UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Suplementação de bicarbonato de sódio e desempenho em exercício intermitente
de alta intensidade: consistência dos efeitos e estratégias de otimização

Luana Farias de Oliveira

SÃO PAULO

2021

LUANA FARIAS DE OLIVEIRA

Suplementação de bicarbonato de sódio e desempenho em exercício intermitente
de alta intensidade: consistência dos efeitos e estratégias de otimização

Tese apresentada à Escola de Educação Física e
Esporte da Universidade de São Paulo, como
requisito parcial para a obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Estudos Biodinâmicos
da Educação Física e Esporte

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Giannini
Artioli

São Paulo

2021

Catálogo da Publicação
Serviço de Biblioteca
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Oliveira, Luana Farias de

Suplementação de bicarbonato de sódio e desempenho em
exercício intermitente de alta intensidade: consistência dos efeitos
e estratégias de otimização / Luana Farias de Oliveira. – São Paulo:
[s.n.], 2021.

169p.

Tese (Doutorado) – Escola de Educação Física e Esporte da
Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Giannini Artioli

1. Nutrição 2. Desempenho físico 3. Fadiga muscular I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: OLIVEIRA, Luana Farias de

Título: Suplementação de bicarbonato de sódio e desempenho em exercício intermitente de alta intensidade: consistência dos efeitos e estratégias de otimização

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Dedico este trabalho aos meus pais e ao meu Príncipe.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar com meu agradecimento as instituições Universidade de São Paulo (USP) e Escola de Educação Física e Esporte (EEFE) pela oportunidade de ser aluna em um lugar de excelência em pesquisa, estar aqui foi um privilégio à minha formação científica. Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelo apoio financeiro com a minha bolsa, a CAPES – PROEX pelo apoio financeiro na compra de reagentes e por contribuir com uma parte das despesas que tive para participar do *ACSM Annual Meeting* (2018) e ao Programa CAPES – PRINT – USP pela bolsa que possibilitou fazer meu doutorado sanduíche em Nottingham Trent University. O fomento à pesquisa é muito importante para o desenvolvimento de pesquisa de qualidade e desenvolvimento de qualificação profissional de qualidade e espero que as instituições e agências públicas de fomento resistam ao atual cenário político e econômico do país e possam crescer e continuar a colaborar para a ciência brasileira e consequentemente com o desenvolvimento do país.

Agradeço ao meu orientador o professor Guilherme, por ter aceitado ser meu orientador, pela paciência, compreensão, confiança, e por compartilhar a sua visão de ciência, que me inspirou a começar essa jornada. Sou grata aos amigos que fiz no laboratório Rafa, Vitão, Eimear, Ana Jéssica, Riani, Will, Wagner, Nemézio, Yamaguchi, Victor, Ana Helena, Carol, Salomão, Aninha, Igor, Thiago, Lívia, Alan, Manoel, Bruna, Fabi, Gabriel, Tiemi, Pedro, Nathan, Pietro, Breno, Arthur, Felipe, Marticorena, Alina, Andressa, Gabi, Bia, Nathy, Giulia e Tamires, e também muitos que não nomeei, cada um teve uma importância nesse processo foram muitos ensinamentos, trocas de conhecimentos, reflexões, “perrengues”, boas conversas e risadas. Agradeço também aos líderes do grupo Bruno e Mimi pelas discussões científicas e transmissão de conhecimento, além disso, por contornaram um momento muito turbulento e conseguir manter o grupo.

Agradeço ao professor Craig Sale e a professora Kristy Sale-Eliott, por me receber tão bem no período do doutorado sanduíche na Inglaterra, ao Adham, pelo abrigo e companheirismo, também encontrei as muitas pessoas especiais que me ensinaram e me incluíram no grupo de trabalho e amigos: Ruth, Lewis, Jessica, Beth, Terry, Miroslav, Etienne, Ophelia, Emma, Amir, Rob, Jack, Reece, Rita, Nicola, e especialmente a Elisa. Agradeço também ao professor Lars McNaughton pelas oportunidades e *insights*. Thank you all.

Agradeço muitíssimo aos voluntários da pesquisa, pela paciência de passar várias horas de coleta, os protocolos não foram fáceis. Foram muitas visitas, “picadinhas”, testes físico, sonda pelo nariz, cápsulas e ainda as sensações dos efeitos adversos do bicarbonato. Todos serão lembrados com carinho e tenho um profundo respeito, por aqueles que doam seu

preciso tempo para uma colaboração voluntária com a ciência. Sou profundamente grata pela persistência e por acreditarem na importância da minha pesquisa!

Durante a realização da pesquisa fizemos algumas parcerias todas foram muito bem-sucedidas. Para fazer as análises de pH estomacal tivemos a colaboração do professor Dr. Tomás Navarro Rodrigues, do Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica da HCFMUSP. Para a análise de desintegração de cápsulas foi feita colaboração com o professor Dr. Humberto Ferraz e a Rosana Silva do Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica (DEINFAR) da FCF – USP, agradeço pelas parcerias, que foram essenciais ao trabalho e geraram *insights* enriquecedores. Agradeço ao Paul Swinton da Universidade de Gordon pela colaboração. Sou grata aos professores LADESP, Lab Força, Lab Fisiologia que cederam espaço em seus laboratórios onde fizemos coletas e utilizamos equipamentos. Agradeço ao Rodrigo Abdala da *Farmácia Analítica* pelo fornecimento dos suplementos para a execução do estudo, essa parceria foi fundamental para agilizar a realização da pesquisa. Agradeço a credibilidade e o apoio do Frederico e a Ana Vieira da *Nova Biomedical* disponibilizaram a gasometria e os consumíveis, para as análises sanguíneas do estudo B, admiro o projeto dessa empresa em suporte a ciência.

Sou grata aos professores Rômulo, Raif e Vitor, pela participação e dedicação com a avaliação do meu trabalho. Agradeço aos professores que tive contato, por toda a prontidão e pelo conhecimento. Tive disciplinas onde conheci professores fantásticos. Também conheci outros departamentos o IQ, o ICB, a FCF e a FM, com pessoas engajadas e brilhantes e professores excelentes e com muito conhecimento, estar na USP é como ir a Disney da ciência. Agradeço ainda aos funcionários, especialmente ao Márcio, pelo serviço prestado e especialmente pela simpatia e disponibilidade, que tornaram os dias difíceis mais afáveis. Agradeço a Alexandra Elbakyan por tornar a ciência mais acessível.

Agradeço a minha família que sempre me dá muito apoio nas minhas aventuras. Meu querido Pop Pai, Genesio de Oliveira, e minha querida Mama Mãe, Teresa Gorete de Farias, vocês são espetaculares, compreensivos e incentivadores, agradeço a vocês por terem me ensinado a viver a vida aprendendo e especialmente por me ensinar a viver com liberdade. As minhas irmãs Janaina e Ariel. E meu cachorro Tobias, que também faz parte da família.

Por fim, agradeço imensuravelmente ao Bryan, meu Príncipe, com certeza sem você eu não teria nem embarcado nesse doutorado. Apesar dos pesares devo admitir que gosto dessa aventura, afinal o caminho mais duro é o mais se aprende, e com você ao meu lado, o processo se torna muito mais agradável. Bem juntinho, nós trabalhamos muito, mas muito mesmo, mas também nos divertimos muito. Você é uma pessoa sensacional e uma inspiração tanto profissional quanto pessoal, tenho muita sorte ter te encontrado, é incrível compartilhar a vida com você e em breve o nome Saunders. Te amo!

“Na vida existem duas tragédias, a primeira é não conseguir o que desejamos. A segunda é conseguir”

Bernard Shaw

RESUMO

OLIVEIRA, L. F. **Suplementação de bicarbonato de sódio e desempenho em exercício intermitente de alta intensidade:** consistência dos efeitos e estratégias de otimização. 2021 169 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2021.

A suplementação de bicarbonato de sódio (BS) tem se mostrado uma estratégia nutricional para melhorar o desempenho físico durante exercícios de alta intensidade, embora esteja associada a vários efeitos colaterais (EC). É necessário suplementar altas quantidades de BS, já que parte do BS é perdido no estômago causando desconforto. Além disso, pesquisas mostraram grande variação interindividual no tempo até o pico de concentração de bicarbonato no sangue (Tmax). A suplementação de BS ainda pode ser uma estratégia para aumentar o desempenho em condições de hipóxia, onde se observa acidose muscular aumenta. A pesquisa teve três objetivos: Estudo A avaliou a ingestão de BS, via cápsulas gastrorresistentes, sobre o pH e bicarbonato sanguíneo e EC, bem como a reprodutibilidade da resposta do bicarbonato sanguíneo em três sessões distintas; Estudo B avaliou a suplementação de BS em comprimidos gastrorresistentes sobre o pH e bicarbonato sanguíneo e EC; e Estudo C avaliou os efeitos da suplementação de BS sobre desempenho físico, variáveis sanguíneas e EC em condições de normóxia e hipóxia. No Estudo A Parte I analisamos a farmacocinética do pH e bicarbonato sanguíneo e EC por 4 h após a suplementação de 0.1 e 0.3 g·kg⁻¹ de BS, comparando cápsulas gastrorresistentes com gelatinosas. Na parte II avaliamos a consistência dessas respostas sanguíneas da farmacocinética após 0.3 g·kg⁻¹ MC de BS em três ocasiões separadas. Na parte III, investigamos as respostas farmacocinéticas a suplementação de BS em um indivíduo pós-cirurgia bariátrica. O Estudo B analisamos a farmacocinética do pH e bicarbonato sanguíneo e EC por 6 h após a suplementação de 0.1 e 0.3 g·kg⁻¹ de BS, comparando suplementação em solução, cápsulas gelatinosas e comprimidos gastrorresistentes. O estudo C suplementamos os voluntários com placebo ou 0.3 g·kg⁻¹ de BS e após 90 min testamos o desempenho em 3 séries do teste de *Wingate* em condições de hipóxia e normóxia, também foi avaliado os EC. Os resultados mostraram que não houve diferenças nas variáveis sanguíneas e EC medidos entre os tipos de cápsulas, apenas entre as doses (A - parte I). A reprodutibilidade foi moderada no nível do grupo e pobre no nível individual, e o Tmax não foi reprodutível nas três sessões. No entanto, foi mostrada uma janela de potencial ergogênico de ~3h (A - parte II). Aumentos no bicarbonato sanguíneo em um indivíduo pós cirurgia bariátrica foram mais altos comparado com normais (A – parte III). Os aumentos de pH e bicarbonato sanguíneos foram menores com a suplementação dos comprimidos gastrorresistentes comparado com cápsulas gelatinosas e solução, sem diferenças em EC (Estudo B). A suplementação BS mostrou efeito ergogênico sobre o desempenho apenas na normóxia, a hipóxia aumentou a percepção de EC com a suplementação (Estudo C). Conclui-se que não houve nenhum tipo de vantagem em fazer a suplementação de BS via cápsulas ou comprimidos gastrorresistentes. A farmacocinética da suplementação não é reprodutível a nível intraindividual e interindividual, mas há uma janela de potencial ergogênico de longa duração. A suplementação não melhorou o desempenho no teste físico intermitente de *Wingate* em hipóxia, talvez devido ao aumento da incidência de efeitos colaterais.

Palavras-chave: bicarbonato de sódio, tamponante, exercício, consistência, fadiga muscular e desempenho físico.

ABSTRACT

OLIVEIRA, L. F. **Sodium bicarbonate supplementation and performance in intermittent high-intensity exercise:** consistency of effects and optimization of exercises. 2021. 169 s. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2021.

Sodium bicarbonate (SB) supplementation has been shown to be an effective nutritional strategy to improve performance during high-intensity exercise, although it is associated with various side-effects. Supplementation of high amounts of SB are required since some is lost in the stomach causing discomfort. Additionally, studies show large interindividual variation in the time to peak blood bicarbonate concentration (Tmax). SB supplementation could be an effective strategy to improve exercise performance in hypoxia, where muscle acidosis may be increased. This project had three objectives: Study A investigated the effect of SB supplementation in gastro-resistant capsules on blood pH and bicarbonate, and associated side-effects, as well as the reproducibility of the blood bicarbonate response on three distinct occasions; Study B investigated the effect of SB supplementation in gastro-resistant tablets on blood pH and bicarbonate, and associated side-effects; and Study C investigated the effect of SB supplementation on exercise performance, blood variables and side-effects in conditions of normoxia and hypoxia. In Study A Part I, we analyzed the pharmacokinetics of blood pH and bicarbonate and side-effects for 4 h after supplementation of 0.1 and 0.3 g·kg⁻¹ SB, comparing gastro-resistant and gelatine capsules. In part II, we assessed the consistency of these blood pharmacokinetic responses after 0.3 g·kg⁻¹ SB on three separate occasions. In part III, we investigated the pharmacokinetic responses to SB supplementation in an individual who had undergone bariatric surgery. In Study B, we analysed the pharmacokinetics of blood pH and bicarbonate and side-effects for 6 h after supplementation of 0.1 and 0.3 g·kg⁻¹ SB, comparing supplementation in solution, and gelatine and gastro-resistant tablets. In Study C we supplemented volunteers with placebo or 0.30 g·kg⁻¹ SB and after 90 min measured performance during 3 bouts of the Wingate test in hypoxic and normoxic conditions, and side-effects were also evaluated. The results showed that there were no differences in blood measures and side-effects between the types of capsules, only between doses (A - part I). Reproducibility was moderate at the group level and poor at the individual level, and Tmax was not reproducible across the three sessions. However, a window of ergogenic potential of ~3h was shown (A - part II). Increases in blood bicarbonate in an individual after bariatric surgery were higher than compared to normal individuals (A - part III). The increases in blood pH and bicarbonate were lower with supplementation of gastro-resistant tablets compared to gelatine capsules and solution, with no differences in side-effects (Study B). SB supplementation was ergogenic for performance only in normoxia, while hypoxia increased side-effects with supplementation (Study C). In conclusion, there was no advantage in supplementing SB using gastro-resistant capsules or tablets. Blood pharmacokinetics following supplementation are not reproducible at the intra-individual or inter-individual level, but there is a long window of ergogenic potential. SB supplementation did not improve Wingate performance in hypoxia, perhaps due to increased incidence of side-effects.

Key words: sodium bicarbonate, buffering, exercise, consistency, muscle fatigue and physical performance.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Esquema do mecanismo de ação da suplementação de bicarbonato de sódio. Setas laranjas representam o aumento da produção de H^+ e lactato, o aumento do efluxo via MCT4, e consequente aumento no sangue desses metabólitos. LAC: lactato; MCT: transportadores monocarboxilato; NBC: cotransportador de sódio-bicarbonato; NHE: trocador de sódio-hidrogênio; AC: anidrase carbônica.....39
- Figura 2. Fluxograma *consort* do estudo A - Parte I, Parte II e Parte III. GelC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes; GelC1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResC1: 0.1 mg·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes; PLA placebo.62
- Figura 3. Esquema do estudo A. Painel A: desenho experimental. Painel B: sessão experimental. TC: *Time-course*.....65
- Figura 4. Fluxograma *consort* do estudo B. SolP3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em solução; GelC3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResT1: 0.1 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes; ResT3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes.72
- Figura 5. Esquema do estudo B. Painel A desenho experimental. Painel B sessão experimental. TC: *Time-course*.....74
- Figura 6. Fotografia dos suplementos. A: comprimido gastrorresistente, B cápsula gastrorresistente, C cápsula gelatinosa.....77
- Figura 7. Fluxograma *consort* do estudo C. HipPL: Hipóxia + placebo; HipSB: Hipóxia + bicarbonato de sódio; NorPL: Normóxia + placebo; NorSB: Normóxia + bicarbonato de sódio.79
- Figura 8. Esquema do estudo C. Painel A: desenho experimental. Painel B: Visita 1. Painel C: sessão experimental. TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; WG: teste de *Wingate*; Wmax: potência máxima.81
- Figura 9. Farmacocinética do bicarbonato sanguíneo. GelC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculos escuro; n = 14); ResC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (quadrado escuro; n = 14); GelC1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculos claro; n = 14); ResC1 0.1 mg·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (quadrado claro; n = 14); PLA; placebo (pontos pretos; n = 14); As linhas pontilhadas marca os limiares de +5 e +6 mmol·L⁻¹; ANOVA: a: GelC3 ≠ ResC3; b: GelC3 e ResC3 ≠ PL; c: GelC1 ≠ PL; d: ResC1 ≠ PL; p < 0.05.86
- Figura 10. Painel A: Concentração máxima bicarbonato sanguíneo (Cmax); Painel B: Variação absoluta máxima de bicarbonato sanguíneo (ΔC_{max}); Painel C: Tempo até o pico máximo de bicarbonato no sangue (Tmax); Painel D: área sob a curva (AUC). GelC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes; GelC1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em

cápsulas gelatinosas; ResC1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes; PLA: placebo. Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto.....87

Figura 11. Farmacocinética do pH sanguíneo. GelC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculos escuro; n = 14); ResC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (quadrado escuro; n = 14); GelC1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculos claro; n = 14); ResC1 0.1 mg·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (quadrado claro; n = 14); PLA; placebo (pontos pretos; n = 14); ANOVA: a: GelC3 ≠ ResC3; b: GelC3 e ResC3 ≠ PL; c: GelC1 ≠ PL; d: ResC1 ≠ PL; p < 0.05.88

Figura 12. Paineis A: Concentração máxima do pH sanguíneo (C_{max}); Paineis B: Variação absoluta máxima do pH sanguíneo (ΔC_{max}); Paineis C: Tempo até o pico máximo do pH sanguíneo (T_{max}); Paineis D: área sob a curva (AUC). GelC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes; GelC1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResC1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes; PLA placebo. Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto.89

Figura 13. Efeitos Colaterais. Paineis A: Índice geral dos efeitos colaterais por dos sintomas por cada tratamento. Paineis B: Índice geral total por tratamento. Teste de Friedman. GEL3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (n = 14); RES3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (n = 14); GEL1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (n = 14); RES1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (n = 14); PLA placebo (n = 14).90

Figura 14. Efeitos Colaterais. Área superior (eixo y à direita) frequência de ocorrência dos efeitos colaterais; área inferior (eixo y à esquerda) intensidade máxima alcançada nos efeitos colaterais; Sintomas analisados (eixo x). GelC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (n = 14); ResT3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (n = 14); GelC1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (n = 14); ResT1: 0.1 mg·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (n = 14); PLA placebo (n = 14).91

Figura 15. pH estomacal com ingestão de 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato em cápsulas gelatinosas (linha contínua) e cápsulas gastrorresistentes (linha segmentada). Linhas pontilhada no tempo zero representa o ponto de ingestão da última cápsula, a faixa sombreada indica o período pós ingestão.....92

Figura 16. Farmacocinética do bicarbonato sanguíneo, após a suplementação de 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; SB1: primeira visita (círculos; n = 13); SB2: segunda visita (quadrado; n = 13) SB3: terceira visita (triângulos; n = 13); PLA: placebo (pontos pretos; n = 13). ANOVA: * indica diferença do placebo.93

Figura 17. Dados individuais de aumento de bicarbonato sanguíneo após a suplementação com 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio, nas visitas 1 (SB1), 2 (SB2) e 3 (SB3). Retângulos verdes escuros: concentração máxima de bicarbonato (C_{max}); retângulos laranjas: +6 mmol·L⁻¹ ou acima; retângulos verdes claros: entre +5 e +5.9 mmol·L⁻¹.94

- Figura 18. Paineis A: Concentração máxima bicarbonato sanguíneo (C_{max}); Paineis B: Variação absoluta máxima de bicarbonato sanguíneo (ΔC_{max}); Paineis C: Tempo até o pico máximo de bicarbonato no sangue (T_{max}); Paineis D: área sob a curva (AUC). Seguindo da suplementação com $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio, nas visitas 1 (SB1), 2 (SB2) e 3 (SB3) Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto..... 95
- Figura 19. Comparação entre os usuais *timings* de ingestão (60, 90 e 120 minutos) e o tempo do pico de bicarbonato sanguíneo (T_{max} ; 152 ± 47 minutos) após a suplementação de bicarbonato nas 3 sessões. As linhas pontilhadas em 5 e 6 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, representam os limites teóricos de potenciais efeitos ergogênicos. 97
- Figura 20. Gráfico de densidade do curso cúbico simulado ($n = 1$ milhão) do bicarbonato sanguíneo ao longo de um período de 4 h após a ingestão aguda de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio. Os triângulos representam os valores médios dos dados e as áreas mais escuras representam os valores de bicarbonato no sangue com maior probabilidade de ocorrer..... 99
- Figura 21. Farmacocinética do pH sanguíneo, após a suplementação de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; SB1: primeira visita (círculos; $n = 13$); SB2: segunda visita (quadrado; $n = 13$); SB3: terceira visita (triângulos; $n = 13$); PLA: placebo (pontos pretos; $n = 13$). ANOVA: * indica diferença do placebo..... 100
- Figura 22. Paineis A: Concentração máxima de pH sanguíneo (C_{max}); Paineis B: Variação absoluta máxima de pH sanguíneo (ΔC_{max}); Paineis C: Tempo até o pico máximo de pH sanguíneo (T_{max}); Paineis D: área sob a curva (AUC). Seguindo da suplementação com $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio, nas visitas 1 (SB1), 2 (SB2) e 3 (SB3) Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto. 101
- Figura 23. Frequência dos efeitos colaterais com a suplementação de bicarbonato de sódio. SB1: visita 1 (círculos com pontinhos; $n = 13$); BS2: visita 2 (círculos com losangos; $n = 13$); SB3: visita 3 (círculos cheios; $n = 13$). Os tamanhos dos círculos representam a intensidade de cada sintoma. 102
- Figura 24. Concentração de bicarbonato de sangue do voluntário durante o período de 4 horas após a ingestão de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio; BS1: primeira visita (círculos $n = 1$); BS2: segunda visita (quadrado; $n = 1$); BS3: terceira visita (triângulos; $n = 1$); PLA: placebo (pontos pretos; $n = 1$). 103
- Figura 25. Comparação com voluntários saudáveis. Paineis A: Concentração de bicarbonato sanguíneo (C_{max}); Paineis B: Variação absoluta do bicarbonato sanguíneo; Paineis C: área abaixo da curva (AUC). As barras verdes claras representam o intervalo de confiança de 95% e as linhas sólidas a média das respostas do bicarbonato no sangue em um grupo indivíduos saudáveis ($n = 7$) nas mesmas condições experimentais. SB1 (círculo), SB2 (quadrado) e SB3 (triângulo) representam as respostas do paciente durante as três visitas que ele ingeriu bicarbonato de sódio. Paineis D: Bicarbonato sanguíneo basal (claro) e aumentos absolutos máximos do bicarbonato no sangue (escuro) após a ingestão de bicarbonato de sódio (BS1, BS2 e BS3) e placebo (PLA). 103
- Figura 26. Farmacocinética do bicarbonato sanguíneo. SolP3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em solução (losango; $n = 12$); GelC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculo; $n = 12$); ResT1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em

comprimidos gastrorresistentes (triângulo claro; $n = 12$); ResT3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (triângulo escuro; $n = 12$). ANOVA: a: SolP3 $\neq$ ResC1; b: SolP3 $\neq$ ResT3; c: GelC3 $\neq$ ResT1; d: GelC3 $\neq$ ResT3; e: ResT1 $\neq$ ResT3. As linhas pontilhadas marca os limiares de 5 e 6 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 105

Figura 27. Painei A: Concentração máxima bicarbonato sanguíneo (C_{max}); Painei B: Variação absoluta máxima de bicarbonato sanguíneo (ΔC_{max}); Painei C: Tempo até o pico máximo de bicarbonato no sangue (T_{max}); Painei D: área sob a curva (AUC). SolP3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em solução; GelC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResT1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes; ResT3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes. Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto. 106

Figura 28. Farmacocinética do pH sanguíneo. SolP3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em solução (losango; $n = 12$); GelC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculo; $n = 12$); ResT1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (triângulo claro; $n = 12$); ResT3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (triângulo escuro; $n = 12$). ANOVA: a: SolP3 $\neq$ GelC3; b: SolP3 $\neq$ ResC1; c: SolP3 $\neq$ ResT3; d: GelC3 $\neq$ ResT1; e: GelC3 $\neq$ ResT3. 107

Figura 29. Painei A: Concentração máxima do pH sanguíneo (C_{max}); Painei B: Variação absoluta máxima do pH sanguíneo (ΔC_{max}); Painei C: Tempo até o pico do pH sanguíneo (T_{max}); Painei D: área sob a curva (AUC). SolP3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em solução; GelC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResT1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes; ResT3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes. Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto. 108

Figura 30. Farmacocinética dos eletrólitos. Painei A: sódio sanguíneo. Painei B: potássio sanguíneo. Painei C: cloro sanguíneo. Painei D: Magnésio sanguíneo. SolP3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em solução (losango; $n = 12$); GelC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculo; $n = 12$); ResT1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (triângulo claro; $n = 12$); ResT3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (triângulo escuro; $n = 12$). 109

Figura 31. Efeitos Colaterais. Painei A: Índice geral dos efeitos colaterais por dos sintomas por cada tratamento. Painei B: Índice geral total por tratamento. Teste de Friedman. SolP3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em solução ($n = 12$); GelC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas ($n = 12$); ResT1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes ($n = 12$); ResT3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes ($n = 12$). 110

Figura 32. Efeitos Colaterais. Área superior (eixo y à direita) frequência de ocorrência dos efeitos colaterais; área inferior (eixo y à esquerda) intensidade máxima alcançada nos efeitos colaterais; Sintomas analisados (eixo x). SolP3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em solução ($n = 12$); GelC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas ($n = 12$); ResT1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes ($n = 12$); ResT3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes ($n = 12$). 110

Figura 33. Desempenho físico em trabalho total. Painel A: Trabalho total realizado somado as 3 séries de *Wingate* para membros inferiores. Painel B: Trabalho total realizado pelas 3 séries de *Wingate* para membros inferiores. HipPL: Hipóxia + placebo (n = 10); HipSB: Hipóxia + bicarbonato de sódio (n = 10); NorPL: Normóxia + placebo (n = 10); NorSB: Normóxia + bicarbonato de sódio (n = 10). Modelo Misto. 112

Figura 34. Desempenho físico em potência produzida. Painel A: Potência pico pelas 3 séries de *Wingate* para membros inferiores. Painel B: Potência média pelas 3 séries de *Wingate* para membros inferiores. HipPL: Hipóxia + placebo (n = 10); HipSB: Hipóxia + bicarbonato de sódio (n = 10); NorPL: Normóxia + placebo (n = 10); NorSB: Normóxia + bicarbonato de sódio (n = 10). Modelo Misto. 112

Figura 35. Variáveis sanguíneas. Painel A: pH sanguíneo; Painel B: bicarbonato sanguíneo; Painel C: excesso de base; Painel D: lactato sanguíneo. NorPL: Normóxia + Placebo (triângulo claro e linha tracejada; n = 10); NorSB: Normóxia + Bicarbonato de sódio (triângulo escuro e linha tracejada; n = 10); HipPL: Hipóxia + Placebo (círculo claro e linha contínua; n = 10); HipSB: Hipóxia + Bicarbonato de sódio (círculo escuro e linha contínua; n = 10). Modelo Misto: \$ diferente de todos os tratamentos da linha de base; & diferente da condição do placebo no mesmo ponto de tempo; % diferente do pré-exercício. Todos $p < 0.001$ 113

Figura 36. Painel A: pressão parcial de oxigênio sanguíneo (PO_2). Painel B: saturação de oxigênio sanguíneo (SaO_2). NorPL: Normóxia + Placebo (triângulo claro e linha tracejada; n = 10); NorSB: Normóxia + Bicarbonato de sódio (triângulo escuro e linha tracejada; n = 10); HipPL: Hipóxia + Placebo (círculo claro e linha contínua; n = 10); HipSB: Hipóxia + Bicarbonato de sódio (círculo escuro e linha contínua; n = 10). Modelo Misto: \$ diferente de todos os tratamentos da linha de base; & diferente da condição do placebo no mesmo ponto de tempo; % diferente do pré-exercício. Todos $p < 0.001$ 114

Figura 37. Eletrólitos sanguíneos. Painel A: Cálcio Sanguíneo; Painel B: Cloro Sanguíneo; Painel C: Potássio sanguíneo; Painel D: Sódio sanguíneo. NorPL: Normóxia + Placebo (triângulo claro e linha tracejada; n = 10); NorSB: Normóxia + Bicarbonato de sódio (triângulo escuro e linha tracejada; n = 10); HipPL: Hipóxia + Placebo (círculo claro e linha contínua; n = 10); HipSB: Hipóxia + Bicarbonato de sódio (círculo escuro e linha contínua; n = 10). Modelo Misto: \$ diferente de todos os tratamentos da linha de base; & diferente da condição do placebo no mesmo ponto de tempo; % diferente do pré-exercício. Todos $p < 0.001$ 115

Figura 38. Efeitos colaterais. Painel A: índice geral dos efeitos colaterais no pré-exercício (n = 10 em cada condição). Teste de Friedman; Painel B: Resposta “sim” a pergunta “Algum efeito colateral afetou seu desempenho?” no pós-exercício. Os pequenos círculos representam os valores individuais. As setas representam o desempenho sendo que 4 setas o melhor e 1 seta o pior desempenho no teste físico nos quatro tratamentos. HipSB: Hipóxia + Bicarbonato de sódio; NorSB: Normóxia + Bicarbonato de sódio; HipPL: Hipóxia + Placebo; NorPL: Normóxia + Placebo. 116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Artigos de desempenho divididos por tempo de exercício.....	48
Tabela 2. Características dos participantes Estudo A*.....	63
Tabela 3. Refeição padronizada.....	66
Tabela 4. Características dos participantes Estudo B.....	71
Tabela 5. Características dos participantes Estudo C.....	78
Tabela 6. Tempo de desintegração das cápsulas (segundos).....	92
Tabela 7. Análises de reprodutibilidade. Coeficiente correlações de intraclass (varia de 0 a 1), erro típico e coeficiente de variação calculado para cada ponto no tempo nas três sessões de suplementação de bicarbonato de sódio e para o tempo de pico de bicarbonato no sangue (Tmax), pico de bicarbonato no sangue (Cmax), aumento máximo na concentração de bicarbonato no sangue (ΔC_{max}) e AUC = área abaixo da curva.....	96
Tabela 8. Estimativas de probabilidade (%) de elevar o bicarbonato no sangue acima de 5 mmol·L ⁻¹ e 6 mmol·L ⁻¹ (da amostra basal) após a ingestão de bicarbonato de sódio. Os valores de probabilidade foram estimados usando simulação Bayesiana (n = 1 milhão). 98	
Tabela 9: Efeitos colaterais com a suplementação de bicarbonato de sódio.	104
Tabela 10. Tempo de desintegração das comprimidos gastrorresistentes (segundos)	111

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	5
RESUMO.....	8
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	15
SUMÁRIO	16
1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVOS	23
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	24
3.1. BALANÇO ÁCIDO-BASE NO ORGANISMO	24
3.2. MECANISMOS DE FADIGA MUSCULAR	27
3.3. EXERCÍCIO FÍSICO EM CONDIÇÃO DE HIPÓXIA.....	30
3.4. BICARBONATO NO ORGANISMO.....	33
3.4.1. Da ingestão ao aumento do bicarbonato sanguíneo.....	33
3.4.2. Mecanismos de ação da alcalose sanguínea no exercício	36
3.5. SUPLEMENTAÇÃO DE BICARBONATO DE SÓDIO	40
3.5.1. Protocolos de suplementação.....	40
3.5.2. Efeitos de bicarbonato de sódio no desempenho físico.....	44
4 MÉTODOS.....	61
4.1. ESTUDO A.....	61
4.1.1. Participantes	61
4.1.2. Locais do estudo.....	64
4.1.3. Desenho e sessão experimental.....	64
4.1.4. Protocolo de Suplementação.....	66
4.1.5. Coletas e Análises sanguíneas	67
4.1.6. Análises dos efeitos colaterais	67
4.1.7. Análise do pH estomacal.....	68
4.1.8. Desintegração de cápsulas.....	68
4.1.9. Análise Estatística	69
4.2. ESTUDO B	71
4.2.1. Participantes	71
4.2.2. Local do estudo	72
4.2.3. Desenho e sessão experimental.....	73
4.2.4. Protocolo de Suplementação.....	74
4.2.5. Coletas e Análises sanguíneas	75
4.2.6. Análises dos efeitos colaterais	75
4.2.7. Desenvolvimento e Desintegração dos comprimidos gastrorresistentes	75

4.2.9. <i>Análise Estatística</i>	77
4.3. ESTUDO C	78
4.3.1. <i>Participantes</i>	78
4.3.2. <i>Local do estudo</i>	80
4.3.3. <i>Desenho e Sessão experimental</i>	80
4.3.4. <i>Avaliação Física</i>	82
4.3.4.1. <i>Teste de potência máxima</i>	82
4.3.4.2. <i>Teste de Wingate</i>	82
4.3.5. <i>Protocolo de Suplementação</i>	82
4.3.6. <i>Coletas e Análises sanguíneas</i>	83
4.3.7. <i>Análises dos efeitos colaterais e questionários</i>	83
4.3.8. <i>Análise Estatística</i>	84
5 RESULTADOS	86
5.1. ESTUDO A	86
5.1.1. <i>Parte I – Cápsulas gastrorresistentes vs cápsulas gelatinosas</i>	86
5.1.1.1. <i>Respostas do bicarbonato sanguíneo</i>	86
5.1.1.2. <i>Respostas do pH sanguíneo</i>	88
5.1.1.3. <i>Efeitos colaterais</i>	90
5.1.1.4. <i>Desintegração das cápsulas</i>	91
5.1.1.5. <i>pH estomacal</i>	92
5.1.1.6. <i>Vendamento</i>	92
5.1.2. <i>Parte II – Reprodutibilidade na suplementação de bicarbonato de sódio</i>	93
5.1.2.1. <i>Respostas do bicarbonato sanguíneo</i>	93
5.1.2.2. <i>Respostas do pH sanguíneo</i>	99
5.1.2.3. <i>Efeitos colaterais</i>	101
5.1.3. <i>Parte III – Estudo de caso</i>	102
5.1.3.1. <i>Respostas sanguíneas</i>	102
5.1.3.2. <i>Efeitos colaterais</i>	104
5.2. ESTUDO B	105
5.2.1. <i>Respostas do bicarbonato sanguíneo</i>	105
5.2.2. <i>Respostas do pH sanguíneo</i>	107
5.2.3. <i>Respostas dos eletrólitos sanguíneos</i>	109
5.2.4. <i>Efeitos Colaterais</i>	109
5.2.5. <i>Dissolução dos comprimidos gastrorresistentes</i>	111
5.3. ESTUDO C	111
5.3.1. <i>Performance</i>	111
5.3.2. <i>Respostas sanguíneas</i>	113
5.3.3. <i>Efeitos colaterais</i>	115
5.3.4. <i>Vendamento e Registros</i>	116
6 DISCUSSÃO	117
6.1. ESTUDO A	117
6.1.1. <i>Parte I – Cápsulas gastrorresistentes vs cápsulas gelatinosas</i>	118
6.1.2. <i>Parte II – Reprodutibilidade na suplementação de bicarbonato de sódio</i>	120
6.1.3. <i>Parte III – Estudo de caso</i>	125
6.2. ESTUDO B	127
6.3. ESTUDO C	130
6.4. CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS	132
7 CONCLUSÕES	134

REFERENCIAS135

ANEXOS154

ANEXO 1154

ANEXO 2157

ANEXO 3158

ANEXO 4160

ANEXO 5161

ANEXO 6163

ANEXO 7164

ANEXO 8165

ANEXO 9167

1 INTRODUÇÃO

A fadiga muscular é um fenômeno multifatorial altamente complexo. Por ser um dos principais fatores limitantes ao desempenho físico e esportivo, a fadiga tem sido extensivamente investigada nas ciências do esporte e do exercício. Apesar de ser alvo de estudos há décadas, é seguro afirmar que a fadiga é um fenômeno ainda não totalmente compreendido (Fitts 1994; Debold 2012; Kent-Braun et al. 2012). A fadiga pode ser definida como a incapacidade do músculo esquelético em manter uma determinada tensão, ou a incapacidade de manter o exercício físico a uma dada intensidade (Sahlin 1992).

Em exercícios de alta intensidade, o acúmulo de íons hidrogênio (H^+), que gera uma queda do potencial de hidrogênio (pH) intramuscular (isto é, acidose muscular), vem sendo apontado como uma das principais causas da fadiga (Fitts 1994). O corpo humano possui defesas contra esse acúmulo de íons H^+ . Dentre elas, destacam-se: 1) tamponamento químico intracelular, caracterizado pela ação dos fosfatos e do grupo imidazol presente em aminoácidos, dipeptídeos e proteínas (Abe 2000); 2) tamponamento dinâmico, caracterizado pela remoção ativa dos íons H^+ do citosol para a mitocôndria (ex.: ação da lançadeira malato-aspartato) e do citosol para o meio extracelular (ex.: ação dos transportadores monocarboxilatos – MCT; Juel, 2008; Robergs, Ghiasvand, & Parker, 2004); e 3) tamponamento extracelular, caracterizado principalmente pela ação do ânion bicarbonato (Juel 2008) e da hemoglobina.

Dada a relevância dos sistemas de tamponamento para o controle do equilíbrio ácido-base nas células musculares, e dado o papel da acidose intramuscular no desenvolvimento da fadiga, estratégias capazes de otimizar a ação desses sistemas durante exercícios de alta intensidade têm grande potencial para retardar a fadiga e, assim, contribuir para a melhora do desempenho físico. Dentre essas estratégias, a suplementação de bicarbonato de sódio tem recebido especial atenção e tem se mostrado particularmente efetiva (Requena et al. 2005; Carr et al. 2011b; Peart et al. 2012; Heibel et al. 2018).

Quando ingerido, o bicarbonato de sódio reage instantaneamente com o ácido clorídrico do estômago. Em seguida, o bicarbonato será absorvido preferencialmente no jejuno (Turnberg et al. 1970). Após absorção, o bicarbonato atingirá a corrente sanguínea, levando ao aumento da concentração de bicarbonato sanguíneo, e consequentemente, do pH sanguíneo (Requena et al. 2005). Em exercícios de alta intensidade, esse aumento da concentração de bicarbonato sanguíneo potencializa o efluxo dos íons H^+ e do lactato, produzidos durante o exercício, para

fora do músculo ativo. Isso resulta em aumento de lactato sanguíneo após exercício com suplementação de bicarbonato de sódio (Oliveira et al. 2017) o que ocorre devido a um aumento da atividade dos MCTs, os quais se tornam mais ativos conforme o gradiente intracelular/extracelular de íons H^+ aumenta (Halestrap 2013). Com isso, o pH intramuscular diminui mais lentamente, havendo menor interferência da acidose sobre o processo contrátil e a produção de ATP pela via glicolítica, logo atrasando o início da fadiga.

Nesse contexto, diversos estudos já demonstraram os efeitos benéficos da suplementação de bicarbonato de sódio sobre a capacidade física e desempenho físico durante exercícios de alta intensidade (Carr et al. 2011b; Peart et al. 2012), bem como sobre o desempenho específico de diversas modalidades esportivas, tais como o judô, a natação e o boxe (Artioli et al. 2007; Lindh et al. 2008; Siegler and Hirscher 2010). Uma meta-análise mostrou que esta estratégia nutricional leva a um aumento médio de 1.7% ($\pm 2.0\%$) no desempenho físico (Carr et al. 2011b). Para que ocorram esses efeitos ergogênicos é necessário um aumento mínimo de bicarbonato sanguíneo, e possivelmente os maiores picos de bicarbonato sanguíneo gerem os melhores resultados em desempenho físico. Nesse sentido, foi sugerido teóricos limiares ergogênicos: o limiar de $+5 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ é considerado uma zona de potencial benefício ergogênico; e acima de $6 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ é a zona de quase certo ergogênico (Carr et al. 2011b; Jones et al. 2016; Heibel et al. 2018).

Apesar da bem documentada eficácia ergogênica da suplementação de bicarbonato de sódio, tal estratégia ainda enfrenta um grande problema que limita a sua aplicabilidade no cenário esportivo: as elevadas doses necessárias para haver melhora do desempenho (tipicamente $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de massa corporal (MC)) e o desconforto gastrointestinal decorrente dessas doses altas (McNaughton et al. 2008; Carr et al. 2011c; Heibel et al. 2018), o que pode limitar o efeito ergogênico (Saunders et al. 2014a). Tal efeito ocorre porque grande parte do bicarbonato que chega ao estômago neutraliza os ácidos presentes no suco gástrico. Como consequência, boa parte da dose ingerida não chega ao intestino, resultando em baixa absorção intestinal do bicarbonato, é calculado que apenas $\sim 15\%$ do bicarbonato ingerido chega à corrente sanguínea, sendo os demais $\sim 85\%$ perdidos provavelmente no estômago (Oliveira et al. 2018). A reação de neutralização do ácido estomacal consome grande parte do bicarbonato resulta em elevada de formação de dióxido de carbono. A formação desse gás causa distensão abdominal e eructação, que, a depender de sua severidade, pode evoluir para náusea. Isso explica uma das mais frequentes queixas após o consumo de altas doses de bicarbonato, a saber, desconforto gástrico. De fato, estudos mostram que a frequência e intensidade dos efeitos

colaterais estão fortemente associados à dose de bicarbonato de sódio administrada (McNaughton 1992a). Assim sendo, desenvolver estratégias capazes de diminuir a dose efetiva de bicarbonato de sódio sem afetar sua efetividade são essenciais para tornar mais viável o uso desse suplemento. Além disso, estratégias que possibilitem reduzir a dose efetiva podem também tornar possível o uso seguro de doses ainda mais efetivas.

Nesse sentido, a administração de bicarbonato de sódio em invólucros gastrorresistentes emerge como uma potencial alternativa para solucionar essa questão (Breitkreutz et al. 2007). Nossa hipótese é a de que caso o bicarbonato de sódio seja consumido com um revestimento especial capaz de suportar o pH ácido do estômago, as cápsulas atravessariam o estômago intactas e liberariam seu conteúdo apenas no jejuno (Petereit and Weisbrod 1999). Com tal estratégia, acreditamos que uma menor frequência de efeitos colaterais pode ser observada, já que o bicarbonato deixaria de ser neutralizado no estômago, reduzindo a formação de dióxido de carbono. Além disso, a absorção do bicarbonato poderia ser otimizada, já que o mesmo seria liberado exatamente no local preferencial de sua absorção, no jejuno, o que possivelmente reduziria a dose necessária para induzir alcalose metabólica. Evidências adicionais que apoiam esta noção foram fornecidas por um estudo recente que mostrou menor incidência e intensidade de sintomas gastrointestinais quando o bicarbonato de sódio foi ingerido em cápsulas com revestimento entérico em comparação com cápsulas gelatinosas e de liberação lenta (Hilton et al. 2020a). No entanto, cápsulas com revestimento entérico e de liberação lenta resultaram em menor aumento de bicarbonato sanguíneo.

Uma outra preocupação recente sobre a efetividade da suplementação de bicarbonato de sódio diz respeito à elevada variação interindividual no tempo necessário para que o pico de bicarbonato sanguíneo seja atingido após a ingestão de bicarbonato de sódio. Classicamente, estudos com ingestão aguda permitem intervalo de ~90 min entre o término da ingestão e o início dos testes físicos (McNaughton 1992b; Peart et al. 2012). Isso porque esse é o tempo médio aproximado para que o pico de bicarbonato sanguíneo seja atingido no sangue (McNaughton 1992b). No entanto, dados mais recentes indicam que, ainda que o tempo médio seja de aproximadamente 90 minutos, quando verificamos dados individuais há um padrão de elevada variabilidade de 75 a 180 minutos para atingir o pico após consumo da dose mais usual de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de MC (Jones et al. 2016). Outro estudo mostrou que a variação entre os indivíduos é notavelmente grande, de modo que alguns levam mais do que 120 minutos para atingir o pico de bicarbonato sanguíneo ao passo que outro levam cerca de 40 minutos, apesar de mostrar certa consistência intraindividuais (Gough et al. 2017b). Também foi demonstrada grande

variação interindividual no pico de pH com a suplementação de bicarbonato de sódio (Gough et al. 2017b; Sparks et al. 2017). As análises realizadas nesse artigo foram simples, é provável que análises mais robustas forneçam uma melhor percepção do fenômeno. Os mecanismos por trás de tal variação são ainda desconhecidos, e não se sabe se o pico de bicarbonato sanguíneo pode diferir para cada indivíduo em diferentes dias.

Uma última questão sobre a suplementação de bicarbonato de sódio diz respeito ao possível benefício da suplementação em condições agudas de moderada e alta altitude (Saunders et al. 2009; Deb et al. 2018a). Essas condições sabidamente geram um ambiente de hipóxia; com a redução da disponibilidade de oxigênio ao nível mitocondrial, há maior solicitação dos sistemas anaeróbios de transferência de energia, o que acarreta em uma intensidade relativamente maior para o mesmo nível absoluto de trabalho, comparado ao nível do mar (Levine et al. 2008). Observa-se, portanto, aumento da produção de H^+ , mesmo em cargas menores. Dessa forma, há uma antecipação da fadiga pelo aumento da acidose intracelular e extracelular durante o exercício, mesmo em cargas submáximas (Saunders et al. 2009). Nesse cenário, o uso de um suplemento tamponante poderia ser, hipoteticamente, uma estratégia ergogênica eficaz, embora ainda não haja um consenso na literatura sobre sua eficácia (Deb et al. 2017; Gough et al. 2019a) ou sua ineficácia (Flinn et al. 2014; Saunders et al. 2014b) nessas condições. É difícil encontrar uma explicação que concilie tais resultados conflitantes, de tal modo que a obtenção de mais evidências acerca do potencial ergogênico do bicarbonato de sódio em condição de hipóxia emerge como a melhor maneira de confirmar se essa hipótese é verdadeira.

