UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE DO PARANÁ – UENP
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO



LETÍCIA GOMES CASTELÃO

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE L-CITRULINA ASSOCIADA AO TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE SOBRE A MASSA MUSCULAR E PERCENTUAL DE GORDURA EM PESSOAS IDOSAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Jacarezinho
2025

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE L-CITRULINA ASSOCIADA AO TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE SOBRE A MASSA MUSCULAR E PERCENTUAL DE GORDURA EM PESSOAS IDOSAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano – PPGCMH/UENP, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Norte do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências do Movimento Humano.

Orientador(a): Prof. Dr. Andreo Fernando Aguiar

Jacarezinho
2025

Ficha catalográfica elaborada por Lidia Orlandini Feriato Andrade, CRB 9/1556, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UENP

Castelão, Letícia Gomes
C349e Efeitos da suplementação de l-citrulina associada ao treinamento intervalado de alta intensidade sobre a massa muscular e percentual de gordura em pessoas idosas: uma revisão sistemática e meta-análise / Letícia Gomes Castelão; orientador Andreo Fernando Aguiar - Jacarezinho, 2025.
54 p. :il.

Dissertação (Mestrado Acadêmico CMH) - Universidade Estadual do Norte do Paraná, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano, 2025.

1. Massa muscular. 2. Percentual de gordura. 3. Pessoas idosas. 4. l-citrulina. 5. HIIT. I. Aguiar, Andreo Fernando, orient. II. Título.

CDD: 796.083

LETÍCIA GOMES CASTELÃO

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE L-CITRULINA ASSOCIADA AO TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE SOBRE A MASSA MUSCULAR E PERCENTUAL DE GORDURA EM PESSOAS IDOSAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano – PPGCMH/UENP, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Norte do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências do Movimento Humano.

BANCA EXAMINADORA:

_____

Prof. Dr. Andreo Fernando Aguiar
Universidade Estadual do Norte do Paraná

_____

Prof. Dr. Claudinei Ferreira dos Santos
Universidade Estadual do Norte do Paraná

_____

Prof. Dr. Jeferson Lucas Jacinto
Universidade Pitágoras UNOPAR Anhanguera

Jacarezinho, 22 de fevereiro de 2025.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus filhos, Lua e Otto, a existência deles me inspira a continuar buscando novos caminhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, cuja inspiração divina e força me acompanham a cada dia. Tudo o que faço é em honra a Ele.

Expresso minha gratidão à minha família: meu esposo Wellington, meus filhos Lua e Otto, meu pais Maria e Edivaldo, e minha irmã Lidiane. O apoio e incentivo de vocês foram fundamentais ao longo dessa jornada.

Agradeço especialmente ao meu orientador, Prof. Dr. Andreo Fernando Aguiar e a Professora e orientadora, Prof. Me. Ana Paula do Nascimento. Sua orientação excepcional e acolhimento foram essenciais, assim como sua paciência diantes dos imprevistos que surgiram nesse processo.

Por fim, agradeço aos membros da banca, Prof. Dr. Claudinei Ferreira dos Santos e Prof. Dr. Jeferson Lucas Jacinto pelas valiosas orientações, correções e sugestões.

RESUMO

Introdução: Estratégias de intervenção como o exercício físico e a suplementação nutricional, estão relacionadas a melhorias na massa muscular e composição corporal de pessoas idosas. A combinação do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) com a suplementação de l-citrulina (CIT) pode ser uma estratégia eficaz. Embora vários estudos tenham investigado os efeitos da CIT combinado ao exercício físico em pessoas idosas, até o momento, não há estudos meta-analíticos que confirmem sua eficácia especificamente com o HIIT. **Objetivo:** O objetivo desta meta-análise foi investigar os efeitos da CIT combinada com HIIT, no aumento da massa muscular e redução de gordura corporal em pessoas idosas. **Métodos:** Foram pesquisados sistematicamente ensaios clínicos randomizados (ECRs) nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Embase, SPORTDiscus, CENTRAL e Scopus (última atualização em: 15 de outubro de 2024). Os critérios de elegibilidade foram definidos conforme a estratégia PICO. Os principais desfechos analisados foram massa magra e massa gorda, e os dados foram reunidos por meio do modelo de efeito fixo e expressos como diferença média padronizada e intervalo de confiança (IC) de 95%. O risco de viés foi avaliado por meio da escala PEDro, e a certeza da evidência foi analisada pelo sistema GRADE. **Resultados:** Quatro estudos (n = 221 participantes) foram incluídos. Não houve diferenças entre a suplementação de CIT associado ao HIIT nos ganhos de massa muscular (SMD = -0,001) e redução do percentual de gordura (SMD = -0,186) em comparação a condição placebo. **Conclusão:** Nossos achados indicam que a suplementação de CIT não traz benefícios adicionais quando combinada ao HITT no aumento da massa magra e redução de massa gorda na população idosa. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que a literatura ainda apresenta um número escasso de estudos envolvendo a CIT combinada com HIIT, resultando em certeza de evidência classificada como baixa. Estudos adicionais com tamanhos de amostra adequados são necessários para aumentar o poder estatístico em futuros estudos de meta-análises e, assim confirmar a (in)eficácia ergogênica da suplementação de CIT sobre esses desfechos.

Palavras-chave: Massa muscular, Percentual de gordura, Pessoas idosas, l-citrulina, HIIT.

ABSTRACT

Introduction: Intervention strategies such as physical exercise and nutritional supplementation are related to improvements in muscle mass and body composition in older adults. Combining high-intensity interval training (HIIT) with l-citrulline supplementation (CIT) may be an effective strategy. Although several studies have investigated the effects of CIT combined with physical exercise in older adults, to date, there are no meta-analytic studies confirming its effectiveness specifically with HIIT. **Objective:** The objective of this meta-analysis was to investigate the effects of CIT combined with HIIT on increasing muscle mass and reducing body fat in older adults. **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) were systematically searched in the following databases: PubMed, Web of Science, Embase, SPORTDiscus, CENTRAL, and Scopus (last update: October 15, 2024). Eligibility criteria were defined according to the PICO strategy. The main outcomes analyzed were lean mass and fat mass, and data were pooled using the fixed-effect model and expressed as standardized mean difference and 95% confidence interval (CI). The risk of bias was assessed using the PEDro scale, and the certainty of the evidence was analyzed using the GRADE system. **Results:** Four studies (n = 221 participants) were included. There were no differences between CIT supplementation associated with HIIT in muscle mass gains (SMD = -0.001) and reduction in fat percentage (SMD = -0.186) compared to the placebo condition. **Conclusion:** Our findings indicate that CIT supplementation does not provide additional benefits when combined with HIIT in increasing lean mass and reducing fat mass in the elderly population. However, these results should be interpreted with caution, since the literature still presents a scarce number of studies involving CIT combined with HIIT, resulting in certainty of evidence classified as low. Additional studies with adequate sample sizes are needed to increase statistical power in future meta-analysis studies and thus confirm the ergogenic (in)efficacy of CIT supplementation on these outcomes.

Keywords: Muscle mass, Body fat percentage, Elderly, l-citrulline, HIIT.

SUMÁRIO

RESUMO 12
ABSTRACT 13
1 INTRODUÇÃO 10
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES 12
2.1. Objetivo geral 12
2.2. Objetivos específicos 12
2.3. Hipóteses 12
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 13
3.1. Aspectos demográficos do envelhecimento 13
3.2 Impacto do envelhecimento na massa muscular e percentual de gordura 16
3.3 Efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade 20
3.4 Efeitos da CIT na massa muscular e percentual de gordura 22
4. REFERÊNCIAS 26
5. ARTIGO CIENTÍFICO 33
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS 53
ANEXO I 54

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é uma realidade global cada vez mais evidente. Estima-se que até 2050, aproximadamente 22% da população total terá mais de 60 anos, enquanto cerca de 5% terá mais de 80 anos (1). Esse cenário traz consigo uma série de desafios e implicações, especialmente no que diz respeito à saúde e à qualidade de vida desta população. O processo do envelhecimento é complexo e multifatorial, podendo ter influência de fatores genéticos e não genéticos (2), frequentemente acompanhado por alterações físicas altamente suscetíveis ao desenvolvimento de comorbidades.

