCMAHON, N. F.; LEVERITT, M. D.; PAVEY, T. G. The Effect of Dietary Nitrate Supplementation on Endurance Exercise Performance in Healthy Adults: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Med**, v. 47, n. 4, p. 735–756, 2017.
- MCQUILLAN, J. A. et al. The Effect of Dietary Nitrate Supplementation on Physiology and Performance in Trained Cyclists. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 12, n. 5, p. 684–689, 2016.
- MCQUILLAN, J. A. et al. The Effect of Nitrate Supplementation on Cycling Performance in the Heat in Well-Trained Cyclists. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 13, n. 1, p. 50–56, 2017a.
- MCQUILLAN, J. A. et al. Dietary nitrate fails to improve 1 and 4 km cycling performance in highly trained cyclists. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 27, n. 3, p. 255–263, 2017b.
- MITEK, M.; ANYZEWSKA, A.; WAWRZYNIAK, A. Estimated dietary intakes of nitrates in vegetarians compared to a traditional diet in Poland and acceptable daily intakes: is there a risk? **Rocz Panstw Zakl Hig**, v. 64, n. 2, p. 105–109, 2013.
- MOSHER, S. L. et al. Ingestion of a Nitric Oxide Enhancing Supplement Improves Resistance Exercise Performance. **J Strength Cond Res**, v. 30, n. 12, p. 3520–3524, 2016.
- MUGGERIDGE, D. J. et al. The effects of a single dose of concentrated beetroot juice on performance in trained flatwater kayakers. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 23, n. 5, p. 498–506, 2013.
- MUGGERIDGE, D. J. et al. A single dose of beetroot juice enhances cycling performance in simulated altitude. **Med Sci Sports Exerc**, v. 46, n. 1, p. 143–150, 2014.
- MUGGERIDGE, D. J. et al. The effects of dietary nitrate supplementation on the adaptations to sprint interval training in previously untrained males. **J Sci Med Sport**, v. 20, n. 1, p. 92–97, 2017.
- MURPHY, M. et al. Whole Beetroot Consumption Acutely Improves Running Performance. **J Acad Nutr Diet**, v. 112, n. 4, p. 548–552, 2012.
- NADERI, A. et al. Timing, Optimal Dose and Intake Duration of Dietary Supplements with Evidence-Based Use in Sports Nutrition. **J Exerc Nutrition Biochem**, v. 20, n. 4, p. 1–12, 2016a.
- NADERI, A. et al. Co-ingestion of Nutritional Ergogenic Aids and High-Intensity Exercise Performance. **Sports Med**, v. 46, n. 10, p. 1407–1418, 2016b.
- NOTAY, K.; INCOGNITO, A. V.; MILLAR, P. J. Acute beetroot juice supplementation on sympathetic nerve activity: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 313, n. 1, p. H59–H65, 2017.
- NYBÄCK, L. et al. Physiological and performance effects of nitrate supplementation during roller-skiing in normoxia and normobaric hypoxia. **Nitric Oxide**, v. 70, p. 1–8,

2017.

PEACOCK, O. et al. Dietary nitrate does not enhance running performance in elite cross-country skiers. **Med Sci Sports Exerc**, v. 44, n. 11, p. 2213–2219, 2012.

PEELING, P. et al. Beetroot Juice Improves On-Water 500 M Time-Trial Performance, and Laboratory-Based Paddling Economy in National and International-Level Kayak Athletes. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 25, n. 3, p. 278–284, 2015.

PINNA, M. et al. Effect of beetroot juice supplementation on aerobic response during swimming. **Nutrients**, v. 6, n. 2, p. 605–615, 2014.

PORCELLI, S. et al. Effects of a Short-Term High-Nitrate Diet on Exercise Performance. **Nutrients**, v. 8, n. 9, 2016.

RIMER, E. G. et al. Acute Dietary Nitrate Supplementation Increases Maximal Cycling Power in Athletes. **Int J Sport Physiol Perform**, v. 11, n. 6, p. 715–720, 2016.

ROSSETTI, G. M. K. et al. Dietary nitrate supplementation increases acute mountain sickness severity and sense of effort during hypoxic exercise. **J Appl Physiol**, v. 123, n. 4, p. 983-992, 2017.

SHANNON, O. M. et al. Effects of dietary nitrate supplementation on physiological responses, cognitive function, and exercise performance at moderate and very-high simulated altitude. **Front Physiol**, v. 8, p. 401, 2017a.