Com base nos problemas aqui apresentados, nossa hipótese é que a suplementação de bicarbonato de sódio ingerido por meio de cápsulas ou comprimidos gastrorresistentes, mesmo em doses menores, provocariam respostas semelhantes de bicarbonato sanguíneo comparado a dose padrão, mas com menos efeitos colaterais. Hipotetizamos, ainda, que a suplementação resultaria em um aumento sustentado do bicarbonato sanguíneo acima dos limiares ergogênicos, potencialmente desafiando a necessidade de tempos de ingestão individualizados, baseados em tempo de pico. Também foi nossa hipótese que a suplementação de bicarbonato de sódio influenciaria o desempenho físico intermitente de alta intensidade melhorando o desempenho em condições de hipóxia e normóxia e, ainda seria capaz de reestabelecer o desempenho físico a condições de normóxia.

2 OBJETIVOS

A presente pesquisa teve três objetivos distintos, razão pela qual foi composta por três estudos. O primeiro avaliou os efeitos da administração de bicarbonato de sódio, via cápsulas gastrorresistentes, sobre o pH e bicarbonato sanguíneos e efeitos colaterais, bem como a reprodutibilidade do bicarbonato sanguíneo em três sessões distintas (Estudo A); o segundo avaliou a suplementação em comprimido gastrorresistentes sobre o pH e bicarbonato sanguíneos, assim como seus efeitos colaterais (Estudo B); o terceiro avaliou os efeitos da suplementação de bicarbonato de sódio sobre desempenho físico, variáveis sanguíneas e efeitos colaterais em condições de normóxia e hipóxia (Estudo C).

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Explorar o efeito da viabilidade da suplementação de bicarbonato de sódio ingerido em diferentes formas gastrorresistentes nas respostas farmacocinéticas do pH e bicarbonato sanguíneos e tolerabilidade a diferentes doses;
- ❖ Analisar a variabilidade interindividual e intraindividual das respostas de bicarbonato sanguíneo à ingestão de bicarbonato de sódio.
- ❖ Verificar o efeito da suplementação de diferentes doses de bicarbonato de sódio, ingerido em diferentes formas gastrorresistentes, sobre a magnitude e duração da alcalose metabólica induzida, bem como o tempo para atingir o pico da concentração de bicarbonato sanguíneo;
- ❖ Verificar a incidência e severidade dos efeitos colaterais decorrentes da suplementação de bicarbonato de sódio via diferentes formas gastrorresistentes;
- ❖ Verificar os efeitos da suplementação de bicarbonato de sódio sobre o desempenho e respostas sanguíneas e possíveis efeitos colaterais em condições de hipóxia e normóxia

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1. BALANÇO ÁCIDO-BASE NO ORGANISMO

A regulação do balanço ácido-base no organismo é vital para a manutenção da função de muitos processos fisiológicos das células, tecidos e órgãos. Os níveis de pH do sangue devem ser rigidamente regulados dentro de uma faixa extremamente estreita de 7.35 a 7.45. Diariamente o metabolismo produz ácidos que são eliminados por um eficiente e refinado sistema, que envolve: o sistema respiratório, encarregado de manter a pressão parcial de CO_2 (PCO_2) constante em aproximadamente 40 mmHg no sangue; o sistema renal, que absorve e produz “novo” bicarbonato mantendo-o em torno de 24 mmol·L⁻¹; e ainda mecanismos de tamponamento intracelulares e extracelulares (Musa-Aziz 2017). Em momentos de perturbação no balanço ácido base no organismo os mecanismos de tamponamento intracelulares e extracelulares são os primeiros a agir. Seguidos pela regulação entre os sistemas respiratório e renal, que alteram os valores basais de PCO_2 e bicarbonato causando as compensações nas concentrações de ácidos e base no organismo, necessárias para regular as variações no pH.

Todos os alimentos que consumimos diariamente são metabolizados para a produção de energia, nesse processo geram ácidos e bases. Alimentos como queijos duros e processados, gema de ovos e carnes produzem uma carga potencial de ácido renal de ~28, ~24, ~14 mEq/100g, respectivamente, enquanto grãos, arroz e massas ~5 mEq/100g, leite e iogurte ~2 mEq/100g, frutas e vegetais ~-5 mEq/100g, (Scialla and Anderson 2013). Dessa forma, os alimentos são precursores de ácidos e bases, advindo do metabolismo proteínas, carboidratos e lipídios, que podem gerar CO_2 , bem como, gerar e/ou consumir H^+ (Alpern and Preisig 2004; Scialla and Anderson 2013).

Desse modo, temos dois tipos de ácidos sendo produzidos e que precisam ser eliminados: o ácido volátil (CO_2) e o ácido fixo (H^+). O ácido volátil é facilmente exalado pelos pulmões na expiração. O ácido fixo é um íon muito reativo, por suas características físico-química, tem a capacidade de interagir com muitas moléculas química ou eletricamente alterando sua forma e capacidade funcional. Alterações da acidez em uma solução podem interferir nas ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals. A concentração do íon H^+ é muito pequena comparada a outros íons. Sua concentração está em uma escala logarítmica, assim o $\text{pH} = -\log \text{H}^+$ (Musa-Aziz 2017). Dessa forma, pequenas alterações no pH representam

grandes alterações nas concentrações do H^+ , por exemplo a alteração em uma unidade de pH representa um aumento de 10 vezes na concentração do H^+ .

O pH do sangue humano é de ~ 7.4 , enquanto o pH intracelular na maioria das células é levemente mais ácido com pH de ~ 7.2 (Deutsch et al. 1982). As alterações de pH no meio extracelular causam rapidamente alterações de pH no meio intracelular (Deutsch et al. 1982; Musa-Aziz et al. 2009). Quando há alterações no pH os mecanismos de tamponamento agem rapidamente. Proteínas, tampão fosfatos, entre outros, passando para a forma protonada da molécula. Assim eles “captam” temporariamente os íons H^+ , amortecendo de variações do pH, no entanto, esses mecanismos de tamponamento não eliminam os íons (Palmer 2016).

Logo, os outros mecanismos de regulação do pH pulmonar e renal, eliminam os ácidos voláteis e fixos do organismo, juntos esses sistemas formam a razão da proporção entre ácido e base. Como mostra a equação de Henderson-Hasselbalch, para o sistema tampão bicarbonato:

$$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{s.PCO_2}$$

Para manter os valores de pH regulado o organismo dispõe de um fino ajuste nas concentrações de ácido volátil pelo sistema respiratório, que regula a PCO_2 . O CO_2 produzido no interior das células, sai dos tecidos para o sangue por diferença de gradiente (Palmer 2016). Aonde o CO_2 vai para os eritrócitos, reage via enzima anidrase carbônica, com H_2O formando H^+ e bicarbonato, o H^+ se combina com a hemoglobina e o bicarbonato vai para o sangue via o tocador cloreto bicarbonato (Romero et al. 2013). Ao chegar nos alvéolos a pressão de oxigênio (O_2) é maior e ocorre o processo é inverso, assim o O_2 entra no eritrócito onde se combina com a hemoglobina e o CO_2 , que foi transportado em forma de bicarbonato no sangue entra no eritrócito sofre a conversão inversa via anidrase carbônica para CO_2 e é eliminado (Musa-Aziz 2017).

O rim desempenha um papel fundamental tanto em eliminar os ácidos produzidos no metabolismo, como em devolver base ao sistema. O processo renal de filtração de bicarbonato impede a perda de bicarbonato na urina (base é eliminada apenas em casos de alcalose) e, portanto, mantém os níveis plasmáticos desse substrato que é fundamental para evitar flutuações de pH. O outro processo desempenhado pelo rim na regulação do bicarbonato sanguíneo no organismo, é o processo de eliminação de ácidos fixos via urina, que conserva o uso do bicarbonato, pois não há necessidade de tamponar esses ácidos (Boron 2006).

O bicarbonato, em condições normais, é todo reabsorvido no néfron renal. A maior parte, cerca de 85%, é reabsorvido no túbulo proximal, seguido pela alça de Henle, onde são absorvidos mais 10% e por fim no túbulo distal convoluto são absorvidos os 5% restantes. No ducto coletor já não há quase bicarbonato para ser absorvido. A reabsorção começa assim que o bicarbonato atinge a luz tubular e reage com o H^+ (que saiu da célula tubular via trocador Na^+/H^+ ou ATPases) pela ação da anidrase carbônica IV e é transformado em H_2O e CO_2 . Ambos entram na célula via aquaporina 1, dentro da célula a anidrase carbônica II catalisa a reação surgindo o bicarbonato e H^+ , que irá novamente para a luz tubular. O bicarbonato vai para o interstício via cotransportador eletrogênico sódio-bicarbonato ou pelo trocador cloreto-bicarbonato (Musa-Aziz 2017).

Para gerar o novo bicarbonato há o trabalho conjunto do fígado e do rim. O fígado detoxifica a amônia, vinda do metabolismo de proteínas, em uréia e glutamina, essas moléculas são liberadas no sangue. Quando atingem o rim a uréia é eliminada na urina e a glutamina é degradada em 2 moléculas de bicarbonato que voltam para o sistema e gera 2 íons de NH_4 , que precisam ser eliminados. O NH_4 se dissocia em NH_3 e um H^+ , ambos saem da célula para a luz tubular e logo voltam a forma protonada. Ao atingir a alça ascendente espessa o NH_4 é transportado para dentro da célula pelo cotransportador sódio-potássio-2cloro, onde é novamente desprotonado. Os quais passam para o interstício pelos canais de gás (NH_3) e trocador sódio-hidrogênio (Na^+/H^+). Pela disposição anatômica do néfron o amônio pode ser desviado do interstício diretamente para as células do ducto coletor. Onde o NH_3 passa para luz via canais de gás (RhCG) e o H^+ passa contra o gradiente via H^+ ATPase, onde volta a sua forma protonada NH_4 e é finalmente eliminado via urina (Geyer et al. 2013).

Assim os ácidos são eliminados pelos rins, por outro lado, o organismo também possui mecanismos de defesa contra situações de alcalose, embora a alcalose seja bem menos frequente que acidose. Uma alcalose metabólica pode ser induzida voluntariamente com a suplementação de bicarbonato de sódio. A pendrina que é o trocador cloreto-bicarbonato fica na membrana apical do ducto coletor no néfron, e em momentos de alcalose metabólica faz a excreção do bicarbonato para a urina. A pendrina também é regulada positivamente pela ação dos hormônios angiotensina II e aldosterona (Soleimani 2015; Wall and Lazo-Fernandez 2015).

Os processos de regulação são dinâmicos e ocorrem a todo momento, e assim mantêm o pH sanguíneo. Mas ainda podem ocorrer desbalanços de ordem patológica ou fisiológica, que irão causar alterações agudas ou crônicas, gerando acidoses ou alcaloses, respiratórias ou metabólicas. O exercício físico de alta intensidade gera um desbalanço fisiológico causando

acidose metabólica aguda. Pois a alta e urgente demanda energética gera produção excessiva de H^+ , que consequentemente reduz o bicarbonato e altera o pH sanguíneo e, pode durar por alguns minutos após o esforço (Oliveira et al. 2017).

3.2. MECANISMOS DE FADIGA MUSCULAR

A fadiga é um fenômeno multifatorial extremamente complexo, conhecidamente capaz de influenciar negativamente o desempenho físico-esportivo. Suas causas variam de acordo com o tipo, intensidade e duração do exercício, apresentando, assim, diferentes formas de manifestação. Há décadas, esse fenômeno tem sido alvo de diversas pesquisas; no entanto, ainda hoje a fadiga não é completamente compreendida. Embora diversas definições de fadiga tenham sido propostas na literatura, uma das mais bem aceitas é a de Kent Sahlin, que a define como a incapacidade do músculo esquelético em manter uma determinada tensão ou de manter o exercício físico a uma determinada intensidade (Sahlin 1992).

A fadiga pode ser causada por processos centrais, periféricos, ou pela inter-relação de processos nesses dois níveis. Em nível central, a fadiga é provocada por falhas na geração ou transmissão de informação motora em forma de potencial de ação, reduzindo a capacidade de recrutamento de unidades motoras (Rasmussen et al. 2007). Os processos centrais têm sido classicamente mais associados a exercícios de longa duração e intensidade moderada. Em nível periférico, a fadiga é causada por eventos que ocorrem dentro da própria célula muscular quando do exercício físico, os quais prejudicam processos contráteis e de transferência de energia nos músculos ativos (Fitts 1994). Diferentes tipos de exercícios parecem resultar em estímulos distintos que desencadeiam em fadiga (Allen et al. 2008).

Uma das mais importantes é a hipótese da fadiga central, a qual postula que os sinais resultantes de fadiga na periferia podem modular a atividade de neurônios serotoninérgicos. A serotonina é um neurotransmissor relacionado ao bem-estar e relaxamento, atuando, portanto, de forma a inibir o drive neural. A produção de serotonina é dependente do transporte do aminoácido triptofano por meio da barreira hematoencefálica. O transportador de triptofano também realiza o mesmo transporte para os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), havendo uma competição entre triptofano e BCAAs. Durante o exercício prolongado, aumenta-se a disponibilidade de triptofano, ao mesmo tempo que se diminui as concentrações de BCAAs

no sangue. Assim, aumenta-se o transporte de triptofano através da barreira hemato-encefálica, aumentando por consequência a produção de serotonina (Newsholme and Blomstrand 2006).

Essa hipótese foi testada em ratos, em um estudo que mostrou que dieta reduzida de triptofano resultou em maior resistência ao exercício de longa duração, quando comparado aos ratos com dieta rica em triptofano (Yamamoto and Newsholme 2003). Em humanos, essa teoria parece não ser verdadeira, já que estudos que depletaram triptofano não observaram melhoras no desempenho em exercício prolongado (Hobson et al. 2013b). Outros estudos apontam para a importância de outros elementos, como a prolactina, que interfere na interação de serotonina e dopamina no cérebro durante o desenvolvimento da fadiga central. Isso parece ocorrer em situações de elevado estresse térmico, explicando assim como o calor pode desencadear eventos que culminariam em fadiga central (Pitsiladis et al. 2002; Wright et al. 2012). Outros fatores também podem contribuir para a fadiga central, como queda da glicemia, redução de oxigenação cerebral e até de glicogênio cerebral, o que foi demonstrado em ratos (Matsui et al. 2011).

A fadiga periférica vem sendo alvo de estudo de bioquímicos e fisiologistas do exercício. Evidências indicam papel particularmente relevante de alguns eventos no surgimento desse tipo de fadiga, tais como: acúmulo de metabólitos, inibição de enzimas que participam da transferência de energia, acúmulo de potássio no meio extracelular, diminuição da sensibilidade aos íons cálcio (Ca^{2+}) no sítio da troponina, diminuição da liberação ou da recaptação de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático e a depleção de substratos energéticos (Sahlin 1986, 1992; Allen et al. 2008). O mecanismo responsável pelo surgimento da fadiga muscular está relacionado com a intensidade do exercício. Em exercícios prolongados de moderada intensidade, uma das causas parece ser a depleção do glicogênio muscular, assim interferindo na taxa de ressíntese de ATP. Um estudo clássico conduzido por Bergstrom et al. (1967) observaram, em homens submetidos a exercício moderado realizado em cicloergômetro, uma estreita associação entre os estoques iniciais de glicogênio muscular e o tempo até a exaustão.

Em exercícios de alta intensidade e curta duração, além da depleção de glicogênio muscular existem outros fatores implicados com a fadiga, a saber: diminuição de K^+ , acúmulo de íons fosfato inorgânico (Pi) e acúmulo de íons H^+ . O K^+ é importante para manter o equilíbrio elétrico da célula, mantendo-a polarizada e, portanto, responsiva aos estímulos elétricos. Durante a contração muscular, observa-se uma perda de K^+ para o meio extracelular, prejudicando a excitabilidade da célula muscular (Allen et al. 2008). O acúmulo de Pi ocorre pela hidrólise da creatina fosfato em Pi e creatina usada na produção de energia em metabolismo

anaeróbio, devido à grande demanda energética do exercício físico de caráter intenso. Assim, o Pi livre pode deprimir a função contrátil do músculo, podendo também dificultar a reabsorção do Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (Westerblad et al. 2002; Sundberg et al. 2018).

A utilização do metabolismo anaeróbio, em particular a via glicolítica, ainda pode gerar acúmulo de íons H^+ , ocasionando queda do pH intramuscular. Apesar das divergências, há diversas evidências que apoiam a acidose como uma das mais importantes causas da fadiga em exercícios de alta intensidade (Fitts 2016; Westerblad 2016). Dentre os efeitos do acúmulo de íons H^+ , destacamos a competição dos íons H^+ com os íons Ca^{2+} pelo sítio de ligação da troponina, prejudicando a capacidade do maquinário contrátil de operar efetivamente (Fabiato and Fabiato 1978; Jarvis et al. 2018). A acidose muscular também influencia os processos contráteis e inibe enzimas importantes da via glicolítica, como a fosfofrutoquinase e a glicogênio fosforilase (Gladden 2004; Sundberg et al. 2018).

O acúmulo de lactato, comumente observado em atividades intensas, foi tido por muito tempo como o principal fator causador da fadiga durante este tipo de exercício. Atualmente, essa teoria já perdeu força, pois hoje é bem aceito que o lactato não possui qualquer ação deletéria sobre processos contráteis ou de transferência de energia, e ainda é considerado um importante substrato energético (Gladden 2004).

Ao longo de muitos anos, houve na literatura uma grande discussão sobre a real importância do Pi e dos íons H^+ no desenvolvimento da fadiga. Embora o debate tenha sido marcado pelos que defendiam exclusivamente o Pi (Dawson et al. 1978) ou os íons H^+ (Robergs et al. 2004), avanços tecnológicos possibilitaram estudar melhor os mecanismos envolvidos no processo de fadiga muscular, e assim compreender como cada elemento contribui para esse fenômeno. Em um refinado experimento que usa a técnica do *trap laser* com medidas de uma única fibra acoplada em um detector de movimento por laser, foi observado que a acidose gera interferência no acoplamento de actina e miosina que diminui a velocidade de contração (Debold 2012).

É muito importante entender os mecanismos de fadiga, pois assim, pode-se desenvolver estratégias potencialmente capazes de retardar seu aparecimento e, assim, melhorar o desempenho. Dentre esses elementos responsáveis pelo surgimento da fadiga em exercícios de alta intensidade, o pH é certamente um dos mais facilmente manipuláveis. No entanto, alguns pesquisadores ainda questionam o papel da acidose muscular no aparecimento da fadiga (Westerblad et al. 2002). Apesar dessas divergências, existem evidências indiretas obtidas em estudos *in vivo* que apoiam a acidose muscular como um fator limitante durante exercícios

de alta intensidade e curta duração. Dentre elas, destacamos estudos que induziram a alcalose, com a ingestão de bicarbonato de sódio, e observaram retardo no aparecimento da fadiga (Artioli et al. 2007; Oliveira et al. 2017); estudos que induziram um aumento da capacidade tamponante intracelular, via aumento de carnosina muscular, e também observaram um atraso no aparecimento da fadiga (Saunders et al. 2017b; De Salles Painelli et al. 2018); e estudos que induziram acidose, por meio da ingestão de cloreto de amônia, e verificaram tendência de queda no desempenho (Brien and McKenzie 1989).

O organismo humano possui diversos mecanismos para manter o pH dentro de valores fisiológicos, como tampões intracelulares, tampões químicos sanguíneos, regulação respiratória e regulação renal. Dentro das células, o tamponamento é feito por fosfatos orgânicos e por proteínas, mais especificamente por resíduos de aminoácidos que contêm grupos imidazóis, destacando-se o dipeptídeo carnosina (Abe 2000). Uma vez que a carnosina apresenta valores de pKa (constante de dissociação de ácidos) dentro do alcance fisiológico do pH, ocorre um protonamento de um dos dois nitrogênios do anel imidazol, sequestrando íons H^+ e estabilizando o pH desta maneira (Abe 2000). Isso ajuda na manutenção do pH intramuscular e possibilita a manutenção do desempenho no exercício de alta intensidade (Hobson et al. 2012).

No ambiente extracelular, o mais importante tampão sanguíneo é o bicarbonato, o qual tampona os íons H^+ gerando dióxido de carbono e água. Outro recurso importante de controle da homeostase ácido-base é o transporte ativo de H^+ para fora da célula (Mainwood and Worsley-Brown 1975), que se dá pelos transportadores do tipo MCT, em especial o MCT4 (Robergs et al. 2004). A alcalinização do sangue por meio dos agentes tamponantes aumenta o efluxo dos íons de H^+ do interior do músculo ativo para o sangue, pois existe uma diferença nos gradientes iônicos (Mainwood and Worsley-Brown 1975). Isso ajuda na manutenção do pH durante exercícios de alta intensidade, nos quais o principal limitante de desempenho parece ser a fadiga induzida pela queda do pH. Assim, a alcalinização sanguínea faz com que o pH intramuscular diminua mais vagarosamente, de tal modo que há menor interferência da acidose sobre o processo contrátil e sobre a via glicolítica, levando ao retardo da fadiga (Bishop et al. 2004). Assim a suplementação de bicarbonato e de lactato tem potencial ergogênico, uma vez que ambos podem interferir na regulação ácido-base.

3.3. EXERCÍCIO FÍSICO EM CONDIÇÃO DE HIPÓXIA

A condição de hipóxia é caracterizada pela menor disponibilidade de O_2 no ar. A quantidade de O_2 no ar é de 21% em toda atmosfera, mas a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) varia conforme a pressão barométrica. Ao nível do mar, a pressão barométrica é 760 mmHg e a FiO_2 21%. No entanto, quanto maior a altitude o ar vai se tornando mais rarefeito, pois a pressão barométrica vai diminuindo conforme a altura, e consequentemente a FiO_2 também vai caindo, e assim gera um ambiente de hipóxia. A altitude pode ser classificada em: baixa altitude (FiO_2 : 21 a 18%; pressão barométrica: 760 a 634mmHg; altitudes de até 1500m) moderada (FiO_2 : 18 a 15%; pressão barométrica: 634 a 560; altitudes de 1500 a 2500m), alta (FiO_2 : 15 a 14%; pressão barométrica: 560 a 493mmHg; altitudes 2500m a 3500), muito alta (FiO_2 : 14 a 10%; pressão barométrica: 493 a 363 mmHg; altitudes de 3500 a 5800m) e extrema altitude (FiO_2 : 10 a 8%; pressão barométrica: 363 a 267 ; altitudes de 5800 a 8000m) (Imray et al. 2011; Parati et al. 2018). A hipóxia pode ser produzida artificialmente em câmara de manipulação ambiental, tratasse de um ambiente isolado do exterior, onde a quantidade de O_2 é manipulado normalmente pela introdução do gás de nitrogênio ou pela filtragem de O_2 . Também pode ser feito o controle da humidade e da temperatura. A pressão atmosférica é principal diferença entre a hipóxia natural em altas altitudes (hipóxia hipobárica) e a hipóxia produzida em uma câmara ambiental (hipóxia normobárica). Mas também existe outras diferenças como a resistência aerodinâmica, que pode afetar um implemento como a bola de futebol e consequentemente alterar o desempenho esportivo (Levine et al. 2008).

Em condições de hipóxia, a menor FiO_2 causa uma reduzida disponibilidade de O_2 ao nível mitocondrial resulta em maior solicitação dos sistemas de produção de energia, em especial da via anaeróbia (Green et al. 1992), o que acarreta em uma maior exigência sobre os sistemas de energia devido a uma intensidade relativamente maior para o mesmo nível absoluto de trabalho (Levine et al. 2008). Observa-se, portanto, aumento na concentração de lactato sanguíneo (Girard and Racinais 2014) e aumentos na concentração de H^+ . O impacto dessas alterações sobre o desempenho e capacidades físicas dependem da magnitude da hipóxia (altura da altitude), bem como do tempo de exposição a essa condição. O impacto no desempenho físico pode ser neutro, positivo ou negativo, a depender do tipo de exercício (Saunders et al. 2009; Deb et al. 2018a).

A exposição crônica à hipóxia poderia potencializar algumas adaptações ao treinamento físico. Desse modo, a hipóxia vem sendo explorada como estratégia de treinamento em diferentes modalidades esportivas. A maior carga sobre os sistemas aeróbios no período de exposição a hipóxia gera adaptações, tais como o aumento de glóbulos vermelhos, que resultam

em ganhos extras no desempenho ao retornar para as condições atmosféricas do nível do mar. Esses estímulos metabólicos resultam em melhoras em parâmetros do desempenho aeróbio como o aumento do VO_2 máximo, devido ao aumento do número de hemácias (Saunders et al. 2013b). Por outro lado há evidências de melhoras além da capacidade aeróbia, pois o treino em alta altitude também melhora a capacidade tamponante (Gore et al. 2007). Quanto maior o período de exposição à condição de hipóxia, maior o incremento no desempenho ao se retornar ao nível do mar (Saunders et al. 2009). Dessa forma, essa estratégia se popularizou especialmente entre atletas de resistência, como ciclistas. E em muitos países europeus, onde há locais de alta altitude, como Espanha e França, foram criados centros de treinamento com a finalidade de receber atletas para fazer parte de sua preparação física, em alta altitude. Existem diversas estratégias e combinações de tempo de exposição a altitude e treinamento que resultam em melhora do desempenho físico (Millet et al. 2010; Mujika et al. 2019).

A despeito dos aumentos de desempenho e capacidade física com o treinamento físico realizado em condição de hipóxia, estudos mostram que a exposição aguda a condições de hipóxia pode reduzir consideravelmente o desempenho físico (Flinn et al. 2014; Deb et al. 2018a; Patel et al. 2021). Como evidenciado por Deb et al. (2017), a hipóxia aguda, equivalente a 3000m de altitude, causou acidose metabólica, isso resultou em diminuição de 10.5% no trabalho total realizado em teste de ciclismo. Isso ocorre devido as importantes alterações nos sistemas respiratório e cardíaco, o exercício em hipóxia representa um considerável impacto metabólico. O organismo desencadeia várias respostas ao tentar permanecer em homeostase, primeira reação que ocorre é a hiperventilação para aumentar a pressão parcial de O_2 (PO_2) (Gore et al. 2007). Dentro da primeira hora em hipóxia há aumento do pH sanguíneo e queda da PO_2 , PCO_2 e saturação de O_2 (SaO_2) (Limmer et al. 2020), gerando uma alcalose ventilatória descompensada, que resulta em excreção de bicarbonato pelos rins (Gore et al. 2007), somente após 12 horas há queda significativa do bicarbonato sanguíneo (Limmer et al. 2020). Resultando em maior concentração de lactato e H^+ . Todas essas alterações, provocadas pela hipóxia aguda, podem levar a uma queda no desempenho físico por antecipação da fadiga, com o aumento da acidose intracelular e extracelular durante o exercício, mesmo em cargas submáximas.

Entre os efeitos negativos da hipóxia, que impactam o desempenho e as adaptações geradas pela sobrecarga metabólica imposta nessa condição, existe o período de aclimação, que pode durar de 2 a 4 semanas, até que o desempenho seja similar ao nível do mar (Saunders et al. 2009). Esse longo período de aclimação pode ser um grande problema para atletas

vindos do nível do mar para competir em alta altitude. É preciso considerar a logística e o investimento financeiro e temporal, para o atleta, a equipe e a comissão técnica. Nesse cenário, o uso de um agente ergogênico com ação tamponante que pudesse atenuar os efeitos da hipóxia aguda ou até mesmo restaurar o desempenho físico do nível do mar, poderia ser uma importante alternativa ao longo período de aclimação. Ressaltando que essa suplementação seria uma estratégia interessante para reestabelecer a queda de desempenho apenas em exposição aguda a hipóxia, sem o tempo devido para uma adequada aclimação. Pois a suplementação de um tamponante intracelular como a beta alanina ou extra celular como o bicarbonato de sódio poderia impactar negativamente nas adaptações fisiológicas ocorridas durante o período de aclimação (Michalczyk et al. 2016).

Assim, estudos mostraram a eficácia da suplementação de bicarbonato de sódio em aumentar o trabalho total realizado em teste de ciclismo acima da potência crítica em hipóxia com altitude simulada de 3000m em jovens fisicamente ativos (Deb et al. 2018b) e atletas de ciclismo (Deb et al. 2017). Mais recentemente, Gough et al. (2019a) mostraram melhora em desempenho no teste de contrarrelógio de 4 km e melhora do equilíbrio ácido-base em condições de hipóxia moderadas, utilizando um protocolo de suplementação individualizado pelo T_{max}. Por outro lado, outros estudos não mostraram efeitos ergogênicos perante a exposição aguda de hipoxia sobre a capacidade física em teste de ciclismo até a fadiga com o uso de bicarbonato de sódio (Flinn et al. 2014) ou beta-alanina (Patel et al. 2021), também não foi encontrado efeito ergogênico sobre o desempenho de séries de sprints curtos repetidos com o uso de tamponante intracelular, extracelular ou a sua combinação (Saunders et al. 2014b). E ainda foi possível observar um pequeno efeito ergolítico da suplementação de bicarbonato de sódio (Saunders et al. 2014b). Dessa forma, fica evidente que ainda não há um consenso na literatura sobre o efeito ergogênico de suplementos tamponantes em condições de hipóxia aguda, mais evidências acerca do potencial ergogênico dessa estratégia são necessários.

3.4. BICARBONATO NO ORGANISMO

3.4.1. Da ingestão ao aumento do bicarbonato sanguíneo

O bicarbonato de sódio suplementado oralmente passa por diversas etapas até chegar ao sangue, inicialmente precisa ser liberado do seu invólucro, quando necessário, passa pelo

estômago e intestino e finalmente corrente sanguínea. A primeira etapa é sua liberação, isso depende da dissolução e solubilidade (Amidon et al. 1995). O bicarbonato de sódio dissolve facilmente em água, dessa forma sua liberação é influenciada pela dissolução de seu invólucro. Quando a suplementação é feita por meio de solução, o conteúdo já está liberado, normalmente essa forma farmacêutica serve como uma medida de base de comparação de outras formas. Existe a fase de atraso para a trituração de partículas solidas no estômago, que varia de acordo com o tamanho das partículas. Quando a suplementação é feita por meio de cápsulas ou comprimidos o conteúdo ativo precisa ser liberado no meio para então ser absorvido. Essa etapa depende da dissolução (Amidon et al. 1995). Cápsulas gelatinosas começam a se dissolver em contato com a água, mas a dissolução completa demora alguns minutos, independente do pH, mas quando há uma grande quantidade de cápsulas gelatinosa essas podem se aglutinar e a dissolução completa de todas elas pode demorar um pouco mais. Cápsulas e comprimidos podem ser intencionalmente projetados para ter maior resistência e assim atrasam a liberação de seu conteúdo, como formulações de liberação prolongada, ou resistência específica como invólucros entéricos que liberam seu conteúdo de acordo com o pH. Os movimentos peristálticos do esôfago e as contrações estomacais contribuem para a dissolução das cápsulas e movimentos peristálticos intestinais em caso de formulação gastrorresistente.

Ao passar pelo estômago o bicarbonato de sódio entra em contato com o fluido estomacal com o pH baixo. O bicarbonato de sódio em meio líquido se dissocia em bicarbonato e sódio, o bicarbonato que é uma base reage instantaneamente com o ácido clorídrico presente no estômago, essa reação produz cloreto de sódio, que se dissocia em cloro e sódio, e ácido carbônico, que se decompõe em dióxido de carbono e água:

Com isso grande parte do bicarbonato é perdido ao neutralizar o ácido do estômago. A decomposição do ácido carbônico em CO₂ e água, seguida pela sua passagem do CO₂ do meio líquido para a fase de gás é relativamente lenta, assim a taxa de produção do gás depende da dose de bicarbonato ingerida e da área disponível para liberação do gás, mas independe de refeição prévia (Fordtran et al. 1984). A liberação do CO₂ é a causa de efeitos colaterais típicos da ingestão de bicarbonato: distensão abdominal e a eructação. Cálculos baseados nas doses administradas de bicarbonato de sódio (para uma pessoa de 70 kg, ~20 g de bicarbonato de sódio, o que corresponde a ~175 mmol de bicarbonato) e na diferença entre os aumentos esperados vs observados da concentração sanguínea de bicarbonato (~35 mmol·L⁻¹ vs. ~5

mmol·L⁻¹, respectivamente), sugerem que apenas ~15% do bicarbonato ingerido chega à corrente sanguínea, sendo os demais ~85% perdidos provavelmente no estômago (Oliveira et al. 2018). A alteração do pH estomacal causado pela grande quantidade de bicarbonato de sódio no estômago, como acontece também com uma grande refeição, pode ser um estímulo para o trocador cloreto-bicarbonato localizado membrana das células parietais, na busca do organismo manter o pH ácido do líquido gástrico do estômago, dessa forma liberando ácido clorídrico para o *lúmen* estomacal e bicarbonato no sangue (Niv and Fraser 2002).

No intestino, na porção duodenal, o bicarbonato normalmente é secretado pelo pâncreas, via ducto pancreático, a fim de alcalinizar o quimo (composto pelo alimento e o suco gástrico) vindo do estômago. Essa é a primeira linha de defesa para proteger a mucosa intestinal do ácido estomacal e da pepsina (enzima digestiva). Também há secreção de bicarbonato, pelas glândulas de Brünner, para a formação do muco protetor que recobre a mucosa. A secreção do bicarbonato é finamente controlada e estimulada pelo pH ácido (Allen and Flemström 2005). A secreção de bicarbonato pode ser alterada pelo pH e altas concentrações de bicarbonato no quimo, como esperado com suplementação de bicarbonato de sódio, pode reduzir a secreção de bicarbonato no *lúmen* intestinal.

No jejuno o bicarbonato é absorvido, essa absorção pode ocorrer pela saída de íons de H⁺ e pela própria absorção de bicarbonato. Há evidência que a anidrase carbônica, presente na membrana celular, tenha um importante papel no processo de absorção do bicarbonato, uma vez sua inibição reduz em 50% sua absorção. O sódio também tem um importante papel na absorção do bicarbonato (Turnberg et al. 1970). O processo de absorção ocorre via os trocadores sódio-hidrogênio e cloreto-bicarbonato, presentes na membrana luminal do jejuno e cotransporte sódio bicarbonato na membrana basolateral (Souza and Sanioto 2018). A absorção de sódio ocorre por todo intestino, por diversos mecanismos, a favor e contra o gradiente de concentração, pois está envolvido no transporte de diferentes moléculas. Em uma pequena parte do jejuno a absorção de sódio é mediada pelo transporte ativo acoplado tanto à absorção ativa de bicarbonato quanto à secreção ativa de H⁺ (Fordtran et al. 1968). De tal modo aumentando o sódio e o bicarbonato sanguíneo. No íleo e colón o bicarbonato normalmente é excretado pelo trocador cloreto-bicarbonato para o *lúmen* intestinal, onde a atuação neutralizando H⁺ produzido pelo metabolismo de bactérias (Souza and Sanioto 2018). A suplementação de bicarbonato altera o pH e as concentrações de sódio ao longo do trato gastrointestinal, e pode gerar alterações de gradientes e pH que podem favorecer ainda mais a sua absorção. Ainda, o excesso de bicarbonato de sódio no colón pode dificultar a absorção do cloro deixando o *lúmen*

hipertônico e causando diarreia osmótica acompanhada por distensão cólicas e flatulência (Souza and Sanioto 2018).

Existem inúmeras evidências que a suplementação de bicarbonato de sódio resulta em aumento do bicarbonato sanguíneo (Jones et al. 2016; Gough et al. 2017b; Oliveira et al. 2020; Middlebrook et al. 2021). Ainda não está totalmente esclarecido qual a contribuição de cada mecanismo para a absorção e qual é preponderante (1- alterações do pH estomacal e maior produção de ácidos; 2- possível redução da liberação de bicarbonato no duodeno; 3- absorção no jejuno) também não é conhecido se as alterações causadas pela suplementação podem proporcionar um ambiente que promova a absorção mesmo em regiões intestinais onde isso normalmente não ocorreria (4- possível absorção no íleo). Ainda pode haver outros mecanismos relacionados a absorção do bicarbonato ainda não encontrados.

3.4.2. Mecanismos de ação da alcalose sanguínea no exercício

A suplementação de bicarbonato de sódio aumenta a concentração de bicarbonato sanguíneo, e conseqüentemente, do pH sanguíneo (Requena et al. 2005). Devido à relativa impermeabilidade do sarcolema ao bicarbonato, a hipótese de aumento da ação tamponante dessa substância, via suplementação, dentro da célula é refutada. O tamponamento dinâmico, que consiste no efluxo de metabólitos para fora da célula, é o principal mecanismo de ação da alcalose induzida, ou seja, sua ação é extracelular. Esses metabólitos são produzidos no exercício físico intenso, onde a participação da via glicolítica anaeróbia para a ressíntese de ATP torna-se preponderante. Dois importantes subprodutos do metabolismo anaeróbio, cujas concentrações aumentam rapidamente no músculo durante esforços de alta intensidade são o lactato e os íons H^+ (Costill et al. 1984). Tais metabólitos não são transportados passivamente pelo sarcolema, de forma que se torna obrigatória a presença de proteínas transportadoras específicas capazes de exportá-los ao sangue ou, em sentido contrário, captá-los do sangue para dentro das células (Juel 1997). De fato, existem proteínas nas membranas das células musculares humanas que fazem o transporte desse metabólitos fora da célula, sendo os principais transportadores são o trocador de sódio-hidrogênio (NHE) (Juel 2000), o cotransportador de sódio-bicarbonato (NBC) (Kristensen et al. 2004) e os transportadores monocarboxilato (MCTs) (Juel 2001). Esses transportadores mostraram ser essenciais na recuperação do pH intracelular após uma carga de H^+ , sendo que uma vez que eles são bloqueados a recuperação do pH intracelular é interrompida (Tanaka et al. 2016).

O NBC faz o cotransporte de ambos um sódio e um bicarbonato para dentro ou para fora da célula, sempre levando os dois íons na mesma direção. Na célula muscular humana foram encontradas as isoformas 1 e 2 (Kristensen et al. 2004). Já foi demonstrado que o treinamento de alta intensidade aumenta o conteúdo de NBC na membrana de células musculares de ratos. Esses aumentos acontecem em tanto em fibras glicolíticas quanto oxidativas, também foi observado aumento na capacidade tamponante em ambas fibras (Thomas et al. 2007). Além disso, foi mostrado que esse transportador tem importante papel na regulação do pH intracelular após acidose induzida *in vivo* (Tanaka et al. 2016). Isso ressalta sua função como um regulador do pH muscular.

O NHE 1 é a isoforma do NHE encontrada no músculo humano (Juel 2000). Ele faz a troca de um sódio, de fora para dentro da célula, por um hidrogênio de dentro da célula muscular, levando os íons em direções opostas. Ele é encontrado em maior abundância em fibras tipo IIB (cerca de 4 vezes mais que em fibras tipo I), com o treinamento de alta intensidade sua densidade é aumentada, especialmente em fibras IIB (Juel 2000). Isso indica uma melhor capacidade de regulação do pH, o que é consistente com a maior capacidade de produção de lactato e H^+ nessas fibras. Outro estudo com treinamento também mostrou seu aumento do conteúdo de NHE1, após 4 semanas de treinamento de alta intensidade comparado ao grupo que manteve o treinamento aeróbio, mostrando uma resposta específica ao treinamento de alta intensidade. Os autores ainda mostraram que após corridas supra máximas a 130% do VO_{2max} , comparando o período pré e pós treinamento, o desempenho foi maior, mas o pH intramuscular foi mais alto (Iaia et al. 2008). Sugerindo que o NHE1 pode não ser a principal via de efluxo de H^+ durante o exercício.

Assim o NBC 1 e 2 e o NHE1 parecem exercer ter mais influência na regulação do pH da célula muscular no repouso, com menor contribuição no exercício, enquanto os MCTs são mais ativos em exercício que geram grande quantidade de H^+ (Juel 2006). No exercício físico intenso esses transportadores contribuem com a remoção de em torno de 75% do efluxo do lactato e H^+ (Messonnier et al. 2007). Os MCTs realizam o transporte transmembrana (duas moléculas na mesma direção) de moléculas como lactato, H^+ , piruvato, corpos cetônicos e grupos de cetoácidos. Diversas isoforma já foram identificadas, o que sugere diferentes funções para cada subtipo de transportador. No músculo esquelético humano, as principais isoformas desses transportadores são o MCT1 e o MCT4 (Halestrap 2013).

O MCT1 é encontrado principalmente nas fibras musculares oxidativas, tanto na membrana celular como na membrana das mitocôndrias. Esse transportador também é

encontrado em grande quantidade nas hemácias e no coração (Bonen et al. 2000). Sua principal função é captar o lactato que está no sangue e transportar para dentro das células musculares e eritrócitos (Juel 2001). O MCT1 sofre influência do treinamento físico, tendo sido relatado aumento de 76% nesse transportador após treinamento de alta intensidade (Pilegaard et al. 1999). Similarmente, 9 semanas de treinamento em cicloergômetro a 75% do VO_2 pico também foram capazes de aumentar a expressão do MCT1 em 78%, conforme avaliado por meio da técnica de Western Blot (Dubouchaud et al. 2000). Os autores verificaram, ainda, que esse aumento ocorreu tanto no sarcolema como nas membranas mitocondriais. O treinamento de força também parece induzir aumento da expressão de MCT1, o que foi demonstrado ocorrer tanto em homens saudáveis como em portadores de diabetes tipo 2 (Juel et al. 2004). O aumento de MCT1 após um período de treinamento de alta intensidade é correlacionado com os aumentos de NBC em fibras musculares oxidativas (Thomas et al. 2007).

O pH celular durante o repouso é relativamente constante. Durante o exercício, a despeito da queda no pH intramuscular, diversos sistemas de tamponamento atuam para mantê-lo dentro de limites fisiológicos. Dentre esses sistemas, destacamos o tamponamento dinâmico, o qual é em grande parte realizado pelos MCTs, em especial, o MCT4. Esse transportador exporta o lactato e o H^+ do interior das células para o sangue (Juel 2001) e sua importância na manutenção do equilíbrio ácido-base durante o exercício fica evidente à medida em que se verifica que é predominantemente encontrado em fibras glicolíticas (brancas) de contração rápida (Bonen et al. 2000). O treinamento de força pode aumentar o conteúdo de MCT4 nas células musculares em homens saudáveis (Juel et al. 2004). Com o treinamento de alta intensidade também foi observado aumento na quantidade desse transportador, com incremento de 32% no músculo sendo reportado após 8 semanas (Pilegaard et al. 1999). Por outro lado, ainda não há um consenso na literatura se o treinamento aeróbio é capaz de aumentar significativamente a expressão de MCT4 (Dubouchaud et al. 2000; Neal et al. 2013).

O destino do lactato e o H^+ ao sair das fibras dos músculos glicolíticos via MCT4 é distinto. Grande parte do lactato é capturado, via MCT1, pelas hemácias, pelo coração e pelos músculos oxidativos, ou no fígado para produção de glicogênio. O grau de captação desses metabólitos está associado ao grau de expressão desse transportador na membrana (Bonen et al. 2000; Gladden 2004). Os íons H^+ podem também ser tamponados pelo bicarbonato sanguíneo, em reação mediada pela anidrase carbônica, que resulta em água e dióxido de carbono. Tanto o tamponamento químico dos íons H^+ como o tamponamento dinâmico desses íons e do lactato (retirados do sangue via MCT1) auxiliam a manter o efluxo de lactato e H^+ via

MCT4 da célula para o sangue, pois mantém o gradiente de concentração necessário para impulsionar tal transporte (Robergs et al. 2004). Consequentemente, um meio extracelular mais alcalino, induzido pela ingestão de bicarbonato de sódio, aumenta o efluxo de H^+ e lactato. Com isso, o pH intramuscular diminui mais lentamente, havendo menor interferência da acidose sobre o processo contrátil e produção de ATP pela via glicolítica, logo atrasando o início da fadiga (Figura 1).

Figura 1. Esquema do mecanismo de ação da suplementação de bicarbonato de sódio. Setas laranjas representam o aumento da produção de H^+ e lactato, o aumento do efluxo via MCT4, e consequente aumento no sangue desses metabólitos. LAC: lactato; MCT: transportadores monocarboxilato; NBC: cotransportador de sódio-bicarbonato; NHE: trocador de sódio-hidrogênio; AC: anidrase carbônica.

Um mecanismo alternativo a ação da alcalose sanguínea no aumento do desempenho físico seria que a indução de alcalose também gera alteração nos íons tanto dentro quanto fora das células. A alteração da translocação de íons fortes como o sódio, o potássio e o cloro poderiam causar alterações no potencial de membrana da célula, quando suplementado com bicarbonato de sódio, o que resultaria em uma melhora no desempenho (Sostaric et al. 2006). De fato, foi mostrado que a alcalose induzida pela ingestão de bicarbonato de sódio resultou em alterações nos íons de cloro, potássio, cálcio e sódio (Raymer et al. 2004; Sostaric et al. 2006; Gough et al. 2019b). Um estudo recente (Gough et al. 2019b) mostrou que a suplementação gerou alcalose (aumento de pH e bicarbonato sanguíneo) e também que houve

um aumento global de na diferença de íons fortes (diminuição de potássio e cloro e aumento de sódio). Assim, houve aumento no desempenho de físico em um teste específico para boxe, mas não é possível distinguir qual mecanismos foi responsável pelo resultado ou a possível contribuição de cada um na melhora no desempenho. Poucos estudos analisam as diferenças geradas pela suplementação de bicarbonato de sódio nos íons fortes, bem como suas diferenças entre compartimentos (intracelular e extracelular), dessa forma mais dados são necessários para a melhor compreensão da possível contribuição desse mecanismo para a melhora no desempenho físico gerado pela alcalose.