Dentre essas alterações físicas destacam-se a diminuição da massa e força muscular, denominada de sarcopenia, e o aumento do percentual de gordura corporal, que em coexistência tem um efeito ainda mais prejudicial na capacidade física e funcional das pessoas idosas. A sarcopenia é a doença muscular mais incidente nas pessoas idosas, sendo definida pelo Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (do inglês: *European Working Group on Sarcopenia in Older People* 2 [EWGSOP2]) como uma doença muscular progressiva e generalizada, associada a um aumento na probabilidade de ocorrerem eventos adversos, como quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade. Segundo o EWGSPO2, a sarcopenia pode ser classificada em: 1 – Primária: relacionada apenas ao envelhecimento natural, e 2- Secundária: quando há outros fatores causais (3). Além disso, tal condição é frequentemente associada ao acúmulo de gordura corporal, a qual desempenha um papel importante nos distúrbios metabólicos como hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensão (4, 5). Assim, a prevenção e tratamento destes desfechos associados ao envelhecimento são de extrema importância para a saúde pública e qualidade de vida da população idosa.

Estratégias de intervenção como o exercício físico e suplementação nutricional, tem sido amplamente relacionadas a melhorias na massa muscular e composição corporal de pessoas idosas (6, 7). Entre os diversos tipos de exercícios, o treinamento intervalado de alta intensidade (do inglês: *high-intensity interval training*, HIIT), caracterizado por ser breve e intenso, tem se destacado por suas capacidades de melhorar as funções metabólicas, a capacidade aeróbica e a composição corporal em adultos (8, 9). Nesse contexto, com base na literatura disponível, a combinação de HIIT com a suplementação de l-citrulina (CIT) pode representar um recurso eficaz para otimizar esses benefícios.

A CIT é um aminoácido não-essencial, ou seja, sintetizado em quantidades adequadas pelo organismo para atender às suas necessidades (10). Foi identificada como um importante regulador da homeostase do nitrogênio e pode desempenhar um papel crucial na síntese de

proteínas musculares, estimulando a via de sinalização mTORC1 no sistema musculoesquelético (11, 12), além de estar associada a resultados positivos no metabolismo do tecido adiposo (13). A via de sinalização mTORC1 é considerada uma via de detecção de nitrogênio que regula a síntese de proteínas musculares, exercendo um papel significativo na determinação da composição de massa magra (14, 15).

Estudos recentes investigaram os efeitos da suplementação de CIT sobre a composição corporal (16-21), mas ainda não há um consenso na literatura sobre a sua eficácia nos ganhos de massa muscular e redução da adiposidade em pessoas idosas. Até o momento, foram conduzidas duas revisões sistemáticas (22, 23) que analisaram os efeitos da CIT sobre os desfechos de massa muscular e percentual de gordura em pessoas idosas. No entanto, os autores analisaram estudos com diferentes regimes de exercícios combinados com suplementação de CIT, o que possivelmente leva a heterogeneidade importante entre os estudos.

Diante disso, a proposta do nosso estudo foi realizar uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) para investigar os efeitos da CIT associada ao treinamento intervalado de alta intensidade no aumento da massa muscular e redução de gordura corporal em pessoas idosas.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1. Objetivo geral

Conduzir uma revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos da suplementação de CIT associada ao HIIT na composição corporal em pessoas idosas.

2.2. Objetivos específicos

Analisar os efeitos da suplementação de CIT associada ao HIIT na massa magra e percentual de gordura de pessoas idosas por meio de uma revisão sistemática e meta-análise.

2.3. Hipóteses

A hipótese desta meta-análise é de que a suplementação de CIT + HIIT seja superior ao placebo + HIIT no aumento da massa muscular e redução da adiposidade corporal em pessoas idosas.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. Aspectos demográficos do envelhecimento

O envelhecimento populacional é uma realidade global, que ocorre de forma gradual e irreversível (24, 25), visto que a proporção de pessoas idosas tem aumentado significativamente em todo o mundo. Em 1950, a população idosa mundial representava cerca de 204 milhões, mas as projeções para 2050 indicam que esses valores ultrapassem dois bilhões, representando quase 25% da população global (1) (Figura 1).

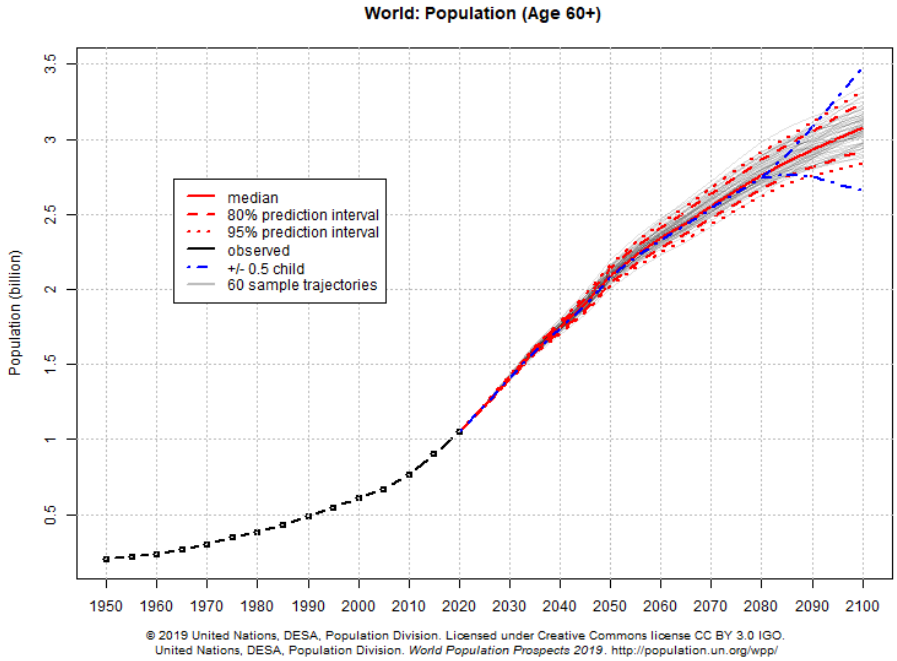

Figura 1. Projeção da população no mundo entre 1950-2100.
Fonte: <https://population.un.org/wpp2019/Graphs/Probabilistic/POP/60plus/900>. Acesso em 20 de fevereiro de 2024.

A expectativa de vida no Brasil aumentou em 3 meses e 4 dias, de 2017 para 2018, atingindo 76,3 anos. No mesmo ano constatou-se uma expectativa de vida de 79,9 e 72,8 anos para mulheres e homens, respectivamente (26). Contudo, em 2050 a perspectiva de vida nos países desenvolvidos será de 87,5 anos para homens e 92,5 para mulheres, enquanto nos países em desenvolvimento será de 82 anos para homens e 86 para mulheres, representando um aumento de 21 anos em comparação aos dias atuais (27). Desta forma, é estimado que nos próximos 20 anos a população idosa do Brasil ultrapasse 30 milhões de pessoas, representando

assim 13% da população. Este número indica que o Brasil poderá alcançar a sexta posição dentre os países com maior número de pessoas idosas (24, 28).

Conforme recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) uma pessoa é considerada idosa a partir dos 65 anos em países desenvolvidos e 60 anos nos países em desenvolvimento (27). No Brasil, a política nacional do idoso estabelecida pela Lei nº. 10.741 de 01 de outubro de 2003 define como idoso o indivíduo com idade ≥ 60 anos (29). O aumento progressivo no número de pessoas idosas no mundo pode ser atribuído a redução da taxa de fecundidade e, especialmente, à diminuição da taxa de mortalidade infantil ou prematuridade, devido a melhores condições de nutrição, saneamento básico e uso adequado de vacinas e antibióticos (27). Estima-se que essa faixa etária (≥ 60 anos) represente cerca de 20% da população em muitos países até 2050 (30).

É importante ressaltar que o prolongamento da vida terá mais sentido quando o indivíduo apresentar condições de saúde, bem-estar e qualidade de vida adequadas, embora o aumento da expectativa de vida deva ser amplamente comemorado. Este cenário destaca a necessidade dos sistemas de saúde em adotar estratégias voltadas para o cuidado, prevenção e promoção da saúde durante o processo de envelhecimento (31, 32), principalmente devido à alta prevalência e incidência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, Diabetes Mellitus, e Câncer, que são as principais causas de morbimortalidade, multimorbidade, e incapacidade funcional dentre a população idosa, conforme os dados da OMS (33). As DCNTs são responsáveis por aproximadamente 38 milhões de óbitos anuais, sendo que cerca de 80% desses ocorrem em países de baixa e média renda como o Brasil (34), nos quais se destacam os históricos de mortes por doenças cardiovasculares, neoplasias e doenças respiratórias (33-35).