SHANNON, O. M. et al. Dietary nitrate supplementation enhances short but not longer duration running time-trial performance. **Eur J Appl Physiol**, v. 117, n. 4, p. 775–785, 2017b.

SHEPHERD, A. I. et al. The effect of dietary nitrate supplementation on the oxygen cost of cycling, walking performance and resting blood pressure in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A double blind placebo controlled, randomised control trial. **Nitric Oxide**, v. 48, p. 31–37, 2015a.

SHEPHERD, A. I. et al. Effects of dietary nitrate supplementation on the oxygen cost of exercise and walking performance in individuals with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. **Free Radic Biol and Med**, v. 86, p. 200–208, 2015b.

SIERVO, M. et al. Dietary nitrate does not affect physical activity or outcomes in healthy older adults in a randomized, cross-over trial. **Nutr Res**, v. 36, n. 12, p. 1361–1369, 2016.

SMART, N. A. et al. Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies. **Int J Evid Based Healthc**, v. 13, n. 1, p. 9–18, 2015.

SOBKO, T. et al. Dietary nitrate in Japanese traditional foods lowers diastolic blood pressure in healthy volunteers. **Nitric Oxide**, v. 22, n. 2, p. 136–140, 2010.

SOUZA, D. B. et al. Acute effects of caffeine-containing energy drinks on physical performance: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Nutr**, v. 56, n. 1, p. 13–27, 2017.

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

THOMAS, D. T.; ERDMAN, K. A.; BURKE, L. M. American College of Sports Medicine Joint Position Statement. Nutrition and Athletic Performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 48, n. 3, p. 543–68, 2016.

THOMPSON, C. et al. Dietary nitrate improves sprint performance and cognitive function during prolonged intermittent exercise. **Eur J Appl Physiol**, v. 115, n. 9, p. 1825–1834, 2015.

THOMPSON, K. G. et al. Influence of dietary nitrate supplementation on physiological and cognitive responses to incremental cycle exercise. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 193, p. 11–20, 2014.

VANHATALO, A. et al. Acute and chronic effects of dietary nitrate supplementation on blood pressure and the physiological responses to moderate-intensity and incremental exercise. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 299, n. 4, p. R1121-31, 2010.

VANHATALO, A. et al. Dietary nitrate reduces muscle metabolic perturbation and improves exercise tolerance in hypoxia. **J Physiol**, v. 589, n. 22, p. 5517–5528, 2011.

VIRARKAR, M. et al. L-Arginine and Nitric Oxide in CNS Function and Neurodegenerative Diseases. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v. 53, n. 11, p. 1157–1167, 2013.

WEBB, A. J. et al. Mechanisms underlying erythrocyte and endothelial nitrite reduction to nitric oxide in hypoxia: Role for xanthine oxidoreductase and endothelial nitric oxide synthase. **Circ Res**, v. 103, n. 9, p. 957–964, 2008.

WILKERSON, D. P. et al. Influence of acute dietary nitrate supplementation on 50 mile time trial performance in well-trained cyclists. **Eur J Appl Physiol**, v. 112, n. 12, p. 4127–4134, 2012.

WYLIE, L. J. et al. Beetroot juice and exercise: pharmacodynamic and dose-response relationships. **J Appl Physiol**, v. 115, n. 3, p. 325–336, 2013a.

WYLIE, L. J. et al. Dietary nitrate supplementation improves team sport-specific intense intermittent exercise performance. **Eur J Appl Physiol**, v. 113, n. 7, p. 1673–1684, 2013b.

WYLIE, L. J. et al. Influence of beetroot juice supplementation on intermittent exercise performance. **Eur J Appl Physiol**, v. 116, n. 2, p. 415–425, 2016.

ZAMANI, P. et al. Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. **Circulation**, v. 131, n. 4, p. 371–380, 2015.

ZHANG, N.; BEUVE, A.; TOWNES-ANDERSON, E. The nitric oxide-cGMP signaling pathway differentially regulates presynaptic structural plasticity in cone and rod cells. **J Neurosci**, v. 25, n. 10, p. 2761–2770, 2005.

ZHONG, W.; HU, C.; WANG, M. Nitrate and nitrite in vegetables from north China: Content and intake. **Food Addit Contam**, v. 19, n. 12, p. 1125-9, 2002.