O mecanismo de ação da alcalose metabólica induzida é complexo, apesar de o tamponamento dinâmico parecer ser a principal explicação, permeado pelos transportadores de prótons na membrana da célula muscular, especialmente os MCTs, pode haver contribuição de outros fatores.

3.5. SUPLEMENTAÇÃO DE BICARBONATO DE SÓDIO

3.5.1. *Protocolos de suplementação*

Existem diversos protocolos de suplementação de bicarbonato de sódio descrito na literatura quanto a dose (0.2 a $0.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ MC), modo (agudo, crônico ou fracionado), forma (solução, cápsulas e comprimidos), o *timing* (tempo entre suplementar e iniciar o exercício) e mais recentemente o uso de protocolos de *timing* individualizado. Apesar de haver certos parâmetros em relação ao protocolo ideal de suplementação ainda parece que nem todos os pontos estão estabelecidos (Carr et al. 2011b; McNaughton et al. 2016; Heibel et al. 2018).

A dose mais utilizada na literatura é de $0.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ MC, sendo estabelecida por McNaughton (1992a), nesse estudo foi testado a resposta de diferentes doses, para tanto, homens saudáveis passaram por todos os seguintes protocolos: controle, suplementação de placebo e suplementação de bicarbonato nas doses 0.1 , 0.2 , 0.3 , 0.4 e $0.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ MC. A dose de $0.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ MC não foram capazes de aumentar a o bicarbonato sanguíneo, tampouco o desempenho físico. A dose $0.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ MC aumentou o bicarbonato sanguíneo, o lactato pós esforço e levou a alguma melhora no desempenho físico. Já as doses de 0.3 , 0.4 e $0.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ MC resultaram em aumento significativo do bicarbonato sanguíneo, do desempenho do lactato

pós esforço, sem diferenças entre as condições. No entanto, as doses mais altas (0.4 e 0.5 g·kg⁻¹ MC) induziram maior desconforto gastrointestinal. Dessa maneira, a melhor resposta obtida foi com a dose de 0.3 g·kg⁻¹ MC.

Os modos de suplementação encontrados na literatura são: aguda, crônica e fracionada. Na suplementação aguda, a dose de 0.2 g·kg⁻¹ MC já apresenta resultados positivos sobre o desempenho; no entanto, a melhor resposta é obtida com a dose de 0.3 g·kg⁻¹, que deve ser ingerida em única dose 60-120 minutos antes do início da prova (McNaughton 1992b; Peart et al. 2012; Gurton et al. 2020). A suplementação crônica é realizada com mais de um dia de duração, os protocolos variam de 2 a 10 dias, e a dose total é fracionada durante os dias de suplementação, podendo ainda ser fracionado em doses ainda menores durante cada dia de suplementação. Há protocolos com duração de 5 a 7 dias com dose diária de 0.5 g·kg⁻¹ MC, a qual é fracionada ao longo do dia para gerar menor desconforto gastrointestinal (McNaughton et al. 1999a; Oliveira et al. 2017). Enquanto outros protocolos tem duração de 10 dias e dose incremental ao longo do tempo, a saber, dias 1 e 2: 0.0375 g·kg⁻¹ MC; dias 3 e 4: 0.075 g·kg⁻¹ MC; dias 5 e 7: 0.1125 g·kg⁻¹ MC; dias 8 e 10: 0.150 g·kg⁻¹ MC (Durkalec-Michalski et al. 2018). Esse tipo de suplementação tem a vantagem de manter os efeitos tamponantes do bicarbonato por até 2 dias após o término da suplementação (McNaughton and Thompson 2001; Artioli et al. 2006). Tornando-a mais flexível em relação ao *timing* da suplementação, enquanto no protocolo de suplementação aguda os efeitos do bicarbonato parecem diminuir cerca de quatro horas após a ingestão (McNaughton et al. 1999a; McNaughton and Thompson 2001). Podendo assim, eliminar o problema da individualidade da resposta à suplementação aguda de bicarbonato de sódio, evidenciada por Jones et al. (2016). Por outro lado, a suplementação crônica necessita ser iniciada muito tempo antes do exercício ou competição alvo, além disso o volume de suplemento ingerido é muito alto, ou seja, exige preparação e disciplina do indivíduo. Enquanto a suplementação aguda é ingerida uma única vez pouco tempo antes da execução do exercício. O modo fracionado surgiu como uma alternativa para evitar os efeitos colaterais, que ocorrem frequentemente, e em alguns momentos podem inclusive tornar o efeito da suplementação ergolítico ao invés de ergogênico; porém ainda há registros de efeitos colaterais com o modo fracionado, que possivelmente afetam o desempenho (Saunders et al. 2014a). Nesse modo em geral é utilizado a dose de 0.3 g·kg⁻¹ MC, fracionada nas horas que antecedem a o exercício. Um modo de fazer o fracionamento da suplementação é dividir a dose em: 0.2 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio de quatro horas antes do exercício e mais 0.1 g·kg⁻¹ MC duas horas ante do exercício ser iniciado (Sale et al. 2011; Saunders et al. 2014b). Todos

os modos de suplementação são eficazes, mas ainda não há um estudo que comparou qual o mais eficiente em aumentar o pH e bicarbonato sanguíneo, diminuir efeitos colaterais e principalmente em melhorar desempenho físico.

A suplementação tem sido feita de muitas formas, sendo as mais frequentes em solução ou em cápsulas gelatinosas (Tabela 1). O uso de cápsulas gelatinosas é prático, uma vez que o bicarbonato de sódio é pouco palatável, e ainda evita que o sabor seja percebido, o que também facilita o vendamento de um estudo cego. Muitos estudos utilizam a forma de solução, onde o bicarbonato de sódio é dissolvido em água, essa é a forma de suplementação mais simples e econômica. Ambas as estratégias foram testadas e mostraram ser igualmente eficazes para elevar o pH e o bicarbonato sanguíneos, e sem diferenças quanto aos efeitos colaterais (Carr et al. 2011c). Assim fica a critério do indivíduo ou do pesquisador qual das formas descritas é a melhor opção. Mais recentemente foi testado uma nova forma de suplementação com revestimento entérico. Essa forma de suplementação resultou menor incidência e intensidade de efeitos colaterais, mas reduziu aumento de pH e bicarbonato sanguíneo quando comparado as tradicionais cápsulas gelatinosas (Hilton et al. 2020a).

O *timing*, sendo o tempo entre a suplementação aguda e o início do exercício físico, mais frequentemente utilizado na literatura é de 60 a 90 minutos (Carr et al. 2011b; Peart et al. 2012). Teoricamente o melhor *timing* deveria coincidir o exercício com o pico de bicarbonato sanguíneo, pois esse seria o ponto no tempo em que haveria a maior chance de melhorar o desempenho. Dessa forma, estudos de farmacocinética mostram que bicarbonato sanguíneo sobe a partir de 30 minutos, e começa a cair a partir de 120 minutos (Renfree 2007), e que o pico nas concentrações de bicarbonato ocorrem entre 60 e 90 minutos (Price and Singh 2008). No entanto, vale ressaltar que esses estudos são baseados nas médias e não leva em conta variações interindividuais. Estudos mais recentes têm considerado uma abordagem mais individual avaliando as respostas de variabilidade interindividual e intraindividual no tempo até o pico do bicarbonato sanguíneo. Jones et al. (2016) consideraram a resposta sanguínea de cada voluntário e mostraram que há uma grande variação individual no tempo para atingir o pico de bicarbonato no sangue, sendo que o intervalo foi de 75 a 180 minutos para a dose usual de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC. Assim, pode-se deduzir que os protocolos de ingestão aguda com tempo fixo entre o consumo do suplemento e o início dos testes podem não avaliar os efeitos do bicarbonato de sódio dentro de sua faixa de máxima eficácia.

Dessa forma, estudos recentes estão se afastando de análises de grupos médios típicos para abordagens individualizadas. Gough et al. (2017b) após mostrarem uma boa

reprodutibilidade do pico de bicarbonato sanguíneo intraindivíduos, em dois diferentes dias de suplementação, propuseram o uso de *timing* individualizado, que propõe o uso do tempo individual de pico de bicarbonato sanguíneo e de uma dose reduzida ($0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ MC}$), a fim de reduzir efeitos colaterais, sem prejudicar o efeito ergogênico. Dois estudos já mostraram a eficácia do *timing* individualizado com a dose reduzida (Miller et al. 2016; Gough et al. 2017a), e ainda foi superior comparado ao *timing* fixo de 60 minutos em melhorar o desempenho (Boegman et al. 2020), no entanto essa estratégia ainda não foi comparada a outros *timings* tradicionalmente usados como os de 90 e 120 minutos, assim não se sabe se há vantagem no uso dessa estratégia com o uso de *timings* mais longos. Um ponto negativo é a difícil aplicação prática desse protocolo, pois necessita de uma análise de farmacocinética para cada indivíduo, antes da suplementação.

Uma outra abordagem sugere que para se alcançar os efeitos ergogênicos da suplementação de bicarbonato de sódio são necessários aumentos mínimos de bicarbonato sanguíneo, assim foram propostos limiares ergogênicos, ao obter aumentos de $+5$ a $+6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ de bicarbonato sanguíneo é considerado uma zona de potencial benefício ergogênico e aumentos acima de $6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ de bicarbonato sanguíneo é considerado uma zona de quase certo ergogênico (Carr et al. 2011b; Jones et al. 2016; Heibel et al. 2018). Esses limiares ergogênicos são baseados em dados de estudos com suplementação de bicarbonato e desempenho físico, no entanto esses limiares ainda precisam ser comprovados experimentalmente.

Um importante ponto a se considerar com suplementação de bicarbonato de sódio é o problema com os efeitos colaterais. A suplementação pode gerar muitos sintomas como desconforto gastrointestinal, diarreia, azia, dor de cabeça entre outros (Carr et al. 2011b; Peart et al. 2012). Esses efeitos geram mal-estar e podem até causar queda no desempenho pois quando foram excluídos 4 voluntários que apresentaram efeitos colaterais como desconforto gastrointestinal, foi possível observar melhora no desempenho, assim reforçando a ideia das reações individuais a suplementação que pode gerar um efeito de queda no desempenho (Saunders et al. 2014a). A queda no desempenho causada pelos efeitos colaterais muito intensos é uma reação individual, assim o resultado negativo com a suplementação pouco frequente (Carr et al. 2011b; Peart et al. 2012). Uma opção para evitar efeitos colaterais é aliar a suplementação com uma refeição rica em carboidratos, onde foi observada menor ocorrência de efeitos colaterais (Carr et al. 2011c). Assim existe um indício de que a suplementação de bicarbonato acompanhada de uma refeição pode diminuir possíveis desconfortos.

Assim a suplementação de bicarbonato de sódio possui muitas variáveis a serem consideradas, o protocolo mais utilizado é o agudo com em cápsulas ou em solução $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de dose a um timing de 90 minutos (Requena et al. 2005; McNaughton et al. 2008; Carr et al. 2011b; Peart et al. 2012), mas pesquisas recentes motivadas pela melhora da eficácia e redução de efeitos colaterais buscam alternativas mais eficientes, essa busca fez surgir novas questões, e ainda não há um consenso na literatura sobre quais são as recomendações mais eficazes para obter o melhor desempenho físico,

3.5.2. *Efeitos de bicarbonato de sódio no desempenho físico*

Há muitos anos vem sendo estudada a indução da alcalose por meio da suplementação de bicarbonato de sódio e a consequência de seus efeitos sobre o exercício físico. O primeiro artigo a investigar essa relação foi publicado por um grupo de pesquisadores do Laboratório de Fadiga da Universidade de Harvard em 1931 (Dennig et al. 1931). A partir desse momento muitos outros grupos no mundo passaram a investigar o tema e atualmente existe uma vasta literatura sobre o assunto, com muitos artigos sendo publicados todos os anos, inclusive muitas meta-análises. A primeira meta-análise evidenciou que a suplementação visivelmente gera alcalose, aumentando os níveis sanguíneos de bicarbonato e pH, ainda foi possível observar uma relação de dose e a alcalose gerada, bem como seu resultado no desempenho, sendo que uma importante condição para o efeito da suplementação de bicarbonato de sódio é a acidose muscular, dessa forma existe uma intrínseca relação entre a acidose produzida pelo exercício físico e a alcalose gerada com a suplementação (Matson and Tran 1993).

Uma outra revisão meta-analítica da literatura sobre os efeitos da suplementação de bicarbonato de sódio no desempenho elegeu 38 estudos e constataram que a suplementação foi capaz de aumentar o desempenho físico moderadamente em $1.7\% (\pm 2.0\%)$, tanto em homens quanto em mulheres, com a dose média de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC, em atividade de curta duração e alta intensidade. Os autores constataram que doses maiores podem gerar maiores aumentos de bicarbonato sanguíneo e apresentar melhor efeito sobre o desempenho, no entanto essa prática pode gerar maior desconforto gastrointestinal. Foi mostrado ainda efeitos moderados da suplementação sobre exercícios intensos de curta duração (em torno de 1 minuto de duração) e em repetidos *sprints*, no entanto o efeito é menor em exercícios com duração próxima a 10 minutos. Essa meta-análise analisou outros agentes alcalinizantes de ação extracelular e

mostrou que a suplementação de bicarbonato foi a mais eficiente em aumentar o bicarbonato sanguíneo e melhorar o desempenho físico (Carr et al. 2011b). No ano seguinte, mais uma meta análise foi publicada, com resultados semelhantes sobre a suplementação de bicarbonato de sódio. Foram selecionados 40 estudos de características semelhantes quanto ao: tipo de exercício, mensuração do desempenho, tempo aproximando de exercício, estado de treinamento dos participantes, indução de alcalose e acidose. Desses, 15 estudos que representam apenas 38% apresentaram efeitos ergogênicos com o uso de bicarbonato de sódio. O tamanho total efeito do uso de bicarbonato de sódio sobre o desempenho foi moderado. Também foi verificado que o efeito da suplementação foi menor para indivíduos treinados especificamente quando comparado a indivíduos não treinados (Peart et al. 2012).

Com a ingestão de bicarbonato de sódio, o músculo produz mais lactato, sugerindo um melhor uso da via glicolítica, o que foi demonstrado por meio de biópsia muscular feita quando os voluntários entravam em exaustão (Bouissou et al. 1988). Nesse estudo, os indivíduos realizaram exercício de alta intensidade em cicloergômetro, sendo observadas concentrações musculares de lactato da ordem de $32 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ para o grupo que ingeriu a solução alcalina e de $17 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ para o placebo (Bouissou et al. 1988). No sangue, a ingestão de bicarbonato de sódio aumenta o pH, bicarbonato sanguíneo e excesso de base. Após exercício de alta intensidade todos esses parâmetros sanguíneos caem, devido à acidose, no entanto na condição com alcalose a queda de pH, bicarbonato e excesso de base é significativamente menor comparado ao placebo, também é observado uma maior concentração de lactato sanguíneo pós esforço na condição alcalina (Costill et al. 1984; Oliveira et al. 2017).

Testes de exercício físico anaeróbio contínuo são testes comumente usados para testar a eficácia de suplementos tamponantes, onde a acidose muscular é um fator limitante para o desempenho. Muitos testes de capacidade física utilizando um percentual acima dos valores máximo do VO_2 ou da potência até o momento de exaustão foram utilizados para testar o desempenho com a suplementação. Assim um teste muito utilizado é o teste da capacidade de ciclismo o CCT110%, que consiste em um teste até a exaustão com carga correspondente a 110% da potência máxima. Assim mostrando diferenças da condição suplementada no tempo até a exaustão comparado com a condição placebo (Sale et al. 2011; Danaher et al. 2014; Dias et al. 2015). Apesar de nem todos os estudos mostrarem essa redução no tempo até a exaustão (Saunders et al. 2014a; Dias et al. 2015). Um estudo que utilizou esse protocolo, mostrou que quando foram excluídos 4 sujeitos que apresentaram efeitos colaterais, foi possível observar

melhora no desempenho, assim reforçando a ideia das reações individuais a suplementação que pode gerar um efeito de queda no desempenho (Saunders et al. 2014a).

Os exercícios intermitentes de alta intensidade são modelos de evidenciam a possibilidade de melhora no desempenho com uso de um recurso ergogênico tamponante, pois produzem grande acidose, e ainda se acumulam ao longo das séries. Recentemente foram publicadas diversas meta-análises explorando o efeito da suplementação de bicarbonato de sódio no desempenho de exercícios específicos. O teste Yo-Yo IR2, que consiste em percorrer distancias de 20 metros em velocidade progressiva, caracterizado como um exercício de alta intensidade, foram meta-analisados 5 artigos e mostraram que o bicarbonato de sódio melhorou o desempenho 17,5% e diferença média padronizada de 0.39 (95% CI: 0.08 - 0.70) (Grgic et al. 2020a). Outro teste de desempenho meta-analisado, por duas meta-análises, foi o teste de *Wingate*, um teste sabidamente intenso, que gera grande acidose, é composto por séries repetidas, de curta duração (30-s), com curto intervalo e *all out* (esforço máximo por toda durante todo o exercício), o número e tempo das séries pode variar conforme o protocolo. A primeira meta-análise avaliou nove artigos e conclui que houve efeito apenas com o uso da suplementação crônica de bicarbonato sobre a potência média e a potência máxima no teste completo e nas séries individual (Lopes-Silva et al. 2019). A segunda meta-análise, com dez artigos, todos com suplementação aguda e mostrou um efeito similar sobre as séries finais do teste de *Wingate* (Grgic 2020). Esses resultados evidenciam o efeito da suplementação sobre a acidose provocada pelo exercício, pois as séries finais de *Wingate* acumulam a acidose das séries anteriores, assim quanto maior acidose maior a possibilidade do efeito tamponante do suplemento. As análises de testes de desempenho servem para evidenciar quais testes são sensíveis a suplementação. Esses estudos avaliaram essas tarefas intermitentes, pois tais exercícios possuem características que se assemelham às demandas metabólicas de muitas modalidades esportivas, além de resultarem em intensa acidose muscular, normalmente ainda maior do que a observada em exercício contínuo máximo (Price et al. 2003).

A suplementação ainda se mostrou efetiva em testes realizados de modalidades específicas. No boxe foi demonstrado que a suplementação melhorou a eficácia do soco nos 4 *rounds* testados (Siegler and Hirscher 2010). No judô a suplementação foi capaz de aumentar o desempenho medido por meio de um teste específico de judô, quando comparado ao placebo (Artioli et al. 2007; Felipe et al. 2016). Na natação de 100m não houve efeito (Pierce et al. 1992; Campos et al. 2012; Painelli et al. 2013), mas quando foi testado essa distância por duas vezes na segunda tentativa houve um efeito (Mero et al. 2013) enquanto em 200m o efeito não

é claro pois alguns estudos mostram que houve efeito (Painelli et al. 2013), mas estudos não mostraram (Pierce et al. 1992; Joyce et al. 2012). Nessa modalidade é provável que com a duração mais longa, e com a repetição do nado a acidose passou a ser um fator limitante, mas isso ainda não é claro. Modalidades de ciclismo de curta duração também parecem ter um efeito positivo com a suplementação de bicarbonato como com o 4 km contrarrelógio (Gough et al. 2018b), no entanto quando muito curta como no BMX, parece não haver efeito (Zabala et al. 2008; Peinado et al. 2019). A modalidade coletiva de basquete também mostrou efeito positivo do uso de bicarbonato em teste simulado de jogo (Delextrat et al. 2018). Muitas outras modalidades ainda precisam ser avaliadas quanto eficácia do uso da suplementação de bicarbonato. No entanto, desempenho em esporte ou modalidades específicas podem ser difíceis de avaliar, especialmente em modalidades onde o desempenho depende não depende apenas do esforço físico, como esportes coletivos, pois o aumento da capacidade tamponante pode não ser o fator determinante para esse desempenho esportivo.

Outro ponto tipo de exercício que sempre há grande interesse são exercícios de força, pelos seus efeitos no desempenho e saúde, no entanto não há efeitos da suplementação de bicarbonato de sódio em melhorar o desempenho físico (Grgic et al. 2020b), mesmo que haja produção de H^+ em exercícios de força, possivelmente esse não é o fator limitante do desempenho. Por outro lado, parece haver um efeito moderado da suplementação em exercício de resistência de força muscular, a melhora ergogênica pode levar a um pequeno aumento no número de repetições realizadas, trabalho isocinético ou o tempo para manter uma contração isométrica e isso não depende do tamanho do musculo envolvido na contração (Grgic et al. 2020b), possivelmente exercícios de resistência de força muscular a duração dos exercícios são um pouco mais longos e poderia haver um maior acúmulo de íons H^+ durante esse exercício reduzir, assim haveria uma janela para o efeito ergogênico de um agente alcalinizante.

Dessa forma, por se tratar de um tampão seus efeitos ergogênicos parecem ser mais eficientes para exercícios que sejam limitados pela acidose, ou seja de alta intensidade, e consequentemente curta duração, mas suficientemente longo para o acúmulo da acidose, também em exercícios intermitentes com consecutivas séries de caráter anaeróbio, intercalados por curtos períodos de recuperação. Assim exercícios que durem, entre 60 segundos a 4-5 minutos (Horswill 1995), são excelentes candidatos a ter efeitos ergogênicos com a suplementação. Como existe um grande corpo de evidência do efeito da suplementação sobre o desempenho, a tabela 1 organiza os resultados de estudos relevantes sobre suplementação de

bicarbonato (comparado ao placebo) e desempenho físico ou esportivo, divididas pela duração menor que 1 minutos, de 1 a 4 minutos e maior que 4 minutos.

Tabela 1. Artigos de desempenho divididos por tempo de exercício.

Artigo	Participantes	Suplemento			Protocolo de exercício	Hedgs'g			
		Dose	Forma	Timing		G	95%CI		Classific.
< 1 minuto						0.01	-0.9	0.9	D
Afman (2014)	Jogadores de basquete masculinos bem treinados	0.4	3	C	4 blocos do LIST modificado	-0.14	-1.2	0.9	D
Ansdell (2017)	Jogadores de basquete masculinos saudáveis	0.4	3	C	4 blocos do LIST modificado	0.09	-0.8	1.0	D
Aschenbach (2000)	Membros da equipe de luta corpo-a-corpo da Divisão I	0.3	3	C	Pedalada de braço de 8x 15s	-0.19	-1.2	0.8	D
Bishop (2004)	Mulheres que praticam esportes coletivos recreativos	0.3	1	A	5x 6s <i>sprint</i> repetido teste de ciclismo	0.25	-0.6	1.1	P
Coombes (1993)	Alunos universitários de educação física saudáveis	0.3	3	A	Exercício isocinético de extensão / flexão de perna	0.44	-0.5	1.4	P
Danaher (2014)	Aparentemente saudáveis e recreacionalmente ativos	0.3	1	A	Teste de <i>sprint</i> repetido 5x 6s máximo de ciclismo	-0.22	-1.2	0.8	D
Duncan (2014)	Experientes em exercício de força	0.3	3	A	3x agachamento a 80% 1RM até a falha com 3 min de descanso	-0.01	-1.0	1.0	D
Duncan (2014)	Experientes em exercício de força	0.3	3	A	3x supino a 80% 1RM até a falha com 3 min de descanso	0.15	-0.8	1.1	D
Farney (2018)	Envolvidos em um programa de treinamento de exercícios estruturado	0.3	3	A	3x 5s de teste isométrico de puxada média	0.57	-0.3	1.4	M
Gaitanos (1991)	Alunos de educação física	0.3	3	B	10x 6s máximo de <i>sprints</i> com 30s de recuperação	0.10	-1.0	1.1	D

Hunter (2009)	Triatletas de clube	0.3	1	B	Contração voluntária máxima	-2.07	-3.3	-0.9	D
Ibanez (1995)	Atletas corredores 400m	0.5	3	B	300m de corrida	0.09	-1.0	1.2	D
Inbar (1983)	Alunos de educação física	0.2	1	B	30s de <i>Wingate</i> com 4.4/MC	0.69	-0.1	1.5	M
Lavender (1989)	Membros do departamento de estudos do movimento	0.3	3	B	10x 10s máximos de <i>sprints</i> e 50s de recuperação	0.04	-0.5	0.6	D
Lopes-Silva (2018)	Atletas faixa-preta de taekwondo	0.3	1	A	Combate simulado de taekwondo	0.00	-0.9	0.9	D
Macutkewicz (2018)	Jogadores de hóquei de elite	0.3	1	C	LIST	-0.17	-1.2	0.8	D
Materko (2008)	Treinados em força	0.3	3	B	Teste de supino	-0.02	-0.9	0.8	D
Materko (2008)	Treinados em força	0.3	3	B	Teste de puxada	0.04	-0.8	0.9	D
Matsuura (2007)	Alunos de graduação	0.3	3	B	10x 30s de <i>sprint</i> de ciclismo com recuperação passiva	-1.42	-2.5	-0.3	D
McCartney (1983)	Saudáveis	0.3	1	B	Força máxima em ciclo ergometro de velocidade constante a 100rpm por 30s	0.04	-1.1	1.2	D
McNaughton (1992a)	Homens realizando atividade aeróbica rigorosa	0.3	3	A	Esforço máximo em cicloergometro de 10s	0.19	-0.8	1.2	P
Miller (2016)	Equipe de esportes individuais	0.3	3	E	10x 6s <i>sprint</i> de ciclismo com 60 recuperação	0.54	-0.3	1.4	M
Portington (1998)	Envolvidos em programa de musculação	0.3	1	A	5 séries máximas na máquina de <i>leg press</i>	-0.97	-1.7	-0.2	D
Price (2012)	Saudável e recreacionalmente ativo	0.3	3	A	2x de ciclismo: 90s a 40% VO ₂ max; 60s a 60% VO ₂ max; 14s <i>sprint</i> máximo; 16s de descanso	0.62	-0.3	1.6	M
Saunders (2014b)	Jogadores, recreacionalmente ativos	0.3	1	C	3 séries de 5 × 6 s <i>sprints</i> de corrida repetida	-0.15	-0.8	0.5	D

Siegler (2018)	Treinados em força	0.3	1	C	Extensão de perna	-0.01	-1.1	1.1	D
Tan (2010)	Time de elite de pólo aquático	0.3	1	A	Simulação de jogo 59 min com <i>sprints</i> de 10m	-0.10	-0.9	0.7	D
Zabala (2008)	Ciclista de elite de BMX da seleção espanhola	0.3	3	A	Teste de salto vertical	1.39	0.4	2.4	G
Zabala (2008)	Ciclista de elite de BMX da seleção espanhola	0.3	3	A	3x <i>Wingate</i> 30s com 0.7 N/MC com recuperação de 3min*	-0.19	-1.1	0.7	D
Zabala (2011)	Ciclista de elite de BMX da seleção espanhola	0.3	1	A	Teste de salto vertical	0.00	-0.9	0.9	D
Zabala (2011)	Ciclista de elite de BMX da seleção espanhola	0.3	1	A	3x <i>Wingate</i> 30s com 0.7 N/MC com recuperação de 3min*	-0.03	-0.9	0.9	D
Zinner (2011)	Bem treinado saudável	0.3	3	A	4x 30s de <i>sprints</i> de ciclismo máximo de com 5 min de recuperação	-0.06	-0.9	0.8	D
Cunha (2019)	Jogadores de tênis	0.5	1	B	Teste de corrida repetida (RSA): <i>sprints</i> de corrida de 10x 22 m	-0.16	-1.0	0.7	D
Dalle (2019)	Fisicamente ativos	0.4	1	C	2x 2 min de ciclismo com intervalos de 3hs	0.14	-0.7	0.9	D
Carr (2013)	Treinados em força, saudáveis	0.3	1	C	Agachamento	0.30	-0.5	1.1	P
Carr (2013)	Treinados em força, saudáveis	0.3	1	C	<i>Leg press</i> inclinado	0.34	-0.5	1.2	P
Carr (2013)	Treinados em força, saudáveis	0.3	1	C	Extensão de joelho	0.14	-0.7	0.9	D
Carr (2013)	Treinados em força, saudáveis	0.3	1	C	Extensão do joelho em 50% de 1RM até a exaustão	0.38	-0.4	1.2	P
Goldfinch (1988)	Atletas	0.4	3	A	400 m de corrida	0.69	-0.5	1.9	M
Griffen (2015)	Bem treinado	0.3	3	D	6x 10s de ciclismo <i>sprints</i> com 7.5% MC	0.02	-0.9	0.9	D

McNaughton (1992a)	Homens realizando atividade aeróbica rigorosa	0.3	3	A	Esforço máximo em cicloergometro de 30s	0.19	-0.8	1.2	P
Mero (2013)	Nadadores de nível nacional e internacional	0.3	1	A	2x 100 m de nado de velocidade livre máximo	0.20	-1.0	0.6	D
Mundel (2018)	Saudável e treinado em esportes competitivos	0.5	3	C	2x 30s <i>Wingate</i> a 7.5% da MC*	-0.04	-0.9	0.8	D
Oliveira (2017)	Atletas de rúgbi, judô e jiu-jitsu de nível universitário	0.5	1	D	4x 30s <i>Wingate</i> de membro superior com 3 min de recuperação*	0.16	-0.5	0.8	D
Painelli (2013)	Nadadores júnior	0.3	1	A	100m natação	0.40	-0.7	1.5	P
Parry-Billings (1986)	Ativo	0.3	3	B	3x 30s <i>Wingate</i> com 6 min de recuperação*	-0.01	-1.1	1.1	D
Pierce (1992)	Nadadores do colégio	0.2	3	A	100 jardas (91.4m) nado livre	0.49	-0.6	1.5	M
Pouzash (2012)	Corredores de 400m	0.3	1	A	Teste de corrida 400m	-2.80	-3.8	-1.8	D
Siegler (2010)	Recreativamente ativo e saudável	0.3	3	A	Esforços máximos de 30s de corrida com 180s de caminhada	0.00	-0.9	0.9	D
Siegler (2010)	Recreativamente ativo e saudável	0.3	3	A	Esforços máximos de 30s de corrida com 180s de caminhada	0.54	-0.4	1.5	M
Artioli (2007)	Competidores experientes de judô	0.3	1	B	4x 30s <i>Wingate</i> para Membros Superiores*	-0.10	-0.8	0.6	D
Yunoki (2009)	Saudável	0.3	3	A	Exercício de ciclismo intenso de curta duração (STIE) por 40s	0.34	-0.7	1.4	P
1 a 4 minutos						0.55	-0.4	1.5	M
Araujo Dias (2015)	Homens recreacionalmente ativos	0.3	1	A	CCT110%	0.16	-0.6	0.9	D
Araujo Dias (2015)	Homens recreacionalmente ativos	0.3	1	A	CCT110%	-0.01	-0.7	0.7	D

Araujo Dias (2015)	Homens recreacionalmente ativos	0.3	1	A	CCT110%	0.09	-0.6	0.8	D
Araujo Dias (2015)	Homens recreacionalmente ativos	0.3	1	A	CCT110%	0.31	-0.4	1.0	P
Artioli (2007)	Vinte e três competidores experientes de judô	0.3	1	B	Teste Especial de Judô Fitness	0.70	-0.2	1.7	M
McKenzie (1986)	Atletas	0.2	3	A	6x 60s <i>sprints</i> de ciclismo com recuperação de 60s a 125% VO ₂ max; 6º <i>sprint</i> até a exaustão	1.22	0.0	2.5	G
McKenzie (1986)	Atletas	0.3	3	A	6x 60s <i>sprints</i> de ciclismo com recuperação de 60s a 125% VO ₂ max; 6º <i>sprint</i> até a exaustão	1.10	-0.1	2.3	G
Webster (1993)	Envolvido em um programa regular de treinamento de peso	0.3	3	A	4x 12 repetições com 5ª série até a exaustão a 70% RM de leg press	0.94	-0.3	2.1	G
McNaughton (2011)	Homens	0.3	3	A	3x 30s corrida máxima na esteira com recuperação de 180s	1.11	0.1	2.2	G
Delextrat (2018)	Jogadores universitários de basquete	0.4	1	D	Teste de simulação de exercício de basquete	1.33	0.5	2.1	G
Bouissou (1988)	Voluntários saudáveis do sexo masculino	0.3	1	B	Ciclismo a 125% do pico de potência aeróbia	2.18	0.8	3.6	G
Brien (1989)	Homens da seleção nacional de remo	0.3	1	A	4 min remando a 80% e 2 min de esforço máximo	-0.03	-1.2	1.1	D
Brisola (2015)	Saudável e moderadamente ativo	0.3	1	A	Corrida na esteira a 110% do VO ₂ max	0.21	-0.5	0.9	P
Campos (2012)	Nadadores (experiência mínima de 2 anos em natação competitiva)	0.3	1	A	6 x natação de 100 m	-0.20	-1.1	0.7	D
Casarin (2019)	Saudável	0.3	1	A	Extensão isométrica do joelho durante 8 min e exaustão a 70% RM	0.82	0.0	1.7	G
Costill (1984)	Sem descrição	0.2	3	A	4 x 1 min de <i>sprints</i> de ciclismo a 125% VO ₂ max com 1 min de recuperação e até a exaustão	2.83	1.6	4.0	G

Danaher (2014)	Aparentemente saudável, recreacionalmente ativo	0.3	1	C	CCT110%	0.23	-0.8	1.2	P
Deb (2017)	Ciclistas treinados	0.3	3	E	3 min de ciclismo na potência crítica	0.36	-0.5	1.2	P
Deb (2017)	Ciclistas treinados	0.3	3	E	3 min de ciclismo na potência crítica	0.44	-0.4	1.3	P
Felippe (2016)	Atletas de judô	0.3	1	C	Teste Especial de Judô Fitness	1.16	0.2	2.1	G
Ferreira (2019)	Ciclistas	0.1	3	A	Ciclismo a 1kg + 5% MC até a exaustão	-0.39	-1.0	0.2	D
Ferreira (2019)	Ciclistas	0.3	3	A	Ciclismo a 1kg + 5% MC até a exaustão	1.67	1.0	2.4	G
Flinn (2014)	Treinado recreativamente	0.3	1	C	Ciclismo a 120W 30s 30W 30s até a exaustão	0.27	-0.5	1.1	P
Flinn (2014)	Treinado recreativamente	0.3	1	C	Ciclismo a 120W 30s 30W 30s até a exaustão	-0.19	-1.0	0.6	D
Gordon (1994)	Saudável ativo	0.3	3	A	<2min de Ciclismo máxima	-0.07	-0.9	0.8	D
Gough (2017c)	Saudável ativo	0.3	3	A	Ciclo de 100% Wpico até a exaustão após o exercício anterior	0.49	-0.4	1.4	M
Horswill (1988)	Ciclistas treinados em resistência	0.1	3	A	2 min de ciclismo	-0.09	-1.0	0.8	D
Horswill (1988)	Ciclistas treinados em resistência	0.15	3	A	2 min de ciclismo	-0.33	-1.3	0.6	D
Horswill (1988)	Ciclistas treinados em resistência	0.2	3	A	2 min de ciclismo	-0.03	-1.0	0.9	D
Iwaoka (1989)	Alunos de educação física	0.2	2	B	10 min de ciclismo a 40% VO ₂ max; 15 min 12W; e até a exaustão em 95% VO ₂ max	1.65	0.3	3.0	G
Joyce (2012)	Nadadores	0.3	1	A	200 m de natação	-0.09	-1.1	0.9	D
Joyce (2012)	Nadadores	0.3	1	D	200 m de natação	0.08	-0.9	1.1	D

Katz (1984)	Saudável	0.2	3	A	Ciclismo a 125% VO ₂ max até a exaustão	0.32	-0.7	1.3	P
Kilding (2012)	Ciclistas bem treinados	0.3	3	C	3 km de ciclismo contrarrelógio	0.23	-0.7	1.1	P
Kraemer (2000)	Saudável ativo	0.3	3	A	90s de <i>sprint</i> de ciclismo com 0.05kg/MC	-0.07	-0.9	0.8	D
Lindh (2008)	Nadadores de elite	0.3	1	A	200m nado livre	0.41	-0.5	1.3	P
Margaria (1971)	Atletas, esportistas e sedentários	0.2		A	Corrida a 16 km/h a 16% de inclinação	0.15	-0.6	1.0	D
Marx (2002)	Saudável	0.3	3	A	90s de ciclismo a 0.5 N / MC	-0.04	-0.9	0.8	D
McNaughton (1991)	Ciclistas	0.4	3	A	1 min de esforço máximo de ciclismo	1.97	0.8	3.2	G
McNaughton (1992b)	Saudável	0.1	3	A	1 min de esforço máximo de ciclismo	0.17	-0.8	1.1	D
McNaughton (1992b)	Saudável	0.2	3	A	1 min de esforço máximo de ciclismo	1.38	0.4	2.4	G
McNaughton (1992b)	Saudável	0.3	3	A	1 min de esforço máximo de ciclismo	2.62	1.4	3.9	G
McNaughton (1992b)	Saudável	0.4	3	A	1 min de esforço máximo de ciclismo	2.36	1.2	3.6	G
McNaughton (1992b)	Saudável	0.5	3	A	1 min de esforço máximo de ciclismo	2.36	1.2	3.6	G
McNaughton (1992a)	Homens realizando atividade aeróbica rigorosa	0.3	3	A	120s de esforço máximo de ciclismo	0.80	-0.2	1.8	G
McNaughton (1992a)	Homens realizando atividade aeróbica rigorosa	0.3	3	A	240s de esforço máximo de ciclismo	0.15	-0.8	1.1	D
McNaughton (1997)	Fisicamente ativo	0.3	3	A	1 min de esforço máximo de ciclismo	3.53	2.1	4.9	G
Painelli (2013)	Nadadores júnior	0.3	1	A	200m natação	0.29	-0.8	1.3	P

Pierce (1992)	Nadadores de colégio	0.2	3	A	200 jardas de natação	-0.20	-1.2	0.9	D
Pierce (1992)	Nadadores de colégio	0.2	3	A	200 jardas de natação	-0.07	-1.1	1.0	D
Price (2010)	Saudáveis que praticavam esportes intermitentes 2x/semana e competiam em nível universitário	0.3	3	A	24x 24s de corrida em esteira na velocidade do $\text{VO}_{2\text{max}}$ e a 120% até a exaustão	0.13	-0.9	1.1	D
Pruscino (2008)	Nadadores de estilo livre de elite altamente treinados	0.3	1	A	200m natação	0.18	-1.0	1.3	D
Robertson (1987)	Estudantes universitários	0.3	1	B	Ciclismo a 80% $\text{VO}_{2\text{max}}$ até a exaustão	1.15	0.2	2.1	G
Robertson (1987)	Estudantes universitários	0.3	1	B	Ciclismo a 80% $\text{VO}_{2\text{max}}$ até a exaustão	0.94	0.0	1.9	G
Robertson (1987)	Estudantes universitários	0.3	1	B	Ciclismo a 80% $\text{VO}_{2\text{max}}$ até a exaustão	1.02	0.1	2.0	G
Sale (2011)	Fisicamente ativo	0.3	1	B	CCT110%	0.27	-0.6	1.1	D
Saunders (2014a)	Recreacionalmente ativo	0.3	1	C	CCT110%	0.13	-0.5	0.7	D
Siegler (2008)	Homens	0.3	3	A	Ciclismo a 120% PPO até a fadiga voluntária	0.09	-0.8	1.0	D
Siegler (2010)	Membros de um clube universitário de natação	0.3	3	B	Velocidade máxima na natação 8x 25m <i>crawl</i>	0.14	-0.6	0.9	D
Siegler (2010)	Boxeadores amadores (torneios nacionais e internacionais)	0.3	3	A	4x de 3 min de boxe com 1 min de recuperação	0.78	-0.1	1.7	M
Siegler (2016)	Treinados em força	0.3	1	C	Contrações voluntária máxima do tríceps braquial	-0.26	-1.1	0.5	D
Siegler (2016)	Treinados em força	0.3	1	C	Contrações voluntária máxima do tríceps braquial	-0.34	-1.1	0.5	D
Siegler (2018b)	Saudável	0.3	1	A	Ciclismo até a exaustão a 125% $\text{VO}_{2\text{pico}}$	0.12	-0.9	1.1	D
Thomas (2016)	Ciclistas	0.3	1	A	70s de ciclismo	0.49	-0.4	1.3	M

Tiryaki (1995)	Atletas de pista e não atletas	0.3	3	B	Corrida de 600m	-0.10	-0.8	0.6	D
Vanhatalo (2010)	Habitualmente ativo	0.3	3	A	3 min de ciclismo	-0.01	-1.0	1.0	D
Wilkes (1983)	Atletas de pista do time de colégio	0.3	3	B	Corrida de 800m	1.04	-0.2	2.2	G
Zajac (2009)	Nadadores jovens competitivos bem treinados	0.3	3	A	4 x 50 m nado crawl	0.50	-0.5	1.5	M
Voskamp (2020)	Ciclistas competitivos	0.3	1	B	Ciclismo contrarrelógio 2000m	-0.02	-0.7	0.7	D
Driller (2012)	Ciclistas bem treinados	0.3	1	C	2 min de teste de ciclismo	0.31	-0.7	1.3	P
Driller (2012)	Ciclistas bem treinados	0.3	1	C	2 min de teste de ciclismo	0.20	-0.8	1.2	P
Voskamp (2020)	Ciclistas competitivos	0.3	1	B	Ciclismo contrarrelógio 2000m	0.13	-0.6	0.8	D
< 4 minutos						0.47	-0.5	1.5	P
Ball (1996)	Homens saudáveis	0.3	1	C	Ciclismo até a exaustão em 95% VO ₂ max	-0.43	-1.6	0.7	D
Ball (1996)	Homens saudáveis	0.3	1	C	Ciclismo até a exaustão em 95% VO ₂ max	-0.47	-1.6	0.7	D
Bird (1995)	Homens corredores de longa distância	0.3	3	C	1500 m de corrida	0.38	-0.5	1.3	P
Bird (1995)	Homens corredores de longa distância	0.3	3	C	1500 m de corrida	0.07	-0.8	0.9	D
Callahan (2017)	Ciclistas bem treinados	0.3	1	C	4 km de ciclismo contrarrelógio	0.14	-0.8	1.1	D
Carr (2011a)	Remadores bem treinados	0.3	1	A	2000m remo ergômetro contrarrelógio	0.03	-1.0	1.0	D
Carr (2012)	Remadores bem treinados	0.3	1	B	2000m remo ergômetro contrarrelógio	0.02	-1.0	1.1	D

Carr (2012)	Remadores bem treinados	0.3	1	B	2000m remo ergômetro contrarrelógio	0.06	-1.0	1.1	D
Carr (2012)	Remadores bem treinados	0.3	1	D	2000m remo ergômetro contrarrelógio	0.10	-0.9	1.2	D
Carr (2012)	Remadores bem treinados	0.3	1	D	2000m remo ergômetro contrarrelógio	0.03	-1.0	1.1	D
Christensen (2014)	Remadores de nível internacional	0.3	1	A	6 min de teste máximo de remo	-0.05	-0.8	0.8	D
Correia-Oliveira (2017)	Ciclistas treinados recreacionalmente	0.3	1	A	4 km de ciclismo contrarrelógio	-0.03	-0.7	0.7	D
Deb (2018b)	Homens recreacionalmente ativos	0.3	3	E	Ciclismo intermitente 60s com 20s de recuperação até a exaustão	0.33	-0.5	1.2	P
George (1988)	Saudáveis competindo em esportes	0.2	1	B	Corrida até a exaustão voluntária	1.01	-0.1	2.1	G
Gough (2018b)	Ciclistas	0.2	3	E	4 km de ciclismo contrarrelógio	0.62	-0.2	1.5	M
Gough (2018b)	Ciclistas	0.3	3	E	4 km de ciclismo contrarrelógio	0.58	-0.3	1.4	M
Gough (2018a)	Ciclistas	0.2	3	E	2x 4 km de ciclismo contrarrelógio com intervalo de 40 min	-0.16	-1.0	0.7	D
Gough (2018a)	Ciclistas	0.3	3	E	2x 4 km de ciclismo contrarrelógio com intervalo de 40 min	-0.26	-1.1	0.6	D
Higgins (2013)	Saudável ativo	0.3	3	A	Ciclismo até a exaustão a 120% Wpico	1.44	0.5	2.4	G
Higgins (2013)	Saudável ativo	0.3	3	A	Ciclismo até a exaustão a 120% Wpico	0.23	-0.7	1.1	P
Higgins (2013)	Saudável ativo	0.3	3	A	Ciclismo até a exaustão a 120% Wpico	0.41	-0.5	1.3	P
Hobson (2013a)	Remadores competitivos em nível de clube	0.3	1	C	2.000 m remo ergômetro contrarrelógio	0.16	-0.5	0.8	D
Hobson (2014)	Remadores competitivos em nível de clube	0.3	1	C	2.000 m remo ergômetro contrarrelógio	0.08	-0.5	0.7	D

Kupcis (2012)	Remadores leves nacionalmente competitivos	0.3	1	C	2.000 m remo ergômetro contrarrelógio	0.06	-1.0	1.1	D
Linderman (1992)	Ciclistas	0.2	4	A	Ciclismo na Pmax até a exaustão	0.10	-0.9	1.1	D
Marriott (2015)	Esportes de equipe sub-elite	0.4	1	A	Yo-Yo IR2 após o exercício para a parte superior do corpo	0.94	0.1	1.8	G
McNaughton (1991)	Remadores de elite	0.3	3	A	6 min de teste em remo ergômetro	7.85	4.2	11.5	G
Peart (2011)	Recreacionalmente ativo	0.3	3	A	4 min de teste em cicloergômetro	0.28	-0.8	1.3	P
Driller (2012)	Ciclistas bem treinados	0.3	1	C	4 min de teste de ciclismo	0.31	-0.7	1.3	P
Driller (2012)	Ciclistas bem treinados	0.4	1	D	4 min de teste de ciclismo	0.20	-0.8	1.2	P
Bellinger (2012)	Ciclistas homens altamente treinados	0.3	1	C	4 min de ciclismo	0.22	-0.8	1.3	P
Potteiger (1996)	Corredores de longa distância competitivos	0.3	1	B	30 min de corrida seguido por 110% no limiar de lactato até a exaustão	1.38	0.2	2.5	G
Siegler (2013)	Recreativamente ativo e saudável	0.3	1	C	Ciclismo a 120 PPO por 30s e recuperação ativa de 30s até a exaustão	0.17	-0.7	1.0	D
Siegler (2014)	Recreativamente ativo e saudável	0.3	1	C	Contrações submáximas da panturrilha a 55% MVC até falha	0.02	-1.0	1.0	D
Siegler (2015)	Recreativamente ativo e saudável	0.3	1	C	MVC	0.00	-0.8	0.8	D
Sutton (1981)	Saudável	0.3	1	B	Ciclismo a 95% VO ₂ max até a exaustão	0.67	-0.6	1.9	M
Bishop (2005)	Atletas femininas de esportes coletivos	0.4	1	C	2x 36 min de <i>sprint</i> intermitente de 4s e 100s de recuperação ativa + 20s de recuperação passiva	0.04	-1.0	1.1	D
Coppoolse (1997)	Saudável	0.3	3	A	Ciclismo incremental com taxa de 25 ou 30 w/min	-0.11	-1.3	1.1	D

Egger (2014)	Ciclistas bem treinados	0.3	3	A	30min ciclismo de carga constante a 95% IAT e 110% até a exaustão	0.42	-0.2	1.0	P
Egger (2014)	Ciclistas bem treinados	0.3	3	A	Teste de exercício de ciclismo incremental a 50w / 3min até a fadiga	0.03	-0.6	0.6	D
Freis (2017)	Atletas de resistência	0.3	3	A	Ciclismo de carga constante até a exaustão	0.05	-0.6	0.7	D
Freis (2017)	Atletas de resistência	0.3	3	A	Ciclismo gradual	0.29	-0.4	1.0	P
Gough (2019a)	Ciclistas de clube	0.2	3	E	4 km de ciclismo contrarrelógio	0.12	-0.6	0.9	D
Gough (2019a)	Ciclistas de clube	0.3	3	E	4 km de ciclismo contrarrelógio	0.22	-0.5	1.0	P
Kowalchuk (1984)	Saudável	0.3	1	B	Ciclismo até a exaustão com aumento de 100 kpm/min	-0.03	-1.2	1.1	D
Kozak-Collins (1994)	Ciclistas competitivos	0.3	1	B	1 min de ciclismo a 95% VO ₂ max; Recuperação de 1 min a 60W; repetidos até a exaustão	1.65	0.4	2.9	G
Lambert (1993)	Saudável	0.3		B	Ciclismo a 70, 80, 90% do VO ₂ max por 5 min com 5 min de intervalo e a 100% até a exaustão	-0.24	-1.4	0.9	D
Light (1999)	Normal	0.3	1	D	Teste máximo de ciclismo incremental em 30w/min	-0.22	-1.4	0.9	D
McLellan (1988)	Homens	0.2	1	D	Ciclismo 10 min a 50, 70 e 90% do VO ₂ Max até a exaustão	0.55	-0.9	2.0	M
McNaughton (1999b)	Ciclistas	0.3	3	A	60 min de ciclismo	1.26	0.3	2.2	G
Mueller (2013)	Ciclistas e triatletas	0.3	4	A	Ciclismo de carga constante na potência crítica até a exaustão	0.94	0.1	1.8	G
Mueller (2013)	Ciclistas e triatletas	0.3	4	A	Ciclismo de carga constante na potência crítica até a exaustão	0.84	0.0	1.7	G

Mueller (2013)	Ciclistas e triatletas	0.3	4	A	Ciclismo de carga constante na potência crítica até a exaustão	0.32	-0.5	1.2	P
Mueller (2013)	Ciclistas e triatletas	0.3	4	A	Ciclismo de carga constante na potência crítica até a exaustão	0.78	-0.1	1.6	M
Mueller (2013)	Ciclistas e triatletas	0.3	4	A	Ciclismo de carga constante na potência crítica até a exaustão	1.48	0.5	2.4	G
Northgraves (2014)	Recreacionalmente ativo não fumantes	0.3	1	A	40km de ciclismo contrarrelógio	-0.14	-1.2	0.9	D
Raymer (2004)	Saudável e moderadamente ativo	0.3	1	A	Flexão progressiva do punho até a exaustão	0.31	-0.8	1.5	P
Raymer (2004)	Saudável e moderadamente ativo	0.3	1	A	Flexão progressiva do punho até a exaustão	0.84	-0.3	2.0	G
Sostaric (2006)	Saudável	0.3	1	C	Flexão de dedos até a exaustão	2.33	1.1	3.5	G
Stephens (2002)	Ciclistas, triatletas e esquiadores cross-country	0.3	1	C	30min de ciclismo a 77% VO ₂ pico seguido de <i>sprint</i> de 469kj	0.00	-1.1	1.1	D

Formas 1: cápsulas gelatinosas; 2: cápsulas entéricas; 3: solução; 4 comprimidos. *Timings*: A: 60 a 90 minutos; B:120 a 180 minutos; C: dose fracionada; D: dose crônica; E: pico individual. Classificação do Hegds'g: D: diminuto ou muito pequeno; P: pequeno; M: médio; G: grande. * foi utilizado apenas a primeira série para o cálculo do Hegds'g.