As DCNTs não apenas abreviam a vida, mas também provocam um acentuado declínio na capacidade física e funcional das pessoas idosas, resultando no declínio da condição de saúde, bem-estar e qualidade de vida desta população. Esta incapacidade funcional resultante das DCNTs gera um impacto econômico significativo ao reduzir a participação dos indivíduos no mercado de trabalho, como demonstrado pela redução das horas trabalhadas, maior rotatividade de empregos e aposentadorias precoces. Além disso, as DCNTs acentuam os índices de pobreza, pois acarretam gastos prolongados as famílias mais vulneráveis, perpetuando um ciclo de endividamento e doença, o que dá sustentação as desigualdades econômicas e de saúde (28, 36). Diante deste cenário negativo, a OMS estabeleceu como meta a redução em 25% das DCNTs até o ano de 2025 (37), pois entende-

se que as DCNTs constituem um dos principais desafios de saúde pública no mundo, principalmente quando se considera a qualidade de vida dos pessoas idosas (28, 36). Assim, é crucial aprofundar a compreensão do processo natural de envelhecimento e sua relação com o desenvolvimento das DCNTs (28, 38), a fim de encontrar opções para o desenvolvimento de biomarcadores e estratégias universais que possam padronizar e personalizar a avaliação de risco para a saúde e os cuidados das pessoas idosas. Desta forma, pode-se afirmar que uma abordagem bem estruturada para enfrentar os desafios do envelhecimento pode efetivamente implementar um sistema de saúde eficaz para essa parcela da população (37).

Neste sentido, o relatório da OMS ressalta a importância das iniciativas de saúde pública para promover o bem-estar e qualidade de vida durante o processo de envelhecimento, definindo o envelhecimento saudável como "o processo de desenvolvimento e manutenção da capacidade funcional o qual permite o bem-estar em idade avançada". Com base neste conceito, a OMS propõe três estratégias fundamentais para o envelhecimento saudável: 1) serviços de saúde (a - prevenir doenças crônicas e garantir a detecção e controle precoce, b - reverter ou diminuir os declínios da capacidade, c - gerenciar doenças crônicas avançadas), 2) cuidados de longo prazo (a - incentivar comportamentos que melhorem a capacidade, b - garantir uma vida digna na idade avançada), e 3) ambiente (a - promover comportamentos que melhorem a capacidade, b - eliminar barreiras à participação, e compensar a perda de capacidade). Essas estratégias são fundamentais para garantir que os pessoas idosas possam envelhecer com saúde, independência e qualidade de vida (27).

Portanto, políticas públicas voltadas para a população idosa devem ser abrangentes, considerando não apenas a manutenção e promoção da capacidade física e funcional, mas também a prevenção e o tratamento de condições como sarcopenia e o excesso de peso. Isso requer a conscientização e implantação de estratégias que estimulem a adoção de um estilo de vida ativo e saudável, através da prática regular de exercícios físicos e redução do tempo em comportamento sedentário, além de uma alimentação adequada. Ademais, o uso de estratégias não farmacológicas, como suplementação nutricional coadjuvante ao exercício físico, é essencial para minimizar os efeitos deletérios do envelhecimento sobre a capacidade física e reduzir o surgimento de DCNTs, promovendo assim um envelhecimento saudável e melhorando a qualidade de vida em idades mais avançadas. Tais estratégias de prevenção e promoção da saúde são emergências principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, cujos recursos de saúde são escassos (39).

3.2 Impacto do envelhecimento na massa muscular e percentual de gordura

O aumento da expectativa de vida entre as pessoas com idade ≥ 60 anos requer uma atenção especial por parte dos órgãos públicos, devido ao declínio progressivo das funções biológicas e fisiológicas associadas ao envelhecimento (40), que pode afetar negativamente a saúde e qualidade de vida desta população. O processo do envelhecimento é complexo e multifatorial e pode ser influenciado por fatores genéticos e não genéticos (2), que geralmente são acompanhados por alterações orgânicas altamente suscetíveis ao desenvolvimento de doenças e morbidades. Vários estudos ressaltam que a prevalência de multimorbidades (ou seja, a coexistência de duas ou mais doenças crônicas) aumenta consideravelmente com o avançar da idade (38, 41, 42), refletindo na necessidade de melhorias nas condições de cuidados de saúde para as pessoas idosas, visando preservar seu bem-estar e qualidade de vida.

Dentre as doenças musculares que acometem as pessoas idosas, a mais incidente é a Sarcopenia (Figura 2). Conforme definido pelo EWGSOP2 a sarcopenia é uma doença muscular progressiva e generalizada associada a um aumento na probabilidade de ocorrer problemas adversos, como quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade (3). Nesta definição atual o declínio na força/função e massa muscular são parâmetros primários para identificar a sarcopenia, sendo que a força muscular é considerada o melhor indicador de possíveis eventos adversos (3). Segundo o EWGSOP2, a sarcopenia pode ser classificada em 2 categorias: 1 – Primária: relacionada apenas ao envelhecimento natural, sem qualquer outra causa específica, e 2 – Secundária: quando há outros fatores causais (por exemplo, inatividade física, doença sistêmica e/ou ingestão inadequada de proteína) associados ao envelhecimento (3).

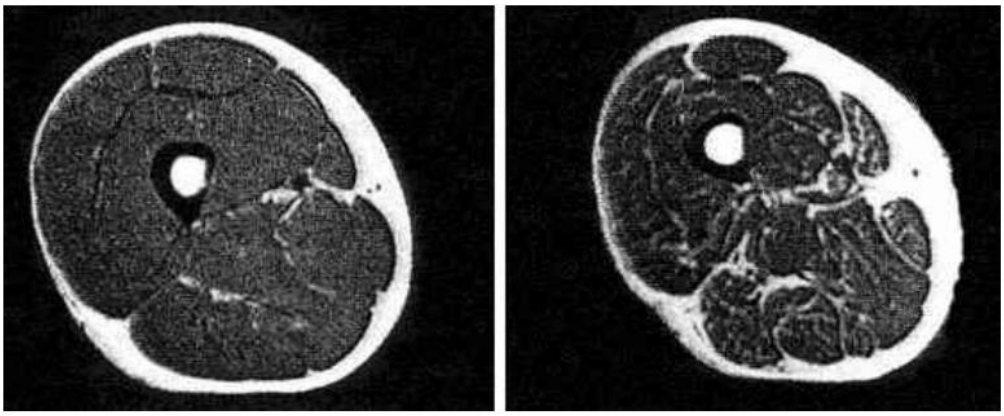

Figura 2. Processo de sarcopenia representado pela imagem do m. quadríceps de um homem jovem aos 25 anos (Imagem esquerda) e de um idoso aos 65 anos (Imagem direita). Fonte: Sergi & Trevisan, et. al. (2016)(43).

A sarcopenia afeta aproximadamente 33% das pessoas idosas e quando não tratada torna-se dispendiosa para o sistema de saúde, acarretando altos encargos sociais, pessoais e econômicos, principalmente devido ao aumento dos custos diretos com os cuidados de saúde desta população. Além disso, essa doença aumenta consideravelmente o risco de quedas e fraturas, incapacita os pessoas idosas a realizar as atividades da vida diária, provoca distúrbios da mobilidade e perda da independência, além de aumentar o risco de mortalidade (3). A sarcopenia também pode contribuir para a 'síndrome da fragilidade' (44), caracterizada pela perda não intencional de peso corporal, redução na força de preensão palmar e diminuição na velocidade de marcha, como resultado do declínio cumulativo de diversos sistemas fisiológicos (3, 45, 46). Esta condição predispõe os pessoas idosas ao declínio da capacidade para realizar as atividades diárias (47-49), aumentando o risco de incapacidade, quedas, hospitalização, e mortalidade (50, 51).

O declínio da força muscular pode atingir cerca de 10-15% a cada década até os 70 anos e chegar a 25-40% após essa idade (52, 53). Este acentuado declínio da força e função muscular pode ser atribuído a diversos fatores, incluindo (i) a redução do número de fibras musculares (Figura 3), principalmente do tipo II, (ii) a perda de massa muscular – sarcopenia, o comprometimento da ativação neural, (iii) a redução na taxa de síntese proteica e regeneração tecidual, (iv) a redução da flexibilidade, e (v) o aumento da adiposidade (44, 54-57).