4 MÉTODOS

Para alcançar todos os objetivos propostos foram idealizados três estudos: A, B e C. O estudo A consistiu em uma análise farmacocinética de 4 horas após a ingestão de bicarbonato de sódio em diferentes doses e com diferentes tipos de cápsulas, na qual foram verificados o pH e o bicarbonato sanguíneos e os efeitos colaterais. Esse estudo foi subdividido em três partes com objetivos distintos: a parte I comparou diferentes tipos de cápsulas e diferentes doses; a parte II verificou a reprodutibilidade com a mesma dose de bicarbonato de sódio em diferentes dias; e a parte III foi um estudo de caso com um indivíduo pós cirurgia bariátrica, essa parte do estudo não foi planejado *a priori*, no entanto, tivemos o fortuito do voluntário pós cirurgia bariátrica mostrar muito interesse em participar do estudo, e sua condição singular nos permitiu avaliar o conceito. O estudo B também foi uma análise farmacocinética com duração de 6 horas após a ingestão de bicarbonato de sódio, onde foi comparado o pH e o bicarbonato sanguíneo e efeitos colaterais em diferentes formas de suplementação solução, cápsulas gelatinosas e comprimidos gastrorresistentes. O estudo C testou a suplementação de bicarbonato de sódio no desempenho físico intermitente de alta intensidade em condições de hipóxia e normóxia normobárica. Também foram analisados as variáveis sanguíneas e os efeitos colaterais.

4.1. ESTUDO A

4.1.1. Participantes

Foram convidados 25 indivíduos para participação do estudo A, dos quais um foi excluído, por ter feito uma cirurgia bariátrica, e analisado separadamente no estudo de caso da parte III, três não preencheram os critérios de inclusão, e outros seis não desejaram participar do estudo. Dessa forma quinze jovens fisicamente ativos iniciaram as coletas do estudo. No entanto, um participante se retirou do estudo após a primeira sessão devido a motivos pessoais, enquanto um outro participante apresentou desconforto não associado ao tratamento, e não conseguiu completar uma sessão com ingestão de bicarbonato de sódio. Dessa forma seus dados não puderam ser utilizados na parte II. Portanto, o número final de participantes obtidos foi: parte I, 14 participantes; parte II, 13 participantes; e parte III, 1 participante como mostra a figura 2 do fluxograma *consorte*. As características dos voluntários estão descritas na tabela 2.

Figura 2. Fluxograma *consort* do estudo A - Parte I, Parte II e Parte III. GelC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em

cápsulas gastrorresistentes; GelC1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResC1: 0.1 mg·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes; PLA placebo.

Tabela 2. Características dos participantes Estudo A*.

	N	Idade (anos)	Estatura (m)	Massa corporal (kg)	IMC (kg·m²)	Cápsulas (unidades)
Parte I	14	27 ± 5	1.75 ± 0.06	76.0 ± 11.4	24.9 ± 3.1	27 ± 5
Parte II	13	27 ± 5	1.75 ± 0.06	77.4 ± 10.5	25.2 ± 2.9	27 ± 5
Parte III	1	30	1.96	93.3	24	28

Os voluntários são os mesmos na parte I e II, o número de voluntários só é diferente pois um voluntário na parte II não concluiu uma visita e seus dados foram excluídos.

Na Parte I e II do estudo os critérios de inclusão foram definidos a priori como: homens, saudáveis, de 18 a 35 anos, fisicamente ativos ($\Rightarrow$ 150 minutos de atividade física por semana). Os critérios de exclusão foram definidos como: uso de medicações que possam alterar o pH do estômago (ranitidina, omeprazol e similares). A parte III do estudo foi um estudo de caso com apenas um indivíduo, do sexo masculino, cujas características estão descritas na tabela 2. Esse indivíduo participou do estudo 2 anos após a cirurgia bariátrica, de tipo *bypass* gástrico, que consiste em reduzir o tamanho do estômago para aproximadamente 30 ml por meio de grampeamento e ainda é feito um desvio direto para o intestino. Dessa forma, esse acabou sendo um excelente modelo exploratório para testar se reduzir o tempo de trânsito no estômago e, assim, evitar perdas de bicarbonato no ácido do estômago poderia melhorar sua biodisponibilidade.

Todos os voluntários foram informados sobre os desconfortos e riscos associados à participação e, posteriormente, leram, e forneceram consentimento por escrito ao assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional - CEP EEFEE USP (29181114.0.0000.5391).

4.1.2. Locais do estudo

A coleta e análises sanguíneas foram feitas no Laboratório de Adaptação ao Treinamento de Força da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo. A inserção da sonda nasogástrica para exame de pHmetria foi feita no Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital do HCFMUSP. As análises de desintegração de cápsulas foram conduzidas no Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica da FCF – USP

4.1.3. Desenho e sessão experimental

O protocolo consistiu em sete visitas ao laboratório, nas quais os voluntários foram submetidos a cinco tratamentos diferentes de suplementação aguda, separados por um período de *washout* de pelo menos 48 horas e, no máximo, sete dias (Figura 3 – Painel A). Os tratamentos foram os seguintes:

- ❖ 0.3 g.kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas - dose padrão, esse tratamento foi realizado três vezes (GelC3);
- ❖ 0.3 g.kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes - dose padrão em cápsulas gastrorresistentes (ResC3);
- ❖ 0.1 g.kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio + cápsulas de amido, pareado pelo número de cápsulas da dose padrão, em cápsulas gelatinosas - dose baixa em cápsulas gelatinosa (GelC1);
- ❖ 0.1 g.kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio + cápsulas de amido, pareado pelo número de cápsulas da dose padrão, em cápsulas gastrorresistentes - dose baixa em cápsulas gastrorresistentes (ResC1);
- ❖ Placebo – pareado pelo número de cápsulas da dose padrão (Amido; PLA).

Figura 3. Esquema do estudo A. Painel A: desenho experimental. Painel B: sessão experimental. TC: Time-course.

A parte I adotou um desenho cruzado, duplo-cego, contrabalanceado, controlado por placebo, e avaliou a cinética de absorção e depuração do bicarbonato de sódio consumido em diferentes doses, via cápsulas gelatinosas e cápsulas gastrorresistentes, assim incluiu os cinco seguintes tratamentos GelC3, ResC3, GelC1, ResC1 e PLA. Na parte II foi feita uma avaliação da consistência nas respostas sanguíneas, assim foram incluídas as 3 sessões do tratamento GelC3 (Identificadas como SB1, SB2, SB3) e o PLA. A parte III foi um estudo de caso em um indivíduo pós cirurgia bariátrica que passou três vezes pelo tratamento GelC3 (Identificado como BS1, BS2 e BS3) e uma vez pelo tratamento PLA.

Ainda na parte I foi selecionado uma pequena amostra por conveniência de 4 voluntários (Idade: 27 ± 6 anos; estatura 1.77 ± 0.05 m; MC: 74.6 ± 6.8 kg; IMC: 23.8 ± 2.3 kg·m²; cápsulas 22 ± 2 unidades) para a avaliação do pH estomacal com a ingestão da dose padrão de bicarbonato de sódio em diferentes tipos de cápsulas (GelC3 e ResC3).

Nas duas primeiras visitas, os voluntários receberam o tratamento GelC3. Nas cinco visitas seguintes, os voluntários receberam um dos cinco tratamentos descritos acima, em ordem aleatória e contrabalanceada. O contrabalanceamento foi realizado por meio de quadrado latino. Em todas as visitas os voluntários: chegaram no laboratório em jejum de 8h; receberam uma refeição padronizada (Tabela 3); aguardaram por uma hora em repouso; tiveram a coleta da amostra basal realizadas; ingeriram o suplemento; e permaneceram em repouso pelas 4 horas da análise farmacocinética.

Durante a análise de farmacocinética foram feitas coletas dos relatos dos efeitos colaterais e realizadas coletas sanguíneas a cada 10 minutos, por 3 horas e na última hora a coleta foi a cada 20 minutos. O cronômetro foi iniciado quando o voluntário ingeriu a última cápsula. As amostras sanguíneas foram analisadas para o pH e o bicarbonato sanguíneo (Figura 3 – Painel B). Todas as coletas tiveram início entre as 7:00 h e 9:00 h da manhã. Todas as sessões experimentais foram idênticas, exceto pelo suplemento ingerido.

Os voluntários foram orientados a fazer um registro alimentar na primeira sessão e manter alimentação semelhante todos os dias antes de cada sessão experimental, nas 24 horas anteriores das sessões experimentais evitar atividades físicas extenuantes e abster-se de cafeína e álcool. Os voluntários receberam uma mensagem pelo celular 24 horas antes da sessão experimental para lembrá-los de todas as instruções e o cumprimento dessas solicitações foram confirmados verbalmente antes do início do experimento.

Tabela 3. Refeição padronizada

Item	Sabor	Marca	Peso	Calorias (kcal)	Proteínas (g)	Gorduras (g)	Carboidratos (g)
Barra de cereal	Aveia, banana e mel	Nutry	22g	79	1	0.5	17
Iogurte	Flocos	Vigor - Greco	100g	175	4.7	8.8	19
Suco	Uva	Del Valle	250 ml	147	0	0	36
Bolacha	Original	Kraft Foods - Clube social	26g	120	2.1	4.8	17
Queijo	Original	Polengui	20g	42	1.5	3.8	0.6
TOTAL				563	9.3	17.9	89.6

4.1.4. Protocolo de Suplementação

O protocolo de suplementação foi conduzido de forma aguda com ingestão de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (Coni-Snap® - Capsugel) e cápsulas gastrorresistentes (DRcaps® - Capsugel; fornecidas e preenchidas pela Farmácia Analítica – Rio de Janeiro – Brasil). Foram testadas doses de 0.1 g·kg⁻¹ MC e 0.3 g·kg⁻¹ MC. O placebo utilizado foi o amido. Para garantir o vendamento a aparência e o número de cápsulas foram sempre idênticos entre todos os tratamentos e, por esse motivo, as doses baixas tiveram seu

número total de cápsulas pareado com as doses padrão pela adição de cápsulas de placebo, baseado na quantidade de cápsulas de bicarbonato de cada indivíduo. Dessa forma, cada voluntário recebeu a mesma quantidade de cápsulas independente do tratamento.

A cápsula utilizada foi branca tamanho 00, que continha 1.02 ± 0.03 g de bicarbonato de sódio cada cápsula e 0.56 ± 0.03 g de amido cada cápsula. Os voluntários tiveram até 5 minutos para ingerir todo o suplemento. Os voluntários foram supervisionados pelo pesquisador durante a ingestão do suplemento, e o cronômetro foi acionado assim que finalizavam a ingestão. Os participantes receberam uma garrafa de 500 ml de água, para facilitar a ingestão do suplemento. A partir de então, os voluntários não puderam consumir qualquer alimento e a ingestão de água foi controlada em 100 ml por hora, até a última coleta sanguínea.

4.1.5. Coletas e Análises sanguíneas

Foram colhidas amostras sangue da veia antecubital. Cada amostra foi de 1 mL de sangue venoso, que foi colhido por meio de acesso vascular ou agulha e aspirado com uma seringa heparinizada. A amostra foi de sangue venoso arterializado, dessa forma o braço foi aquecido 15 minutos antes da primeira coleta de sangue e foi mantido aquecido por todo período de coleta, por meio de manta térmica (Sonobel, Brasil) na temperatura de 42 a 48°C (Hollier et al. 2013). As coletas ocorreram antes da ingestão do suplemento (amostra basal) e após a ingestão, nos tempos 10', 20', 30', 40', 50', 60', 70', 80', 90', 100', 110', 120', 130', 140', 150', 160', 170', 180', 200', 220' e 240', totalizando 22 pontos da análise farmacocinética. O pH e a pressão de CO₂ sanguíneos foram analisados por meio da gasometria RapidLab 348 (Siemens, Alemanha). A concentração de bicarbonato foi calculada pelo próprio equipamento, segundo a equação de Henderson-Hasselbalch. As variáveis sanguíneas de interesse foram pH e bicarbonato sanguíneo, por serem marcadores da alcalose metabólica, que será induzida pela suplementação. E para cada uma foi determinado o tempo até o pico (T_{max}), definido como o tempo, em minutos, que o bicarbonato sanguíneo levou para atingir seu maior valor; a concentração máxima (C_{max}) definida como o primeiro valor máximo atingido; variação absoluta (Δ C_{max}) definida como a diferença absoluta entre a amostra basal e o valor mais alto; e a área sob a curva (AUC).

4.1.6. Análises dos efeitos colaterais

Os efeitos colaterais foram coletados por meio de um questionário (Anexo 2) traduzido e adaptado de Jeukendrup et al. (2000). O questionário foi respondido nos tempos antes da suplementação e nos mesmos tempos de coleta de sangue 0', 10', 20', 30', 40', 50', 60', 70', 80', 90', 100', 110', 120', 130', 140', 160', 170', 180', 200', 220' e 240'. Os participantes avaliaram seus sintomas usando uma escala de intensidade de 0 (sem efeito) a 10 (efeito muito intenso). O questionário era constituído de 1 sintomas para controle durante as coletas (vontade de urinar – não analisado) e de outros 13 sintomas distintos: Náusea/enjoo; Tontura; Cefaleia (dor de cabeça); Flatulência; Vontade de defecar; Eructação (Arroto); Asia (Queimação); Sensação de estufamento; Dor estomacal; Dor intestinal; Ânsia de vômito; Vômito; Diarreia. Foi obtido o índice geral (IG) de cada sintoma, definido pela soma de todos os escores nos vinte e um pontos de coleta pós suplementação e subtraído o valor da medida basal (caso a subtração gerasse um valor negativo, o valor era substituído por zero) e foi obtido o IG total, definido pela soma do IG de todos os sintomas em cada tratamento. Também foram extraídos o escore máximo de cada sintoma e a ocorrência de sintomas por tratamento.

4.1.7. *Análise do pH estomacal*

Para entender o dinâmica de abertura das cápsulas gastrorresistentes comparada as cápsulas gelatinosas no estômago *in vivo* e em tempo real, monitoramos o pH do estômago por 2 h pós-ingestão do suplemento usando sonda nasogástrica com sensor de pH (Alacer - Biomédica, Brasil). O exame consiste na passagem de um cateter de 2 mm de diâmetro pela narina, até o estômago. Devido à natureza invasiva deste teste, apenas 4 participantes foram recrutados. Todos os quatro participantes ingeriram a mesma dose, $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio, dois participantes em cápsulas gelatinosas e os outros dois em cápsulas gastrorresistentes, após jejum de 4 horas. Os aumentos no pH do estômago após a ingestão foram considerados indicativos da abertura das cápsulas no estômago, assim testando a resistência gástrica das cápsulas.

4.1.8. *Desintegração de cápsulas*

As cápsulas gastrorresistentes e gelatinosas foram preenchidas com bicarbonato de sódio ou amido (Farmácia Analítica - Rio de Janeiro, Brasil). Os testes foram realizados conforme preconiza a Farmacopeia Americana 39 (USP 2016), aplicando-se o método de desintegração (701) em aparato A – equipamento desintegrador 301 (Ethik Technology 301,

Vargem Grande Paulista, Brasil). Esse experimento ocorreu no DEINFAR. O experimento analisou 6 cápsulas de cada tipo. O experimento consiste em inserir cada cápsula em uma cuba contendo 700 ml de solução com temperatura estável de 37°C. Em seguida, o aparelho de haste A (disco) é submerso na solução com movimentos para cima e para baixo até que a desintegração seja concluída. A solução utilizada foi:

- ❖ Ácido clorídrico 0.1 M (transferiu-se 8.5 mL de ácido clorídrico P.A. para um balão volumétrico completando-se o volume para 700 mL com água de osmose).

Este teste foi utilizado para obter o tempo decorrido até a desintegração da cápsula em uma solução que simula as condições de pH do estômago e seus movimentos peristálticos, permitindo assim confirmar se as cápsulas gastrorresistentes poderiam permanecer intactas no estômago pelo tempo necessário. E assim obtido o tempo de desintegração para cada formulação.

4.1.9. Análise Estatística

Os dados estão apresentados como média $\pm$ desvio-padrão. A área abaixo da curva (AUC) foi calculada pelo método trapezoide (GraphPad Prisma Software, versão 6.01) para o pH e bicarbonato sanguíneo. A análise de variância (ANOVA) de um caminho para medidas repetidas (GraphPad Prisma Software, versão 6.01), foi utilizada para analisar os valores de pH e bicarbonato sanguíneos em cada ponto no tempo da farmacocinética, com fator tratamento e com 5 níveis (parte I) e 4 níveis (parte II), o teste de comparações múltiplas de Tukey foi utilizado, quando houve significância. Foram realizadas análises de modelos mistos (proc Mixed, SAS University Edition), para detectar diferenças na amostra basal, Cmax, Δ Cmax, Tmax e AUC do pH e bicarbonato sanguíneo resultantes do tempo e tratamento. Além disso, o valor do bicarbonato no Tmax foi comparado com o valor do bicarbonato aos 60, 90 e 120 minutos. Os indivíduos foram considerados fatores aleatórios e a sessão e o tempo (momentos de coleta de sangue) foram fatores fixos. Foram testadas 4 diferentes matrizes de covariância (*Compound Symmetry*, *Autoregressive*, *Toeplitz* e *Unstructured*) para verificarmos qual o melhor modelo que se ajusta aos dados, de acordo com o critério de *Schwarz Bayesian* (menor valor BIC – “*Bayesian Information Criterion*”). Comparações múltiplas ajustadas por Tukey-Kraemer foram usadas quando um valor F significativo foi observado. A incidência de sintomas de efeitos colaterais, sem considerar intensidade e duração, entre as visitas foi comparada entre os tratamentos pelo teste qui-quadrado (GraphPad Prisma Software, versão 6.01), também foi

analisada a proporção de acertos e erros do vendamento do estudo, na parte I, por meio do qui-quadrado. Os IG total dos efeitos colaterais foram testados pelo teste de Friedman (GraphPad Prisma Software, versão 6.01). Coeficiente de correlação intraclass (ICC; RStudio 1.3.959), erro típico (RStudio 1.3.959) usando dados das 3 tentativas de SB foram usados para determinar a reprodutibilidade intraindivíduo. O coeficiente de variação (CV) de teste-reteste foi calculado pelo método da raiz quadrada média (Hyslop and White 2009). A reprodutibilidade entre as sessões foi avaliada pelo cálculo de erros típicos (sigma) e ICCs a partir dos resíduos de nível 0 e nível 1. Foi comparado as respostas do indivíduo pós bariátrica com não bariátricos (7 indivíduos saudáveis protocolo sob as mesmas condições; idade: 27 ± 6 anos, estatura: 1.72 ± 0.04 m, MC: 76.7 ± 11.7 kg, IMC: 25.8 ± 3.0 kg·m²), com s média e o intervalo de confiança de 95% calculados para os resultados principais de AUC, Cmax Δ Cmax. Significância estatística foi aceita em $p \leq 0.05$.

Para descrever a variação individual nas respostas farmacocinéticas a ingestão do bicarbonato de sódio e a necessidade de *timings* de ingestão individualizados, foi adotada uma perspectiva bayesiana. Uma perspectiva bayesiana melhor facilitou questões probabilísticas, como a probabilidade de o nível de bicarbonato no sangue de um indivíduo exceder um determinado aumento absoluto (ou seja, +5 ou +6 mmol·L⁻¹) ou aumento percentual dentro de janelas de tempo específicas. Usando dados coletados nas três sessões de teste ativas dos voluntários, os modelos de vários níveis bayesianos com intercepções e inclinações aleatórias foram ajustados usando o pacote BRMS (Bürkner 2017) na linguagem de programação R. Em contraste com o tratamento de dados observados como pontos independentes, foi assumido que as mudanças no bicarbonato sanguíneo após a ingestão de bicarbonato de sódio, seguiu-se uma resposta suave que poderia ser adequadamente descrita por uma função polinomial. Modelos lineares, quadráticos, cúbicos e quárticos foram ajustados, com Watanabe-Akaike Information Criterion (WAIC) usado para identificar um modelo cúbico como o melhor ajuste para avaliação posterior. A análise bayesiana exigiu a especificação de crenças anteriores sobre os parâmetros do modelo. Para refletir a falta de informações anteriores, predefinidos padrões de plano impróprio foram selecionados para parâmetros de regressão em nível de população e o selecionado predefinidos para a matriz de covariância de distribuição normal multivariada entre parâmetros de nível de grupo. Estimativas posteriores de tamanho $n = 10000$ foram geradas para cada parâmetro usando amostragem *Markov chain Monte Carlo* (MCMC) com 4 cadeias e 3500 iterações (aquecimento = 1000 iterações). Estas estimativas posteriores descreveram a resposta típica (por exemplo, mediana) do bicarbonato sanguíneo representativo do grupo. Para

explorar o intervalo provável e a distribuição de respostas entre indivíduos de uma população semelhante, estimativas posteriores foram usadas para amostrar probabilisticamente os parâmetros de regressão de uma distribuição normal multivariada. Para cada conjunto de parâmetros ($n = 10000$), 100 traços individuais de bicarbonato sanguíneo (cada um polinômio cúbico) foram produzidos e o conjunto total de 1 milhão de traços usado para estimar as probabilidades de que o bicarbonato de sangue de um indivíduo aumentou acima de $+5$ e $+6$ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Um limite de 80% de probabilidade foi selecionado para auxiliar na interpretação dos resultados e identificar janelas de tempo em que, para fins práticos, pudesse ser concluído que a grande maioria dos indivíduos atendia aos critérios.

4.2. ESTUDO B

4.2.1. Participantes

Foram contatados 17 indivíduos para participação do estudo B, dos quais três não preencheram os critérios de inclusão, e outros dois não tinham disponibilidade de participar do estudo (Figura 4). Dessa forma doze jovens fisicamente ativos participaram as coletas do estudo, as características dos voluntários estão descritas na tabela 4.

Os critérios de inclusão foram definidos *a priori* como: homens, saudáveis, fisicamente ativos, de 18 a 35 anos. Os critérios de exclusão foram definidos como: uso de medicações que possam alterar o pH do estômago (ranitidina, omeprazol e similares). Todos os voluntários foram informados sobre os desconfortos e riscos associados à participação e, posteriormente, leram, e forneceram consentimento por escrito ao assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional - CEP EEFEE USP (81707317.7.0000.5391).

Tabela 4. Características dos participantes Estudo B

N	Idade (anos)	Estatura (m)	Massa corporal (kg)	IMC ($\text{kg}\cdot\text{m}^2$)	Suplementação (g)
12	26 ± 4	1.77 ± 0.06	76.0 ± 8.2	24.2 ± 2.1	22.8 ± 2.5

Figura 4. Fluxograma *consort* do estudo B. SolP3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em solução; GelC3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResT1: 0.1 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes; ResT3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes.

4.2.2. Local do estudo

As coletas de dados e análises sanguíneas foram realizados no Laboratório de Genética Aplicada ao Exercício e Nutrição, no Laboratório de Determinantes Energéticos de Desempenho Esportivo (LADESP), e no Laboratório de exercício físico do grupo de pesquisa

em fisiologia aplicada e nutrição na Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (EEFE-USP). O desenvolvimento do comprimido gastrorresistente e as análises de desintegração de cápsulas foram conduzidas no Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica (DEINFAR) da Faculdade de Ciências Farmaceuticas – USP.

4.2.3. Desenho e sessão experimental

Este foi um estudo cruzado, do tipo *open-label*. A ordem dos tratamentos foi contrabalanceada e randomizada usando um gerador de quadrados latinos. Foi usado um desenho aberto porque não seria possível vender os tratamentos, pois eles eram essencialmente diferentes em forma e aparência. Os voluntários visitaram o laboratório em quatro ocasiões distintas, separadas por 2 a 7 dias (Figura 5). Os participantes foram submetidos à suplementação de quatro tratamentos:

- ❖ 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em solução, pó dissolvido em 400 ml de água (SolP3);
- ❖ 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio administrado em cápsulas gelatinosas (GelC3);
- ❖ 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (ResT3);
- ❖ 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (ResT1).

Os voluntários chegaram ao laboratório com ao menos 4h em jejum. Uma amostra de sangue foi coletada antes de ingerir uma refeição padronizada (Tabela 3 - similar ao estudo A - calorias: 563 kcal; proteína: 9.3 g; carboidrato: 89.6 g; gorduras: 8.9 g). Em seguida, eles esperaram por uma hora, então uma amostra de sangue basal foi coletada e o suplemento foi ingerido. Amostras de sangue foram coletadas durante um período de 6 horas, e o questionário de efeitos colaterais foi respondido no mesmo momento. As coletas ocorreram a cada 15 minutos nas primeiras 4 horas e a cada 30 nas duas horas seguintes (Figura 5). Todas as sessões experimentais foram idênticas, exceto pela forma de suplemento ingerido.

Figura 5. Esquema do estudo B. Painel A desenho experimental. Painel B sessão experimental. TC: *Time-course*.

Foi instruído aos voluntários manter ingestão alimentar semelhante, evitar atividades físicas de alta intensidade, abster-se de bebidas alcoólicas e cafeína nas 24 horas antes de cada sessão experimental. Os voluntários receberam uma mensagem no celular 24 horas antes do ensaio para lembrá-los de todas as instruções. O atendimento a essas solicitações foi confirmado verbalmente e a ingestão alimentar foi avaliada por meio de recordatório alimentar de 24 horas feito antes de cada dia da coleta, não foram encontradas diferenças nas quantidades de calorias ($p = 0.4363$) ingeridas entre as sessões.

4.2.4. Protocolo de Suplementação

O protocolo de suplementação foi conduzido de forma aguda com ingestão de bicarbonato de sódio em solução, cápsulas gelatinosas e comprimidos gastrorresistentes. A dose utilizada foi de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC e ainda foi testado uma dose de $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de comprimidos gastrorresistentes. Foi instruído aos voluntários tomar o suplemento de modo calmo, mas no menor tempo possível. O tempo de ingestão entre os tratamentos foi: SolP3 $42 \pm 22\text{s}$; GelC3 $214 \pm 167\text{s}$; ResT1 $163 \pm 141\text{s}$; e ResT3 $548 \pm 564\text{s}$. Os participantes receberam uma garrafa de 400 ml de água, para facilitar a ingestão do suplemento, mas alguns participantes necessitaram de mais água no tratamento ResT3, a quantidade de total de água não excedeu 800 ml. A partir de então, os voluntários não puderam consumir qualquer alimento nem a ingestão

de água foi permitida, até a última coleta sanguínea. O cronômetro foi iniciado após a ingestão de todo o suplemento.

4.2.5. Coletas e Análises sanguíneas

Foram colhidas amostras sangue da veia antecubital. Cada amostra foi de ~1 mL de sangue venoso, que foi colhido por meio de acesso vascular ou agulha e aspirado com uma seringa heparinizada (heparina de lítio - Blood Gas Monovette). As amostras foram colhidas nos tempos: pré refeição padronizada, pré suplementação (amostra basal) e após suplementação em: 15', 30', 45', 60', 75', 90', 105', 120', 135', 150', 165', 180', 195', 210', 225', 240', 270', 300', 330' e 360' totalizando 22 pontos de análise. As amostras foram injetadas em um analisador automatizado de gases do sangue (Stat Profile Prime Plus® - Nova Biomedical – Estados Unidos da América) para determinação do pH e PCO₂. O bicarbonato de sangue foi calculado de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch. As variáveis sanguíneas de interesse foram pH e bicarbonato sanguíneo. Foram extraídas da farmacocinética do pH e bicarbonato sanguíneo: o T_{max}; a C_{max}; o ΔC_{max}; e a AUC, igualmente ao estudo A. A gasometria utilizada, também analisou eletrólitos sanguíneos (sódio, potássio, cloro e magnésio) que foram incluídos nas análises de modo exploratório.

4.2.6. Análises dos efeitos colaterais

Os efeitos colaterais foram coletados por meio de um questionário (Anexo 4) traduzido e adaptado (Jeukendrup et al. 2000). O questionário foi respondido antes da suplementação e nos mesmos tempos: 15', 30', 45', 60', 75', 90', 105', 120', 135', 150', 165', 180', 195', 210', 225', 240', 270', 300', 330' e 360'. Os participantes avaliaram os sintomas, usando uma escala de intensidade de 0 (sem efeito) a 10 (efeito muito intenso). Os dez sintomas distintos foram: Cefaleia (dor de cabeça); Eructação (arrotos); Sensação de estufamento; Náusea/ enjoo; Dor estomacal; Vômitos; Flatulência; Distensão abdominal (inchaço); Dor intestinal; Diarreia. Assim como no estudo A, foram obtidos o IG de cada sintoma, e o IG total de cada tratamento, bem como, o escore máximo de cada sintoma e a ocorrência de sintomas por tratamento.

4.2.7. Desenvolvimento e Desintegração dos comprimidos gastrorresistentes

O comprimido de bicarbonato de sódio foi desenvolvido e produzido em parceria com o Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica da FCF – USP. O bicarbonato de sódio (Quimesp Química Ltda, Guarulhos) foi utilizado na produção de comprimidos pelo método de granulação úmida em uma máquina de compressão Lemaq - LM08D Mini Express (Lemaq, Diadema - Brasil), utilizando uma punção de 10 mm. Cada comprimido contém 60% do ativo, que corresponde a uma dose média de 384,00 mg de bicarbonato de sódio por comprimido. Os comprimidos foram revestidos na Colorcon do Brasil Ltda em equipamento de leito fluidizado Hüttlin®, modelo Mycrolab® (Steinen, Alemanha), aplicando-se uma suspensão de 3% Opadry® QX branco e 8% Acryleze 93 A branco. Os suplementos utilizados nesse estudo podem ser observados na figura 6.

Os comprimidos gastrorresistentes de bicarbonato de sódio passaram por teste de desintegração. Os testes desintegração foram realizados conforme recomendação da Farmacopeia Americana 42 (USP 2019), aplicando-se o método de desintegração (701) no aparelho A - Equipamento Desintegrador 301 (Ethik Technology, Vargem Grande Paulista, Brasil). Foram testados seis comprimidos em cada condição. O experimento consiste em inserir cada comprimido em uma cuba contendo 700 ml de solução com temperatura estável de 37°C. Em seguida, o aparelho de haste A (disco) é submerso na solução com movimentos para cima e para baixo até que a desintegração seja concluída. Para isso os seguintes meios de solução foram utilizados:

- ❖ Tampão fosfato pH 6.8;
- ❖ Suco intestinal simulado;
- ❖ Ácido clorídrico 0,1M;
- ❖ Suco estomacal simulado.

Este teste foi utilizado para obter o tempo decorrido até a desintegração da cápsula em soluções que simulam as condições de pH do estômago e intestino e seus movimentos peristálticos, permitindo assim confirmar se os comprimidos gastrorresistentes poderiam permanecer intactas no estômago por mais tempo e liberar o bicarbonato no intestino. Foi calculado o tempo de desintegração para cada formulação.

Figura 6. Fotografia dos suplementos. A: comprimido gastrorresistente, B cápsula gastrorresistente, C cápsula gelatinosa.

4.2.9. Análise Estatística

Os dados estão apresentados como média $\pm$ desvio-padrão. A área abaixo da curva (AUC) foi calculada pelo método trapezoide (GraphPad Prisma Software, versão 6.01) para o pH e bicarbonato sanguíneo. A análise de variância (ANOVA) de um caminho para medidas repetidas (GraphPad Prisma Software, versão 6.01), foi utilizada para analisar os valores de pH e bicarbonato sanguíneos em cada ponto no tempo da farmacocinética, com fator tratamento e 4 níveis, o teste de comparações múltiplas de Tukey foi utilizado, quando houve significância. Foram realizadas análises de modelos mistos (proc Mixed, SAS University Edition), para detectar diferenças na amostra basal, Cmax, Δ Cmax, Tmax e AUC do pH e bicarbonato sanguíneo resultantes do tempo e tratamento. Os indivíduos foram considerados fatores aleatórios e a sessão e o tempo (momentos de coleta de sangue) foram fatores fixos. Foram testadas 4 diferentes matrizes de covariância (*Compound Symmetry*, *Autoregressive*, *Toeplitz* e *Unstructured*) para verificarmos qual o melhor modelo que se ajusta aos dados, de acordo com o critério de *Schwarz Bayesian* (menor valor BIC – “*Bayesian Information Criterion*”). Comparações pareadas ajustadas por Tukey-Kraemer foram usadas quando um valor F significativo foi observado. A proporção de sintomas de efeitos colaterais, sem considerar intensidade e duração, entre as visitas foi analisada pelo teste qui-quadrado (GraphPad Prisma Software, versão 6.01). Os IG total dos efeitos colaterais foram testados pelo teste de Friedman (GraphPad Prisma Software, versão 6.01). Significância estatística foi aceita em $p \leq 0.05$.

4.3. ESTUDO C

4.3.1. Participantes

Vinte e oito homens foram selecionados para elegibilidade, porém seis não estavam disponíveis para completar todas as sessões experimentais, quatro não atenderam aos critérios de inclusão, e dois não atenderam aos critérios de exclusão. Dezesseis iniciaram o estudo, mas seis dos voluntários não concluíram o estudo devido ao *lockdown* causado pela pandemia de Covid-19. Foram analisados apenas os dados dos voluntários que concluíram todas as sessões experimentais (Figura 7). Dez homens completaram este estudo (Tabela 5). Todos os voluntários foram classificados como ao menos recreacionalmente treinados para a potência máxima absoluta e relativa no teste incremental (De Pauw et al., 2013). Todos os voluntários atenderam aos critérios de inclusão, definidos *a priori*: homens saudáveis com idade entre 18 e 40 anos. Os critérios de exclusão foram: uso de medicamento que alterasse o pH do estômago e uso de qualquer um dos dois suplementos de creatina (3 meses) ou beta-alanina (6 meses). Os voluntários foram informados sobre os desconfortos e riscos associados à participação, bem como todos os testes realizados e procedimentos que seriam feitos, todas essas informações também foram passadas (Anexo 5), em seguida, deram consentimento por escrito do estudo (Anexo 6) e preencheram um questionário de triagem sobre a saúde geral (Anexo 7). Todos os voluntários receberam um relatório com suas informações de desempenho no testes realizados no estudo (Anexo 8) O estudo foi aprovado pelo Comitê Consultivo de Ética de Nottingham Trent University.

Tabela 5. Características dos participantes Estudo C

N	Idade	Estatura	Massa	IMC	Potência Máx	Potência Máx
			corporal		absoluta	relativa
	(anos)	(m)	(kg)	(kg·m ²)	(W)	(W/kg)
10	24 ± 3	1.83 ± 0.07	73.7 ± 9.3	21.9 ± 2.0	314 ± 63	4.3 ± 0.9

Figura 7. Fluxograma *consort* do estudo C. HipPL: Hipóxia + placebo; HipSB: Hipóxia + bicarbonato de sódio; NorPL: Normóxia + placebo; NorSB: Normóxia + bicarbonato de sódio.

4.3.2. Local do estudo

O estudo foi desenvolvido em Nottingham Trent University na Inglaterra, por meio do Programa de Internacionalização (PrInt) da Capes, na modalidade de Programa de Doutorado Sanduiche no Exterior (PDSE). As coletas de dados e análises sanguíneas foram realizadas na The sports science environmental chamber e nos Laboratórios 1 e 2 no edifício Erasmus Darwin no Campus Clifton da Universidade.

4.3.3. Desenho e Sessão experimental

Este foi um estudo *crossover*, duplo-cego e controlado por placebo. A randomização foi contrabalançada por meio do quadrado latino. Tanto os voluntários quanto a avaliadora não tinham conhecimento do suplemento (bicarbonato de sódio ou placebo) e do ambiente (normóxia ou hipóxia), pois outra pessoa não envolvida nas coletas separou o suplemento e configurou a câmara ambiental. Os voluntários visitaram o laboratório em cinco ocasiões diferentes, separadas por 2 a 7 dias (Figura 8). Os participantes foram submetidos à quatro tratamentos:

- ❖ Normóxia e bicarbonato de sódio (NorSB);
- ❖ Normóxia e placebo (NorPL);
- ❖ Hipóxia e bicarbonato de sódio (HipSB);
- ❖ Hipóxia e placebo (HipPL).

As diferentes condições ambientais foram simuladas em uma câmara ambiental (aprovaada pela Associação Olímpica Britânica). A temperatura e a umidade relativa do ar permaneceram as mesmas entre as condições, enquanto a saturação de oxigênio (O_2) foi alterada para a condição de normóxia (% O_2 : 20.9% (FiO_2 : 0.21); temperatura 18.0 °C; umidade relativa 50%) experimentada ao nível do mar e a condição de hipóxia (% O_2 : 15.5% (FiO_2 : 0.16); temperatura 18.0 °C; umidade relativa 50%) experimentada a 2500 m de altitude. A pressão atmosférica, no entanto, não foi manipulada, e os experimentos foram conduzidos próximos ao nível do mar (~45 m de altitude na cidade de Nottingham).

Na primeira sessão, os voluntários realizaram um teste incremental em ciclo ergômetro até a exaustão. Após 30 minutos, eles realizaram uma familiarização do teste principal. Todas as quatro sessões experimentais foram idênticas, exceto pelos quatro diferentes tratamentos. A sessão experimental seguiu esta sequência: inicialmente foi coletada uma amostra de sangue

4.3.4. Avaliação Física

4.3.4.1. Teste de potência máxima

O teste incremental foi realizado para a determinar a potência máxima (W_{max}) de cada voluntário, essa informação foi utilizada para determinar as cargas de aquecimento e para a classificação e caracterização da amostra. O teste foi realizado em um ciclo ergômetro (Lode Excalibur, Lode, Holanda). A configuração individual (altura, comprimento, selim e guidão) do ciclo ergômetro foi conformada e mantida para as visitas subsequentes, por meio do registro do perfil de cada voluntário no *software Lode Ergometry Manage 9.2*. A carga inicial foi de 100 W e aumentou 6 W a cada estágio de 15 segundos até a exaustão, que definida pela cadência de pedalada abaixo de 60 RPM (Saunders et al. 2013a). Todos os participantes receberam forte encorajamento verbal durante todo o teste, sobretudo nos estágios finais.

4.3.4.2. Teste de Wingate

O teste físico principal avaliou o desempenho intermitente de alta intensidade. Os testes foram realizados em um mesmo ciclo ergômetro com freio eletromagnético (Lode Excalibur, Lode, Holanda). O teste iniciou com um aquecimento de 9 minutos com três estágios de 3 minutos, o primeiro foi a 50% da W_{max} , o segundo foi a 60% da W_{max} e o terceiro foi a 70% da W_{max} , seguido por 3 minutos de repouso. A próxima etapa consistiu em 3 séries do teste de *Wingate* para membros inferiores, cada série teve duração de 30 segundos e intervalos de 3 minutos. A carga foi fixa a 7% do MC. Durante todo o período de esforço, os voluntários foram encorajados verbalmente a pedalam sempre em velocidade máxima. Todos os testes foram realizados pela mesma avaliadora. Baseado nos dados de cada voluntário, o protocolo de exercício foi previamente inserido no *software Lode Ergometry Manage 9.2*, que registrou automaticamente a potência produzida a cada segundo. Assim foi possível extrair das séries do teste de *Wingate*, as seguintes variáveis de interesse: a potência pico, a potência média, o trabalho mecânico realizado para cada série e o trabalho mecânico total (as três séries somadas).

4.3.5. Protocolo de Suplementação

O protocolo de suplementação foi conduzido de forma aguda com ingestão de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$

¹ MC de bicarbonato de sódio (Food Grade Fine, Reino Unido). O placebo (PL) foi

maltodextrina (Myprotein, Reino Unido). Ambos foram administrados em cápsulas gelatinosas (Your Supplements, Reino Unido) de aparência idêntica (opaca), tamanho (00), cor (branco) e número (PL foi pareado pelo número de cápsulas de bicarbonato de sódio) idênticos. As cápsulas foram tomadas com 400 ml de água em até 5 minutos. O tempo entre a suplementação e o exercício foi de 90 minutos, o *timing* de suplementação foi baseado em evidência gerada pelo estudo A – parte II (Oliveira et al. 2020). Durante esse período, os voluntários não puderam consumir qualquer alimento, apenas a ingestão de água foi permitida.

As cápsulas foram preenchidas manualmente pela pesquisadora e continham 1.02 ± 0.04 g de bicarbonato de sódio por cápsula e 0.78 ± 0.03 g de maltodextrina por cápsula. O suplemento foi embalado para cada tratamento de acordo com a dose do voluntário e identificado com uma etiqueta. Uma terceira pessoa retirou a etiqueta, colocou em uma ficha de controle e etiquetou um o suplemento com o número do tratamento.

4.3.6. Coletas e Análises sanguíneas

As amostras de sangue capilar foram coletadas em tubo capilar heparinizado (Radiometer, Dinamarca), por meio de um pequeno orifício no dedo, feito com uma lanceta (Unistik, Reino Unido) estéril de uso único. Houve três tempos de coleta: 1) pré-suplementação; 2) pré-exercício (90 minutos após a suplementação); e 3) imediatamente pós-exercício. As amostras foram imediatamente injetadas na gasometria (Radiometer, Dinamarca) para determinação da concentração de lactato, pH e PCO_2 e bicarbonato e excesso de base foram calculados pelo próprio analisador segundo a equação de Henderson-Hasselbalch. Essa gasometria também analisou eletrólitos sanguíneos (sódio, potássio, cloro e cálcio) que foram incluídos nas análises de modo exploratório.

4.3.7. Análises dos efeitos colaterais e questionários

Os efeitos colaterais foram relatados por meio de um questionário (Anexo 9) adaptado (Jeukendrup et al. 2000). A intensidade dos sintomas foi classificada de 0 (nenhum efeito) a 10 (efeito muito intenso). É composto por 15 sintomas: problemas estomacais, náusea, tontura, dor de cabeça, flatulência, vontade de urinar, vontade de defecar, eructação, azia, distensão abdominal, cólicas estomacais, cólicas intestinais, vontade de vomitar, vômitos e diarreia. O questionário foi respondido nos mesmos tempos de coleta sanguínea: 1) pré-suplementação; 2) pré-exercício; e 3) pós-exercício. No momento pós-exercício, os voluntários responderam a

seguinte questão “Algum efeito colateral afetou o seu desempenho?”, se eles responderam sim, eles indicariam quais foram os efeitos colaterais e suas intensidades. Nesse momento, os voluntários ainda foram indagados sobre qual tratamento eles achavam que haviam acabado de realizar, as opções eram: bicarbonato de sódio ou PL e normóxia ou hipóxia. Essa questão foi utilizada para confirmar a eficácia do vendamento do estudo.

No momento pré-exercício, os voluntários também responderam mais três questionários (Anexo 9): 1) *Brief Mood Introspection Scale* (BMIS), composto por 16 adjetivos: animado, feliz, triste, cansado, cuidando, contente, sombrio, ansioso, sonolento, rabugento, alegre, nervoso, calmo, amoroso, impaciente, ativo e classificados entre 1 “definitivamente não sinto” a 4 “definitivamente sinto” (Mayer and Gaschke 1988); 2) questionário de fadiga, onde os voluntários devem avaliar usando uma escala *Likert* duas afirmações “Me sinto fisicamente esgotado” e “Me sinto fisicamente exausto” (McNair et al. 1992); 3) a escala adaptada visual analógica de motivação para a tarefa de ciclismo, consiste em uma linha de 10 cm um extremo representa “eu tenho zero motivação” e no outro “eu estou completamente motivado”, o voluntário faz uma marca na linha e se mede quantos centímetros há até a marca (Melzack 1987; Boat et al. 2021).

4.3.8. Análise Estatística

Os dados estão apresentados como média $\pm$ desvio-padrão. Foram realizadas análises de modelos mistos (proc Mixed, SAS University Edition) para detectar diferenças no desempenho (trabalho total, potência pico e potência média) e variáveis sanguíneas (pH, excesso de base bicarbonato, lactato, sódio, cloro, potássio e cálcio). Os indivíduos foram considerados fatores aleatórios e o tratamento (suplemento e condição ambiental), e o tempo (momentos de coleta de sangue) foram fatores fixos. Foram testadas 4 diferentes matrizes de covariância (*Compound Symmetry*, *Autoregressive*, *Toeplitz* e *Unstructured*) para verificarmos qual o melhor modelo que se ajusta aos dados, de acordo com o critério de *Schwarz Bayesian* (menor valor BIC – “*Bayesian Information Criterion*”). Comparações pareadas ajustadas por Tukey-Kraemer foram usadas quando um valor F significativo foi observado. Também foi analisado o tamanho do efeito Hedge’s *g* com correção para amostras pequenas e intervalo de confiança de 95% [95% ICs] para o trabalho total realizado em todas as séries, baseado nos critérios para descrever o tamanho de efeito: 0.01 muito pequeno; 0.2 pequeno; 0.5 moderado; 0.8 grande (Sawilowsky 2009). A proporção de acertos e erros do vendamento do estudo foi analisada pelo teste qui-quadrado (GraphPad Prisma Software, versão 6.01). O teste de Friedman (GraphPad Prisma

Software, versão 6.01) foi usado para analisar os IG total dos efeitos colaterais, também foram analisados os resultados dos questionários de fadiga, motivação e humor. Significância estatística foi aceita em $p \leq 0.05$.

5 RESULTADOS

5.1. ESTUDO A

5.1.1. Parte I – Cápsulas gastrorresistentes vs cápsulas gelatinosas

5.1.1.1. Respostas do bicarbonato sanguíneo

Os valores médios e desvios padrões do bicarbonato sanguíneo, em delta pela medida basal, nos diferentes tratamentos do estudo, estão representados na figura 9. É possível observar que GelC3 aumenta bicarbonato a partir de 40 minutos enquanto ResC3 tem um atraso de 30 minutos, comparado ao placebo.

Figura 9. Farmacocinética do bicarbonato sanguíneo. GelC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculos escuro; n = 14); ResC3: 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (quadrado escuro; n = 14); GelC1: 0.1 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculos claro; n = 14); ResC1 0.1 mg·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (quadrado claro; n = 14); PLA; placebo (pontos pretos; n = 14); As linhas pontilhadas marca os limiares de +5 e +6 mmol·L⁻¹; ANOVA: a: GelC3 ≠ ResC3; b: GelC3 e ResC3 ≠ PL; c: GelC1 ≠ PL; d: ResC1 ≠ PL; p < 0.05.

Figura 10. Painei A: Concentração máxima bicarbonato sanguíneo (C_{max}); Painei B: Variação absoluta máxima de bicarbonato sanguíneo (ΔC_{max}); Painei C: Tempo até o pico máximo de bicarbonato no sangue (T_{max}); Painei D: área sob a curva (AUC). GelC3: $0.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResC3: $0.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes; GelC1: $0.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResC1: $0.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes; PLA: placebo. Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto.

Não houve diferenças significativas entre as amostras basais ($F = 0.30$; $p < 0.8778$). Houve um efeito principal de tratamento significativo para a C_{max} do bicarbonato sanguíneo ($F = 26.35$; $p < 0.001$), com valores mais elevados em GelC3 ($35.1 \pm 1.9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) e ResC3

($36.4 \pm 2.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) em comparação com GelC1 ($31.5 \pm 1.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), ResC1 ($31.8 \pm 2.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) e PLA ($29.7 \pm 1.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; Figura 10 – Painei A). Também houve efeito significativo para a ΔC_{max} do bicarbonato sanguíneo ($F = 16.7$; $p < 0.001$), sendo que os tratamentos GelC3 ($9.5 \pm 2.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) e ResC3 ($10.6 \pm 2.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) foram maiores, comparado os tratamentos GelC1 ($5.3 \pm 2.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) e ResC1 ($6.4 \pm 3.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; Figura 10 – Painei B). Não houve nenhum efeito significativo para o T_{max} do bicarbonato sanguíneo ($F = 26.35$; $p < 0.001$), entre os tratamentos GelC3 (151 ± 37 minutos), ResC3 (171 ± 27 minutos), GelC1 (136 ± 47 minutos) e ResC1 (129 ± 59 minutos; Figura 10 – Painei C). A AUC do bicarbonato sanguíneo houve um efeito principal de tratamento significativo ($F = 23.7$; $p < 0.001$), sendo que os tratamentos GelC3 ($1641.6 \pm 319.0 \text{ mmol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$) e ResC3 ($1594.5 \pm 265.4 \text{ mmol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$) foram maiores comparado os tratamentos GelC1 ($888.7 \pm 300.9 \text{ mmol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$), ResC1 ($1069.6 \pm 395.9 \text{ mmol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$) e PLA ($849.3 \pm 296.6 \text{ mmol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$; Figura 10 – Painei D).

5.1.1.2. Respostas do pH sanguíneo

Os valores médios e desvios padrões do pH sanguíneo, nos diferentes tratamentos do estudo, estão representados na figura 11. É possível observar que no GelC3 aumenta o pH sanguíneo a partir de 50 minutos enquanto ResC3 tem um atraso de 30 minutos.

Figura 11. Farmacocinética do pH sanguíneo. GelC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculos escuro; $n = 14$); ResC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (quadrado escuro; $n = 14$); GelC1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio

em cápsulas gelatinosas (círculos claro; $n = 14$); ResC1 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes (quadrado claro; $n = 14$); PLA; placebo (pontos pretos; $n = 14$); ANOVA: a: GelC3 $\neq$ ResC3; b: GelC3 e ResC3 $\neq$ PL; c: GelC1 $\neq$ PL; d: ResC1 $\neq$ PL; $p < 0.05$.

Figura 12. Paineis A: Concentração máxima do pH sanguíneo (C_{max}); Paineis B: Variação absoluta máxima do pH sanguíneo (ΔC_{max}); Paineis C: Tempo até o pico máximo do pH sanguíneo (T_{max}); Paineis D: área sob a curva (AUC). GelC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes; GelC1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResC1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes; PLA placebo. Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto.

Não houve diferenças significativas entre as amostras basais do pH sanguíneo ($F = 0.5935$; $p < 0.6488$). Houve um efeito principal de tratamento significativo para a Cmax do pH sanguíneo ($F = 19.22$; $p < 0.001$), com valores mais elevados em GelC3 (7.484 ± 0.024 u.a.) e ResC3 (7.472 ± 0.019 u.a.) em comparação com GelC1 (7.456 ± 0.021 u.a.), ResC1 (7.450 ± 0.021 u.a.) e PLA (7.432 ± 0.029 u.a.; Figura 12 – Painel A). Também houve efeito significativo para a ΔC_{max} de pH sanguíneo ($F = 11.66$; $p < 0.001$), sendo que os tratamentos GelC3 (0.107 ± 0.018 u.a.) e ResC3 (0.094 ± 0.027 u.a.) foram maiores, comparado os tratamentos GelC1 (0.070 ± 0.023 u.a.) e ResC1 (0.061 ± 0.030 u.a.) e PLA (0.049 ± 0.034 u.a.; Figura 12 – Painel B). Não houve nenhum efeito significativo para o Tmax do pH sanguíneo ($F = 0.7980$; $p < 0.5030$), entre os tratamentos GelC3 (141 ± 44 minutos), ResC3 (164 ± 52 minutos), GelC1 (151 ± 62 minutos), ResC1 (131 ± 55 minutos) e PLA (137 ± 74 minutos; Figura 12 – Painel C). A AUC do pH sanguíneo houve um efeito principal de tratamento significativo ($F = 12.41$; $p < 0.001$), sendo que os tratamentos GelC3 (16 ± 4 u.a. $\cdot$ min $\cdot$ L $^{-1}$) e ResC3 (14 ± 6 u.a. $\cdot$ min $\cdot$ L $^{-1}$) foram maiores comparado os tratamentos GelC1 (10 ± 4 u.a. $\cdot$ min $\cdot$ L $^{-1}$), ResC1 (8 ± 5 u.a. $\cdot$ min $\cdot$ L $^{-1}$) e PLA (6 ± 5 u.a. $\cdot$ min $\cdot$ L $^{-1}$; Figura 12 – Painel D).

5.1.1.3. Efeitos colaterais

Os sintomas dos efeitos colaterais podem ser observados individualmente na figura 13, painel A. Os efeitos colaterais foram significativamente diferentes entre os tratamentos ($\chi^2 = 13.545$; $p = 0.009$), com maior índice geral total para os tratamentos GelC3 e ResC3 quando comparado aos tratamentos GelC1, ResC1 e PLA (Figura 13 – Painel B). Não houve diferenças entre os tipos de cápsula, apenas entre as diferentes doses. Na figura 14 é possível observar a intensidade máxima e a frequência de ocorrência dos efeitos colaterais.

Figura 13. Efeitos Colaterais. Painel A: Índice geral dos efeitos colaterais por dos sintomas por cada tratamento. Painel B: Índice geral total por tratamento. Teste de Friedman. GEL3: $0.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ MC de

bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas ($n = 14$); RES3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes ($n = 14$); GEL1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas ($n = 14$); RES1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes ($n = 14$); PLA placebo ($n = 14$).

Figura 14. Efeitos Colaterais. Área superior (eixo y à direita) frequência de ocorrência dos efeitos colaterais; área inferior (eixo y à esquerda) intensidade máxima alcançada nos efeitos colaterais; Sintomas analisados (eixo x). GelC3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas ($n = 14$); ResT3: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes ($n = 14$); GelC1: $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas ($n = 14$); ResT1: $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gastrorresistentes ($n = 14$); PLA placebo ($n = 14$).

5.1.1.4. Desintegração das cápsulas

Os resultados para o tempo de desintegração das cápsulas gelatinosas contendo bicarbonato de sódio e amido e cápsulas gastrorresistentes estão indicados na tabela 6. A avaliação do tempo de desintegração das cápsulas gastrorresistentes foi suficiente para proteger o conteúdo delas em meio ácido. Nestas condições, se verifica que o tempo de desintegração mais elevado foi para cápsulas gastrorresistentes ($4528 \pm 1441\text{s}$), porém com grande variação entre as cápsulas ($1961 - 5637\text{s}$).

Tabela 6. Tempo de desintegração das cápsulas (segundos)

Amostras	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Média	DP
Gelatinosas (NaHCO ₃ ⁻)	286	288	310	321	331	334	312	21
Gastrorresistentes (NaHCO ₃ ⁻)	1961	3801	4725	5421	5622	5637	4528	1441
Gelatinosas (Amido)	137	147	150	155	159	161	152	9

C = cápsula; DP = desvio padrão

5.1.1.5. pH estomacal

A análise de pH estomacal foi feita por meio de análise visual da figura 15, que evidenciou que cápsulas as gelatinosas aumentaram o pH estomacal com pouco mais que 10 minutos, enquanto as cápsulas gastrorresistentes alteram o pH estomacal a partir de 50 minutos, o aumento do pH indica a abertura da cápsula n estômago.

Figura 15. pH estomacal com ingestão de 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato em cápsulas gelatinosas (linha contínua) e cápsulas gastrorresistentes (linha segmentada). Linhas pontilhada no tempo zero representa o ponto de ingestão da última cápsula, a faixa sombreada indica o período pós ingestão.

5.1.1.6. Vendamento

O vendamento do estudo foi efetivo sem diferença entre respostas corretas (C) e erradas (E) entre os tratamentos (χ^2 : 0.8028; $p = 0.6622$; GelC3: C=7 E=7; ResT3: C=3 E=11; GelC1: C=2 E=2; ResT1 C=8 E=6; PLA: C=7 E=7).

5.1.2. Parte II – Reprodutibilidade na suplementação de bicarbonato de sódio

5.1.2.1. Respostas do bicarbonato sanguíneo

Os valores médios de desvios padrões do bicarbonato sanguíneos, nas diferentes visitas do estudo estão representados na figura 16. O bicarbonato sanguíneo na amostra basal não foi diferente entre as sessões (SB1 = 25.7 ± 2.4 ; SB2 = 25.0 ± 2.0 ; SB3 = 26.0 ± 1.7 ; PLA = 25.4 ± 2.1 mmol·L⁻¹; F = 0.74; p = 0.5348; Figura 16). Observa-se que a partir de 40 minutos da análise de farmacocinética as visitas SB1, SB2 e SB3 são significativamente maiores que o PLA.

Figura 16. Farmacocinética do bicarbonato sanguíneo, após a suplementação de 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; SB1: primeira visita (círculos; n = 13); SB2: segunda visita (quadrado; n = 13) SB3: terceira visita (triângulos; n = 13); PLA: placebo (pontos pretos; n = 13). ANOVA: * indica diferença do placebo.

Uma análise visual individual da figura 17 indica que a variação intraindividual substancial para T_{max} no bicarbonato sanguíneo após a ingestão de bicarbonato de sódio. Além disso, fica evidente um período prolongado acima dos limiares de +5 mmol·L⁻¹ e +6 mmol·L⁻¹ para quase todos os participantes nas três sessões.

Figura 17. Dados individuais de aumento de bicarbonato sanguíneo após a suplementação com 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio, nas visitas 1 (SB1), 2 (SB2) e 3 (SB3). Retângulos verdes escuros: concentração máxima de bicarbonato (Cmax); retângulos laranjas: +6 mmol·L⁻¹ ou acima; retângulos verdes claros: entre +5 e +5.9 mmol·L⁻¹.

A Cmax não foi diferente entre as sessões de bicarbonato de sódio (SB1 = 36.8 ± 2.8 mmol·L⁻¹; SB2 = 35.5 ± 1.4 mmol·L⁻¹; SB3 = 35.2 ± 2.0 mmol·L⁻¹; F = 2.65; p = 0.10; Figura 18 – Painel A) ou ΔCmax (SB1 = 11.1 ± 2.7 mmol·L⁻¹; SB2 = 10.5 ± 2.5 mmol·L⁻¹; SB3 = 9.3 ± 2.2 mmol·L⁻¹; F = 1.30; p = 0.29; Figura 18 – Painel B). Não foram observadas diferenças

significativas entre as sessões para o bicarbonato sanguíneo em relação à AUC (SB1 = $1447 \pm 364 \text{ mmol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$; SB2 = $1468 \pm 421 \text{ mmol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$; SB3 = $1210 \pm 520 \text{ mmol} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$; $F = 0.87$; $p = 0.43$; Figura 18 – Painel D), embora Tmax tenha ocorrido significativamente mais cedo no SB2 ($127 \pm 36 \text{ min}$) do que no SB1 ($169 \pm 54 \text{ min}$, $p = 0.0088$) e SB3 ($159 \pm 42 \text{ min}$, $p = 0.05$; efeito principal de sessão: $F = 5.83$; $p = 0.0086$; Figura 18 – Painel C).

Figura 18. Painel A: Concentração máxima bicarbonato sanguíneo (Cmax); Painel B: Variação absoluta máxima de bicarbonato sanguíneo (ΔC_{max}); Painel C: Tempo até o pico máximo de bicarbonato no sangue (Tmax); Painel D: área sob a curva (AUC). Seguindo da suplementação com $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio, nas visitas 1 (SB1), 2 (SB2) e 3 (SB3) Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto.

Tabela 7. Análises de reprodutibilidade. Coeficiente correlações de intraclassa (varia de 0 a 1), erro típico e coeficiente de variação calculado para cada ponto no tempo nas três sessões de suplementação de bicarbonato de sódio e para o tempo de pico de bicarbonato no sangue (Tmax), pico de bicarbonato no sangue (Cmax), aumento máximo na concentração de bicarbonato no sangue (Δ Cmax) e AUC = área abaixo da curva.

Tempo (minutos)	Coeficiente de Correlação Intraclassa			Erro típico (mmol·L ⁻¹)			Coeficiente de variação (%)		
	Intervalo de confiança			Intervalo de confiança			SB1 vs SB2	SB2 vs SB3	SB1 vs SB3
	2.5	97.5		2.5	97.5				
Basal	0.389	0.208	0.665	1.77	1.64	1.94	5.88	6.97	7.65
10	0.330	0.080	0.681	1.44	1.10	1.96	3.31	5.72	6.38
20	0.268	0.002	0.664	1.92	1.44	2.62	9.40	8.25	8.63
30	0.218	0.002	0.611	2.09	1.60	2.79	7.63	6.16	8.66
40	0.453	0.037	0.764	1.93	1.47	2.71	6.20	4.92	8.87
50	0.335	0.010	0.698	2.11	1.63	2.85	6.28	5.40	8.75
60	0.318	0.007	0.709	2.16	1.66	2.92	7.34	6.03	6.24
70	0.367	0.016	0.726	1.70	1.29	2.33	4.90	4.76	6.38
80	0.361	0.013	0.717	1.80	1.37	2.50	4.03	6.86	5.04
90	0.388	0.042	0.740	2.26	1.73	3.10	5.91	5.05	8.55
100	0.338	0.007	0.686	2.43	1.88	3.33	6.64	7.10	7.94
110	0.263	0.003	0.645	2.81	2.16	3.79	7.46	6.76	10.24
120	0.305	0.008	0.679	2.49	1.92	3.35	7.24	4.19	8.65
130	0.266	0.003	0.645	2.68	2.08	3.62	8.23	5.89	8.65
140	0.083	<0.001	0.451	2.92	2.31	3.78	8.67	9.76	8.76
150	0.108	<0.001	0.511	2.13	1.69	2.79	6.68	6.49	5.68
160	0.123	<0.001	0.523	2.65	2.07	3.44	10.48	6.30	6.37
170	0.036	<0.001	0.307	2.40	1.91	3.14	9.67	6.99	6.26
180	0.049	<0.001	0.363	2.58	2.07	3.45	9.87	5.43	8.72
200	0.214	0.002	0.606	2.37	1.84	3.11	8.13	5.87	6.14
220	0.199	0.002	0.577	1.88	1.44	2.49	5.25	4.67	6.43
240	0.218	0.002	0.633	2.10	1.63	2.76	7.59	3.77	7.40
Cmax	0.459	0.100	0.790	1.580	1.040	2.078	5.41	4.31	6.16
ΔCmax	0.294	0.002	0.694	2.104	1.429	2.633	19.55	24.41	29.98
Tmax	0.568	0.263	0.823	31.01	20.95	41.07	32.58	20.72	21.85
AUC	0.293	0.001	0.636	347.7	244.7	423.9	26.66	25.92	33.84

A análise de reprodutibilidade dos coeficientes de correlação intraclasse, erros típicos e coeficientes de variação foram calculados para a amostra basal, e para todos os pontos no tempo de coletas, Cmax, Δ Cmax, Tmax e AUC. Os dados estão apresentados na Tabela 7.

A comparação entre Tmax e *timings* de suplementação usuais (60, 90 e 120 minutos após a ingestão) mostrou diferenças estatisticamente significativas nos valores absolutos de bicarbonato entre todos os pontos de *timings* de suplementação (Tmax: $35.9 \pm 2.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 60 min: $30.8 \pm 2.4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 90 min: $32.1 \pm 2.6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 120 min $33.0 \pm 3.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; $F = 45.87$; $p < 0.0001$), exceto para 90 vs 120 min ($p = 0.1852$). A alteração do delta para o bicarbonato sanguíneo foi diferente entre Tmax vs todos os pontos de *timings* de suplementação (todos $p < 0.0001$), mas nenhuma diferença significativa foi mostrada entre 90 e 120 min ($p = 0.1852$; Figura 19).

Figura 19. Comparação entre os usuais *timings* de ingestão (60, 90 e 120 minuto) e o tempo do pico de bicarbonato sanguíneo (Tmax; 152 ± 47 minutos) após a suplementação de bicarbonato nas 3 sessões. As linhas pontilhadas em 5 e 6 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, representa os limites teóricos de potenciais efeitos ergogênicos.

A modelagem Bayesiana e as simulações subsequentes estimaram que mais de 80% dos indivíduos da população apresentam níveis elevados de bicarbonato no sangue maiores que 5

$\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ entre 75 e 240 minutos após a ingestão. Para aumentos absolutos superiores a $6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, a janela esperada diminuiu para entre 90 e 225 min (Tabela 8). Os resultados da modelagem Bayesiana e simulações subsequentes com um modelo cúbico multinível são ilustrados na figura 20.

Tabela 8. Estimativas de probabilidade (%) de elevar o bicarbonato no sangue acima de $5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ e $6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (da amostra basal) após a ingestão de bicarbonato de sódio. Os valores de probabilidade foram estimados usando simulação Bayesiana ($n = 1$ milhão).

Tempo (minutos)	Probabilidade de aumento acima de 5 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	Probabilidade de aumento acima de 6 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
0	0%	0%
15	0%	0%
30	0%	0%
45	9%	0%
60	69%	14%
75	93%	60%
90	97%	86%
105	99%	93%
120	99%	95%
135	99%	96%
150	99%	96%
165	99%	95%
180	98%	94%
195	97%	92%
210	95%	88%
225	91%	80%
240	85%	70%

Figura 20. Gráfico de densidade do curso cúbico simulado ($n = 1$ milhão) do bicarbonato sanguíneo ao longo de um período de 4 h após a ingestão aguda de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{MC}$ de bicarbonato de sódio. Os triângulos representam os valores médios dos dados e as áreas mais escuras representam os valores de bicarbonato no sangue com maior probabilidade de ocorrer.

5.1.2.2. Respostas do pH sanguíneo

Os valores médios de desvios padrões do pH sanguíneo, nas diferentes visitas do estudo estão representados na figura 21. O pH sanguíneo na amostra basal não foi diferente entre as sessões ($\text{SB1} = 7.374 \pm 0.020$; $\text{SB2} = 7.388 \pm 0.025$; $\text{SB3} = 7.381 \pm 0.025$; $\text{PLA} = 7.384 \pm 0.036 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; $F = 0.63$; $p = 0.5985$; Figura 21). Observa-se que a partir de 30 minutos da análise de farmacocinética as visitas SB1, SB2 e SB3 são significativamente maiores que o PLA.

Figura 21. Farmacocinética do pH sanguíneo, após a suplementação de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; SB1: primeira visita (círculos; $n = 13$); SB2: segunda visita (quadrado; $n = 13$); SB3: terceira visita (triângulos; $n = 13$); PLA: placebo (pontos pretos; $n = 13$). ANOVA: * indica diferença do placebo.

Para o pH sanguíneo não houve diferenças entre as sessões para C_{max} ($\text{SB1} = 7.501 \pm 0.020 \text{ u.a.}$; $\text{SB2} = 7.498 \pm 0.021 \text{ u.a.}$; $\text{SB3} = 7.489 \pm 0.017 \text{ u.a.}$; $F = 3.05$; $p = 0.087$; Figura 22 – Painel A), nem para o ΔC_{max} ($\text{SB1} = 0.127 \pm 0.029 \text{ u.a.}$; $\text{SB2} = 0.109 \pm 0.029 \text{ u.a.}$; $\text{SB3} = 0.107 \pm 0.019 \text{ u.a.}$; $F = 2.028$; $p = 0.1641$; Figura 22 – Painel B), nem para o T_{max} ($\text{SB1} = 138 \pm 51 \text{ min}$; $\text{SB2} = 131 \pm 44 \text{ min}$; $\text{SB3} = 138 \pm 45 \text{ min}$; $F = 2.399$; $p = 0.0328$; Figura 22 – Painel C), ou para a AUC ($\text{SB1} = 19 \pm 6 \text{ u.a.} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$; $\text{SB2} = 17 \pm 5 \text{ u.a.} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$; $\text{SB3} = 16 \pm 4 \text{ u.a.} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$; $F = 1.363$; $p = 0.2747$; Figura 22 – Painel D).

Figura 22. Painel A: Concentração máxima de pH sanguíneo (Cmax); Painel B: Variação absoluta máxima de pH sanguíneo (ΔC_{max}); Painel C: Tempo até o pico máximo de pH sanguíneo (Tmax); Painel D: área sob a curva (AUC). Seguido da suplementação com 0.3 g·kg⁻¹ MC de bicarbonato de sódio, nas visitas 1 (SB1), 2 (SB2) e 3 (SB3). Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto.

5.1.2.3. Efeitos colaterais

Não houve diferença significativa na proporção total de sintomas experimentados entre V1, V2 e V3 ($\chi^2 = 1.45$; $p = 0.485$). O teste de Friedman mostrou que a intensidade dos sintomas ao longo do tempo não foi diferente entre as visitas ($p = 0.7627$; Figura 23).

Figura 23. Frequência dos efeitos colaterais com a suplementação de bicarbonato de sódio. SB1: visita 1 (círculos com pontinhos; n = 13); BS2: visita 2 (círculos com losangos; n = 13); SB3: visita 3 (círculos cheios; n = 13). Os tamanhos dos círculos representam a intensidade de cada sintoma.

5.1.3. Parte III – Estudo de caso

5.1.3.1. Respostas sanguíneas

Os valores sanguíneos de bicarbonato nos quatro tratamentos do estudo ao longo da farmacocinética estão representados na figura 24. O T_{max} do bicarbonato de sódio foi BS 1: 110', BS 2: 100' e BS 3: 140'. A comparação da C_{max}, ΔC_{max} e T_{max} do voluntário pós-cirurgia bariátrica e as médias e intervalos de confiança de 95% dos indivíduos saudáveis estão apresentados na figura 25, painéis A, B e C. Os valores de ΔC_{max} do bicarbonato sanguíneo foram BS 1: + 20.0 mmol·L⁻¹, BS 2: + 15.2 mmol·L⁻¹ e BS 3: + 12.6 mmol·L⁻¹ e + 3.3 mmol·L⁻¹ em PLA, resultando em C_{max} de 42.8 mmol·L⁻¹, 39.3 mmol·L⁻¹, 36.2 mmol·L⁻¹ e 28.5 mmol·L⁻¹ (Figura 25 – Painel D). A AUC foi BS 1: 8328 mmol·min·L⁻¹, BS 2: 7747 mmol·min·L⁻¹, BS 3: 7627 mmol·min·L⁻¹ e 6436 mmol·min·L⁻¹ na condição PLA.

Figura 24. Concentração de bicarbonato de sangue do voluntário durante o período de 4 horas após a ingestão de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ MC de bicarbonato de sódio; BS1: primeira visita (círculos $n = 1$); BS2: segunda visita (quadrado; $n = 1$); BS3: terceira visita (triângulos; $n = 1$); PLA: placebo (pontos pretos; $n = 1$).

Figura 25. Comparação com voluntários saudáveis. Paineis A: Concentração de bicarbonato sanguíneo ($C_{\max}$); Paineis B: Variação absoluta do bicarbonato sanguíneo; Paineis C: área abaixo da curva (AUC). As barras verdes claras representam o intervalo de confiança de 95% e as linhas sólidas a média das respostas do bicarbonato no sangue em um grupo de indivíduos saudáveis ($n = 7$) nas mesmas condições experimentais. BS1 (círculo), BS2 (quadrado) e BS3 (triângulo) representam as respostas do paciente durante as três visitas que ele ingeriu bicarbonato de sódio. Paineis D: Bicarbonato sanguíneo basal

(claro) e aumentos absolutos máximos do bicarbonato no sangue (escuro) após a ingestão de bicarbonato de sódio (BS1, BS2 e BS3) e placebo (PLA).

5.1.3.2. Efeitos colaterais

Foram relatados alguns sintomas de efeitos colaterais, sendo apenas flatulência, dor intestinal e dor de cabeça em alguns momentos isolados em visitas separadas após a ingestão de bicarbonato de sódio. A intensidade desses sintomas também foi relativamente leve. Nenhum efeito colateral foi relatado na condição PLA (Tabela 9).

Tabela 9: Efeitos colaterais com a suplementação de bicarbonato de sódio.

	BS 1	BS 2	BS 3	PLA
Problemas estomacais	NSR	NSR	NSR	NSR
Náusea/enjoo	NSR	NSR	NSR	NSR
Tontura	NSR	NSR	NSR	NSR
Dor de cabeça	NSR	NSR	6 (200-240)	NSR
Flatulência	3 (140)	NSR	NSR	NSR
Vontade de defecar	NSR	NSR	NSR	NSR
Eructação (Arroto)	NSR	NSR	NSR	NSR
Asia (Queimação)	NSR	NSR	NSR	NSR
Sensação de estufamento	NSR	NSR	NSR	NSR
Dor de estômago	NSR	NSR	NSR	NSR
Dor intestinal	NSR	5 (130-140)	NSR	NSR
Vontade de vomitar	NSR	NSR	NSR	NSR
Vômito	NSR	NSR	NSR	NSR
Diarreia	NSR	NSR	NSR	NSR

Dados apresentados como Intensidade (valor fora do parenteses) e tempo na farmacocinética (dentro do parenteses). BS = Bicarbonato de sódio; PLA = placebo; NSR = nenhum sintoma reportado.

5.2. ESTUDO B

5.2.1. Respostas do bicarbonato sanguíneo

Os valores médios e desvios padrões do bicarbonato sanguíneo, em delta pela medida basal, nos diferentes tratamentos do estudo estão representados na figura 26. É possível observar que ResT1 e ResT3 tem um grande atraso no aumento do bicarbonato sanguíneo em relação a SolP3 e GelC3.

Figura 26. Farmacocinética do bicarbonato sanguíneo. SolP3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em solução (losango; n = 12); GelC3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculo; n = 12); ResT1: 0.1 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (triângulo claro; n = 12); ResT3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (triângulo escuro; n = 12). ANOVA: a: SolP3 ≠ ResC1; b: SolP3 ≠ ResT3; c: GelC3 ≠ ResT1; d: GelC3 ≠ ResT3; e: ResT1 ≠ ResT3. As linhas pontilhadas marca os limiares de 5 e 6 mmol·L⁻¹.

Não houve diferenças significativas entre as amostras basais no bicarbonato sanguíneo ($F = 0.89$; $p < 0.4566$). Houve um efeito principal de tratamento significativo para a C_{max} do bicarbonato sanguíneo ($F = 55.79$; $p < 0.001$), com valores mais elevados em SolP3 (35.3 ± 3.6 mmol·L⁻¹) e GelC3 (35.78 ± 1.9 mmol·L⁻¹) em comparação com ResT1 (27.9 ± 2.7 mmol·L⁻¹) e ResT3 (30.9 ± 1.9 mmol·L⁻¹; Figura 27 – Painel A). Também houve efeito significativo para

a $\Delta C_{\max}$ de bicarbonato sanguíneo ($F = 53.49$; $p < 0.0001$), sendo que os tratamentos SolP3 ($11.1 \pm 2.7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) e GelC3 ($11.7 \pm 2.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) foram maiores, comparado os tratamentos ResT1 ($4.1 \pm 2.3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) e ResT3 ($5.9 \pm 2.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; Figura 27 – Paineis B). Houve efeito significativo para o $T_{\max}$ do bicarbonato sanguíneo ($F = 6.36$; $p < 0.0016$), os tratamentos SolP3 (171 ± 25 minutos) e GelC3 (167 ± 47 minutos), foram menores comparado a ResT3 (303 ± 75 minutos; Figura 27 – Paineis C). A AUC do bicarbonato sanguíneo houve um efeito principal de tratamento significativo ($F = 29.15$; $p < 0.001$), sendo que os tratamentos SolP3 ($2668.0 \pm 906.3 \text{ mmol}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$) e GelC3 ($2671.4 \pm 667.4 \text{ mmol}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$) foram maiores comparado os tratamentos ResT1 ($820.8 \pm 264.1 \text{ mmol}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$) e ResT3 ($977.2 \pm 373.0 \text{ mmol}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$; Figura 27 – Paineis D).

Figura 27. Paineis A: Concentração máxima bicarbonato sanguíneo ($C_{\max}$); Paineis B: Variação absoluta máxima de bicarbonato sanguíneo ($\Delta C_{\max}$); Paineis C: Tempo até o pico máximo de bicarbonato no

sangue (Tmax); Painei D: área sob a curva (AUC). SolP3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em solução; GelC3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResT1: 0.1 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes; ResT3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes. Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto.

5.2.2. Respostas do pH sanguíneo

Os valores médios e desvios padrões do pH sanguíneo, nos diferentes tratamentos do estudo estão representados na figura 28. É possível observar que ResT1 e ResT3 tem um grande atraso no aumento do pH sanguíneo em relação a SolP3 e GelC3.

Figura 28. Farmacocinética do pH sanguíneo. SolP3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em solução (losango; n = 12); GelC3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculo; n = 12); ResT1: 0.1 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (triângulo claro; n = 12); ResT3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (triângulo escuro; n = 12). ANOVA: a: SolP3 ≠ GelC3; b: SolP3 ≠ ResC1; c: SolP3 ≠ ResT3; d: GelC3 ≠ ResT1; e: GelC3 ≠ ResT3.

Não houve diferenças significativas entre as amostras basais no pH sanguíneo ($F = 1.43$; $p < 0.2595$). Houve um efeito principal de tratamento significativo para a C_{max} do pH sanguíneo ($F = 35.67$; $p < 0.001$), com valores mais elevados em SolP3 (7.491 ± 0.038 u.a.) e GelC3 (7.506 ± 0.034 u.a.) em comparação com ResT1 (7.430 ± 0.024 u.a.) e ResT3 (7.431 ± 0.025 u.a.; Figura 29 – Painei A). Também houve efeito significativo para a ΔC_{max} do pH sanguíneo ($F = 23.57$; $p < 0.0001$), sendo que os tratamentos SolP3 (0.126 ± 0.029 u.a.) e GelC3

(0.146 ± 0.037 u.a.) foram maiores, comparado os tratamentos ResT1 (0.060 ± 0.031 u.a.) e ResT3 (0.053 ± 0.022 u.a.; Figura 29 – Paineis B). Houve efeito significativo para o Tmax do pH sanguíneo ($F = 7.05$; $p < 0.0013$), os tratamentos SolP3 (168 ± 104 minutos) e GelC3 (181 ± 95 minutos), foram menores comparado a ResT1 (283 ± 81 minutos) e ResT3 (278 ± 54 minutos; Figura 29 – Paineis C). A AUC do pH sanguíneo houve um efeito principal de tratamento significativo ($F = 23.75$; $p < 0.001$), sendo que os tratamentos SolP3 (30 ± 10 u.a. $\cdot$ min $\cdot$ L $^{-1}$) e GelC3 (32 ± 10 u.a. $\cdot$ min $\cdot$ L $^{-1}$) foram maiores comparado os tratamentos ResT1 (11 ± 6 u.a. $\cdot$ min $\cdot$ L $^{-1}$) e ResT3 (9 ± 4 u.a. $\cdot$ min $\cdot$ L $^{-1}$; Figura 29 – Paineis D).

Figura 29. Paineis A: Concentração máxima do pH sanguíneo (Cmax); Paineis B: Variação absoluta máxima do pH sanguíneo (Δ Cmax); Paineis C: Tempo até o pico do pH sanguíneo (Tmax); Paineis D: área sob a curva (AUC). SolP3: $0.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{MC}$ de bicarbonato de sódio em solução; GelC3: $0.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{MC}$ de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas; ResT1: $0.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{MC}$ de bicarbonato de sódio em

comprimidos gastrorresistentes; ResT3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes. Pequenos círculos representam os valores individuais. Modelo misto.

5.2.3. Respostas dos eletrólitos sanguíneos

Os valores médios e desvios padrões dos eletrólitos sanguíneos, nos diferentes tratamentos do estudo, estão representados na figura 30. É possível observar as alterações dos eletrólitos ao longo do período de análise da farmacocinética antes da refeição inicial, no momento basal e após a suplementação de bicarbonato de sódio. Observa-se ainda que a curva do sódio sanguíneo é muito similar à do bicarbonato sanguíneo.

Figura 30. Farmacocinética dos eletrólitos. Painei A: sódio sanguíneo. Painei B: potássio sanguíneo. Painei C: cloro sanguíneo. Painei D: Magnésio sanguíneo. SolP3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em solução (losango; n = 12); GelC3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (círculo; n = 12); ResT1: 0.1 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (triângulo claro; n = 12); ResT3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (triângulo escuro; n = 12).

5.2.4. Efeitos Colaterais

Os sintomas dos efeitos colaterais podem ser observados individualmente na figura 31, painel A. Os efeitos colaterais não foram significativamente diferentes entre os tratamentos ($\chi^2 = 6.3673$; $p = 0.0951$). O teste de Friedman que analisou o IG total também não mostrou diferença nos efeitos colaterais entre os tratamentos ($p = 0.2516$; Figura 31 – Painel B). Na figura 32 é possível observar a intensidade máxima e a frequência de ocorrência dos efeitos colaterais.

Figura 31. Efeitos Colaterais. Painel A: Índice geral dos efeitos colaterais por dos sintomas por cada tratamento. Painel B: Índice geral total por tratamento. Teste de Friedman. SolP3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em solução (n = 12); GelC3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (n = 12); ResT1: 0.1 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (n = 12); ResT3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (n = 12).

Figura 32. Efeitos Colaterais. Área superior (eixo y à direita) frequência de ocorrência dos efeitos colaterais; área inferior (eixo y à esquerda) intensidade máxima alcançada nos efeitos colaterais; Sintomas analisados (eixo x). SolP3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em solução (n = 12); GelC3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (n = 12); ResT1: 0.1 g·kg⁻¹MC de

bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (n = 12); ResT3: 0.3 g·kg⁻¹MC de bicarbonato de sódio em comprimidos gastrorresistentes (n = 12).

5.2.5. Dissolução dos comprimidos gastrorresistentes

Os resultados para o tempo de dissolução dos comprimidos gastrorresistentes de bicarbonato de sódio indicados na tabela 10. A avaliação do tempo de desintegração dos comprimidos gastrorresistentes, em meio ácido, foi superior ao tempo máximo do teste 2h, portanto sendo suficiente para proteger seu conteúdo em um ambiente de pH baixo. O comprimido gastrorresistente foi desintegrado em simulado de suco intestinal com pouco mais de uma hora.

Tabela 10. Tempo de desintegração das comprimidos gastrorresistentes (segundos)

Soluções	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Média	DP
Tampão fosfato pH 6.8	4140	4295	4359	4361	4514	4514	4364	141
Ácido clorídrico 0.1 M	> 7200	> 7200	> 7200	> 7200	> 7200	> 7200	> 7200	-
Suco gástrico simulado	> 7200	> 7200	> 7200	> 7200	> 7200	> 7200	> 7200	-
Suco intestinal simulado	3198	3409	3598	3908	4043	4160	3719	379

C = comprimido; DP = desvio padrão

5.1. ESTUDO C

5.3.1. Performance

O trabalho total feito do desempenho físico analisado nas 3 séries de *Wingate* mostrou uma interação entre a suplementação e condição ambiental ($F = 4.26$; $p = 0.048$), onde a condição NorSB (52.96 ± 8.82 kJ) foi significativamente maior que os tratamentos NorPL (51.33 ± 9.91 kJ) e HipSB (51.27 ± 8.65 kJ; Figura 33 – Painel A). A análise considerando as séries de *Wingate* mostrou um efeito principal da série. O exercício físico causou uma queda de desempenho físico no decorrer das séries do teste, com efeito principal para as séries ($F = 41.62$; $p < 0.0001$) mas sem interação entre os tratamentos ($F = 0.11$; $p = 0.8992$; Figura 33 – Painel B). Também foi calculado o tamanho do efeito para o trabalho total de todas as séries, o tamanho do efeito entre as condições foi muito pequeno (NorSB vs NorPL $g = 0.17$ [95%CI: 0.45 a -

0.71]; HipSB vs HipPL $g = -0.06$ [95%CI: 0.45 a -0.94]; NorSB vs HipSB $g = 0.19$ [95%CI: 0.45 a -0.69]; NorPL vs HipPL $g = 0.01$ [95%CI: 0.45 a -0.87]).

Figura 33. Desempenho físico em trabalho total. PAINEL A: Trabalho total realizado somado as 3 séries de *Wingate* para membros inferiores. PAINEL B: Trabalho total realizado pelas 3 séries de *Wingate* para membros inferiores. HipPL: Hipóxia + placebo (n = 10); HipSB: Hipóxia + bicarbonato de sódio (n = 10); NorPL: Normóxia + placebo (n = 10); NorSB: Normóxia + bicarbonato de sódio (n = 10). Modelo Misto.

O mesmo padrão foi observado para potência pico, com efeito principal para as séries ($F = 36.60$; $p < 0.0001$) e sem interação entre os tratamentos ($F = 0.20$; $p = 0.8179$; Figura 34 – PAINEL A). Para a potência média foi mostrado um efeito principal do suplemento ($F = 456.76$; $p < 0.0001$), do ambiente ($F = 515.76$; $p < 0.0001$) das séries ($F = 33.88$; $p < 0.0001$), mas sem interação entre os fatores ($F = 0.99$; $p = 0.3919$; Figura 24 – PAINEL B).

Figura 34. Desempenho físico em potência produzida. PAINEL A: Potência pico pelas 3 séries de *Wingate* para membros inferiores. PAINEL B: Potência média pelas 3 séries de *Wingate* para membros inferiores.

HipPL: Hipóxia + placebo (n = 10); HipSB: Hipóxia + bicarbonato de sódio (n = 10); NorPL: Normóxia + placebo (n = 10); NorSB: Normóxia + bicarbonato de sódio (n = 10). Modelo Misto.