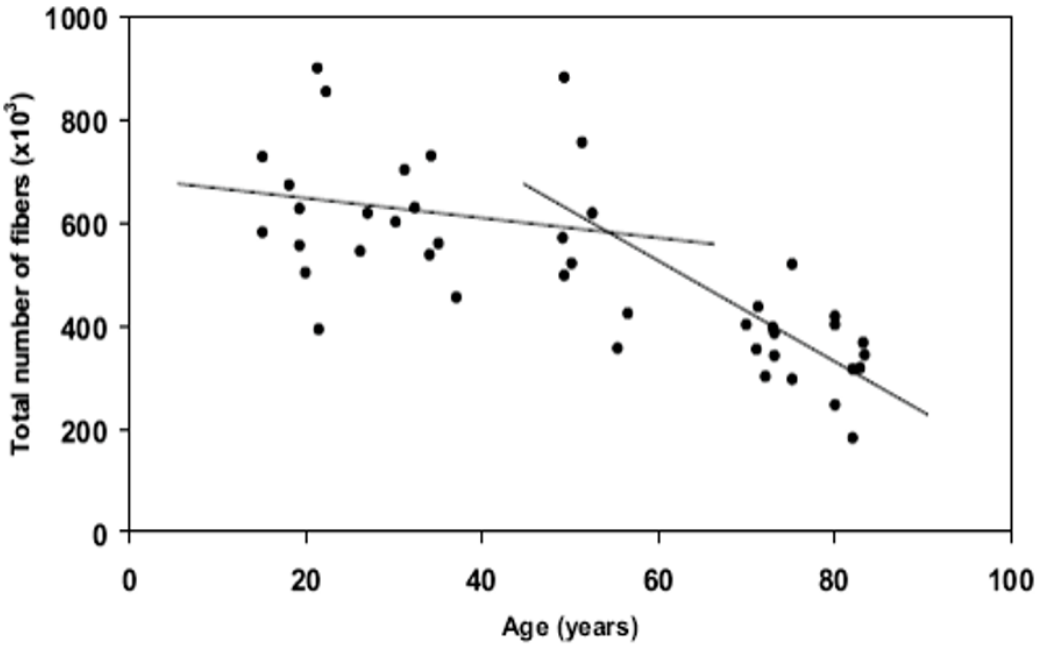

Figura 3. Número total de fibras musculares durante o processo de envelhecimento. Note que há um significante declínio no número de fibras musculares após os 45 anos. Fonte: Faulkner & Larkin, et. al. (2007)(58).

A diminuição de massa muscular esquelética também está frequentemente associada ao acúmulo de gordura corporal, que desempenha um papel crucial nos distúrbios metabólicos, acelerando ainda mais o processo de envelhecimento. A porcentagem de gordura corporal (Figura 4) aumenta até os 80 anos e parece estabilizar-se posteriormente (59). Mesmo em pessoas com peso estável, observa-se um aumento na massa gorda e na porcentagem de gordura corporal devido à perda de massa muscular esquelética (60, 61). Além disso a distribuição de gordura corporal se altera com a idade, incluindo uma redução na gordura apendicular e um aumento na gordura do tronco (62).

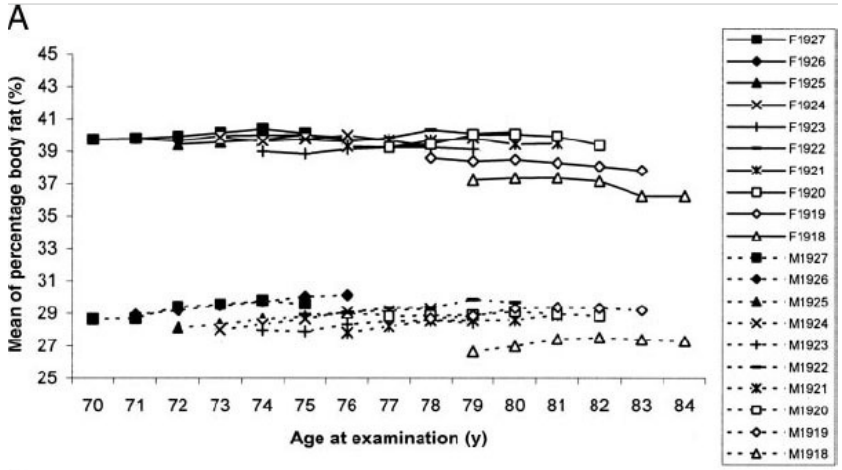

Figura 4. Porcentagem média de gordura corporal por idade. Observe que dentro de cada coorte, a porcentagem de gordura corporal aumentou inicialmente com a idade e depois se estabilizou nos homens após ≈80 anos de idade. O padrão foi semelhante nas mulheres, mas o aumento inicial foi menos rápido. Fonte: Ding & Kritchevsky, et. al. (2007)(59).

O excesso de gordura corporal e a mudança da distribuição de gordura corporal está fortemente associada a incapacidade funcional, intensificando o declínio da função física associado à idade, o que pode levar à fragilidade e perda de independência (63, 64). Além disso, o excesso de gordura corporal, especialmente a gordura visceral, é responsável por induzir uma inflamação sistêmica de baixo grau, liberando diversas citocinas pró-inflamatórias. A inflamação de baixo grau causada pelo excesso de gordura corporal, tem o potencial de contribuir com a presença de distúrbios metabólicos como hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensão em pessoas idosas (4, 5).

Com o avançar da idade, também é possível observar um aumento progressivo na infiltração de gorduras nos tecidos não gordurosos (65, 66). O acúmulo de gordura no músculo é um fator importante que contribui para a resistência anabólica, interferindo nas vias de sinalização envolvidas na síntese de proteínas musculares (67). Esse processo tem sido associado à diminuição da função e qualidade muscular, contribuindo para fraqueza, fragilidade e incapacidade muscular (52, 64, 68).

A coexistência da diminuição de massa muscular esquelética e o excesso de gordura corporal está associado a um maior declínio funcional e incapacidade física, afetando assim a saúde e qualidade de vida da população idosa (69). Portanto, estratégias de intervenção não-farmacológicas e nutricionais com a finalidade de prevenir ou controlar a perda da função física

durante o processo de envelhecimento são fundamentais para a promoção da saúde e bem-estar dessa população, além de contribuir para a redução dos gastos públicos com tratamentos e possíveis hospitalizações. Neste sentido, a suplementação de CIT tem despertado interesse devido aos seus potenciais efeitos positivos na composição corporal, podendo oferecer benefícios adicionais quando combinada com o treinamento físico (16-21).

3.3 Efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade

É bem estabelecido que a atividade física é um fator crucial para o envelhecimento saudável, enquanto a inatividade física está associada ao desenvolvimento de doenças crônicas. No entanto, aproximadamente 60% dos pessoas idosas em nível global apresentam comportamento sedentário (70), embora a OMS recomende pelo menos 150 minutos de atividade física de intensidade moderada ou 75 minutos de atividade física de intensidade vigorosa por semana, ou uma combinação equivalente ao longo da semana (71).

O HIIT tem ganhado popularidade nos últimos anos como uma estratégia promissora para a prática de exercícios entre pessoas idosas, sendo frequentemente percebido como mais agradável em comparação ao exercício contínuo de intensidade moderada (72, 73). O HIIT é caracterizado por atividades breves intermitentes de alta intensidade intercaladas por períodos de descanso ou exercícios de baixa intensidade (8). Este método de exercício é um subtipo de treinamento de resistência que se destaca em termos de tempo, e pela eficácia na promoção de adaptações fisiológicas geralmente associadas ao treinamento de resistência (74).

Normalmente, o HIIT é realizado em atividades que envolvam trabalho dinâmico de grandes grupos musculares, como caminhada rápida, corrida ou ciclismo. O treinamento consiste em períodos descontínuos e alternados de curta duração (de 6 segundos a 4 minutos), executados em intensidades próximas a frequência cardíaca máxima (FCmáx) (85-95%), ou pontuando oito na Escala de Borg modificada, seguidas por períodos de recuperação (1-5 minutos) em intensidades consideravelmente mais baixas (FCmáx: 60-70%). É importante que a intensidade seja relativa à FCmáx de cada indivíduo, uma vez que podem ocorrer diferenças significativas na capacidade física funcional de cada pessoa, mesmo quando exercitando-se à mesma intensidade relativa (75).

Estudos indicam que o HIIT é um método eficaz para melhorar consumo máximo de oxigênio (VO2máx) em diversas populações, especialmente em indivíduos menos aptos (76,

77), aumentando a aptidão cardiorrespiratória e, consequentemente, reduzindo o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares e por todas as causas (78). Além disso, evidências sugerem que o HIIT está associado à redução de fatores de risco cardiometabólicos, como a massa gorda, em adultos com sobrepeso e obesidade (79). Em um estudo de meta-ánalise, os autores identificaram que intensidades mais altas parecem ser mais eficazes na redução da adiposidade corporal total, enquanto intensidades mais baixas mostraram-se mais bem-sucedidas na diminuição da massa gorda abdominal e visceral (80). Também há evidências que sessões curtas de exercícios de alta intensidade proporcionam melhorias significativas na composição corporal em comparação com exercícios contínuos de intensidade moderada em indivíduos mais velhos (79). Outros marcadores de saúde metabólica como a regulação da glicose e sensibilidade à insulina, também são positivamente impactados pelo treinamento de HIIT, resultando em melhorias no controle glicêmico e em desfechos relacionados ao diabetes (81).