5.3.2. Respostas sanguíneas

Houve interação entre suplemento x tempo para pH sanguíneo (F: 25.69; $p < 0.0001$), bicarbonato sanguíneo (F: 55.43; $p < 0.0001$), excesso de base (F: 53.62; $p < 0.0001$) e lactato sanguíneo (F: 51.71; $p < 0.0001$). As análises *post hoc* não mostraram diferenças entre os tratamentos para no momento pré-suplementação para pH, bicarbonato sanguíneo, excesso de base e lactato de sangue. A suplementação com bicarbonato de sódio aumentou o pH, o bicarbonato no sangue e o excesso de base no momento pré-exercício comparado com a pré-suplementação e o placebo no pré-exercício. O pH, o bicarbonato sanguíneo e o excesso de base caíram após o exercício, mas os tratamentos com suplementação de bicarbonato de sódio essa redução foi significativamente menor (Figura 35 – Painel A, B e C). Não houve diferenças no lactato sanguíneo nos tempos basal e pré-exercício. Após o exercício, aumentou em todas os tratamentos, mas significativamente maior com a suplementação de bicarbonato de sódio (Figura 35 – Painel D).

Figura 35. Variáveis sanguíneas. Painel A: pH sanguíneo; Painel B: bicarbonato sanguíneo; Painel C: excesso de base; Painel D: lactato sanguíneo. NorPL: Normóxia + Placebo (triângulo claro e linha

tracejada; n = 10); NorSB: Normóxia + Bicarbonato de sódio (triângulo escuro e linha tracejada; n = 10); HipPL: Hipóxia + Placebo (círculo claro e linha contínua; n = 10); HipSB: Hipóxia + Bicarbonato de sódio (círculo escuro e linha contínua; n = 10). Modelo Misto: \$ diferente de todos os tratamentos da linha de base; & diferente da condição do placebo no mesmo ponto de tempo; % diferente do pré-exercício. Todos $p < 0.001$.

A análise do PO_2 sanguíneo mostrou uma interação entre condição x tempo (F: 6.98; $p < 0.0001$; Figura 36 – Painei A). A SaO_2 também mostrou uma interação entre condição x tempo (F: 6.02; $p < 0.0001$; Figura 36 – Painei B).

Figura 36. Painei A: pressão parcial de oxigênio sanguíneo (PO_2). Painei B: saturação de oxigênio sanguíneo (SaO_2). NorPL: Normóxia + Placebo (triângulo claro e linha tracejada; n = 10); NorSB: Normóxia + Bicarbonato de sódio (triângulo escuro e linha tracejada; n = 10); HipPL: Hipóxia + Placebo (círculo claro e linha contínua; n = 10); HipSB: Hipóxia + Bicarbonato de sódio (círculo escuro e linha contínua; n = 10). Modelo Misto: \$ diferente de todos os tratamentos da linha de base; & diferente da condição do placebo no mesmo ponto de tempo; % diferente do pré-exercício. Todos $p < 0.001$.

A análise dos eletrólitos mostrou interação entre suplemento x tempo para cálcio sanguíneo (F: 43.29; $p < 0.0001$; Figura 37 – Painei A), cloro sanguíneo (F: 30.20; $p < 0.0001$; Figura 37 – Painei B) e sódio sanguíneo (F: 51.71; $p < 0.0001$; Figura 37 – Painei D). O potássio sanguíneo mostrou efeito principal para suplemento (F: 14.45; $p = 0.0209$) e tempo (F: 7.82; $p = 0.0002$; Figura 37 – Painei C).

Figura 37. Eletrólitos sanguíneos. Painei A: Cálcio Sanguíneo; Painei B: Cloro Sanguíneo; Painei C: Potássio sanguíneo; Painei D: Sódio sanguíneo. NorPL: Normóxia + Placebo (triângulo claro e linha tracejada; n = 10); NorSB: Normóxia + Bicarbonato de sódio (triângulo escuro e linha tracejada; n = 10); HipPL: Hipóxia + Placebo (círculo claro e linha contínua; n = 10); HipSB: Hipóxia + Bicarbonato de sódio (círculo escuro e linha contínua; n = 10). Modelo Misto: \$ diferente de todos os tratamentos da linha de base; & diferente da condição do placebo no mesmo ponto de tempo; % diferente do pré-exercício. Todos p < 0.001.

5.3.3. Efeitos colaterais

A análise dos efeitos colaterais pré-exercício foi significativamente diferente entre os tratamentos HipSB e NorSB comparado os tratamentos HipPL e NorPL (p = 0.0062; Figura 38 – Painei A). No pós-exercício os voluntários eram questionados sobre os efeitos colaterais com a seguinte pergunta “Algum efeito colateral afetou seu desempenho?”, todos que responderam sim a essa questão também acharam que ingeriram bicarbonato de sódio (Figura 38 – Painei B, também é possível notar que na condição HipSB, onde houve 4 voluntários respondendo sim, dois voluntários tiveram o pior desempenho nessa condição, e os outros dois o segundo pior desempenho).

Figura 38. Efeitos colaterais. Painel A: índice geral dos efeitos colaterais no pré-exercício (n = 10 em cada condição). Teste de Friedman; Painel B: Resposta “sim” a pergunta “Algum efeito colateral afetou seu desempenho?” no pós-exercício. Os pequenos círculos representam os valores individuais. As setas representam o desempenho sendo que 4 setas o melhor e 1 seta o pior desempenho no teste físico nos quatro tratamentos. HipSB: Hipóxia + Bicarbonato de sódio; NorSB: Normóxia + Bicarbonato de sódio; HipPL: Hipóxia + Placebo; NorPL: Normóxia + Placebo.

5.3.4. Vendamento e Registros

O vendamento do estudo foi efetivo sem diferença entre respostas corretas (C) e erradas (E) entre os tratamentos (χ^2 : 0.595; $p = 0.8976$; HipPL: C=13 E=7; HipSB: C=14 E=6; NorPL: C=12 E=8; NorSB: C=12 E=8).

O questionário sobre como os voluntários se sentiam em relação a fadiga antes do exercício físico não foi distinto entre os tratamentos ($p = 0.7254$) o índice de fadiga foi em HipPL 3.6 ± 1.4 pontos, HipSB 3.5 ± 1.4 pontos, NorPL 3.0 ± 1.3 pontos e NorSB 3.9 ± 2.0 pontos.

A escala visual de motivação respondida antes do exercício físico também não foi diferente entre os tratamentos ($p = 0.1299$) a motivação média entre os tratamentos foram: HipPL 6.5 ± 2.9 cm, HipSB 5.9 ± 2.8 cm, NorPL 6.8 ± 2.0 cm e NorSB 6.2 ± 2.9 cm.

A escala breve de introspecção e humor (que varia de -10 a 10) respondida antes do exercício físico também não foi diferente entre os tratamentos ($p = 0.9362$) a pontuação média entre os tratamentos foram: HipPL -0.63 ± 1.6 pontos, HipSB -0.71 ± 1.67 pontos, NorPL -0.67 ± 2.15 pontos e NorSB -0.88 ± 1.46 pontos.

6 DISCUSSÃO

Essa pesquisa foi composta por três estudos distintos. O estudo A, parte I, investigou os efeitos da administração de bicarbonato de sódio, via cápsulas gastrorresistentes, na dose padrão ($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ MC}$) e dose baixa ($0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ MC}$) sobre o pH e bicarbonato sanguíneos e efeitos colaterais. Não foram encontradas diferenças entre os tipos de cápsulas analisadas, para nenhum dos parâmetros, sendo que as únicas diferenças encontradas foram entre as diferentes doses. A parte II investigou a reprodutibilidade do bicarbonato sanguíneo em três sessões distintas da mesma dose ($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ MC}$) de bicarbonato de sódio via cápsulas gelatinosas. Foi mostrado uma reprodutibilidade moderada no nível do grupo e pobre no nível individual. Em especial, o T_{max} não foi reprodutível nas três sessões. No entanto, foi mostrada uma janela de potencial ergogênico de longa duração, considerando um limiar ergogênico de $+5\text{-}6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ no bicarbonato sanguíneo. A parte III foi um estudo de caso que investigou a suplementação de bicarbonato de sódio em um indivíduo pós cirurgia bariátrica. Foram mostrados altos aumentos de bicarbonato sanguíneo, o que apoia a ideia de que transpor o estômago pode melhorar a eficácia da suplementação.

O estudo B avaliou a suplementação em comprimidos com revestimento gastrorresistente sobre o pH e bicarbonato sanguíneos, assim como os efeitos colaterais. Foram encontrados menores aumentos do bicarbonato sanguíneo comparados ao bicarbonato em solução ou em cápsulas gelatinosa, e nenhuma vantagem em relação aos efeitos colaterais. O estudo C avaliou a respostas da suplementação de bicarbonato de sódio sobre desempenho físico, variáveis sanguíneas e efeitos colaterais em condições de normóxia e hipóxia. Foi mostrada melhora no desempenho físico em condição de normóxia comparada ao placebo, mas não houve efeito na condição de hipóxia sobre o desempenho físico. Mais efeitos colaterais foram relatados na condição de hipóxia e suplementação de bicarbonato. Para uma discussão mais clara vamos seguir a mesma divisão dos estudos (A I, AII, AIII, B e C) feita ao longo da tese.

6.1. ESTUDO A

6.1.1. Parte I – Cápsulas gastrorresistentes vs cápsulas gelatinosas

O estudo A foi o idealizado para testar a hipótese de que evitar que o bicarbonato de sódio ingerido entre em contato com o ácido estomacal, utilizando cápsulas gastrorresistentes, fazendo-o ser diretamente absorvido pelo intestino, poderia otimizar a alcalose sanguínea, minimizando os efeitos colaterais e reduzindo a necessidade de doses elevadas. Os resultados mostram que o bicarbonato sanguíneo aumentou acima dos limiares ergogênicos hipotéticos, as doses padrões de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ MC}$, com um pequeno atraso para as cápsulas gastrorresistentes, enquanto para as doses baixas de $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ MC}$ e o PL os aumentos de bicarbonato ficam abaixo dos limiares ergogênicos por todo o período analisado. Também houve diferença entre as doses para AUC, Cmax e ΔCmax , sem diferenças entre os tipos de cápsulas utilizadas. Assim a hipótese de haver uma vantagem na utilização das cápsulas gastrorresistentes não foi confirmada. Baseados nos resultados encontrados, começamos a suspeitar da eficácia das cápsulas em transpor o estômago. Dessa forma, decidimos investigar se as cápsulas resistiam ao ácido estomacal. Assim, em parceria com o DEINFAR, foi feito o teste de dissolução das cápsulas em solução de pH ácido, a fim de simular o pH estomacal. Os dados de dissolução mostraram que as cápsulas gelatinosas eram dissolvidas em meia hora, enquanto as cápsulas gastrorresistentes demoraram um pouco mais que uma hora, indicando certa resistência ao pH ácido. Também foi possível observar que as cápsulas gastrorresistentes tinham grande variação entre elas de 32 (similar as cápsulas gelatinosas) a 94 minutos, no teste de dissolução. Esses dados ajudaram a entender as curvas farmacocinéticas, e explicam o pequeno atraso da cápsula gastrorresistente e a similaridade entre os tipos de cápsulas.

No entanto, ainda queríamos entender a dinâmica da abertura das cápsulas *in vivo*, e como isso aconteceria com o volume grande de cápsulas que são ingeridas de uma vez. Para isso fizemos uma parceria com o Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital do HCFMUSP, para a realização da pHmetria estomacal. Os resultados mostraram que as cápsulas gelatinosas abriram com cerca de 10 minutos após a ingestão do suplemento, enquanto as cápsulas gastrorresistentes abriram no estômago com 50 minutos. Observamos também um padrão distinto entre os voluntários, pois um deles manteve o pH elevado até o final da medição indicando a provável abertura de várias cápsulas, o outro teve alguns momentos de elevação e declínio do pH o que provavelmente indica abertura isolada de uma ou algumas cápsulas. Esses dados corroboram com os dados mostrados pela dissolução *in vitro*. Os resultados dos testes *in vitro* e *in vivo* mostram que a cápsula gastrorresistente utilizada teve

maior resistência que a cápsula gelatinosa, no entanto não foi resistente o suficiente e abriu liberando o bicarbonato de sódio ainda no estômago. Os resultados dos efeitos colaterais foram similares aos resultados encontrados para as variáveis sanguíneas, com diferenças entre as doses, mas sem diferenças entre os tipos de cápsulas.

Desde que a hipótese de melhorar a suplementação de bicarbonato de sódio evitando o estômago via invólucro gastrorresistente foi publicada (Oliveira et al. 2018), alguns estudos surgiram investigando essa hipótese. O primeiro estudo comparou cápsulas de liberação lenta com bicarbonato de sódio em solução e mostrou que o bicarbonato sanguíneo foi biodisponível tanto quanto o bicarbonato em solução (Hilton et al. 2019). O estudo mostrou um atraso no aumento de bicarbonato sanguíneo e uma curva sustentada por mais tempo, similar ao que vemos com as cápsulas gastrorresistentes testadas no presente estudo. A comparação das formas de suplementação (solução vs cápsulas de liberação lenta), também deveria incluir a comparação com cápsulas gelatinosas, pois o fato o suplemento estar dentro de uma cápsula adiciona o tempo de dissolução do invólucro para a liberação da substância (Zaborenko et al. 2019). O estudo de Hilton et al., (2019) mostrou, ainda, redução de efeitos colaterais com o uso de cápsulas de liberação lenta em comparação a solução, mais um ponto a considerar é que este estudo não foi cego, assim essa diferença pode ser atribuída ao efeito placebo (Saunders et al. 2017a). Esse estudo comparou os efeitos colaterais entre cápsulas, assim a diferença de efeitos colaterais entre cápsulas de liberação lenta e solução pode ser maior.

Um estudo subsequente, do mesmo grupo, investigou cápsulas gelatinosas com revestimento entérico e liberação tardia (Hilton et al. 2020a). Os resultados da farmacocinética do bicarbonato sanguíneo foram muito semelhantes ao nosso estudo, quando comparado as cápsulas gelatinosas e as cápsulas de liberação lenta com as gastrorresistentes, apesar de que o estudo deles mostrou uma diferença significativa entre os tipos de cápsulas. Por outro lado, os aumentos com a suplementação de bicarbonato de sódio, via cápsulas entéricas, mostrou picos menores em bicarbonato sanguíneo do que é normalmente encontrado na literatura. Esse grupo ainda deu um passo a mais e mostrou aumento no desempenho físico, mesmo com aumentos menores no bicarbonato sanguíneo (Hilton et al. 2020b).

Em contraste com outros estudos (Hilton et al. 2019, 2020a, b), nosso estudo forneceu uma refeição padrão uma hora antes da suplementação de bicarbonato de sódio, o que é mais representativo do mundo real, já que atletas que irão suplementar provavelmente não realizarão o exercício em jejum. A suplementação em um estado pós-prandial pode atrasar o esvaziamento gástrico e assim influenciar a absorção do suplemento (Schneider et al. 2016). Uma refeição

ingerida com o suplemento reduz os efeitos colaterais (Carr et al. 2011c), isso pode explicar efeitos colaterais semelhantes entre as condições em neste estudo. Outro ponto de contraste dos estudos anteriores é que o presente estudo fez uma coleta da farmacocinética com duração de 4 horas, o maior período de coleta também pode ser um motivo para as diferenças entre estudos, pois há mais tempo para ocorrerem os efeitos colaterais e mostrar o início do declínio do bicarbonato sanguíneo.

Uma limitação desse estudo é que não foi feito um teste de desempenho físico, as avaliações dos padrões sanguíneos são importantes, mas é necessário verificar se as alterações sanguíneas se traduzem em melhoras de desempenho. Uma outra limitação do estudo foi que a alimentação pré-sessão não foi avaliada e, dessa forma, não é possível saber se houve diferenças entre as sessões que possam ser provenientes do estado de alimentação basal, uma vez que a alimentação pode influenciar o estado de alcalose (Limmer et al. 2018). O uso de cápsula de encaixe pode ser um problema, já que a própria compressão ao engolir, especialmente com o alto número de cápsulas requerido, pode romper a cápsula ou danificá-la, expondo assim seu conteúdo.

Embora este estudo não tenha sido capaz de testar a hipótese inicial de transpor o estômago via cápsulas gastrorresistentes, pois as cápsulas gastrorresistentes testadas abriram ainda no estômago, informações interessantes foram obtidas com este estudo cápsulas gastrorresistentes não são uma alternativa superior cápsulas gelatinosas para suplementação de bicarbonato de sódio, sendo que as cápsulas gelatinosas são mais baratas e fáceis de encontrar, desse modo cápsulas gelatinosas, ainda parecem ser uma boa forma para suplementar. Outras questões que surgiram com esse estudo foram: 1) o uso de uma nova formulação de bicarbonato gastrorresistente, capaz de realmente transpor o estômago parece ser necessário (testado no estudo B); 2) estudos futuros devem explorar a influência de uma refeição prévia, com diferentes composições de refeições na farmacocinética e efeitos colaterais da suplementação de bicarbonato de sódio.

6.1.2. Parte II – Reprodutibilidade na suplementação de bicarbonato de sódio

A AUC, Cmax e Δ Cmax foram semelhantes entre as visitas. Foi mostrada uma diferença significativa no Tmax entre as três visitas, o que está de acordo com nossa hipótese inicial e potencialmente desafia a necessidade de tempos de ingestão individualizados. ICC e CV

também mostraram reprodutibilidade de moderada a ruim para AUC, Cmax, Tmax e Δ Cmax, especialmente Cmax e Tmax. Esse mesmo padrão foi observado para a análise individual com considerável variabilidade intraindividual nas respostas de bicarbonato sanguíneo à ingestão de bicarbonato de sódio. Assim, o uso do Tmax para implementação subsequente antes do exercício pode não ser o método mais adequado ao suplementar bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas. Essas medidas de reprodutibilidade de moderada a baixa para as medidas de bicarbonato sanguíneo contrasta com estudos recentes que mostraram respostas consistentes de bicarbonato no sangue entre testes (Dias et al. 2015; Gough et al. 2017b), mas corrobora com um estudo que mostrou maior variação intraindividual em respostas sanguíneas com a ingestão de bicarbonato de sódio (Jones et al. 2016). A grande variação mostrada aqui pode ser um reflexo da longa curva em forma de platô que mostramos para o bicarbonato sanguíneo, onde os valores flutuam em torno da Cmax por um período prolongado, permitindo que o valor de pico ocorra a qualquer momento dentro desse período. Isso reforça a noção de que o Tmax é, com a suplementação de cápsulas gelatinosas, apenas ligeiramente diferente dos outros valores elevados, e que a identificação de um valor de pico solitário pode representar uma variação aleatória em vez de um valor de pico verdadeiro que coincidiria com a melhor oportunidade para o obter o melhor efeito ergogênico.

A utilização da análise bayesiana foi feita em conjunto com um estatístico, que julgou essa abordagem a mais apropriada na averiguação dos aumentos e identificação das probabilidades das janelas de oportunidade. Nesse sentido, a modelagem bayesiana apresenta um avanço significativo na interpretação dos dados, pois permite que questões probabilísticas diretas sejam abordadas. Por exemplo, os modelos podem ser usados para estimar a probabilidade de que um indivíduo da população experimente um aumento de pelo menos $+5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (ou qualquer outro valor) ao longo de um intervalo de tempo especificado. A modelagem bayesiana indicou claramente uma alta probabilidade de efeitos ergogênicos (assumindo a validade dos limiares $+5$ e $+6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) por um período prolongado, embora houvesse grande variabilidade interindividual. A análise revelou um padrão interessante de probabilidades elevadas acima do limite ergogênico teórico de níveis de aumentos no bicarbonato sanguíneo de ~ 75 minutos após a ingestão até o final do período de medição. Embora a avaliação de desempenho estivesse além dos objetivos deste estudo, nossos dados podem desafiar a noção de que um único momento em que o pico de bicarbonato sanguíneo é necessário para otimizar os efeitos ergogênicos do bicarbonato sanguíneo. Em vez disso, o modelo bayesiano e as análises de reprodutibilidade, sugerem que não é possível determinar

com precisão quando o pico de bicarbonato sanguíneo foi atingido, uma vez que pequenas variações no bicarbonato sanguíneo incluindo os valores de pico, são provavelmente devido a erro aleatório (medição erro e variação biológica) em torno das concentrações de bicarbonato sanguíneo já elevados. Portanto, parece que o potencial ergogênico do bicarbonato de sódio está provavelmente presente por pelo menos 3 horas, começando em aproximadamente 75 minutos após a ingestão. Esse achado é consistente com um estudo anterior que mediu o bicarbonato no sangue por 3 horas após à ingestão de bicarbonato de sódio e encontrou uma curva em forma de platô de aumento do bicarbonato no sangue. No entanto, nossos dados contrastam com outro estudo semelhante que mostrou uma tendência a um rápido declínio do bicarbonato sanguíneo após atingir seu pico (Jones et al. 2016). Talvez a melhor explicação para a diferença entre esses estudos esteja relacionada à forma de administração do bicarbonato de sódio. Enquanto o presente estudo e o de Jones et al. (2016) forneceram bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas e encontraram aumentos mais sustentado no bicarbonato sanguíneo, Gough, et al. (2017b) forneceram SB em solução e encontraram um perfil mais rápido de aparecimento e decaimento de bicarbonato sanguíneo. Essas diferenças na forma das curvas de bicarbonato no sangue (ou seja, declínio mais sustentado vs rápido) também parecem explicar por que a reprodutibilidade do T_{max} foi pobre no presente estudo (erro aleatório em torno de uma elevação de longa duração no bicarbonato sanguíneo) em contraste com uma boa reprodutibilidade no estudo de Gough et al. (2017b) (pico agudo e declínio mais rápido permitem uma identificação clara do T_{max}). Há uma ligeira diferença na farmacocinética quando o bicarbonato de sódio é ingerido em cápsulas em comparação com a ingestão em solução (Hilton et al. 2019), o que significa que qualquer conclusão neste trabalho se restringe à suplementação em cápsulas gelatinosas.

Outra diferença importante entre os estudos é o fornecimento de uma refeição antes da ingestão do bicarbonato de sódio. Enquanto a coleta de sangue no presente estudo começou uma hora após uma refeição padronizada, Gough, et al. (2017b) solicitaram que seus participantes estivessem em jejum de 4 horas antes da ingestão do bicarbonato de sódio. É possível que a ingestão de bicarbonato de sódio pós prandial tenha influência na farmacocinética do bicarbonato sanguíneo. Embora inexplorada, a influência da ingestão alimentar nas respostas farmacocinéticas ao bicarbonato de sódio é de grande implicação prática. Nesse estudo, foi fornecida uma refeição padronizada para melhor simular uma situação prática de treinamento ou competição, assumindo que os atletas normalmente treinam ou competem em um estado pós-prandial. Deve-se notar, no entanto, que embora nossa estratégia

de refeição pré-ingestão represente as respostas à ingestão de bicarbonato de sódio em um estado pós-prandial geral, não exploramos o impacto da composição da refeição nessas respostas, que permanecem um tópico de investigação amplamente esquecido. Outro ponto interessante é que nossos valores de ΔC_{max} ($+10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) foram consideravelmente maiores do que os $+7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ mostrados por Gough, et al. (2017b) quando suplementado com a mesma dose de $0.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{MC}$ de bicarbonato de sódio. Especulamos que isso também poderia ser explicado, pelo menos em parte, pelo momento da ingestão de alimentos antes da suplementação. Como os voluntários haviam se alimentado apenas uma hora antes da suplementação, eles poderiam estar apresentando uma leve alcalose metabólica devido ao efeito de “maré alcalina” que acompanha a ingestão de alimentos (Niv and Fraser 2002). Alternativamente, a presença de comida no estômago poderia ter resultado em pH luminal mais alto (Dressman et al. 1990), o que poderia resultar em menos bicarbonato reagindo com os ácidos estomacais, permitindo que mais bicarbonato entrasse no intestino para ser absorvido. As diferenças nos analisadores de gases sanguíneos e nos métodos de coleta de sangue (veia vs sangue capilar obtido com ou sem arterialização) também podem ter desempenhado algum papel nos diferentes resultados entre os estudos; no entanto, é importante observar que métodos diferentes podem produzir valores absolutos diferentes, mas é improvável que resultem em uma curva farmacocinética totalmente diferente.

A análise dos *timings* clássicos de suplementação de bicarbonato de sódio (60, 90 e 120 minutos após a ingestão) identificou um padrão progressivo de aumentos significativos a cada 30 minutos. Em média, o bicarbonato sanguíneo no momento de pico foi $2.4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ maior do que o obtido 120 minutos após a ingestão. No entanto, dado que o erro típico da amostra basal foi estimado em $1.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, as diferenças podem ser explicadas por erros aleatórios, especialmente devido ao grande número de pontos de dados medidos e o provável período de platô estendido. No entanto, os valores médios estiveram muito próximos ou acima dos limites ergogênicos supostos em todos os momentos. É importante ressaltar que atualmente não há evidências de uma associação linear entre a magnitude do aumento do bicarbonato sanguíneo com a magnitude do efeito ergogênico do bicarbonato de sódio. Assim, não se pode presumir que quanto maior o valor de bicarbonato sanguíneo, maiores serão os efeitos no desempenho. De fato, as evidências até o momento apontam para um aumento mínimo do bicarbonato sanguíneo necessário para que o bicarbonato de sódio exerça seus efeitos ergogênicos (Carr et al. 2011a; Jones et al. 2016; Heibel et al. 2018).

É importante ressaltar que a ingestão de bicarbonato de sódio resultou em efeitos colaterais significativos e frequentes em todas as sessões, sem diferenças sendo mostradas entre as sessões. A ocorrência consistente e generalizada de efeitos colaterais importantes continua sendo um grande obstáculo para o uso de bicarbonato de sódio na prática esportiva. Estudos futuros devem buscar maneiras de promover os efeitos ergogênicos do bicarbonato de sódio, minimizando seus efeitos colaterais.

As limitações do estudo foram: em primeiro lugar, embora tenhamos projetado o experimento para ter a maior validade externa possível, reconhecemos que os participantes permaneceram em repouso durante todo o protocolo experimental. Isso significa que o início do exercício, seja um aquecimento ou uma competição, pode alterar o tempo de resposta farmacocinética do bicarbonato sanguíneo. A janela exata de potencial ergogênico mostrada só pode ser considerada válida se o atleta permanecer em repouso entre a ingestão do bicarbonato de sódio e o início do exercício. Estudos futuros devem examinar como o exercício de diferentes intensidades afetam a farmacocinética e o curso do tempo das propriedades ergogênicas do bicarbonato de sódio. Outra limitação é o uso de uma dose única de $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de bicarbonato de sódio, o que não permite qualquer extrapolação dos resultados atuais para doses menores ou outras estratégias de suplementação (como a estratégia de dose dividida). Como estudos anteriores mostraram um período mais curto de elevações de bicarbonato no sangue (acima dos limites ergogênicos supostos) com doses menores (Jones et al. 2016), é possível que o tempo para o pico permaneça como uma estratégia relevante quando doses menores forem usadas. Como mostrado por Gough et al. (2018b) estratégias individualizadas baseadas no tempo até o pico podem permitir o uso de doses menores sem qualquer perda mensurável na ergogenicidade do bicarbonato de sódio. No entanto, este estudo não comparou diretamente o efeito do bicarbonato de sódio no T_{max} com os pontos de clássicos de *timings* de suplementação (60-, 90- ou 120 minutos). Em terceiro lugar, não foi possível realizar a análise de PO_2 em nossas amostras, o que significa que não foi possível garantir a arterialização do sangue venoso, apesar do uso de uma manta térmica projetada especificamente para a arterialização do sangue venoso no antebraço. Por fim, a interpretação de nossos dados é baseada na premissa de que os limiares teóricos de $+5$ e $+6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ no bicarbonato sanguíneo são verdadeiros limites para que o bicarbonato de sódio seja ergogênico. Todavia, pesquisas futuras ainda devem corroborar o uso desses limiares ergogênicos para o desempenho do exercício. Como não fomos capazes de associar os dados farmacocinéticos aos verdadeiros efeitos de desempenho em nossos

participantes, alguns cuidados devem ser tomados ao extrapolar nossos resultados para o desempenho.

Portanto, parece provável que haja uma ampla janela de oportunidade, e não um único ponto no tempo, onde a suplementação de bicarbonato de sódio é mais eficaz. Isso é corroborado pela modelagem Bayesiana usada no estudo atual e por estudos anteriores que não mostraram diferenças nos efeitos de desempenho com uso de bicarbonato de sódio entre os diferentes momentos após a ingestão (Siegler et al. 2012). Além disso, as diferenças entre os nossos resultados e os de Gough et al. (2017b) podem ser devido a diferentes configurações experimentais (incluindo refeição pré-ingestão e modo de suplementação em cápsulas vs dissolvido em água), o que pode ter resultado em diferentes tipos de curva de bicarbonato sanguíneo (ou seja, platô longo vs aumento acentuado seguido por uma diminuição acentuada), visto que uma pesquisa recente mostrou que diferentes tamanhos de cápsulas resultou em diferentes tempos e curvas (Middlebrook et al. 2021).

6.1.3. Parte III – Estudo de caso

O $\Delta C_{\max}$ de bicarbonato sanguíneo com a suplementação de bicarbonato de sódio foram +20, +15 e +13 mmol·L⁻¹ em todas as sessões foi muito acima das respostas geralmente relatadas na literatura. Em outro estudo com indivíduos de estômago normal apenas um indivíduo teve aumentos máximos acima de +12 mmol·L⁻¹ (Jones et al. 2016), enquanto outros não mostraram nenhum aumento individual acima de +10 mmol·L⁻¹ (Gough et al. 2017b; Sparks et al. 2017). Em um grupo de indivíduos saudáveis nas mesmas condições experimentais, os aumentos máximos médios foram +10.3 mmol·L⁻¹ (IC 95%: 9.5 a 11.1), o que significa que mesmo quando a menor resposta é considerada, ainda é acima do intervalo de confiança de 95%. Um padrão semelhante pode ser observado quando são analisados AUC e C_{max}. Em conjunto, esses dados sugerem que, conforme a hipótese, maiores quantidades de bicarbonato foram absorvidas na corrente sanguínea no indivíduo com *bypass* gástrico, possivelmente devido a um tempo de exposição reduzido no estômago, resultando em perdas mínimas de bicarbonato.

Deve-se notar que, apesar de aumentos substanciais no bicarbonato sanguíneo, houve uma alta variação nas três sessões, o que contrasta com estudos anteriores que relataram respostas intraindividuais no $\Delta C_{\max}$ altamente consistentes ao bicarbonato de sódio (Dias et

al. 2015; Gough et al. 2017b; Oliveira et al. 2020). As razões para esse alto grau de variação permanecem obscuras, embora algumas das variações possam ter sido causadas por diferenças na ingestão de alimentos nos dias anteriores aos testes (Limmer et al. 2018). Embora tenhamos solicitado ao paciente que repetisse padrões semelhantes de ingestão alimentar antes de todas as visitas, não foi possível de confirmar isso, o que é considerado como uma limitação do estudo. No entanto, ressaltamos o fato de que, apesar dessa variabilidade, os aumentos absolutos do bicarbonato sanguíneo foram notavelmente altos nas três ocasiões. Além disso, o voluntário não experimentou efeitos colaterais relacionados ao estômago ao longo do protocolo. Isso pode ser mais um indicativo de neutralização mínima no estômago e fornece suporte para a ideia de que transpor o estômago pode aumentar a probabilidade de um efeito ergogênico com a suplementação (Saunders et al. 2014a). Embora alguns efeitos colaterais tenham sido relatados com o bicarbonato de sódio, todos eles foram considerados sensações de baixa intensidade (pontuação < 3) e associados a desconforto intestinal. O número e a intensidade dos efeitos colaterais relatados pelo voluntário também foram muito menores do que aqueles relatados pelos voluntários saudáveis no estudo A parte II (Oliveira et al. 2020). No entanto, deve-se reconhecer que mesmo os sintomas de baixa intensidade podem afetar o desempenho, particularmente em contextos esportivos competitivos.

Se os resultados mostrados aqui forem devidos a uma perda reduzida de bicarbonato no estômago, métodos pelos quais seja possível transpor o estômago parecem interessantes. Uma maneira viável de evitar perdas de bicarbonato no ácido do estômago, reduzir os efeitos colaterais associados e, assim, otimizar o potencial ergogênico do bicarbonato de sódio, pode ser por meio de cápsulas com revestimento entérico que contêm uma barreira de polímero que o torna estável em pH baixo e resistente à acidez do estômago. No entanto, eles se decompõem rapidamente em pH mais alto, como o encontrado no intestino, o que significa que podem ser dissolvidos e absorvidos no intestino. Assim, a suplementação de bicarbonato de sódio em cápsulas entéricas pode resultar em menos efeitos colaterais e pode fornecer um meio pelo qual diminuir a dose necessária para resultar em aumentos suficientes no bicarbonato sanguíneo para melhorar o desempenho (+ 5-6 mmol·L⁻¹; Jones et al. 2016). Embora este estudo de caso forneça evidências de que transpor o estômago poderia ser uma estratégia eficaz para melhorar a eficácia da ingestão de bicarbonato de sódio, trata-se de um estudo limitado pelo n = 1, mas evidências ainda são necessárias, para a confirmação dessa hipótese e ainda precisa ser validado se em pessoas saudáveis seria possível transpor o estômago via métodos de revestimento entérico.

6.2. ESTUDO B

O estudo B foi idealizado após os resultados do estudo A I, como foi identificado que as cápsulas gastrorresistentes não foram capazes de proteger o bicarbonato de sódio durante sua passagem pelo estômago, a hipótese inicial de transposição do estômago não foi possível de ser testada. Nesse cenário, onde havia a necessidade de criar uma forma alternativa para testar a hipótese inicial, foi decidido, juntamente com os farmacêuticos do DEINFAR desenvolver uma formulação mais resistente capaz de fazer a passagem do bicarbonato intacto pelo estômago até o intestino. Assim foi desenvolvido um comprimido gastrorresistente.

Inicialmente, foram feitos os testes de dissolução dos comprimidos, para garantir que os comprimidos eram gastrorresistentes antes do teste com os voluntários. Os resultados mostraram que os comprimidos demoraram 2 horas, que é o limite de teste para dissolver em solução ácida e que simulasse o meio estomacal. Por outro lado, os comprimidos foram dissolvidos em pouco mais que uma hora em uma solução de pH 6.8 que simulava o meio intestinal. Esses resultados evidenciaram que os comprimidos desenvolvidos eram gastrorresistentes. Observando-se os tempos de dissoluções das cápsulas gastrorresistentes testadas no estudo A I, os comprimidos mostraram-se muito mais resistentes ao ácido, assim sendo um excelente potencial forma para testar a hipótese de transpor o estômago e evitar o ácido estomacal.

Observando os resultados da farmacocinética é possível identificar que os tratamentos que utilizaram os comprimidos gastrorresistentes mostraram aumentos menores do bicarbonato sanguíneo, sendo que ResT3 inicia um leve aumento após 4 horas de coleta e alcança marca de $+5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, apenas no último ponto no tempo de coleta. O tratamento GelC3 teve um pequeno atraso de 15 minutos para entrar passar o limiar ergogênico comparado a SolP3, similar aos resultados mostrados por Hilton et al (2019). Os resultados mostraram que os comprimidos gastrorresistentes tiveram a AUC, Cmax e ΔCmax menores que os outros tratamentos controle, enquanto o Tmax foi maior no tratamento ResT3, com um tempo médio de 5h. Esses resultados mostram que possivelmente os comprimidos foram efetivos em transpor o estômago intactos, no entanto demoraram muito tempo para se dissolver e assim liberar o bicarbonato de sódio para a absorção no intestino. Assim, uma outra formulação, com a dissolução mais rápida no intestino poderia resultar em aumentos mais rápidos. Um outro possível ponto a considerar seria que a passagem pelo estômago poderia ser uma parte importante no aumento do bicarbonato sanguíneo, por dois diferentes possíveis mecanismos: 1) por um 'efeito poupador' - o

bicarbonato é liberado no duodeno para alcalinizar o quimo alimentar vindo do estômago, e assim proteger a mucosa intestinal, com a suplementação o quimo estaria mais alcalino, e a secreção de bicarbonato seria reduzida, economizando bicarbonato sanguíneo (Allen and Flemström 2005); 2) por um efeito conhecido como “maré alcalina” – causado pela extrusão do bicarbonato pelo trocador cloreto-bicarbonato localizado membrana basolateral da células parietais para o sangue, na tentativa do organismo manter o pH ácido do líquido gástrico do estômago, dessa forma o bicarbonato não chegaria a ser absorvido, mas sim produzido na célula pela anidrase carbônica e liberando um H^+ para o *lúmen* estomacal pela hidrogênio ATPase (Niv and Fraser 2002). Ainda não se sabe qual a contribuição de cada um desses mecanismos no montante total de aumento do bicarbonato, mas nossos dados sugerem que a interação do suplemento com o estômago pode ter uma contribuição considerável.

Houve algumas modificações no protocolo de coleta em relação ao estudo A I, essas alterações foram baseadas nos resultados de testes pilotos. Durante testes pilotos foi identificado que o tempo para o bicarbonato sanguíneo começar a aparecer era mais longo, por esse motivo o teste de farmacocinética passou a ter 6 horas de duração. Ainda nos testes pilotos foi identificado que a utilização da manta térmica poderia gerar uma pequena variação dos dados, pois seu uso diminuiu o bicarbonato sanguíneo em $0.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, do sangue coletado na veia antecubital comparado ao não uso da manta, ainda foi mostrado que as variáveis de pH e $p\text{CO}_2$ possuem uma boa correlação entre o sangue arterial e venoso (Yildizdaş et al. 2004). Outro estudo do nosso grupo também mostrou não haver diferença significativa entre dados obtidos de sangue capilar arterializado ou não arterializado, e que ainda foi possível identificar aumentos do bicarbonato sanguíneo após a ingestão de bicarbonato de sódio (Jones et al., dados não publicados). Baseado nesses dados foi decidido que a manta não seria utilizada para a arterialização do sangue venoso.

As análises de efeitos colaterais mostraram que não houve diferença entre os efeitos colaterais em nenhuma das condições. Esse resultado é intrigante, pois não houve diferenças entre os tratamentos, mesmo os tratamentos ResT1 e ResT3 que possuem apenas a dose de diferença entre eles. Nesses tratamentos, os aumentos de bicarbonato sanguíneo foram significativamente menores que os tratamentos controle, dessa forma parece não ter havido uma relação entre os aumentos de bicarbonato sanguíneo e os efeitos colaterais. O estudo A I mostrou uma diferença nos efeitos colaterais e entre as doses utilizadas nos tratamentos de 0.3 e $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de bicarbonato de sódio. Doses mais altas de bicarbonato de sódio geralmente estão associadas com mais efeitos colaterais (McNaughton 1992b). Dessa forma, os efeitos colaterais

no presente estudo podem ter sido influenciados por alguma outra razão, como pelo fato dos voluntários terem conhecimento que estavam tomando bicarbonato de sódio em todas as sessões.

Esse estudo teve algumas limitações, primeiramente esse foi um estudo aberto, os voluntários sabiam qual suplemento estavam tomando, isso gera um viés em relação a expectativa dos voluntários, especialmente ao reportarem efeitos colaterais associados a suplementação de bicarbonato de sódio. Também não houve uma sessão controle e uma sessão placebo, com a inclusão dessas sessões seria possível mensurar o impacto dessa informação sobre os efeitos colaterais (Marticorena et al. 2021). Uma segunda limitação é que a análise de farmacocinética foi limitada em 6 horas de coleta, quando o bicarbonato sanguíneo ainda estava em ascensão, para ResT3. Dessa forma, não é possível saber qual seria seu real C_{max} ou se os aumentos poderiam alcançar e até passar do limiar teórico de $+6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, nem avaliar os efeitos colaterais que possivelmente seriam mais tardios. Logo, estudos de farmacocinética mais longos são necessários para que seja possível uma acurada interpretação dos dados. Mais um ponto de limitação é que não foi testado o desempenho com a suplementação dos comprimidos gastrorresistentes, assim não é possível avaliar se a suplementação utilizando os comprimidos gastrorresistentes seria uma alternativa para aumentar o desempenho, caso um estudo de desempenho fosse feito é provável que o *timing* de suplementação seria diferente para esses comprimidos. Um recente estudo mostrou melhora no desempenho superior que o placebo com suplementação de bicarbonato em cápsulas gastrorresistentes e cápsulas gelatinosas, apesar de um menor produção de lactato sanguíneo para as cápsulas gastrorresistentes (Hilton et al. 2020b). Uma última limitação foi a não mensuração do pH estomacal para uma confirmação *in vivo* da não abertura dos comprimidos no estômago. Futuras pesquisas podem incluir diferentes formulações gastrorresistentes e formas de suplemento e também medidas sobre a preferência da forma do suplemento, para se conhecer quais formas de suplementos os voluntários preferem e o porquê. Outro ponto interessante seria a inclusão da medida os sintomas de sonolência e sede nos efeitos colaterais.

De tal modo, a otimização da suplementação de bicarbonato de sódio com o uso de uma estratégia de gastrorresistente, via cápsulas ou comprimidos, testada no estudo A I e testada novamente no estudo B, mostrou não ser uma alternativa superior a suplementação, em solução ou em cápsulas gelatinosas.

6.3. ESTUDO C

O estudo C foi realizado durante o PDSE, na NTU, Inglaterra. O estudo investigou os efeitos da suplementação de bicarbonato de sódio sobre desempenho físico de alta intensidade, variáveis sanguíneas e efeitos colaterais em condições de normóxia e hipóxia. De acordo com a hipótese inicial, foi mostrado que a suplementação foi capaz de aumentar o bicarbonato sanguíneo e melhora no desempenho físico na comparação entre suplementação e placebo na normóxia. Por outro lado, não foi demonstrado efeito ergogênico da suplementação em condição de hipóxia. Também houve mais efeitos colaterais na condição de hipóxia e suplementação de bicarbonato.

Os principais resultados do estudo mostram um efeito da suplementação de bicarbonato de sódio sobre o desempenho físico intermitente de alta intensidade em condição de hipóxia, o que corrobora com os estudos que mostram um efeito ergogênico do bicarbonato sódio (Carr et al. 2011b; Peart et al. 2012). Também é possível notar o efeito do exercício físico diminuindo o trabalho a potência média e pico ao longo das séries, mostrando um efeito do acúmulo de acidose afetando o desempenho. Em contrapartida, os resultados mostraram que não houve efeito da suplementação na hipóxia, isso pode ter ocorrido pela maior ocorrência de efeitos colaterais, uma vez que efeitos colaterais podem influenciar negativamente o desempenho (Saunders et al. 2014a). Os resultados também mostram que a hipóxia não foi capaz de diminuir o desempenho físico. Uma meta análise mostrou que o desempenho físico intermitente de alta intensidade, como o protocolo utilizado, não sofre influência negativa sobre o desempenho, como protocolos intensos um pouco mais longos como contrarrelógios e testes de tempo até a exaustão (Takei et al. 2020). Esse protocolo de exercício de *Wingate* foi escolhido por sabidamente ser sensível em detectar melhoras no desempenho físico com a suplementação de tamponantes extracelular (Oliveira et al. 2017). Outros protocolos de exercício como o CCT110% sensíveis não apenas ao uso de tamponantes (Sale et al. 2011) e mas também aos efeitos deletérios da hipóxia (Patel et al. 2021) podem ser uma alternativa para futuros estudos.

Os resultados das variáveis sanguíneas mostram que a suplementação de bicarbonato de sódio foi capaz de aumentar o excesso de base, o pH e o bicarbonato sanguíneo, no momento pré exercício comparado ao PLA, no momento pós exercício essas mesmas variáveis tiveram queda, mas nos tratamentos suplementados as quedas foram menores que nos PLA. O lactato foi maior no momento pós exercício com o suplemento, indicando uma maior contribuição dos sistemas energéticos de vias anaeróbias. Corroborando com estudos prévios as respostas sanguíneas foram consistentes (Dias et al. 2015; Oliveira et al. 2017). A condição de hipóxia

não influenciou as variáveis sanguíneas. Os resultados mostraram diferenças relativas à suplementação e não a condição ambiental, o exercício também parece influenciar os eletrólitos. O sódio aumentou após a suplementação e aumentou ainda mais após o exercício, o potássio diminuiu e após o exercício voltou aos valores basais, o cloro também diminuiu e depois do exercício voltou próximo a valores basais, o cálcio caiu após a suplementação e caiu ainda mais após o exercício. Essa variação nos eletrólitos pode ter ocorrido devido a absorção do bicarbonato de sódio. A presença do bicarbonato no *lúmen* intestinal estimula a absorção de sódio pelo trocador sódio- H^+ , o bicarbonato entra nas células via o trocador cloreto-bicarbonato, o que influencia negativamente a quantidade cloro (Turnberg et al. 1970; Souza and Sanioto 2018). O potássio tem sua absorção influenciada pelo solvente, dessa maneira quando há excesso de água no *lúmen* intestinal (causado pelo bicarbonato de sódio) o potássio pode ficar no meio menos saturado (Souza and Sanioto 2018).

Os efeitos colaterais foram significativamente maiores no pré exercício para as condições com suplementação de bicarbonato sanguíneo, esses achados são compatíveis com a literatura que mostra que a suplementação de bicarbonato está associada com a maior incidência de efeitos colaterais (Carr et al. 2011b, c; Heibel et al. 2018). Um ponto analisado pelo estudo é sobre a percepção dos indivíduos na influência dos efeitos colaterais em seu desempenho físico, foi identificado que 4 voluntários tiveram o desempenho influenciado pelos efeitos colaterais, no tratamento HipSB e ainda desempenharam seu pior ou segundo pior teste. Enquanto nos tratamentos NorSB e NorPL apenas um voluntário achou que os efeitos colaterais influenciaram sua performance, esses voluntários desempenharam seu melhor teste nessa sessão, esses voluntários também acreditavam ter ingerido o bicarbonato. Dessa forma essa percepção do efeito colateral pode ter sido uma pista da suplementação (ainda que falsa) para a melhora do desempenho, pois voluntários que acreditam estar tomando o suplemento podem ter o desempenho melhorado (Saunders et al. 2017a). Nenhum voluntário percebeu influência de efeitos colaterais no desempenho em HipPL. Esses resultados sugerem que a hipóxia pode acentuar as percepções dos efeitos colaterais causados pela suplementação de bicarbonato de sódio na prática de exercício físico.

Os questionários de motivação, fadiga e humor não foram diferentes entre as condições. Esses questionários foram utilizados como um registro de coleta e verificar se diferenças entre os tratamentos não estariam relacionadas a fatores que não poderiam ser controlados. Essas variáveis podem influenciar o desempenho, por isso é importante seu registro (Boat et al. 2021).

Futuras pesquisas também deveriam incluir registro da qualidade do sono. O vendamento dos voluntários foi efetivo, com um número equilibrado de acertos e erros dentre os tratamentos.

Uma das limitações do estudo foi o pequeno número amostral, a intenção era finalizar o experimento com um n no mínimo 16 voluntários, isso ocorreu devido a pandemia do COVID-19. Outro ponto é que apesar da tentativa de vendamento do estudo em relação a condição (normóxia e hipóxia), os protocolos de segurança de utilização da câmara ambiental previam que os voluntários se mantivessem com um oxímetro no dedo, e assim baseado nesses valores foi possível da pesquisadora conceber qual condição estava sendo realizada. Além disso, as condições de hipoxia simuladas no estudo são normobáricas portanto extrapolações para alta altitudes reais em condições hipobáricas devem ser feitas com cautela. Mais um ponto é que o estudo foi realizado apenas com voluntários do sexo masculino, assim os resultados encontrados se restringem a essa população, apesar de haver evidência sobre aumentos de bicarbonato sanguíneo e efeitos ergogênicos da suplementação de bicarbonato de sódio para mulheres, há necessidade de mais estudos que confirmem, a literatura carece de artigos com a população feminina e suplementação de bicarbonato de sódio, com apenas de 20% dos estudos e nenhum estudo em condições de hipóxia (Saunders et al. 2021).

6.4. CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS

- ❖ Como não foi possível aumentar a eficácia ou reduzir efeitos colaterais da suplementação de bicarbonato com cápsulas ou comprimidos gastrorresistentes, a sugestão é fazer a suplementação bicarbonato de sódio via o uso de cápsulas gelatinosas, pois são uma opção barata e ainda é possível mascarar o sabor desagradável da suplementação em solução;
- ❖ Quando usada a suplementação de bicarbonato de sódio via cápsulas gelatinosas fazer a ingestão do suplemento ao menos uma hora antes do exercício alvo, a janela ergogênica dura em torno de 3 horas, começando cerca de 75 minutos após a ingestão;
- ❖ Ao suplementar bicarbonato de sódio utilizando cápsulas gelatinosas não é necessário fazer uso da estratégia de suplementação individualizada baseada no T_{max};
- ❖ Os efeitos colaterais que ocorrem com a suplementação de bicarbonato de sódio acontecem com considerável frequência, mas houve muitos voluntários que apresentaram efeitos colaterais leves ou nenhum, por isso é sugerido que fazer um teste da individual de

sensibilidade a suplementação, é aconselhável que esse teste seja feito em um treino, fora de uma competição;

- ❖ A suplementação de bicarbonato de sódio não foi eficaz em melhorar o desempenho de tiros repetidos de alta intensidade. No entanto, há evidências de melhor para desempenho constante de alta intensidade em hipóxia. Mas atenção ao uso nessas condições o presente estudo mostrou aumento de efeitos colaterais com a suplementação em hipóxia.

7 CONCLUSÕES

Baseado nos resultados encontrados, conclui-se que não houve nenhum tipo de vantagem referente aos aumentos de pH e bicarbonato sanguíneo ou redução dos efeitos colaterais ao fazer a suplementação de bicarbonato sódio via cápsulas gastrorresistentes comparado às cápsulas gelatinosas. A suplementação de bicarbonato de sódio via cápsulas gelatinosas mostrou reprodutibilidade moderada no nível do grupo, mas no nível individual, a reprodutibilidade foi pobre. Em particular, o T_{max} não foi reproduzível nas três sessões. No entanto, nossos dados mostram uma janela de potencial ergogênico de longa duração, considerando um limiar ergogênico de + 5 a 6 mmol·L⁻¹ no bicarbonato sanguíneo. A suplementação de bicarbonato de sódio em um indivíduo de estômago reduzido resultou em elevados aumentos de bicarbonato sanguíneo, o que suporta a ideia de transpor o estômago e melhorar a eficácia na suplementação. A suplementação de bicarbonato de sódio com comprimidos gastrorresistentes resultou em menores aumentos do bicarbonato sanguíneo e nenhuma vantagem em relação aos efeitos colaterais. Ainda foi possível concluir que a suplementação de bicarbonato sódio melhorou o desempenho físico em condição de normóxia, mas não houve efeito na condição de hipóxia, houve mais efeitos colaterais na condição de hipóxia e suplementação de bicarbonato.

REFERENCIAS

- Abe H (2000) Role of histidine-related compounds as intracellular proton buffering constituents in vertebrate muscle. *Biochem* 65:757–765
- Afman G, Garside RM, Dinan N, et al (2014) Effect of carbohydrate or sodium bicarbonate ingestion on performance during a validated basketball simulation test. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 24:632–644. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1123/ijsnem.2013-0168>
- Allen A, Flemström G (2005) Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: Protection against acid and pepsin. *Am J Physiol - Cell Physiol* 288:. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00102.2004>
- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H (2008) Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* 88:287–332. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2007>
- Alpern RJ, Preisig PA (2004) Dietary acid, endothelins, and sleep. *Trans Am Clin Clim Assoc* 115:384–385
- Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR (1995) A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm Res An Off J Am Assoc Pharm Sci* 12:. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
- Ansdell P, Dekerle J (2017) Sodium bicarbonate supplementation delays neuromuscular fatigue without changes in performance outcomes during a basketball match simulation protocol. *J Strength Cond Res*. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1519/JSC.0000000000002233>
- Artioli, Coelho DF, Benatti FB, et al (2006) A ingestão de bicarbonato de sódio pode contribuir para o desempenho em lutas de judô? . *Rev Bras Med do Esporte* 12:371–375. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922006000600014>
- Artioli GG, Gualano B, Coelho DF, et al (2007) Does sodium-bicarbonate ingestion improve simulated judo performance? *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 17:206–217
- Aschenbach W, Ocel J, Craft L, et al (2000) Effect of oral sodium loading on high-intensity arm ergometry in college wrestlers. *Med Sci Sport Exerc* 32:669–675
- Ball D, Greenhaff PL, Maughan RJ (1996) The acute reversal of a diet induced metabolic acidosis does not restore endurance capacity during high-intensity exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 73:105–112. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/BF00262817>
- Bellinger PM, Howe ST, Shing CM, Fell JW (2012) Effect of combined beta-alanine and sodiumbicarbonate supplementation on cycling performance. *Med Sci Sport Exerc* 44:1545–1551. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0b013e31824cc08d>
- Bergstrom J, Hermansen L, Hultman E, Saltin B (1967) Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol Scand* 71:140–150. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1967.tb03720.x>

- Bird SR, Wiles J, Robbins J (1995) The effect of sodium bicarbonate ingestion on 1500-m racing time. *J Sport Sci* 13:399–403
- Bishop D, Claudius B (2005) Effects of induced metabolic alkalosis on prolonged intermittent-sprint performance. *Med Sci Sport Exerc* 37:759–767. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000161803.44656.3C>
- Bishop D, Edge J, Davis C, Goodman C (2004) Induced metabolic alkalosis affects muscle metabolism and repeated-sprint ability. *Med Sci Sport Exerc* 36:807–813
- Boat R, Williamson O, Read J, et al (2021) Self-control exertion and caffeine mouth rinsing: Effects on cycling time-trial performance. *Psychol Sport Exerc* 53:. <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2020.101877>
- Boegman S, Stellingwerff T, Shaw G, et al (2020) The Impact of Individualizing Sodium Bicarbonate Supplementation Strategies on World-Class Rowing Performance. *Front Nutr* 7:. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00138>
- Bonen A, Miskovic D, Tonouchi M, et al (2000) Abundance and subcellular distribution of MCT1 and MCT4 in heart and fast-twitch skeletal muscles. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278:E1067-77
- Boron WF (2006) Acid-base transport by the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 17:2368–2382. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006060620>
- Bouissou P, Defer G, Guezennec CY, et al (1988) Metabolic and blood catecholamine responses to exercise during alkalosis. *Med Sci Sport Exerc* 20:228–232
- Breitkreutz J, Gan TG, Schneider B, Kalisch P (2007) Enteric-coated solid dosage forms containing sodium bicarbonate as a drug substance: an exception from the rule? *J Pharm Pharmacol* 59:59–65. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.1.0008>
- Brien DM, McKenzie DC (1989) The effect of induced alkalosis and acidosis on plasma lactate and work output in elite oarsmen. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 58:797–802
- Brisola GM, Miyagi WE, da Silva HS, Zagatto AM (2015) Sodium bicarbonate supplementation improved MAOD but is not correlated with 200- and 400-m running performances: a double-blind, crossover, and placebo-controlled study. *Appl Physiol Nutr Metab* 40:931–937. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1139/apnm-2015-0036>
- Bürkner P-C (2017) brms: An R package for Bayesian multilevel models using Stan. *J Stat Softw* 80:1–28
- Callahan MJ, Parr EB, Hawley JA, Burke LM (2017) Single and combined effects of beetroot crystals and sodium bicarbonate on 4-km cycling time trial performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 27:171–178. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1123/ijsnem.2016-0228>
- Campos EZ, Sangali EB, Neto JG, et al (2012) Effects of sodium bicarbonate ingestion during an intermittent exercise on blood lactate, stroke parameters, and performance of swimmers. *J Exerc Physiol Online* 15:
- Carr AJ, Gore CJ, Dawson B (2011a) Induced alkalosis and caffeine supplementation: Effects on 2,000-m rowing performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 21:357–364

- Carr AJ, Hopkins WG, Gore CJ (2011b) Effects of acute alkalosis and acidosis on performance: a meta-analysis. *Sport Med* 41:801–814. <https://doi.org/10.2165/11591440-000000000-00000>
- Carr AJ, Slater GJ, Gore CJ, et al (2011c) Effect of sodium bicarbonate on $[HCO_3^-]$, pH, and gastrointestinal symptoms. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 21:189–194
- Carr AJ, Slater GJ, Gore CJ, et al (2012) Reliability and effect of sodium bicarbonate: Buffering and 2000-m rowing performance. *Int J Sport Physiol Perform* 7:152–160
- Carr BM, Webster MJ, Boyd JC, et al (2013) Sodium bicarbonate supplementation improves hypertrophy-type resistance exercise performance. *Eur J Appl Physiol* 113:743–752. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00421-012-2484-8>
- Casarin CAS, Battazza RA, Lamolha MA, et al (2019) Sodium bicarbonate supplementation improves performance in isometric fatigue protocol. *Rev Bras Med do Esporte* 25:. <https://doi.org/10.1590/1517-869220192501190091>
- Christensen PM, Petersen MH, Friis SN, Bangsbo J (2014) Caffeine, but not bicarbonate, improves 6 min maximal performance in elite rowers. *Appl Physiol Nutr Metab* 39:1058–1063. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1139/apnm-2013-0577>
- Coombes J, McNaughton LR (1993) Effects of bicarbonate ingestion on leg strength and power during isokinetic knee flexion and extension. *J Strength Cond Res* 7:. <https://doi.org/10.1519/00124278-199311000-00009>
- Coppoolse R, Barstow TJ, Stringer WW, et al (1997) Effect of acute bicarbonate administration on exercise responses of COPD patients. *Med Sci Sport Exerc* 29:725–732. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1097/00005768-199706000-00001>
- Correia-Oliveira CR, Lopes-Silva JP, Bertuzzi R, et al (2017) Acidosis, but Not Alkalosis, Affects Anaerobic Metabolism and Performance in a 4-km Time Trial. *Med Sci Sport Exerc* 49:1899–1910. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0000000000001295>
- Costill DL, Verstappen F, Kuipers H, et al (1984) Acid-base balance during repeated bouts of exercise: influence of HCO_3^- . *Int J Sport Med* 5:228–231. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1025910>
- Cunha VCR, Aoki MS, Zourdos MC, et al (2019) Sodium citrate supplementation enhances tennis skill performance: a crossover, placebo-controlled, double blind study. *J Int Soc Sports Nutr* 16:. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0297-4>
- Dalle S, De Smet S, Geuns W, et al (2019) Effect of Stacked Sodium Bicarbonate Loading on Repeated All-out Exercise. *Int J Sports Med* 40:. <https://doi.org/10.1055/a-0978-5139>
- Danaher J, Gerber T, Wellard RM, Stathis CG (2014) The effect of beta-alanine and $NaHCO_3$ co-ingestion on buffering capacity and exercise performance with high-intensity exercise in healthy males. *Eur J Appl Physiol* 114:1715–1724. <https://doi.org/10.1007/s00421-014-2895-9>
- Dawson MJ, Gadian DG, Wilkie DR (1978) Muscular fatigue investigated by phosphorus nuclear magnetic resonance. *Nature* 274:861–866
- De Pauw K, Roelands B, Cheung SS, et al (2013) Guidelines to classify subject groups in

- sport-science research. *Int J Sport Physiol Perform* 8:111–122
- De Salles Painelli V, Nemezio KM, Pinto AJ, et al (2018) High-Intensity Interval Training Augments Muscle Carnosine in the Absence of Dietary Beta-alanine Intake. *Med Sci Sports Exerc* 50:. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001697>
- Deb SK, Brown DR, Gough LA, et al (2018a) Quantifying the effects of acute hypoxic exposure on exercise performance and capacity: A systematic review and meta-regression. *Eur J Sport Sci* 18:243–256. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1410233>
- Deb SK, Gough LA, Sparks SA, McNaughton LR (2017) Determinants of curvature constant (W') of the power duration relationship under normoxia and hypoxia: the effect of pre-exercise alkalosis. *Eur J Appl Physiol* 117:901–912. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00421-017-3574-4>
- Deb SK, Gough LA, Sparks SA, McNaughton LR (2018b) Sodium bicarbonate supplementation improves severe-intensity intermittent exercise under moderate acute hypoxic conditions. *Eur J Appl Physiol* 118:607–615. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00421-018-3801-7>
- Debold EP (2012) Recent insights into muscle fatigue at the cross-bridge level. *Front Physiol* 3:151. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00151>
- Delextrat A, Mackessy S, Arceo-Rendon L, et al (2018) Effects of three-day serial sodium bicarbonate loading on performance and physiological parameters during a simulated basketball test in female university players. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 28:547–552. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1123/ijsnem.2017-0353>
- Dennig H, Talbott JH, Edwards HT, Dill DB (1931) EFFECT OF ACIDOSIS AND ALKALOSIS UPON CAPACITY FOR WORK. *J Clin Invest* 9:. <https://doi.org/10.1172/jci100324>
- Deutsch C, Taylor JS, Wilson DF (1982) Regulation of intracellular pH by human peripheral blood lymphocytes as measured by ¹⁹F NMR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79:7944–7948
- Dias GF de A, Silva VE da E, Painelli VS de S, et al (2015) (In)Consistencies in responses to sodium bicarbonate supplementation: A randomised, repeated measures, counterbalanced and double-blind study. *PLoS One* 10:e0143086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143086>
- Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, et al (1990) Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharm Res* 7:756–761
- Driller MW, Gregory JR, Williams AD, Fell JW (2012) The effects of serial and acute nahco₃ loading in well-trained cyclists. *J Strength Cond Res* 26:2791–2797. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1519/JSC.0b013e318241e18a>
- Dubouchaud H, Butterfield GE, Wolfel EE, et al (2000) Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278:E571-9
- Duncan MJ, Weldon A, Price MJ (2014) The effect of sodium bicarbonate ingestion on back squat and bench press exercise to failure. *J Strength Cond Res* 28:1358–1366. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1519/JSC.0000000000000277>

- Durkalec-Michalski K, Zawieja EE, Podgorski T, et al (2018) The effect of chronic progressive-dose sodium bicarbonate ingestion on CrossFit-like performance: A double-blind, randomized cross-over trial. *PLoS One* 13:e0197480. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0197480>
- Egger F, Meyer T, Such U, Hecksteden A (2014) Effects of sodium bicarbonate on high-intensity endurance performance in cyclists: A double-blind, randomized cross-over trial. *PLoS One* 9:e114729. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0114729>
- Fabiato A, Fabiato F (1978) Effects of pH on the myofilaments and the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles. *J Physiol* 276:233–255
- Farney TM, MacLellan MJ, Hearon CM, et al (2018) The Effect of Aspartate and Sodium Bicarbonate Supplementation on Muscle Contractile Properties Among Trained Men. *J Strength Cond Res*. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1519/JSC.0000000000002692>
- Felippe LC, Lopes-Silva JP, Bertuzzi R, et al (2016) Separate and Combined Effects of Caffeine and Sodium-Bicarbonate Intake on Judo Performance. *Int J Sport Physiol Perform* 11:221–226. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1123/ijspp.2015-0020>
- Ferreira LHB, Smolarek AC, Chilibeck PD, et al (2019) High doses of sodium bicarbonate increase lactate levels and delay exhaustion in a cycling performance test. *Nutrition* 60:94–99. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2018.09.018>
- Fitts RH (1994) Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 74:49–94
- Fitts RH (2016) The Role of Acidosis in Fatigue: Pro Perspective. *Med Sci Sport Exerc* 48:2335–2338. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001043>
- Flinn S, Herbert K, Graham K, Siegler JC (2014) Differential effect of metabolic alkalosis and hypoxia on high-intensity cycling performance. *J Strength Cond Res* 28:2852–2858. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1519/JSC.0000000000000489>
- Fordtran JS, Morawski SG, Santa Ana CA, Rector FC (1984) Gas Production After Reaction of Sodium Bicarbonate and Hydrochloric Acid. *Gastroenterology* 87:. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(84\)80059-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(84)80059-1)
- Fordtran JS, Rector FC, Carter NW (1968) The mechanisms of sodium absorption in the human small intestine. *J Clin Invest* 47:. <https://doi.org/10.1172/JCI105781>
- Freis T, Hecksteden A, Such U, Meyer T (2017) Effect of sodium bicarbonate on prolonged running performance: A randomized, double-blind, cross-over study. *PLoS One* 12:e0182158. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0182158>
- Gaitanos GC, Nevill ME, Brooks S, Williams C (1991) Repeated bouts of sprint running after induced alkalosis. *J Sport Sci* 9:355–370
- George KP, MacLaren DPM (1988) The effect of induced alkalosis and acidosis on endurance running at an intensity corresponding to 4 mM blood lactate. *Ergonomics* 31:1639–1645
- Geyer RR, Parker MD, Toye AM, et al (2013) Relative CO₂/NH₃ permeabilities of human RhAG, RhBG and RhCG. *J Membr Biol* 246:915–926. <https://doi.org/10.1007/s00232-013-9593-0>

- Girard O, Racinais S (2014) Combining heat stress and moderate hypoxia reduces cycling time to exhaustion without modifying neuromuscular fatigue characteristics. *Eur J Appl Physiol* 114:. <https://doi.org/10.1007/s00421-014-2883-0>
- Gladden LB (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 558:5–30. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.058701>
- Goldfinch J, Mc Naughton L, Davies P (1988) Induced metabolic alkalosis and its effects on 400-m racing time. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 57:45–48. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/BF00691236>
- Gordon SE, Kraemer WJ, Vos NH, et al (1994) Effect of acid-base balance on the growth hormone response to acute high- intensity cycle exercise. *J Appl Physiol* 76:821–829
- Gore CJ, Clark SA, Saunders PU (2007) Nonhematological mechanisms of improved sea-level performance after hypoxic exposure. In: *Medicine and Science in Sports and Exercise*
- Gough LA, Brown D, Deb SK, et al (2018a) The influence of alkalosis on repeated high-intensity exercise performance and acid-base balance recovery in acute moderate hypoxic conditions. *Eur J Appl Physiol* 118:2489–2498. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00421-018-3975-z>
- Gough LA, Deb SK, Brown D, et al (2019a) The effects of sodium bicarbonate ingestion on cycling performance and acid base balance recovery in acute normobaric hypoxia. *J Sport Sci* 1–8. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1080/02640414.2019.1568173>
- Gough LA, Deb SK, Sparks A, McNaughton LR (2017a) The Reproducibility of 4-km Time Trial (TT) Performance Following Individualised Sodium Bicarbonate Supplementation: a Randomised Controlled Trial in Trained Cyclists. *Sport Med Open* 3:34. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1186/s40798-017-0101-4>
- Gough LA, Deb SK, Sparks AS, McNaughton LR (2017b) The Reproducibility of Blood Acid Base Responses in Male Collegiate Athletes Following Individualised Doses of Sodium Bicarbonate: A Randomised Controlled Crossover Study. *Sport Med*. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0699-x>
- Gough LA, Deb SK, Sparks SA, McNaughton LR (2018b) Sodium bicarbonate improves 4 km time trial cycling performance when individualised to time to peak blood bicarbonate in trained male cyclists. *J Sport Sci* 36:1705–1712. <https://doi.org/10.1080/02640414.2017.1410875>
- Gough LA, Rimmer S, Osler CJ, Higgins MF (2017c) Ingestion of sodium bicarbonate (NaHCO₃) following a fatiguing bout of exercise accelerates postexercise acid-base balance recovery and improves subsequent high-intensity cycling time to exhaustion. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 27:429–438. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1123/ijsnem.2017-0065>
- Gough LA, Rimmer S, Sparks SA, et al (2019b) Post-exercise Supplementation of Sodium Bicarbonate Improves Acid Base Balance Recovery and Subsequent High-Intensity Boxing Specific Performance. *Front Nutr* 6:. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00155>
- Green HJ, Sutton JR, Wolfel EE, et al (1992) Altitude acclimatization and energy metabolic adaptations in skeletal muscle during exercise. *J Appl Physiol* 73:.

<https://doi.org/10.1152/jappl.1992.73.6.2701>

- Grgic J (2020) Effects of Sodium Bicarbonate Ingestion on Measures of Wingate Test Performance: A Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr*.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1850370>
- Grgic J, Garofolini A, Pickering C, et al (2020a) Isolated effects of caffeine and sodium bicarbonate ingestion on performance in the Yo-Yo test: A systematic review and meta-analysis. *J. Sci. Med. Sport* 23
- Grgic J, Rodriguez RF, Garofolini A, et al (2020b) Effects of Sodium Bicarbonate Supplementation on Muscular Strength and Endurance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sport. Med.* 50
- Griffen C, Rogerson D, Ranchordas M, Ruddock A (2015) Effects of creatine and sodium bicarbonate coingestion on multiple indices of mechanical power output during repeated wingate tests in trained men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 25:298–306.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1123/ijsnem.2014-0146>
- Gurton WH, Gough LA, Sparks SA, et al (2020) Sodium Bicarbonate Ingestion Improves Time-to-Exhaustion Cycling Performance and Alters Estimated Energy System Contribution: A Dose-Response Investigation. *Front Nutr* 7:.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00154>
- Halestrap AP (2013) Monocarboxylic acid transport. *Compr Physiol* 3:1611–1643.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c130008>
- Heibel AB, Perim PHL, Oliveira LF, et al (2018) Time to Optimize Supplementation: Modifying Factors Influencing the Individual Responses to Extracellular Buffering Agents. *Front Nutr* 5:.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00035>
- Higgins MF, James RS, Price MJ (2013) The effects of sodium bicarbonate (NaHCO₃) ingestion on high intensity cycling capacity. *J Sport Sci* 31:972–981.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/02640414.2012.758868>
- Hilton NP, Leach NK, Craig MM, et al (2020a) Enteric-coated sodium bicarbonate attenuates gastrointestinal side-effects. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*.
<https://doi.org/10.1123/ijsnem.2019-0151>
- Hilton NP, Leach NK, Hilton MM, et al (2020b) Enteric-coated sodium bicarbonate supplementation improves high-intensity cycling performance in trained cyclists. *Eur J Appl Physiol* 120:.
<https://doi.org/10.1007/s00421-020-04387-5>
- Hilton NP, Leach NK, Sparks SA, et al (2019) A Novel Ingestion Strategy for Sodium Bicarbonate Supplementation in a Delayed-Release Form: a Randomised Crossover Study in Trained Males. *Sport Med Open* 5:4.
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1186/s40798-019-0177-0>
- Hobson RM, Harris RC, Martin D, et al (2013a) Effect of beta-alanine, with and without sodium bicarbonate, on 2000-m rowing performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 23:480–487
- Hobson RM, Harris RC, Martin D, et al (2014) Effect of sodium bicarbonate supplementation on 2000-m rowing performance. *Int J Sport Physiol Perform* 9:139–144.

<https://doi.org/10.1123/ijsspp.2013-0086>

- Hobson RM, Saunders B, Ball G, et al (2012) Effects of beta-alanine supplementation on exercise performance: a meta-analysis. *Amino Acids* 43:25–37.
<https://doi.org/10.1007/s00726-011-1200-z>
- Hobson RM, Watson P, Maughan RJ (2013b) Acute tryptophan depletion does not improve endurance cycling capacity in a warm environment. *Amino Acids* 44:.
<https://doi.org/10.1007/s00726-012-1429-1>
- Hollier CA, Maxwell LJ, Harmer AR, et al (2013) Validity of arterialised-venous P CO₂, pH and bicarbonate in obesity hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 188:165–171. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.05.031>
- Horswill CA (1995) Effects of bicarbonate, citrate, and phosphate loading on performance. *Int J Sport Nutr* 5 Suppl:S111-9
- Horswill CA, Costill DL, Fink WJ, et al (1988) Influence of sodium bicarbonate on sprint performance: Relationship to dosage. *Med Sci Sport Exerc* 20:566–569
- Hunter AM, De Vito G, Bolger C, et al (2009) The effect of induced alkalosis and submaximal cycling on neuromuscular response during sustained isometric contraction. *J Sport Sci* 27:1261–1269. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/02640410903165077>
- Hyslop NP, White WH (2009) Estimating precision using duplicate measurements. *J Air Waste Manage Assoc* 59:1032–1039
- Iaia FM, Thomassen M, Kolding H, et al (2008) Reduced volume but increased training intensity elevates muscle Na⁺-K⁺ pump α 1-subunit and NHE1 expression as well as short-term work capacity in humans. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 294:966–974. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00666.2007>
- Ibanez J, Pullinen T, Gorostiaga E, et al (1995) Blood lactate and ammonia in short-term anaerobic work following induced alkalosis. *J Sports Med Phys Fitness* 35:187–193
- Imray C, Booth A, Wright A, Bradwell A (2011) Acute altitude illnesses. *BMJ* 343
- Inbar O, Rotstein A, Jacobs I, et al (1983) The effects of alkaline treatment on short-term maximal exercise. *J Sports Sci*. <https://doi.org/10.1080/02640418308729666>
- Iwaoka K, Okagawa S, Mutoh Y, Miyashita M (1989) Effects of bicarbonate ingestion on the respiratory compensation threshold and maximal exercise performance. *Jpn J Physiol* 39:255–265
- Jarvis K, Woodward M, Debold EP, Walcott S (2018) Acidosis affects muscle contraction by slowing the rates myosin attaches to and detaches from actin. *J Muscle Res Cell Motil* 39:.
<https://doi.org/10.1007/s10974-018-9499-7>
- Jeukendrup AE, Vet-Joop K, Sturk A, et al (2000) Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. *Clin Sci* 98:47–55
- Jones RL, Stellingwerff T, Artioli GG, et al (2016) Dose-Response of Sodium Bicarbonate Ingestion Highlights Individuality in Time Course of Blood Analyte Responses. *Int J*

- Sport Nutr Exerc Metab 26:445–453. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2015-0286>
- Joyce S, Minahan C, Anderson M, Osborne M (2012) Acute and chronic loading of sodium bicarbonate in highly trained swimmers. *Eur J Appl Physiol* 112:461–469. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00421-011-1995-z>
- Juel (2000) Expression of the Na⁺/H⁺ exchanger isoform NHE1 in rat skeletal muscle and effect of training. *Acta Physiol Scand* 170:. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2000.00759.x>
- Juel C (2008) Regulation of pH in human skeletal muscle: adaptations to physical activity. *Acta Physiol* 193:17–24. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2008.01840.x>
- Juel C (2001) Current aspects of lactate exchange: lactate/H⁺ transport in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 86:12–16
- Juel C (1997) Lactate-proton cotransport in skeletal muscle. *Physiol Rev* 77:. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.2.321>
- Juel C (2006) Training-induced changes in membrane transport proteins of human skeletal muscle. *Eur. J. Appl. Physiol.* 96
- Juel C, Holten MK, Dela F (2004) Effects of strength training on muscle lactate release and MCT1 and MCT4 content in healthy and type 2 diabetic humans. *J Physiol* 556:297–304. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.058222>
- Katz A, Costill DL, King DS, et al (1984) Maximal exercise tolerance after induced alkalosis. *Int J Sport Med* 5:107–110
- Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A (2012) Skeletal muscle fatigue. *Compr Physiol* 2:997–1044. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110029>
- Kilding AE, Overton C, Gleave J (2012) Effects of caffeine, sodium bicarbonate, and their combined ingestion on high-intensity cycling performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 22:175–183
- Kowalchuk JM, Heigenhauser GJF, Jones NL (1984) Effect of pH on metabolic and cardiorespiratory responses during progressive exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 57:1558–1563
- Kozak-Collins K, Burke ER, Schoene RB (1994) Sodium bicarbonate ingestion does not improve performance in women cyclists. *Med Sci Sport Exerc* 26:1510–1515
- Kraemer WJ, Harman FS, Vos NH, et al (2000) Effects of exercise and alkalosis on serum insulin-like growth factor I and IGF-binding protein-3. *Can J Appl Physiol* 25:127–138
- Kristensen JM, Kristensen M, Juel C (2004) Expression of Na⁺/HCO₃⁻ co-transporter proteins (NBCs) in rat and human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 182:. <https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2004.01297.x>
- Kupcis PD, Slater GJ, Pruscino CL, Kemp JG (2012) Influence of sodium bicarbonate on performance and hydration in lightweight rowing. *Int J Sport Physiol Perform* 7:11–18
- Lambert CP, Greenhaff PL, Ball D, Maughan RJ (1993) Influence of sodium bicarbonate ingestion on plasma ammonia accumulation during incremental exercise in man. *Eur J*

- Appl Physiol Occup Physiol 66:49–54.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/BF00863399>
- Lavender G, Bird SR (1989) Effect of sodium bicarbonate ingestion upon repeated sprints. *Br J Sports Med* 23:41–45
- Levine BD, Stray-Gundersen J, Mehta RD (2008) Effect of altitude on football performance. *Scand J Med Sci Sports*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2008.00835.x>
- Light RW, Peng ME, Stansbitry DW, et al (1999) Effects of sodium bicarbonate administration on the exercise tolerance of normal subjects breathing through dead space. *Chest* 115:102–108. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.1.102>
- Limmer M, de Marées M, Platen P (2020) Alterations in acid–base balance and high-intensity exercise performance after short-term and long-term exposure to acute normobaric hypoxic conditions. *Sci Rep* 10:. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70762-z>
- Limmer M, Eibl AD, Platen P (2018) Enhanced 400-m sprint performance in moderately trained participants by a 4-day alkalizing diet: a counterbalanced, randomized controlled trial. *J Int Soc Sport Nutr* 15:25. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1186/s12970-018-0231-1>
- Linderman J, Kirk L, Musselman J, et al (1992) The effects of sodium bicarbonate and pyridoxine-alpha-ketoglutarate on short-term maximal exercise capacity. *J Sport Sci* 10:243–253
- Lindh AM, Peyrebrune MC, Ingham SA, et al (2008) Sodium bicarbonate improves swimming performance. *Int J Sport Med* 29:519–523. <https://doi.org/10.1055/s-2007-989228>
- Lopes-Silva JP, Da Silva Santos JF, Artioli GG, et al (2018) Sodium bicarbonate ingestion increases glycolytic contribution and improves performance during simulated taekwondo combat. *Eur J Sport Sci* 18:431–440.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/17461391.2018.1424942>
- Lopes-Silva JP, Reale R, Franchini E (2019) Acute and chronic effect of sodium bicarbonate ingestion on Wingate test performance: a systematic review and meta-analysis. *J Sport Sci* 37:762–771. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/02640414.2018.1524739>
- Macutkiewicz D, Sunderland C (2018) Sodium bicarbonate supplementation does not improve elite women's team sport running or field hockey skill performance. *Physiol Rep* 6:e13818. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.14814/phy2.13818>
- Mainwood GW, Worsley-Brown P (1975) The effects of extracellular pH and buffer concentration on the efflux of lactate from frog sartorius muscle. *J Physiol* 250:1–22
- Margaria R, Aghemo P, Sassi G (1971) Effect of alkalosis on performance and lactate formation in supramaximal exercise. *Int Z Angew Physiol* 29:215–223
- Marriott M, Krstrup P, Mohr M (2015) Ergogenic effects of caffeine and sodium bicarbonate supplementation on intermittent exercise performance preceded by intense arm cranking exercise. *J Int Soc Sport Nutr* 12:13. <https://doi.org/10.1186/s12970-015-0075-x>
- Marticorena FM, Carvalho A, Oliveira LF, et al (2021) Nonplacebo Controls to Determine the

Magnitude of Ergogenic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. Med Sci Sport Exerc Publish Ah:

- Marx JO, Gordon SE, Vos NH, et al (2002) Effect of alkalosis on plasma epinephrine responses to high intensity cycle exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 87:72–77. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00421-002-0591-7>
- Materko W, Santos EL, Novaes JDS (2008) Effect of bicarbonate supplementation on muscular strength. *J Exerc Physiol Online* 11:
- Matson LG, Tran Z V (1993) Effects of sodium bicarbonate ingestion on anaerobic performance: a meta-analytic review. *Int J Sport Nutr* 3:2–28
- Matsui T, Soya S, Okamoto M, et al (2011) Brain glycogen decreases during prolonged exercise. *J Physiol* 589:3383–3393. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.203570>
- Matsuura R, Arimitsu T, Kimura T, et al (2007) Effect of oral administration of sodium bicarbonate on surface EMG activity during repeated cycling sprints. *Eur J Appl Physiol* 101:409–417. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00421-007-0512-x>
- Mayer JD, Gaschke YN (1988) The Experience and Meta-Experience of Mood. *J Pers Soc Psychol* 55:. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.55.1.102>
- McCartney N, Heigenhauser GJF, Jones NL (1983) Effects of pH on maximal power output and fatigue during short-term dynamic exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 55:225–229
- McKenzie DC, Coutts KD, Stirling DR, et al (1986) Maximal work production following two levels of artificially induced metabolic alkalosis. *J Sport Sci* 4:35–38
- McLellan T, Jacobs I, Lewis W (1988) Acute altitude exposure and altered acid-base states. II. Effects on exercise performance and muscle and blood lactate. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 57:445–451
- McNair DM, Lorr M, Droppleman LF (1992) Revised manual for the profile of mood states. Educational and Industrial Testing Services, San Diego, California
- McNaughton L, Backx K, Palmer G, Strange N (1999a) Effects of chronic bicarbonate ingestion on the performance of high-intensity work. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 80:333–336. <https://doi.org/10.1007/s004210050600>
- McNaughton L, Curtin R, Goodman G, et al (1991) Anaerobic work and power output during cycle ergometer exercise: effects of bicarbonate loading. *J Sport Sci* 9:151–160
- McNaughton L, Dalton B, Palmer G (1999b) Sodium bicarbonate can be used as an ergogenic aid in high-intensity, competitive cycle ergometry of 1 h duration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 80:64–69. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s004210050559>
- McNaughton L, Thompson D (2001) Acute versus chronic sodium bicarbonate ingestion and anaerobic work and power output. *J Sport Med Phys Fit* 41:456–462
- McNaughton LR (1992a) Sodium bicarbonate ingestion and its effects on anaerobic exercise of various durations. *J Sport Sci* 10:425–435
- McNaughton LR (1992b) Bicarbonate ingestion: effects of dosage on 60 s cycle ergometry. *J*

- Sport Sci 10:415–423. <https://doi.org/10.1080/02640419208729940>
- McNaughton LR, Ford S, Newbold C (1997) Effect of sodium bicarbonate ingestion on high intensity exercise in moderately trained women. *J Strength Cond Res* 11:. <https://doi.org/10.1519/00124278-199705000-00008>
- McNaughton LR, Gough L, Deb S, et al (2016) Recent Developments in the Use of Sodium Bicarbonate as an Ergogenic Aid. *Curr Sport Med Rep* 15:233–244. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000283>
- McNaughton LR, Siegler J, Midgley A (2008) Ergogenic effects of sodium bicarbonate. *Curr Sport Med Rep* 7:230–236. <https://doi.org/10.1249/JSR.0b013e31817ef530>
- McNaughton LR, Siegler JC, Keatley S, Hillman A (2011) The effects of sodium bicarbonate ingestion on maximal tethered treadmill running. *Gazz Medica Ital Arch per le Sci Mediche* 170:33–39
- Melzack R (1987) The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 30:. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)91074-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)91074-8)
- Mero AA, Hirvonen P, Saarela J, et al (2013) Effect of sodium bicarbonate and beta-alanine supplementation on maximal sprint swimming. *J Int Soc Sport Nutr* 10:52. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1186/1550-2783-10-52>
- Messonnier L, Kristensen M, Juel C, Denis C (2007) Importance of pH regulation and lactate/H⁺ transport capacity for work production during supramaximal exercise in humans. *J Appl Physiol* 102:1936–1944. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00691.2006>
- Michalczyk M, Czuba M, Zydek G, et al (2016) Dietary recommendations for cyclists during altitude training. *Nutrients* 8
- Middlebrook I, Peacock J, Tinnion D, et al (2021) Capsule size alters the timing of metabolic alkalosis following sodium bicarbonate supplementation. *Front Nutr*
- Miller P, Robinson AL, Sparks SA, et al (2016) The Effects of Novel Ingestion of Sodium Bicarbonate on Repeated Sprint Ability. *J Strength Cond Res* 30:561–568. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001126>
- Millet GP, Roels B, Schmitt L, et al (2010) Combining hypoxic Methods for peak performance. *Sport. Med.*
- Mueller SM, Gehrig SM, Frese S, et al (2013) Multiday acute sodium bicarbonate intake improves endurance capacity and reduces acidosis in men. *J Int Soc Sport Nutr* 10:16. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1186/1550-2783-10-16>
- Mujika I, Sharma AP, Stellingwerff T (2019) Contemporary Periodization of Altitude Training for Elite Endurance Athletes: A Narrative Review. *Sport. Med.* 49
- Mundel T (2018) Sodium bicarbonate ingestion improves repeated high-intensity cycling performance in the heat. *Temp (Austin, Tex)* 5:343–347. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1080/23328940.2018.1436393>
- Musa-Aziz R (2017) Regulação Renal do Hidrogênio e do pH. In: Moura LRR (ed) *Tratado*

- de Nefrologia, 2nd edn. EDITORA ATHENEU, Rio de Janeiro, pp 85–106
- Musa-Aziz R, Chen LM, Pelletier MF, Boron WF (2009) Relative CO₂/NH₃ selectivities of AQP1, AQP4, AQP5, AmtB, and RhAG. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:5406–5411. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813231106>
- Neal CM, Hunter AM, Brennan L, et al (2013) Six weeks of a polarized training-intensity distribution leads to greater physiological and performance adaptations than a threshold model in trained cyclists. *J Appl Physiol* 114:. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00652.2012>
- Newsholme EA, Blomstrand E (2006) Branched-chain amino acids and central fatigue. *J Nutr* 136:274S–6S
- Niv Y, Fraser GM (2002) The alkaline tide phenomenon. *J Clin Gastroenterol* 35:5–8. <https://doi.org/10.1097/00004836-200207000-00003>
- Northgraves MJ, Peart DJ, Jordan CA, Vince R V (2014) Effect of lactate supplementation and sodium bicarbonate on 40-km cycling time trial performance. *J Strength Cond Res* 28:273–280. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3182986a4c>
- Oliveira LF de, Saunders B, Artioli GG (2018) Is bypassing the stomach a means to optimize sodium bicarbonate supplementation? A case study with a postbariatric surgery individual. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 28:660–663. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1123/ijsnem.2017-0394>
- Oliveira LF de, Saunders B, Yamaguchi G, et al (2020) Is Individualization of Sodium Bicarbonate Ingestion based on Time to Peak Necessary? *Med Sci Sport Exerc.* <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002313>
- Oliveira LF, de Salles Painelli V, Nemezio K, et al (2017) Chronic lactate supplementation does not improve blood buffering capacity and repeated high-intensity exercise. *Scand J Med Sci Sport* 27:1231–1239. <https://doi.org/10.1111/sms.12792>
- Painelli VS, Roschel H, Jesus F, et al (2013) The ergogenic effect of beta-alanine combined with sodium bicarbonate on high-intensity swimming performance. *Appl Physiol Nutr Metab* 38:525–532. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1139/apnm-2012-0286>
- Palmer BF (2016) Equilíbrio ácido-base normal. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J (eds) *Nefrologia Clínica: Abordagem Abrangente*, 5th edn. Elsevier
- Parati G, Agostoni P, Basnyat B, et al (2018) Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions. *Eur Heart J* 39:. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx720>
- Parry-Billings M, MacLaren DPM (1986) The effect of sodium bicarbonate and sodium citrate ingestion on anaerobic power during intermittent exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 55:524–529
- Patel KA, Farias de Oliveira L, Sale C, James RM (2021) The effect of β -alanine supplementation on high intensity cycling capacity in normoxia and hypoxia. *J Sports Sci.* <https://doi.org/10.1080/02640414.2020.1867416>
- Peart DJ, McNaughton LR, Midgley AW, et al (2011) Pre-exercise alkalosis attenuates the

- heat shock protein 72 response to a single-bout of anaerobic exercise. *J Sci Med Sport* 14:435–440. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2011.03.006>
- Peart DJ, Siegler JC, Vince R V (2012) Practical recommendations for coaches and athletes: a meta-analysis of sodium bicarbonate use for athletic performance. *J Strength Cond Res* 26:1975–1983. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3182576f3d>
- Peinado AB, Holgado D, Luque-Casado A, et al (2019) Effect of induced alkalosis on performance during a field-simulated BMX cycling competition. *J Sci Med Sport* 22:335–341. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2018.08.010>
- Petereit HU, Weisbrod W (1999) Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers. *Eur J Pharm Biopharm* 47:15–25
- Pierce EF, Eastman NW, Hammer WH, Lynn TD (1992) Effect of induced alkalosis on swimming time trials. *J Sport Sci* 10:255–259
- Pilegaard H, Domino K, Noland T, et al (1999) Effect of high-intensity exercise training on lactate/H⁺ transport capacity in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 276:E255–61
- Pitsiladis YP, Strachan AT, Davidson I, Maughan RJ (2002) Hyperprolactinaemia during prolonged exercise in the heat: evidence for a centrally mediated component of fatigue in trained cyclists. *Exp Physiol* 87:215–226
- Portington KJ, Pascoe DD, Webster MJ, et al (1998) Effect of induced alkalosis on exhaustive leg press performance. *Med Sci Sport Exerc* 30:523–528
- Potteiger JA (1996) The effects of buffer ingestion on metabolic factors related to distance running performance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 72:365–371. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/BF00599698>
- Pouzash R, Azarbayjani M, Pouzesh J, et al (2012) The Effect of Sodium Bicarbonate Supplement on Lactic Acid, Ammonia and the Performance of 400 Meters Male Runners. *Balt J Heal Phys Act* 4:. <https://doi.org/10.2478/v10131-012-0009-9>
- Price M, Moss P, Rance S (2003) Effects of sodium bicarbonate ingestion on prolonged intermittent exercise. *Med Sci Sport Exerc* 35:1303–1308. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000079067.46555.3C>
- Price MJ, Cripps D (2012) The effects of combined glucose-electrolyte and sodium bicarbonate ingestion on prolonged intermittent exercise performance. *J Sport Sci* 30:975–983. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/02640414.2012.685086>
- Price MJ, Simons C (2010) The effect of sodium bicarbonate ingestion on high-intensity intermittent running and subsequent performance. *J Strength Cond Res* 24:1834–1842. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181e06e4a>
- Price MJ, Singh M (2008) Time course of blood bicarbonate and pH three hours after sodium bicarbonate ingestion. *Int J Sport Physiol Perform* 3:240–242
- Pruscino CL, Ross MLR, Gregory JR, et al (2008) Effects of sodium bicarbonate, caffeine, and their combination on repeated 200-m freestyle performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 18:116–130