O HIIT foi demonstrado como uma abordagem segura, viável e eficaz para pacientes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, especialmente aqueles com sintomas estáveis e um nível basal relativamente alto de condicionamento aeróbico (82). O estudo de Tasoulis et. al (83) revelou que 12 semanas de HIIT resultaram em melhorias significativas na função respiratória de pacientes mais velhos com insuficiência cardíaca, sugerindo implicações importantes para a capacidade e tolerância geral ao exercício em indivíduos pessoas idosas submetidos à reabilitação cardíaca. Adicionalmente, a eficácia do HIIT na função respiratória também foi observada em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (84). Gao et. al. (84), concluíram em seu estudo que o HIIT pode melhorar a função pulmonar e a capacidade de exercício em pacientes com DPOC, embora não tenha demonstrado uma redução significativa da dispneia em pacientes com DPOC. Assim, o HIIT pode ser recomendado como uma modalidade de exercício segura e eficaz em programas de reabilitação para esses pacientes.

Além disso, a meta-análise de Morcillo-Losa et. al (85) demonstrou que o HIIT é eficaz no aumento da força muscular, bem como na prevenção e tratamento da sarcopenia em adultos mais velhos. A incorporação do HIIT em programas de treinamento pode ser particularmente benéfica para o aumento de massa e força muscular, uma vez que promove um considerável crescimento muscular, previne atrofia do músculo esquelético e melhora a função motora. Esses efeitos são mediados por um aumento da fosforilação da proteína mTOR, resultando em taxas elevadas de síntese de proteínas musculares (85-87).

3.4 Efeitos da CIT na massa muscular e percentual de gordura

Os aminoácidos são substâncias orgânicas que possuem propriedades e funções bioquímicas distintas, desempenhando papéis fundamentais tanto na construção de proteínas quanto no metabolismo celular. Tradicionalmente, os aminoácidos são classificados em essenciais e não essências, com base nas necessidades dietéticas para o balanço de nitrogênio e crescimento. Os aminoácidos essenciais são aqueles que o organismo não consegue sintetizar em quantidades adequadas e, portanto, devem ser obtidos por meio da dieta. É importante destacar que, para alcançar um nível ideal em que as taxas de utilização superem as taxas de síntese, a ingestão desses aminoácidos essenciais é crucial. Em contraste, os aminoácidos não essenciais são aqueles que podem ser sintetizados em quantidades adequadas pelo corpo para atender às suas necessidades (10).

A CIT (Figura 5) é um aminoácido não essencial, produto do metabolismo da glutamina e um metabólito da arginina (88). Seu nome é derivado de Citrullus, o termo científico para a planta melancia, de onde foi extraída por Koga e Odaka em 1914 (89). Entre os alimentos, apenas a melancia contém quantidades significativas de CIT, oferecendo uma fonte natural conveniente deste aminoácido (90). A absorção de CIT presente nos alimentos ocorre no intestino, sendo sua a maior parte circulante proveniente da conversão da glutamina nos enterócitos (88).

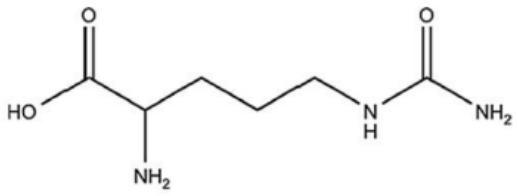

Figura 5. Fórmula desenvolvida da CIT. Fonte: Curis & Nicolis, et. al. (2005)(88).

A suplementação oral de CIT aumenta os níveis plasmáticos de arginina para um nível mais alto do que o alcançado pela suplementação oral de arginina, uma vez que, a CIT não é catabolizada no intestino pela arginase, e ao contrário da arginina, quando suplementada via oral não é extraída da circulação sistêmica através da depuração hepática. Em vez disso, é transportada para os rins, onde pode ser convertida diretamente em arginina (88). Dado a importância da arginina como principal substrato para a síntese de óxido nítrico, foi proposto

que indiretamente, a CIT contribui com o aumento da síntese de óxido nítrico. O óxido nítrico é uma molécula de sinalização fisiológica, que desempenha um papel importante em diversas funções do organismo. Sua síntese é fundamental para que o sistema vascular mantenha um estado de vasodilatação, regulando, assim, a pressão arterial. Além disso, o óxido nítrico está presente nas plaquetas, onde inibe a adesão e agregação; no sistema imunológico, onde é responsável pela ação citotóxica dos macrófagos; e no sistema nervoso, onde atua como neurotransmissor (91).

A administração oral de CIT é considerada segura, sem relatos significativos de efeitos colaterais em doses de até 15g (92), podendo ser usada para aumentar a disponibilidade de arginina sem afetar a excreção de ureia, além de melhorar o equilíbrio de nitrogênio em indivíduos saudáveis (93). Os primeiros estudos experimentais com a suplementação de CIT indicaram seu potencial terapêutico na restauração do metabolismo de arginina em pacientes gravemente enfermos com sepse, os quais parecem apresentar uma disponibilidade reduzida de arginina (94). A suplementação de CIT é frequentemente utilizada como substrato de arginina ou como precursora de óxido nítrico, sendo este o objetivo principal na maioria dos estudos. Dados preliminares sugerem que o uso deste suplemento pode ser benéfico em algumas condições de saúde como na hipertensão sistêmica e pulmonar, na insuficiência cardíaca, no tratamento da arteriosclerose e na sarcopenia em pessoas idosas (95).

Alguns estudos têm explorado os efeitos da suplementação de CIT no desempenho físico (96, 97). Um estudo duplo-cego randomizado, controlado por placebo, mostrou que a administração de 2,4g/dia de CIT durante uma semana reduziu o tempo necessário para completar um teste de exercício em cicloergômetro em homens saudáveis treinados. A suplementação resultou em uma diminuição de 1,5% no tempo de exercício ($p < 0,05$), e foi associada a melhorias subjetivas na fadiga muscular após o exercício (96). Além disso, outro estudo randomizado controlado por placebo com 10 homens adultos saudáveis que realizaram exercícios de intensidade moderada e severa após a suplementação de curto prazo com CIT, mostrou melhorias na cinética do Vo2 durante exercícios de alta intensidade, aumentando a tolerância e o volume total de trabalho concluído no teste de desempenho de exercício (97).

Através de vários mecanismos subjacentes, a CIT apresenta um papel crucial como um aminoácido sinalizador para o controle da síntese de proteínas musculares (11, 12). Estudos demonstram que a suplementação de CIT tem a capacidade de estimular a via de sinalização mTORC1 no sistema musculoesquelético, resultando em um aumento na expressão de proteínas envolvidas na contração muscular (12, 98). A via de sinalização mTORC1 é considerada uma

via de detecção de nitrogênio que regula a síntese de proteínas musculares, desempenhando um papel significativo na determinação da composição de massa magra (14, 15). Em indivíduos pessoas idosas, é possível observar um aumento significativo no metabolismo de aminoácidos na área esplênica (99), levando a níveis sistêmicos inadequados de aminoácidos no período pós-prandial, o que pode resultar em uma taxa de síntese proteica reduzida (100). Sendo assim, a suplementação de um aminoácido que escapa da extração esplênica, poderia entregar quantidades mais adequadas de nitrogênio aos tecidos periféricos, inclusive os músculos, e assim aumentar a síntese proteica (88).

Estudos também mostraram a atuação direta da CIT no tecido adiposo, induzindo a lipólise por meio da liberação de ácidos graxos e redução da gliceroneogênese. Este processo resulta na redução do diâmetro dos adipócitos intra-abdominais, cujo aumento está diretamente relacionado ao maior risco de distúrbios metabólicos (13, 101). Esses achados destacam o potencial da CIT como uma intervenção com potencial na determinação da composição de massa magra, além de reduzir os efeitos adversos do excesso de peso e do envelhecimento no metabolismo do tecido adiposo. Além disso, a CIT tem sido associada a efeitos benéficos no metabolismo do tecido adiposo relacionados ao excesso de peso e ao envelhecimento (102). Em ambas as condições, observa-se uma redução nos níveis séricos de adiponectina, juntamente com um aumento nos marcadores inflamatórios e nos níveis de leptina (103). No entanto, a suplementação com CIT demonstrou restaurar os níveis de expressão dos genes da adiponectina e da leptina, bem como reduzir a inflamação associada ao envelhecimento (102).

Nesse sentido, estudos publicados entre os anos de 2015 e 2022, investigaram os efeitos da suplementação de CIT em conjunto com o exercício físico sobre a massa muscular e o percentual de gordura corporal de pessoas idosas (16-21). As intervenções tiveram duração de quatro (20) a doze semanas (16-19, 21), com uma frequência semanal média de três vezes. A quantidade de CIT administrada foi principalmente de 10g/dia, embora apenas um estudo tenha utilizado 6g/dia (20). Quanto aos protocolos de exercícios, foram realizados treinamento de resistência de baixa intensidade e velocidade lenta (21), treinamento intervalado de alta intensidade (16-19) e treinamento vibratório de corpo inteiro (20), com uma duração entre vinte e cinco minutos (21) e uma hora por sessão (20).

Ainda sobre os estudos em questão, um estudo incluiu pessoas idosas saudáveis (16), enquanto dois estudos incluíram pessoas idosas obesos sedentários (18, 20), obesos dinapênicos (17) ou somente pessoas idosas obesos (19) e sedentários (21). Quatro estudos utilizaram população combinada entre homens e mulheres (16-19), e somente dois avaliaram apenas

mulheres na pós-menopausa (20, 21). Em todos os artigos, as medidas de composição corporal, mais especificamente a massa magra e massa gorda, foram avaliadas por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA), mas os parâmetros relatados variavam de acordo com os estudos. Dois estudos (16, 18) também utilizaram tomografia computadorizada (pQCT-Scan).

Por fim, todos os autores encontraram efeito significativo intra-grupo para melhora de alguns parâmetros de composição corporal a favor da suplementação de CIT em combinação com o exercício. O estudo de Figueiroa et. al. (2015) (20) encontrou efeito significativo inter-grupo para melhora da massa muscular a favor da CIT combinada com treinamento vibratório de corpo inteiro e, o estudo de Buckinx et. al .(16) encontrou efeito significativo a favor da CIT combinada com HIIT para diminuição da gordura corporal em pessoas idosas saudáveis. Esses achados destacam o potencial da CIT como um coadjuvante ao exercício físico para a otimização da composição de massa magra e redução dos efeitos adversos do excesso de peso em pessoas idosas.

4. REFERÊNCIAS

1. UNITED NATIONS. World population prospects: the 2017 revision, key findings and advance tables. Department of Economics and Social Affairs PD, editor New York: United Nations. 2017;46.

2. Gottlieb MGV, Carvalho D, Schneider RH, Cruz IBMd. Aspectos genéticos do envelhecimento e doenças associadas: uma complexa rede de interações entre genes e ambiente. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia. 2007;10:273-84.

3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and ageing. 2019;48(1).

4. DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. Diabetes care. 2001;24(5).

5. Invitti C. [Obesity and low-grade systemic inflammation]. Minerva endocrinologica. 2002;27(3).

6. Lee D-C, Shook RP, Drenowatz C, Blair SN. Physical activity and sarcopenic obesity: definition, assessment, prevalence and mechanism. Future science OA. 2016;2(3).

7. Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, Massanet P, Boirie Y, Weijs P, et al. Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. Nutrients. 2018;10(5).

8. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. The Journal of physiology. 2012;590(5).

9. Gibala MJ, Little JP, Essen Mv, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. The Journal of physiology. 2006;575(Pt 3).

10. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. Amino acids. 2009;37(1).

11. Breuillard C, Cynober L, Moinard C. Citrulline and nitrogen homeostasis: an overview. Amino acids. 2015;47(4).

12. Plénier SL, Goron A, Sotiropoulos A, Archambault E, Guihenneuc C, Walrand S, et al. Citrulline directly modulates muscle protein synthesis via the PI3K/MAPK/4E-BP1 pathway in a malnourished state: evidence from in vivo, ex vivo, and in vitro studies. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2017;312(1).

13. Joffin N, Jaubert A-M, Bamba J, Barouki R, Noirez P, Forest C. Acute induction of uncoupling protein 1 by citrulline in cultured explants of white adipose tissue from lean and high-fat-diet-fed rats. Adipocyte. 2015;4(2).

14. Gulati P, Thomas G. Nutrient sensing in the mTOR/S6K1 signalling pathway. Biochemical Society transactions. 2007;35(Pt 2).

15. Guridi M, Kupr B, Romanino K, Lin S, Falcetta D, Tintignac L, et al. Alterations to mTORC1 signaling in the skeletal muscle differentially affect whole-body metabolism. Skeletal muscle. 2016;6.

16. Buckinx F, Carvalho LP, Marcangeli V, Dulac M, Boutros GH, Gouspillou G, et al. High intensity interval training combined with L-citrulline supplementation: Effects on physical performance in healthy older adults. Experimental gerontology. 2020;140.

17. Buckinx F, Gouspillou G, Carvalho LP, Marcangeli V, Boutros GEH, Dulac M, et al. Effect of High-Intensity Interval Training Combined with L-Citrulline Supplementation on Functional Capacities and Muscle Function in Dynapenic-Obese Older Adults. Journal of Clinical Medicine. 2018;7(12):561.

18. Buckinx F, Marcangeli V, Carvalho LP, Dulac M, Boutros GH, Gouspillou G, et al. Initial Dietary Protein Intake Influence Muscle Function Adaptations in Older Men and Women Following High-Intensity Interval Training Combined with Citrulline. Nutrients. 2019;11(7).

19. Marcangeli V, Youssef L, Dulac M, Carvalho LP, Hajj-Boutros G, Reynaud O, et al. Impact of high-intensity interval training with or without l-citrulline on physical performance, skeletal muscle, and adipose tissue in obese older adults. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2022;13(3).

20. Figueroa A, Alvarez-Alvarado S, Ormsbee MJ, Madzima TA, Campbell JC, Wong A. Impact of L-citrulline supplementation and whole-body vibration training on arterial stiffness and leg muscle function in obese postmenopausal women with high blood pressure. Experimental gerontology. 2015;63.

21. Kang Y, Dillon KN, Martinez MA, Maharaj A, Fischer SM, Figueroa A. Combined L-Citrulline Supplementation and Slow Velocity Low-Intensity Resistance Training Improves Leg Endothelial Function, Lean Mass, and Strength in Hypertensive Postmenopausal Women. Nutrients. 2022;15(1).

22. Aubertin-Leheudre M, Buckinx F. Effects of Citrulline alone or combined with exercise on muscle mass, muscle strength, and physical performance among older adults: a systematic review. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2020;23(1).

23. Xie S, Li S, Shaharudin S. The Effects of Combined Exercise with Citrulline Supplementation on Body Composition and Lower Limb Function of Overweight Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of sports science & medicine. 2023;22(3).

24. Minayo MCdS. O envelhecimento da população brasileira e os desafios para o setor saúde. Cadernos de Saúde Pública. 2012;28:208-10.

25. Kirkwood TBL. A systematic look at an old problem. Nature. 2008;451(7179).

26. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA I. Expectativa de vida dos brasileiros aumenta para 76,3 anos em 2018 Agência IBGE Notícias2019 [Available from: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/26103-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumenta-para-76-3-anos-em-2018.

27. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Relatório mundial de envelhecimento e saúde. 2015.

28. Harper S. Economic and social implications of aging societies. Science (New York, NY). 2014;346(6209).

29. BRASIL. Lei Nº 10.741, de 1º de outubro de 2003 Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras disposições. Brasília, 1° de out. de 2003: Câmara dos Deputados; 2003.

30. Miranda GMD, Mendes AdCG, Silva ALAd. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia. 2016;19:507-19.

31. Castro APRd, Vidal ECF, Saraiva ARB, Arnaldo SdM, Borges AMM, Almeida MId. Promoção da saúde da pessoa idosa: ações realizadas na atenção primária à saúde. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia. 2018;21:155-63.

32. Veras R. Population aging today: demands, challenges and innovations: [revision]. 2009.

33. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Noncommunicable diseases prematurely take 16 million lives annually, WHO urges more action. World Health Organization. 2015.

34. Settersten R. Aging and the life course. In: Press A, editor. **Handbook of aging and the social sciences**2006. p. 3-19.

35. Schmidt MI, Duncan BB, Gulnar Azevedo e Silva AMM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. Lancet (London, England). 2011;377(9781).

36. Goulart FAdA. Doenças crônicas não transmissíveis: estratégias de controle e desafios para os sistemas de saúde. **Brasília: Organização pan-americana da saúde**. 2011.

37. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153(6).

38. Wu I-C, Lin C-C, Hsiung CA. Emerging roles of frailty and inflammaging in risk assessment of age-related chronic diseases in older adults: the intersection between aging biology and personalized medicine. BioMedicine. 2015;5(1).

39. Siqueira AdSE, Siqueira-Filho AGd, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2017;109(1).

40. Larsson L, Degens H, Li M, Salviati L, Lee YI, Thompson W, et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. Physiological reviews. 2019;99(1).

41. Puts MTE, Deeg DJH, Hoeymans N, Nusselder WJ, Schellevis FG. Changes in the prevalence of chronic disease and the association with disability in the older Dutch population between 1987 and 2001. Age and ageing. 2008;37(2).

42. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet (London, England). 2012;380(9836).