- Rasmussen P, Secher NH, Petersen NT (2007) Understanding central fatigue: where to go? *Exp Physiol* 92:369–370. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2006.036632>
- Raymer GH, Marsh GD, Kowalchuk JM, Thompson RT (2004) Metabolic effects of induced alkalosis during progressive forearm exercise to fatigue. *J Appl Physiol* 96:2050–2056. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.01261.2003>
- Renfree A (2007) The time course for changes in plasma [h+] after sodium bicarbonate ingestion. *Int J Sport Physiol Perform* 2:323–326
- Requena B, Zabala M, Padial P, Feriche B (2005) Sodium bicarbonate and sodium citrate: ergogenic aids? *J Strength Cond Res* 19:213–224. <https://doi.org/10.1519/13733.1>
- Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D (2004) Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287:R502–16. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00114.2004>
- Robertson RJ, Falkel JE, Drash AL, et al (1987) Effect of induced alkalosis on physical work capacity during arm and leg exercise. *Ergonomics* 30:19–31. <https://doi.org/10.1080/00140138708969674>
- Romero MF, Chen AP, Parker MD, Boron WF (2013) The SLC4 family of bicarbonate (HCO₃⁻) transporters. *Mol Asp Med* 34:159–182. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.008>
- Sahlin K (1992) Metabolic factors in fatigue. *Sport Med* 13:99–107
- Sahlin K (1986) Muscle fatigue and lactic acid accumulation. *Acta Physiol Scand Suppl* 556:83–91
- Sale C, Saunders B, Hudson S, et al (2011) Effect of beta-alanine plus sodium bicarbonate on high-intensity cycling capacity. *Med Sci Sport Exerc* 43:1972–1978. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182188501>
- Saunders B, de Oliveira LF, da Silva RP, et al (2017a) Placebo in sports nutrition: a proof-of-principle study involving caffeine supplementation. *Scand J Med Sci Sport*. <https://doi.org/10.1111/sms.12793>
- Saunders B, de Oliveira LF, Dolan E, et al (2021) Sodium bicarbonate supplementation and the female athlete: A brief commentary with small scale systematic review and meta-analysis. *Eur J Sport Sci* 1–20. <https://doi.org/10.1080/17461391.2021.1880649>
- Saunders B, Elliott-Sale K, Artioli GG, et al (2017b) beta-alanine supplementation to improve exercise capacity and performance: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 51:658–669. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2016-096396>
- Saunders B, Sale C, Harris RC, et al (2013a) Reliability of a high-intensity cycling capacity test. *J Sci Med Sport* 16:286–289. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2012.07.004>
- Saunders B, Sale C, Harris RC, Sunderland C (2014a) Sodium bicarbonate and high-intensity-cycling capacity: variability in responses. *Int J Sport Physiol Perform* 9:627–632. <https://doi.org/10.1123/ijspp.2013-0295>

- Saunders B, Sale C, Harris RC, Sunderland C (2014b) Effect of sodium bicarbonate and Beta-alanine on repeated sprints during intermittent exercise performed in hypoxia. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 24:196–205. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2013-0102>
- Saunders P, Pyne DB, Gore CJ (2009) Endurance training at altitude. *High Alt Med Biol* 10:135–148. <https://doi.org/10.1089/ham.2008.1092>
- Saunders PU, Garvican-Lewis LA, Schmidt WF, Gore CJ (2013b) Relationship between changes in haemoglobin mass and maximal oxygen uptake after hypoxic exposure. *Br. J. Sports Med.* 47
- Sawilowsky SS (2009) New Effect Size Rules of Thumb. *J Mod Appl Stat Methods* 8:. <https://doi.org/10.22237/jmasm/1257035100>
- Schneider F, Grimm M, Koziol M, et al (2016) Resolving the physiological conditions in bioavailability and bioequivalence studies: Comparison of fasted and fed state. *Eur J Pharm Biopharm* 108:. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.09.009>
- Scialla JJ, Anderson CA (2013) Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis* 20:141–149. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.11.001>
- Siegler J, Poulsen M, Nielsen NP, et al (2014) The effect of metabolic acidosis on maximal force production and muscle recruitment during repeated, submaximal calf contractions to task failure. *FASEB J* 28:
- Siegler JC, Gleadall-Siddall DO (2010) Sodium bicarbonate ingestion and repeated swim sprint performance. *J Strength Cond Res* 24:3105–3111
- Siegler JC, Hirscher K (2010) Sodium bicarbonate ingestion and boxing performance. *J Strength Cond Res* 24:103–108. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181a392b2>
- Siegler JC, Keatley S, Midgley AW, et al (2008) Pre-exercise alkalosis and acid-base recovery. *Int J Sport Med* 29:545–551. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-989261>
- Siegler JC, Marshall P, Pouslen MK, et al (2015) The effect of pH on fatigue during submaximal isometric contractions of the human calf muscle. *Eur J Appl Physiol* 115:565–577. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00421-014-3027-2>
- Siegler JC, Marshall PWM, Bray J, Towlson C (2012) Sodium bicarbonate supplementation and ingestion timing: does it matter? *J Strength Cond Res* 26:1953–1958. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1519/JSC.0b013e3182392960>
- Siegler JC, Marshall PWM, Finn H, et al (2018a) Acute attenuation of fatigue after sodium bicarbonate supplementation does not manifest into greater training adaptations after 10-weeks of resistance training exercise. *PLoS One* 13:e0196677. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0196677>
- Siegler JC, Marshall PWM, Raftery S, et al (2013) The differential effect of metabolic alkalosis on maximum force and rate of force development during repeated, high-intensity cycling. *J Appl Physiol* 115:1634–1640. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00688.2013>

- Siegler JC, McNaughton LR, Midgley AW, et al (2010) Metabolic alkalosis, recovery and sprint performance. *Int J Sport Med* 31:797–802
- Siegler JC, Mudie K, Marshall P (2016) The influence of sodium bicarbonate on maximal force and rates of force development in the triceps surae and brachii during fatiguing exercise. *Exp Physiol* 101:1383–1391.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1113/EP085933>
- Siegler JC, Vargas N, Green S (2018b) Sodium bicarbonate supplementation minimally affects the accumulated oxygen deficit during intense cycling to exhaustion. *Transl Sport Med* 1:95–100. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/tsm2.14>
- Soleimani M (2015) The multiple roles of pendrin in the kidney. *Nephrol. Dial. Transplant.* 30
- Sostaric SM, Skinner SL, Brown MJ, et al (2006) Alkalosis increases muscle K⁺ release, but lowers plasma [K⁺] and delays fatigue during dynamic forearm exercise. *J Physiol* 570:185–205. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2005.094615>
- Souza MO de, Sanioto SML (2018) Absorção intestinal de água e eletrólitos. In: Margarida de Mello Aires (ed) *Fisiologia*, 5th edn. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro
- Sparks A, Williams E, Robinson A, et al (2017) Sodium bicarbonate ingestion and individual variability in time-to-peak pH. *Res Sport Med* 25:58–66.
<https://doi.org/10.1080/15438627.2016.1258645>
- Stephens TJ, McKenna MJ, Canny BJ, et al (2002) Effect of sodium bicarbonate on muscle metabolism during intense endurance cycling. *Med Sci Sport Exerc* 34:614–621
- Sundberg CW, Hunter SK, Trappe SW, et al (2018) Effects of elevated H⁺ and Pi on the contractile mechanics of skeletal muscle fibres from young and old men: implications for muscle fatigue in humans. *J Physiol* 596:. <https://doi.org/10.1113/JP276018>
- Sutton JR, Jones NL, Toews CJ (1981) Effect of pH on muscle glycolysis during exercise. *Clin Sci* 61:331–338
- Takei N, Soo J, Hatta H, Girard O (2020) Performance, Metabolic, and Neuromuscular Consequences of Repeated Wingates in Hypoxia and Normoxia: A Pilot Study. *Int J Sports Physiol Perform.* <https://doi.org/10.1123/ijsp.2020-0654>
- Tan F, Polglaze T, Cox G, et al (2010) Effects of induced alkalosis on simulated match performance in elite female water polo players. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 20:198–205
- Tanaka Y, Inagaki T, Poole DC, Kano Y (2016) PH buffering of single rat skeletal muscle fibers in the in vivo environment. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 310:.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00501.2015>
- Thomas C, Bishop D, Moore-Morris T, Mercier J (2007) Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: Influence of chronic metabolic alkalosis. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 293:E916–E922.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00164.2007>
- Thomas C, Delfour-Peyrethon R, Bishop DJ, et al (2016) Effects of pre-exercise alkalosis on

- the decrease in VO₂ at the end of all-out exercise. *Eur J Appl Physiol* 116:85–95. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00421-015-3239-0>
- Tiryaki GR, Atterbom HA (1995) The effects of sodium bicarbonate and sodium citrate on 600 m running time of trained females. *J Sports Med Phys Fitness* 35:194–198
- Turnberg LA, Fordtran JS, Carter NW, Rector Jr. FC (1970) Mechanism of bicarbonate absorption and its relationship to sodium transport in the human jejunum. *J Clin Invest* 49:548–556. <https://doi.org/10.1172/JCI106265>
- Vanhatalo A, McNaughton LR, Siegler J, Jones AM (2010) Effect of induced alkalosis on the power-duration relationship of “all-out” exercise. *Med Sci Sport Exerc* 42:563–570. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181b71a4a>
- Voskamp AE, Van Den Bos S, Foster C, et al (2020) The effect of sodium bicarbonate supplementation on the decline in gross efficiency during a 2000-m cycling time trial. *Int J Sports Physiol Perform* 15:. <https://doi.org/10.1123/ijssp.2019-0177>
- Wall SM, Lazo-Fernandez Y (2015) The role of pendrin in renal physiology. *Annu Rev Physiol* 77:363–378. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071854>
- Webster MJ, Webster MN, Crawford RE, Gladden LB (1993) Effect of sodium bicarbonate ingestion on exhaustive resistance exercise performance. *Med Sci Sport Exerc* 25:960–965
- Westerblad H (2016) Acidosis Is Not a Significant Cause of Skeletal Muscle Fatigue. *Med Sci Sport Exerc* 48:2339–2342. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001044>
- Westerblad H, Allen DG, Lannergren J (2002) Muscle fatigue: lactic acid or inorganic phosphate the major cause? *News Physiol Sci* 17:17–21
- Wilkes D, Gledhill N, Smyth R (1983) Effect of acute induced metabolic alkalosis on 800-m racing time. *Med Sci Sport Exerc* 15:277–280
- Wright HE, Selkirk GA, Rhind SG, McLellan TM (2012) Peripheral markers of central fatigue in trained and untrained during uncompensable heat stress. *Eur J Appl Physiol* 112:1047–1057. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2049-2>
- Yamamoto T, Newsholme EA (2003) The effect of tryptophan deficiency in the brain on rat fatigue levels: a rat model of fatigue reduction. *Adv Exp Med Biol* 527:527–530
- Yildizdaş D, Yapicioğlu H, Yilmaz HL, Sertdemir Y (2004) Correlation of simultaneously obtained capillary, venous, and arterial blood gases of patients in a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child* 89:. <https://doi.org/10.1136/adc.2002.016261>
- Yunoki T, Matsuura R, Arimitsu T, et al (2009) Effects of sodium bicarbonate ingestion on hyperventilation and recovery of blood pH after a short-term intense exercise. *Physiol Res* 58:537–543
- Zabala M, Peinado AB, Calderon FJ, et al (2011) Bicarbonate ingestion has no ergogenic effect on consecutive all out sprint tests in BMX elite cyclists. *Eur J Appl Physiol* 111:3127–3134. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00421-011-1938-8>
- Zabala M, Requena B, Sanchez-Munoz C, et al (2008) Effects of sodium bicarbonate

ingestion on performance and perceptual responses in a laboratory-simulated BMX cycling qualification series. *J Strength Cond Res* 22:1645–1653

Zaborenko N, Shi Z, Corredor CC, et al (2019) First-Principles and Empirical Approaches to Predicting In Vitro Dissolution for Pharmaceutical Formulation and Process Development and for Product Release Testing. *AAPS J* 21:.
<https://doi.org/10.1208/s12248-019-0297-y>

Zajac A, Cholewa J, Poprzecki S, et al (2009) Effects of sodium bicarbonate ingestion on swim performance in youth athletes. *J Sports Sci Med* 8:45–50

Zinner C, Wahl P, Achtzehn S, et al (2011) Effects of bicarbonate ingestion and high intensity exercise on lactate and H⁺-ion distribution in different blood compartments. *Eur J Appl Physiol* 111:1641–1648. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00421-010-1800-4>

ANEXOS

ANEXO 1

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE
Comitê de Ética em Pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1. DADOS DO INDIVÍDUO

Nome completo _____
RG _____
Data de nascimento _____
Endereço completo _____
CEP _____
Fone _____
e-mail _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do Projeto de Pesquisa

Efeitos da suplementação crônica de lactato de cálcio e bicarbonato de sódio de absorção entérica no desempenho intermitente de alta intensidade

2. Pesquisador Responsável

Prof. Dr. Guilherme Giannini Artioli

3. Cargo/Função

Docente EEEF - USP

4. Avaliação do risco da pesquisa:

☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO BAIXO ☐ RISCO MÉDIO ☐ RISCO MAIOR
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

5. Duração da Pesquisa

24 meses

III - EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

A Fadiga muscular que ocorre em exercícios muito intensos (próximos do esforço máximo) é causada pelos ácidos que são produzidos dentro do músculo. Quando é possível neutralizar esses ácidos, a fadiga demora mais para acontecer, e o desempenho físico é favorecido. Existem suplementos alimentares capazes de neutralizar esses ácidos. O mais conhecido deles é o bicarbonato de sódio. Apesar de eficiente, o bicarbonato de sódio tem de ser consumido em doses muito altas para melhorar o desempenho. Isso pode levar a efeitos desagradáveis, como problemas gastrintestinais (aroto, gases e diarreia). Neste estudo, testaremos uma nova forma de administração de bicarbonato de sódio, em cápsulas entéricas. Essas cápsulas têm um revestimento especial, que faz que o bicarbonato seja absorvido diretamente no intestino, sem ter contato com o estômago. Assim, é possível que a dose efetiva para melhorar o desempenho seja menor e que os efeitos colaterais sejam eliminados. Portanto, um dos objetivos deste estudo é testar a eficiência da ingestão de bicarbonato de sódio administrado em cápsulas entéricas. O segundo objetivo deste estudo é testar se a suplementação de lactato de cálcio também é eficiente para neutralizar ácidos, combater a fadiga e melhorar o desempenho. O lactato de cálcio pode ser um bom substituto para o bicarbonato de sódio, pois acredita-se que o lactato não provoque desconforto gastrintestinal, e não provoque efeitos colaterais. Ainda não sabemos se é possível administrar lactato de forma crônica (isto é, em doses fracionadas, por 5 dias) e obter melhoras no desempenho. É provável que que as doses fracionadas (que são menores) sejam bem toleradas. Portanto, neste estudo nós testaremos se o uso crônico de lactato de cálcio é tão eficiente quanto o bicarbonato de sódio em neutralizar ácidos e melhorar o desempenho. Também avaliaremos se as estratégias são livres de efeitos indesejados.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;

Este estudo será dividido em 3 diferentes sub-estudos. Você pode participar em quantos quiser, sendo que sua participação em um sub-estudo não te obriga a participar dos demais sub-estudos. No sub-estudo A, você fará 5 visitas ao laboratório. Na sua primeira visita, você apenas será familiarizado com os procedimentos que fará nas suas próximas visitas. Na segunda visita, você fará um teste físico de

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE
 Comitê de Ética em Pesquisa

alta intensidade (4 séries de 30 s, intervaladas por 3 minutos de recuperação. O exercício será "pedalar com as mãos", o mais rápido possível, contra uma carga de 4% de seu peso corporal). Antes do início do teste, e após o término do teste, faremos uma coleta de sangue de uma veia superficial de seu braço. Com essa coleta, analisaremos os ácidos presentes no seu sangue. Na 3ª, 4ª, e 5ª visitas, você fará o mesmo teste de desempenho físico e as mesmas coletas de sangue, mas você terá feito a suplementação com bicarbonato de sódio, lactato de cálcio ou placebo (substância sem efeito nenhum – utilizaremos carbonato de cálcio) durante os 5 dias que precedem cada visita. Nem você nem os pesquisadores saberão a ordem das substâncias que você vai suplementar. Isso será definido por sorteio e será mantido em sigilo até o final do estudo. A suplementação consistirá na ingestão de ~35 g/dia de suplemento (a dose pode ser maior ou menor, dependendo do seu peso). Assim, você terá de ingerir cerca de 40 cápsulas por dia, divididas em 4 vezes (isto é, cerca de 10 cápsulas por refeição). Após as visitas 3, 4 e 5, você terá de esperar de 2 a 7 dias até começar a suplementar com o próximo tratamento (tempo necessário para que seu corpo elimine completamente o suplemento que estava ingerindo anteriormente).

No sub-estudo B, você também fará 7 visitas ao laboratório. Nessa etapa, não haverá nenhum teste físico de desempenho, mas apenas a ingestão do suplemento, seguida por um período durante o qual faremos coletas de sangue para avaliar o perfil de ácidos no seu sangue. Serão testados 5 tratamentos diferentes, cada qual em uma das suas visitas: 1) placebo (amido de milho – "maizena"), 2) bicarbonato de sódio em dose baixa (100 mg/kg de peso) administrado em cápsulas entéricas, 3) bicarbonato de sódio em dose baixa (100 mg/kg de peso) administrado em cápsulas convencionais, 4) bicarbonato de sódio em dose alta (300 mg/kg de peso) administrado em cápsulas entéricas, 5) bicarbonato de sódio em dose alta (300 mg/kg de peso) administrado em cápsulas convencionais. Em cada uma de suas visitas, você ingerirá apenas um desses tratamentos e, nem você nem os pesquisadores, saberão qual dos tratamentos você vai ingerir, pois isso será sorteado. Após a ingestão, você permanecerá sentado, em repouso, por um período de 4 horas. Durante esse período, faremos uma coleta de sangue de uma veia superficial de seu braço a cada 10 minutos, para análise do perfil de ácidos de seu sangue. Para facilitar essas coletas e para minimizar o número de vezes que inserimos a agulha no seu braço, utilizaremos um acesso venoso (semelhante ao que se usa em hospitais para aplicação de soro), o qual permanecerá dentro de sua veia durante as 4 horas de coletas.

No sub-estudo C, você fará 7 visitas ao laboratório. Na sua primeira visita, você apenas será familiarizado com os procedimentos que fará nas suas próximas visitas. Na segunda visita, você fará um teste físico de alta intensidade (4 séries de 30 s, intervaladas por 3 minutos de recuperação. O exercício será "pedalar com as mãos", o mais rápido possível, contra uma carga de 4% do seu peso corporal). Antes do início do teste, e após o término do teste, faremos uma coleta de sangue de uma veia superficial de seu braço. Com essa coleta, analisaremos os ácidos presentes no seu sangue. Na 3ª, 4ª, 5ª, 6ª e 7ª visitas, você fará o mesmo teste de desempenho físico e as mesmas coletas de sangue, mas você terá ingerido um de 5 suplementos diferentes: 1) placebo (amido de milho – "maizena"), 2) bicarbonato de sódio em dose baixa (100 mg/kg de peso) administrado em cápsulas entéricas, 3) bicarbonato de sódio em dose baixa (100 mg/kg de peso) administrado em cápsulas convencionais, 4) bicarbonato de sódio em dose alta (300 mg/kg de peso) administrado em cápsulas entéricas, 5) bicarbonato de sódio em dose alta (300 mg/kg de peso) administrado em cápsulas convencionais. Nem você nem os pesquisadores saberão a ordem das substâncias que você vai suplementar. Isso será definido por sorteio e será mantido em sigilo até o final do estudo. A suplementação será aguda, ou seja, você irá ingerir as cápsulas 90 minutos antes do início dos testes físicos.

Em qualquer um dos sub-estudos que participe, você deverá preencher um registro de tudo o que comeu e bebeu durante um dia inteiro. Isso será feito com a ajuda de um nutricionista. Você também deverá evitar qualquer esforço físico intenso na véspera de cada visita ao laboratório.

3. Desconfortos e riscos esperados

A participação neste estudo não envolve nenhum procedimento de risco. O único risco existente está associado à realização de exercício máximos. A ingestão dos suplementos pode gerar desconforto gastrointestinal como: dores abdominais, eructação (aroto), enjoo ou diarreia. As coletas de sangue também são de baixíssimo risco, mas podem trazer alguma dor ou desconforto quando a agulha é introduzida pela pele.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Se participar dos sub-estudos A ou C, você receberá um relatório individual com avaliação do seu desempenho (potência máxima, potência média e trabalho total realizado durante cada visita ao laboratório). Em qualquer estudo que participe, você também receberá gratuitamente os suplementos e, após a conclusão do estudo, serão atendidos por um nutricionista especializado em Nutrição Esportiva a fim de melhor orientar a dieta. Também ofereceremos uma avaliação antropométrica (medidas corporais) e da composição corporal (percentual de gordura corporal) para todos os participantes.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Não se aplica.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
 ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE
 Comitê de Ética em Pesquisa

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Você pode, a qualquer momento, ter acesso a quais quer informações sobre os objetivos do estudo, procedimentos utilizados e riscos envolvidos. Caso tenha alguma dúvida, a pesquisadora Luana Farias de Oliveira ou o Prof. Guilherme Artioli estarão disponíveis para saná-las.
2. Você pode, a qualquer momento, desistir de participar do estudo. Esse é um direito seu, e essa decisão não irá lhe causar nenhum tipo de problema. Caso você seja convidado a participar de mais de um sub-estudo, você terá todo o direito de se recusar a participar.
3. Todas as informações obtidas neste estudo serão tratadas como confidenciais. Somente os pesquisadores diretamente envolvidos poderão ter acesso a seus dados. Mesmo que seus dados sejam usados em publicações científicas, suas informações pessoais nunca serão reveladas.
4. Caso você tenha algum problema decorrente de sua participação nesta pesquisa, haverá disponibilidade de assistência no HU ou HCFMUSP.

V - CONTATO

Luana Farias de Oliveira
 (11) 3091-3096 ou (14) 9 8176-2451

Guilherme Giannini Artioli
 (11) 3091-3096

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 65 - Cidade Universitária
 CEP: 05508-030 - São Paulo - SP

VI. - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, ____/____/____

 assinatura do sujeito da pesquisa

 assinatura do pesquisador

ANEXO 2

ESTUDO A

Suplementação de NaHCO_3 em cápsulas gastrorresistentes e gelatinosa

Nome: _____ DN: ____/____/____ idade: _____ anos
 Email: _____ cel: _____
 Altura: _____ Peso: _____ Cápsulas: _____

0 sem problemas ... 3 leve ... 6 moderado ... 9 intenso ... 10 muito intenso

[illegible]

ANEXO 3

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE
Comitê de Ética em Pesquisa

Formulário E

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. DADOS DO INDIVÍDUO

Nome completo _____
RG _____
Data de nascimento _____
Endereço completo _____
CEP _____
Fone _____
e-mail _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do Projeto de Pesquisa

Ingestão de bicarbonato de sódio em diferentes tipos de cápsula sobre o pH do suco gástrico: explorando meios de reduzir incidência e severidade de efeitos adversos

2. Pesquisador Responsável

Prof. Dr. Guilherme Giannini Artioli

3. Cargo/Função

Docente EEFE - USP

4. Avaliação do risco da pesquisa:

☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO BAIXO ☒ RISCO MÉDIO ☐ RISCO MAIOR
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

5. Duração da Pesquisa

36 meses

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO INDIVÍDUO OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, DE FORMA CLARA E SIMPLES, CONSIGNANDO:**1. justificativa e os objetivos da pesquisa**

Uma das causas da fadiga muscular que ocorre em exercícios muito intensos (esforço máximo) é um acúmulo de ácidos que ocorre dentro do músculo. Quando é possível neutralizar mais desses ácidos, a fadiga demora mais para acontecer, e o desempenho físico é melhorado. Existem suplementos alimentares capazes de neutralizar esses ácidos, sendo o bicarbonato de sódio um dos mais eficientes. Apesar de eficiente, o bicarbonato de sódio tem de ser consumido em doses muito altas para melhorar o desempenho. Isso pode levar a efeitos desagradáveis, como problemas gastrintestinais (arroto, gases e diarreia). Neste estudo, testaremos uma nova forma de administração de bicarbonato de sódio, em cápsulas gastro-resistentes. Essas cápsulas têm um revestimento especial, que faz que o bicarbonato seja absorvido diretamente no intestino, sem ter contato com o estômago. Assim, é possível que a dose efetiva para melhorar o desempenho seja menor e que os efeitos colaterais sejam eliminados. Portanto, um dos objetivos deste estudo é testar a eficiência da ingestão de bicarbonato de sódio administrado em cápsulas gastro-resistentes.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Você fará 3 visitas ao laboratório. No dia anterior a cada visita você irá evitar exercícios de alta intensidade, manter a alimentação parecida com os outros dias anteriores a coleta, anotar todos os alimentos ingeridos no decorrer do dia. Em todas as visitas você chegará ao laboratório em jejum, uma pessoa treinada fará a inserção de uma sonda que irá entrar pelo nariz e irá até o estômago (sonda nasogastrica), para medir o ácido do seu estômago, por meio de um pequeno aparelho. O próximo passo será colocar um acesso venoso no seu braço (semelhante ao que se usa em hospitais para aplicação de soro), também serão feitas coletas de sangue nas pontas dos dedos, para avaliar o perfil de ácidos no seu sangue, o acesso venoso e a sonda permanecerão instalados até o fim do período da coleta que encerrará 3 horas após a ingestão do suplemento. A ingestão do suplemento será em cápsulas com auxílio de água sem gás. Durante as coletas você permanecerá sentado, em repouso, por um período de 3 horas, faremos as coletas de sangue e líquido do estômago antes da ingestão do suplemento e após a cada 15 minutos, para análise do perfil de ácidos de seu sangue e a cada 30 minutos faremos coletas do suco gástrico para medir o pH. Serão

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE
Comitê de Ética em Pesquisa

Formulário E

testados 3 tratamentos diferentes, cada qual em uma das suas visitas: 1) placebo (amido de milho – "maizena"), 2) bicarbonato de sódio em cápsulas gelatinosas (300 mg/kg de peso), 3) bicarbonato de sódio em cápsulas gastro-resistentes (300 mg/kg de peso). Em cada uma de suas visitas, você ingerirá apenas um desses tratamentos e, nem você nem os pesquisadores, saberão qual dos tratamentos você vai ingerir, pois isso será sorteado.

3. desconfortos e riscos esperados

A participação nesse estudo é de risco médio. As coletas de sangue podem trazer alguma dor ou desconforto quando a agulha é introduzida na pele. A inserção da sonda pelo nariz, para coleta de suco do estômago, também podem gerar desconforto e náusea de vômito. A ingestão dos suplementos pode gerar desconforto gastrointestinal como: dores abdominais, eructação, enjoo ou diarreia.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Você receberá um relatório individual com todos os parâmetros que conseguimos determinar nas análises de sangue, pH do estômago, efeitos colaterais e recordatório alimentar. Você também receberá gratuitamente os suplementos e o café da manhã padronizado no dia dos testes.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não se aplica.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Você pode, a qualquer momento, ter acesso a quais quer informações sobre os objetivos do estudo, procedimentos utilizados e riscos envolvidos. Caso tenha alguma dúvida, a pesquisadora Luana Farias de Oliveira ou o Prof. Guilherme Artioli estarão disponíveis para saná-las.

2. Você pode, a qualquer momento, desistir de participar do estudo. Esse é um direito seu, e essa decisão não irá lhe causar nenhum tipo de problema.

3. Todas as informações obtidas neste estudo serão tratadas como confidenciais. Somente os pesquisadores diretamente envolvidos poderão ter acesso a seus dados. Mesmo que seus dados sejam usados em publicações científicas, suas informações pessoais nunca serão reveladas.

4. Caso você tenha algum problema decorrente de sua participação nesta pesquisa, haverá disponibilidade de assistência no HU ou HCFMUSP.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

- Luana Farias de Oliveira - Av. Prof. Mello Moraes, 65. Butantã - (11) 2648-1337 ou (14) 9 8176-2451
- Guilherme Giannini Artioli - Av. Prof. Mello Moraes, 65. Butantã - (11) 2648-1337
- HCFMUSP
- Comitê de Ética em Pesquisa da EEFPE-USP – Av. Prof. Mello Moraes, 65. Butantã. Tel: (11) 3091-3097
- Hospital Universitário da USP – Av. Prof. Lineu Prestes, 2565. Butantã Tel: (11) 3091-9200

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, ____/____/____

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

ANEXO 5

Participant Information Sheet (PIS)

The effect of sodium bicarbonate supplementation on high-intensity exercise performance in hypoxia and normoxia in healthy male cyclists

Invitation and brief summary

Under normal circumstances, the pH (a measure of acidity) in the blood is around 7.4, but it can drop to less than 7 when we perform hard exercise. This means that the blood becomes more acidic. Acidity, or acidosis, has been shown to cause fatigue during high-intensity exercise, worsening exercise performance. So, if this increase in acidity could be delayed, then fatigue during high intensity exercise could also be delayed, thereby improving performance. To prevent the development of acidosis, supplements such as sodium bicarbonate (this is akin to the baking soda that is used for cooking) have been shown to increase the level of bicarbonate – a compound that works to maintain the acid-base balance in the body – in the blood. After supplementation with sodium bicarbonate, athletic performance that is limited by acidosis can be improved. When exercise is performed at altitude, the acidosis that can occur during high-intensity exercise happens more rapidly, meaning that exercise at altitude may be more limited by acidosis and even more likely to be improved with sodium bicarbonate.

Sodium bicarbonate is normally ingested in capsules 1 hour before exercise begins. The normal amount given is relative to a person's body mass, namely 0.3 grams of sodium bicarbonate per kilogram of body mass; this would equate to 21 grams for an individual weighing 70 kg. Although the influence of sodium bicarbonate on exercise performance at simulated altitude has been investigated, most studies do not compare whether this effect shown at altitude is greater than the effect shown at sea level.

Therefore, this study will determine:

- 1) The effect of sodium bicarbonate or placebo on the 3-bout repeated-Wingate cycling test at sea level (normoxia);
- 2) The effect of sodium bicarbonate or placebo on the 3-bout repeated-Wingate cycling test at simulated 2500 m altitude (hypoxia);
- 3) If the ergogenic effects of sodium bicarbonate are greater for exercise performed in hypoxia than normoxia.

Study Requirements:

You are required to be a male, aged 18-40 years, with a minimum of one-year experience in cycling. You must not take beta-alanine or carnosine supplements during the study or have taken any supplements in the 6 months preceding each trial. You must also not be suffering from gastrointestinal illnesses.

Testing is due to start from November 2019

Location:

Erasmus Darwin Building (ERD145, Nottingham Trent University (Clifton Campus).

Restrictions during testing:

You are required to avoid strenuous exercise in the 48 hours prior to a test and avoid all exercise on test days, as well as alcohol and caffeine consumption are prohibited on test days. You will be required to maintain similar dietary and physical activity levels throughout the study and keep a diary of both diet and physical activity.

Testing Protocol:

You will be required to visit the laboratory on 5 separate occasions; all sessions will last ~1.5 hours in duration. In the first session you will need to come to the laboratory where you will have your height and body mass recorded before performing an incremental cycling test to exhaustion. This test will begin with a low resistance and increase in resistance until you can no longer cycle any further (exhaustion). You will then return on a further four occasions, the protocol of which will be identical, to ingest either 0.3 g·kg⁻¹BM of sodium bicarbonate (twice) or

placebo (twice) one-hour prior to performing a 3-bout 30-s maximal cycling protocol in an environmental chamber set to simulate 2500 m altitude (15.5% O₂) or sea level (21% O₂). Fingertip blood samples will be taken before and after the exercise, totalling 6 sample collections. You will be asked to return for all sessions at the same time of day.

Over the duration of the study you will have direct contact details for all researchers, who you can contact at any time with any questions or queries (details below). You are also free to withdraw from testing at any time without any explanation.

Potential Benefits to You

- Gaining new experiences and knowledge.
- Participation within a Sport Science trial at NTU.
- Discover your maximal cycling capacity during an incremental test (Maximal power output)
- Supporting the future development of sodium bicarbonate research.
- Knowledge that your help will aid in the production of high-level research within the Sport Science department at NTU.

Potential Risks to You

You may experience:

- High altitude exposure can lead to acute mountain sickness (symptoms such as headaches, nausea, dizziness, excessively rapid breathing).
- The physical exercise tests can lead to great physical effort and fatigue as they will be of maximal intensity. Although it is extremely unlikely, high intensity exercise has been known to reveal unsuspected heart or circulation problems and very rarely these have had serious or fatal consequences.
- Gastrointestinal discomfort, headaches, and sickness following supplementation
- Slight bruising on the fingertips where the blood samples are taken (6 samples per session).

Please be aware:

As part of this study you will be consuming a supplement. If you are an elite sportsperson i.e. international or national standard who may undergo either out of and in-competition (or both) doping tests it is important that you consider the following:

- 1) The supplement being studied could be contaminated with a substance that appears on the banned list. There is evidence from research that around 15% of supplements can be contaminated accidentally with pro-hormones of testosterone and nandrolone ¹. Even well-known brands from UK and USA have been found to be contaminated.
- 2) You are responsible for what goes into your body and unless it can be guaranteed that what you take is "clean" then you should not take it.

If at any point you decide to withdraw from the study your data will be destroyed.

Contacts:

If you have a questions or queries in regard to the research project, looking to take part or are already involved and experiencing any of the side effects previously mentioned please feel free to contact any member of the research team, on the details below.

Miss Luana Farias de Oliveira
School of Science and Technology
Nottingham Trent University
Erasmus Darwin, Room 259
Clifton, Nottingham. NG11 8NS
+55 14 981762451
Oliveira.luana@usp.br

Prof. Craig Sale
School of Science and Technology
Nottingham Trent University
Erasmus Darwin, Room 246
Clifton, Nottingham. NG11 8NS
0115 848 3505
Craig.sale@ntu.ac.uk

Version 1.

ANEXO 6

Ethical Committee Application for Human Biological INVESTIGATION

 NOTTINGHAM
TRENT UNIVERSITY

Participant Statement of Consent to Participate in the Investigation Entitled:
The effect of sodium bicarbonate supplementation on high-intensity exercise performance in hypoxia and normoxia in healthy male cyclists

- 1) I, _____ agree to partake as a participant in the above study.
- 2) I understand from the participant information sheet (Dated... Version...), which I have read in full, and from my discussion(s) with *Luana Farias de Oliveira* that this will involve me *visiting the laboratory on 5 separate occasions for approximately 1.5 h. I will need to ingest a dose of 0.3 g.kg-1BM of sodium bicarbonate or placebo, perform high-intensity exercise at simulated altitude and sea level, and have numerous blood samples taken (4 per session).*
- 3) It has also been explained to me by *Luana Farias de Oliveira* that the risks and side effects that may result from my participation are as follows: *gastrointestinal discomfort, sickness and headaches from altitude or the sodium bicarbonate ingestion, extreme fatigue from the high-intensity exercise and slight bruising from finger-tip blood samples.*
- 4) I confirm that I have had the opportunity to ask questions about the study and, where I have asked questions, these have been answered to my satisfaction.
- 5) I undertake to abide by University regulations and the advice of researchers regarding safety.
- 6) I am aware that I can withdraw my consent to participate in the procedure at any time and for any reason, without having to explain my withdrawal and that my personal data will be destroyed and that my medical care or legal rights will not be affected.
- 7) I understand that any personal information regarding me, gained through my participation in this study, will be treated as confidential and only handled by individuals relevant to the performance of the study and the storing of information thereafter. Where information concerning myself appears within published material, my identity will be kept anonymous.
- 8) I confirm that I have had the University's policy relating to the storage and subsequent destruction of sensitive information explained to me. I understand that sensitive information I have provided through my participation in this study, in the form of *health screen, questionnaires, blood samples and test data will be handled in accordance with this policy* will be handled in accordance with this policy.
- 9) I understand that as part of this study I will be consuming a supplement. I am aware that elite sports people (i.e. international or national standard) may undergo either out-of or in-competition (or both) doping tests and appreciate that the supplement being studied could be contaminated with a substance that appears on the banned lists.
- 10) I confirm that I have completed the health questionnaire and know of no reason, medical or otherwise that would prevent me from partaking in this research.

Participant signature: _____ Date: _____

Independent witness signature: _____ Date: _____

Primary Researcher signature: _____ Date: _____

Supplement Disclaimer

As part of this study you will be consuming a supplement. If you are an elite sportsperson i.e. international or national standard who may undergo either out-of and in-competition (or both) doping tests it is important that you consider the following:

- 1) The supplement being studied could be contaminated with a substance that appears on the banned list. There is evidence from research that around 15% of supplements can be contaminated accidentally with prohormones of testosterone and nandrolone ¹. Even well-known brands from UK and USA have been found to be contaminated.
- 2) You are responsible for what goes into your body and unless it can be guaranteed that what you take is "clean" then you should not take it.

Reference: Greyer *et al.* [Int J Sports Med.](#) 2004 Feb; 25(2):124-9 Analysis of non-hormonal nutritional supplements for anabolic-androgenic steroids - results of an international study.

Participant Name (Please print): _____

Signature: _____ Date: _____

ANEXO 7

Ethical Committee Application for Human Biological INVESTIGATION

 NOTTINGHAM
TRENT UNIVERSITY
Health screen

Name or Number _____

Please complete this brief questionnaire to confirm fitness to participate:1. **At present**, do you have any health problem for which you are:

(a) on medication, prescribed or otherwise	Yes ☐	No ☐
(b) attending your general practitioner	Yes ☐	No ☐
(c) on a hospital waiting list	Yes ☐	No ☐

2. **In the past two years**, have you had any illness which require you to:

(a) consult your GP	Yes ☐	No ☐
(b) attend a hospital outpatient department	Yes ☐	No ☐
(c) be admitted to hospital	Yes ☐	No ☐

3. **Have you ever** had any of the following?

(a) Convulsions/epilepsy	Yes ☐	No ☐
(b) Asthma	Yes ☐	No ☐
(c) Eczema	Yes ☐	No ☐
(d) Diabetes	Yes ☐	No ☐
(e) A blood disorder	Yes ☐	No ☐
(f) Head injury	Yes ☐	No ☐
(g) Digestive problems	Yes ☐	No ☐
(h) Heart problems	Yes ☐	No ☐
(i) Problems with bones or joints	Yes ☐	No ☐
(j) Disturbance of balance / coordination	Yes ☐	No ☐
(k) Numbness in hands or feet	Yes ☐	No ☐
(l) Disturbance of vision	Yes ☐	No ☐
(m) Ear / hearing problems	Yes ☐	No ☐
(n) Thyroid problems	Yes ☐	No ☐
(o) Kidney or liver problems	Yes ☐	No ☐
(p) Allergy to nuts, alcohol etc.	Yes ☐	No ☐
(q) Any problems affecting your nose e.g. recurrent nose bleeds	Yes ☐	No ☐
(r) Any nasal fracture or deviated nasal septum	Yes ☐	No ☐

4. Has any , otherwise healthy, member of your family under the age of 50 died suddenly during or soon after exercise?	Yes ☐	No ☐
---	------------------------------	-----------------------------

5. Are there any reasons why blood sampling may be difficult?	Yes ☐	No ☐
---	------------------------------	-----------------------------

6. Have you had a blood sample taken previously?	Yes ☐	No ☐
--	------------------------------	-----------------------------

7. Have you had a cold, flu or any flu like symptoms in the last Month?	Yes ☐	No ☐
---	------------------------------	-----------------------------

Date of Birth: _____ Age: _____ Height: _____ Weight: _____

ANEXO 8

Research Report

Luana Farias de Oliveira
 Elisa Nédélec
 Dr Emma Sweeney
 Dr Bryan Saunders
 Dr Guilherme Giannini Artioli
 Prof. Craig Sale

Nottingham Trent University
 University of São Paulo

B02

Height (cm)	Weight (kg)	Capsules (unites)
1,92	77,1	23

BMI Classification			
underweight	normal weight	overweight	Obesity
< 18,5	18,5 – 25,0	25,0 – 30,0	>30,0
-	20,9	-	-

BMI - Body Mass Index: This is the relationship between the person's body mass (weight) and their height. It is an international measure used to calculate whether a person is at the ideal weight. BMI formula = body weight / height².
Source: World Health Organization (WHO)

Power Max

PowerMax_{absolute}: 388 W
 PowerMax_{relative}: 5,0 W·Kg⁻¹

Fitness Level Classification				
untrained	recreationally trained	trained	well trained	professional
PowerMax absolute (W)				
<280	280 – 319	320 – 379	380 – 440	>440
-	-	-	388,0	-
PowerMax relative (W·Kg ⁻¹)				
< 4,0	3,6 – 4,5	4,6 – 5,5	4,9 – 6,4	> 5,5
-	-	5,0	5,0	-

Source: De Pauw et al (2013) for males between 18 – 45 y.

Wingate Test

1 st Bout Wingate Performance				
	E1	E2	E3	E4
Peak Power _{abs} (W)	1469,74	1399,1	1541,64	1526,37
Peak Power _{rel} (W·Kg ⁻¹)	19,07	18,15	20,1	19,8
Mean Power (W)	838,92	837,13	830,48	849,56
Mean Power _{rel} (W·Kg ⁻¹)	10,88	10,86	10,77	11,02
Rate of Fatigue (%)	62,99	62,69	65,98	78,34

2 nd Bout Wingate Performance				
	E1	E2	E3	E4
Peak Power _{abs} (W)	1319,66	1307,4	1276,57	1193,11
Peak Power _{rel} (W·Kg ⁻¹)	17,12	16,96	16,56	15,48
Mean Power (W)	744,74	764,13	738,22	766,33
Mean Power _{rel} (W·Kg ⁻¹)	9,66	9,91	9,58	9,94
Rate of Fatigue (%)	68,78	67,16	68,78	61,67

3 rd Bout Wingate Performance				
	E1	E2	E3	E4
Peak Power _{abs} (W)	1143,57	1095,19	1013,76	1068,54
Peak Power _{rel} (W·Kg ⁻¹)	14,83	14,21	13,15	13,86
Mean Power (W)	661,14	663,69	670,62	706,14
Mean Power _{rel} (W·Kg ⁻¹)	8,58	8,61	8,7	9,16
Rate of Fatigue (%)	75,86	76,38	64,64	62,81

Compare your results with PERCENTILE NORMS RANK									
10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	
Absolute Peak Power Output (W)									
570	618	656	671	689	721	757	777	822	
Relative Peak Power Output (W·Kg ⁻¹)									
7,06	8,24	8,53	8,92	9,22	9,80	10,20	10,39	10,89	
Absolute Mean Power Output (W)									
471	496	530	548	565	577	600	618	662	
Relative Mean Power Output (W·Kg ⁻¹)									
5,98	6,59	7,00	7,14	7,44	7,59	7,91	8,01	8,24	
Rate of Fatigue (%)									
23,18	29,55	31,09	35,04	38,39	39,92	43,51	46,67	51,69	

Source: Maad and Shultz (1989), for active young male adults.

Lactate

	E1	E2	E3	E4
Pre exercise	0,9	0,8	1,1	0,8
Stage I - 50% W _{Max}	3,0	1,9	2,0	1,8
Stage II - 60% W _{Max}	4,2	3,4	2,9	3,4
Stage III - 70% W _{Max}	7,0	5,8	5,5	6,6
Post exercise	17,6	15,5	16,9	20,9

Figure 1. Workload

Figure 2. Wingate load

Figure 3. Accumulated Energy

Please contact Dr Bryan Saunders (WhatsApp: +55119777) who can tell you the condition of each session.

We appreciate your participation in this study!

Nottingham, 3 March 2020.

ANEXO 9

APPROVED
CHAMBERNOTTINGHAM
TRENT UNIVERSITY

Name: _____ Cod: _____ Date: ____/____/____ Session: _____

Brief Mood Introspection Scale (BMIS)

Circle the response on the scale below that indicates how well each adjective or phrase describes your present mood.

Definitely do not feel					Do not feel					Slightly feel					Definitely feel
1					2					3					4
Lively	1	2	3	4						Drowsy	1	2	3	4	
Happy	1	2	3	4						Grouchy	1	2	3	4	
Sad	1	2	3	4						Peppy	1	2	3	4	
Tired	1	2	3	4						Nervous	1	2	3	4	
Caring	1	2	3	4						Calm	1	2	3	4	
Content	1	2	3	4						Loving	1	2	3	4	
Gloomy	1	2	3	4						Fed up	1	2	3	4	
Jittery	1	2	3	4						Active	1	2	3	4	

Fatigue Questionnaire

Please rate how you feel at this moment in time, i.e., **right now**

	Not at all true		Somewhat true		Very true
I feel physically worn out	1	2	3	4	5
I feel physically exhausted	1	2	3	4	5

Visual Analog Scale for Motivation

Please use the scale below to state your level of motivation to do the cycling task

Thank you for completing this questionnaire!

APPROVED
CHAMBER

NOTTINGHAM
TRENT UNIVERSITY

Name: _____ Cod: _____ Date: ____/____/____ Session: _____

Side effects

Please use the scale below to state your side-effects

No problem at all	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The worst it has ever been
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------------------

BASELINE

		BASELINE										
A	Stomach problems	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B	Nausea	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C	Dizziness	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D	Headache	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
E	Flatulence	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
F	Urge to urinate	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
G	Urge to defecate	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
H	Belching	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	Heartburn	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
J	Bloating	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
K	Stomach cramps	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L	Intestinal cramps	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
M	Urge to vomit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N	Vomiting	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
O	Diarrhoea	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

PRE-EXERCISE

PART 2: EXERCISES												
A	Stomach problems	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B	Nausea	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C	Dizziness	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D	Headache	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
E	Flatulence	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
F	Urge to urinate	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
G	Urge to defecate	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
H	Belching	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	Heartburn	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
J	Bloating	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
K	Stomach cramps	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L	Intestinal cramps	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
M	Urge to vomit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N	Vomiting	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
O	Diarrhoea	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

POST-EXERCISE

Did any side-effects affect your performance? yes ☐ no ☐

[illegible]

Guess?

Hypoxia ☐ or Normoxia ☐

Sodium Bicarbonate ☐ or Placebo ☐

Thank you for completing this questionnaire!