43. Sergi G, Trevisan C, Veronese N, Lucato P, Manzato E. Imaging of sarcopenia. European journal of radiology. 2016;85(8).

44. Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2010;13(3).

45. Santanasto AJ, Glynn NW, Jubrias ShA, Conley KE, Boudreau RM, Amati F, et al. Skeletal Muscle Mitochondrial Function and Fatigability in Older Adults. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2015;70(11).

46. Viana LdS, Macedo OGd, Vilaça KHC, Garcia PA. Concordância de diferentes critérios de sarcopenia em idosas comunitárias. Fisioterapia e Pesquisa. 2018;25:151-7.

47. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2010;21(4).

48. Rizzoli R, Reginster J-Y, Arnal J-F, Bautmans I, Beaudart C, Bischoff-Ferrari H, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. Calcified tissue international. 2013;93(2).

49. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2001;56(3).

50. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Sarcopenia and mortality among a population-based sample of community-dwelling older adults. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2016;7(3).

51. Tanimoto Y, Watanabe M, Wei Sun KT, Shishikura K, Sugiura Y, Kusabiraki T, et al. Association of sarcopenia with functional decline in community-dwelling elderly subjects in Japan. Geriatrics & gerontology international. 2013;13(4).

52. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2006;61(10).

53. Hughes VA, Frontera WR, Wood M, Evans WJ, Dallal GE, Roubenoff R, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2001;56(5).

54. Brunner F, Schmid A, Sheikhzadeh A, Nordin M, Yoon J, Frankel V. Effects of aging on Type II muscle fibers: a systematic review of the literature. Journal of aging and physical activity. 2007;15(3).

55. Buford TW, Anton SD, Judge AR, Marzetti E, Wohlgemuth StE, Carter CS, et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. Ageing research reviews. 2010;9(4).

56. Degens H, Alway SE. Control of muscle size during disuse, disease, and aging. International journal of sports medicine. 2006;27(2).

57. Welle S, Thornton C, Jozefowicz R, Statt M. Myofibrillar protein synthesis in young and old men. The American journal of physiology. 1993;264(5 Pt 1).

58. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. Clinical and experimental pharmacology & physiology. 2007;34(11).

59. Ding J, Kritchevsky SB, Newman AB, Taaffe DR, Nicklas BJ, Visser M, et al. Effects of birth cohort and age on body composition in a sample of community-based elderly. The American journal of clinical nutrition. 2007;85(2).

60. Gallagher D, Ruts E, Visser M, Heshka S, Baumgartner RN, Wang J, et al. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2000;279(2).

61. Zamboni M, Zoico E, Scartezzini T, Mazzali G, Tosoni P, Zivelonghi A, et al. Body composition changes in stable-weight elderly subjects: the effect of sex. Aging clinical and experimental research. 2003;15(4).

62. Hughes VE, Roubenoff R, Madeira M, Frontera WR, Evans WJ, Singh MAF. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(2).

63. Schaap LA, Koster A, Visser M. Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons. Epidemiologic reviews. 2013;35.

64. Visser M, Langlois J, Guralnik JM, Cauley JA, Kronmal RA, Robbins J, et al. High body fatness, but not low fat-free mass, predicts disability in older men and women: the Cardiovascular Health Study. The American journal of clinical nutrition. 1998;68(3).

65. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Won PS, Conroy MB, Velásquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. The American journal of clinical nutrition. 2009;90(6).

66. Song M-Y, Ruts E, Kim J, Janumala I, Heymsfield S, Gallagher D. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. The American journal of clinical nutrition. 2004;79(5).

67. Tardif N, Salles J, Guillet C, Tordjman J, Reggio S, Landrier J-F, et al. Muscle ectopic fat deposition contributes to anabolic resistance in obese sarcopenic old rats through eIF2α activation. Aging cell. 2014;13(6).

68. Blaum CS, Xue QL, Michelon E, Semba RD, Fried LP. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. Journal of the American Geriatrics Society. 2005;53(6).

69. Stenholm S, Alley D, Bandinelli S, Griswold ME, Koskinen S, Rantanen T, et al. The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons: results from the InCHIANTI study. International journal of obesity (2005). 2009;33(6).

70. Harvey JA, Chastin SFM, Skelton DA. Prevalence of sedentary behavior in older adults: a systematic review. International journal of environmental research and public health. 2013;10(12).

71. Fiona C Bull 1 2 SSA-A, Stuart Biddle 4 , Katja Borodulin 5 6 , Matthew P Buman 7 , Greet Cardon 8 , Catherine Carty 9 10 , Jean-Philippe Chaput 11 , Sebastien Chastin 12 , Roger Chou, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. British journal of sports medicine. 2020;54(24).

72. Jung ME, Bourne JE, Little JP. Where does HIT fit? An examination of the affective response to high-intensity intervals in comparison to continuous moderate- and continuous vigorous-intensity exercise in the exercise intensity-affect continuum. PloS one. 2014;9(12).

73. Martinez N, Kilpatrick MW, Salomon K, Jung ME, Little JP. Affective and Enjoyment Responses to High-Intensity Interval Training in Overweight-to-Obese and Insufficiently Active Adults. Journal of sport & exercise psychology. 2015;37(2).

74. MJ G. High-intensity interval training: a time-efficient strategy for health promotion? Current sports medicine reports. 2007;6(4).

75. Karlsen T, Aamot I-L, Haykowsky M, Rognmo Ø. High Intensity Interval Training for Maximizing Health Outcomes. Progress in cardiovascular diseases. 2017;60(1).

76. Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO2max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. Sports medicine (Auckland, NZ). 2015;45(10).

77. Cao M, Quan M, Zhuang J. Effect of High-Intensity Interval Training versus Moderate-Intensity Continuous Training on Cardiorespiratory Fitness in Children and Adolescents: A Meta-Analysis. International journal of environmental research and public health. 2019;16(9).

78. Lee D-c, Artero EG, Sui X, Blair SN. Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness. Journal of psychopharmacology (Oxford, England). 2010;24(4 Suppl).

79. Wu Z-J, Wang Z-Y, Gao H-E, Zhou X-F, Li F-H. Impact of high-intensity interval training on cardiorespiratory fitness, body composition, physical fitness, and metabolic parameters in older adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. Experimental gerontology. 2021;150.

80. Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass: A Meta-Analysis. Sports medicine (Auckland, NZ). 2018;48(2).

81. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2015;16(11).

82. Wewege MA, Ahn D, Yu J, Liou K, Keech A. High-Intensity Interval Training for Patients With Cardiovascular Disease-Is It Safe? A Systematic Review. Journal of the American Heart Association. 2018;7(21).

83. Tasoulis A, Papazachou O, Dimopoulos S, Gerovasili V, Karatzanos E, Kyprianou T, et al. Effects of interval exercise training on respiratory drive in patients with chronic heart failure. Respiratory medicine. 2010;104(10).

84. Gao M, Huang Y, Wang Q, Liu K, Sun G. Effects of High-Intensity Interval Training on Pulmonary Function and Exercise Capacity in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. Advances in therapy. 2022;39(1).

85. Morcillo-Losa JA, Díaz-Martínez MDP, Ceylan Hİ, Moreno-Vecino B, Bragazzi NL, Montilla JP. Effects of High-Intensity Interval Training on Muscle Strength for the Prevention and Treatment of Sarcopenia in Older Adults: A Systematic Review of the Literature. Journal of clinical medicine. 2024;13(5).

86. Fyfe JJ, Bishop DJ, Zacharewicz E, Russell AP, Stepto NK. Concurrent exercise incorporating high-intensity interval or continuous training modulates mTORC1 signaling and microRNA expression in human skeletal muscle. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2016;310(11).

87. Liu Q-Q, Xie W-Q, Luo Y-X, Li Y-D, Huang W-H, Wu Y-X, et al. High Intensity Interval Training: A Potential Method for Treating Sarcopenia. Clinical interventions in aging. 2022;17.

88. Curis E, Nicolis I, Moinard C, S Osowska , Zerrouk N, Bénazeth S, et al. Almost all about citrulline in mammals. Amino acids. 2005;29(3).

89. Fearon WR. The carbamido diacetyl reaction: a test for citrulline. The Biochemical journal. 1939;33(6).

90. Rimando AM, Perkins-Veazie PM. Determination of citrulline in watermelon rind. Journal of chromatography A. 2005;1078(1-2).

91. Rovira I. [Nitric oxide]. Revista espanola de anestesiologia y reanimacion. 1995;42(1).

92. Moinard C, Nicoli I, Neveux sN, Darquy S, Bénazeth S, Cynober L. Dose-ranging effects of citrulline administration on plasma amino acids and hormonal patterns in healthy subjects: the Citrudose pharmacokinetic study. The British journal of nutrition. 2008;99(4).

93. Rougé C, Robert CD, Robins A, Bacquer OL, Volteau C, Cochetière M-FDL, et al. Manipulation of citrulline availability in humans. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2007;293(5).

94. Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NEP. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. The American journal of clinical nutrition. 2009;89(1).

95. Papadia C, Osowska S, Cynober L, Forbes A. Citrulline in health and disease. Review on human studies. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2018;37(6 Pt A).

96. Suzuki T, Morita M, Kobayashi Y, Kamimura A. Oral L-citrulline supplementation enhances cycling time trial performance in healthy trained men: Double-blind randomized placebo-controlled 2-way crossover study. Journal of the International Society of Sports Nutrition. 2016;13.

97. Bailey SJ, Blackwell JR, Lord T, Vanhatalo A, Winyard PG, Jones AM. l-Citrulline supplementation improves O2 uptake kinetics and high-intensity exercise performance in humans. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985). 2015;119(4).

98. Faure C, Morio B, Chafey P, Plénier SL, Noirez P, Randrianarison-Huetz V, et al. Citrulline enhances myofibrillar constituents expression of skeletal muscle and induces a switch in muscle energy metabolism in malnourished aged rats. Proteomics. 2013;13(14).

99. Boirie Y, Gachon P, Beaufrère B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. The American journal of clinical nutrition. 1997;65(2).

100. Mosoni L, Valluy MC, Serrurier B, Prugnaud J, Obled C, Guezennec CY, et al. Altered response of protein synthesis to nutritional state and endurance training in old rats. The American journal of physiology. 1995;268(2 Pt 1).

101. Joffin N, Jaubert A-M, Durant S, Bastin J, Bandt J-PD, Cynober L, et al. Citrulline reduces glyceroneogenesis and induces fatty acid release in visceral adipose tissue from overweight rats. Molecular nutrition & food research. 2014;58(12).

102. Joffin N, Jaubert A-M, Durant S, Barouki R, Forest C, Noirez P. Citrulline counteracts overweight- and aging-related effects on adiponectin and leptin gene expression in rat white adipose tissue. Biochimie open. 2015;1.

103. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;115(5).

5. ARTIGO CIENTÍFICO

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE L-CITRULINA ASSOCIADA AO TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE SOBRE A MASSA MUSCULAR E PERCENTUAL DE GORDURA CORPORAL EM IDOSOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Letícia Gomes Castelão[1], Ana Paula do Nascimento [1,2], Juliano Casonatto [2,3], Raphael Gonçalves de Oliveira [1,3], Andreo Fernando Aguiar [1,2,3*]

[1] Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade Estadual do Norte do Paraná (UENP), Jacarezinho, Paraná, Brasil.

[2] Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade do Norte do Paraná (UNOPAR), Londrina, Paraná, Brasil.

[3] Programa de Pós-Graduação em Exercício Físico na Promoção da Saúde, Universidade Norte do Paraná (UNOPAR), Londrina, Paraná, Brasil.

*** Autor para correspondência**: Andreo Fernando Aguiar

Universidade do Norte do Paraná (UNOPAR)
Avenida Paris, 675, Jardim Piza, CEP: 86041-120, Londrina, PR, Brasil.
Telefone: +55 43999523813,
E-mail: afaguiarunesp@gmail.com

RESUMO

Contexto: Estratégias de intervenção, tais como o exercícios físicos e suplementação nutricional, são comumente usadas para melhorar a composição corporal. No entanto, até o momento, nenhum estudo de meta-análise examinou os efeitos da suplementação de L-citrulina (CIT) combinada ao treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) na composição corporal em idosos. **Objetivo:** Esta meta-análise teve como objetivo investigar os efeitos da CIT combinada com HIIT no aumento da massa muscular e redução da gordura corporal em idosos. **Métodos:** As bases de dados PubMed, Central, Embase, Scopus, SPORTDiscus e Web of Science foram sistematicamente pesquisadas para ensaios clínicos randomizados. Os critérios de elegibilidade foram determinados usando o método de população, intervenção, comparação e desfecho (PICO). O desfecho principal foi a massa magra e a massa gorda, e os dados foram reunidos usando o modelo de efeito fixo e expressos como diferença média padronizada e intervalo de confiança (IC) de 95%. O risco de viés foi avaliado usando a escala PEDro, e a certeza da evidência foi analisada usando o sistema GRADE. **Resultados:** A meta-análise envolveu quatro estudos, totalizando 221 participantes. Não houve efeito significativo a favor da CIT (CIT+HIIT) nos ganhos de massa muscular (SMD = -0,001 [IC 95%: -0,267–0,264]; *p* = 0,992) ou redução de gordura corporal (SMD = -0,186 [IC 95%: -0,452–0,079]; *p* = 0,169), em comparação com o placebo (PLA+HIIT). **Conclusão:** A suplementação de CIT associada ao HIIT não foi superior ao HIIT isolado na melhoria da composição corporal em idosos. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que a certeza da evidência foi classificada como baixa. Estudos adicionais são necessários para confirmar a (in)eficácia ergogênica da suplementação de CIT nos desfechos investigados.

Palavras-chave: Composição corporal, idosos, suplementação, L-citrulina, treinamento intervalado.

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento é tipicamente associado à perda de massa e força muscular, um processo natural chamado sarcopenia, que pode ocorrer concomitantemente ao aumento do percentual de gordura corporal, uma condição chamada obesidade sarcopênica (1). Essas condições potencialmente predispõem a população idosa ao declínio da capacidade funcional (2)e maior risco de doenças crônicas e morte prematura (1). Portanto, estratégias de intervenção com a proposição de prevenir ou mesmo tratar essas alterações são cruciais para a manutenção da saúde e da qualidade de vida dessa população.

Intervenções com exercício físico e suplementação nutricional têm sido amplamente relacionados à melhora da composição corporal em idosos (3, 4). Entre os tipos de exercícios, o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), que é caracterizado por curtos períodos de atividade vigorosa, intercalados com períodos de descanso ou exercícios de baixa intensidade para recuperação, tem sido indicado como uma intervenção importante para melhorar as funções metabólicas, a capacidade aeróbica e a composição corporal em adultos (5, 6). Além disso, a suplementação de CIT tem recebido destaque como uma importante estratégia complementar ao exercício na manutenção da composição corporal durante o processo de envelhecimento. Por exemplo, Buckinx, Carvalho (7) observaram que a suplementação de CIT (10 g/d; 3 x/semana por 12 semanas) combinada com HIIT foi mais eficaz do que o HIIT isolado (suplementação de PLA) na melhoria das capacidades funcionais e composição corporal em idosos saudáveis. Marcangeli, Youssef (8)também encontraram que CIT combinada com HIIT foi mais eficaz na redução da massa gorda e no aumento da força de preensão manual e quadríceps do que HIIT isolado em idosos obesos. CIT combinada com outras modalidades de exercício (por exemplo, treinamento de vibração e treinamento resistido) também foi mais eficaz do que o exercício isolado na melhoria de diversas métricas de saúde (por exemplo, rigidez arterial, função muscular das pernas, massa magra das pernas e força de flexão) em mulheres hipertensas na pós-menopausa (9, 10).

Um estudo prévio de revisão sistemática (11) incluindo seis estudos (250 participantes) relatou que a CIT combinada com exercício é mais eficaz do que o exercício isolado na melhoria de fatores musculares e físicos em idosos. No entanto, este estudo não realizou uma meta-análise dos dados, e os estudos incluídos apresentaram diferentes modalidades de exercícios (por exemplo, HIIT e treinamento de vibração de corpo inteiro), o que pode aumentar a heterogeneidade dos dados entre os estudos e, portanto, impedir conclusões robustas sobre os efeitos da CIT combinada com exercícios. Da mesma forma, um estudo recente de meta-análise

de Xie, Li (12) incluindo sete estudos envolvendo idosos com sobrepeso, demonstrou que a CIT combinada com diferentes modalidades de exercício (por exemplo, HIIT, vibração de corpo inteiro, multimodal, ou exercício resistido) foi superior ao exercício isolado na melhoria do desempenho nos testes de caminhada de 6 minutos e de força dos membros inferiores, mas não na melhoria da composição corporal. Este estudo também apresenta limitações consideráveis na estimativa do efeito devido à alta heterogeneidade dos protocolos de exercícios, indicando a necessidade de mais estudos meta-analíticos com a proposta de investigar os efeitos da CIT combinado com uma modalidade de exercício específica, como o HIIT.

Portanto, para melhorar a força da evidência sobre o tópico, conduzimos uma revisão sistemática e meta-análise apenas com estudos envolvendo suplementação de CIT combinada com HIIT sobre a massa magra e gordura corporal em idosos. Decidimos conduzir um estudo de meta-análise para fornecer a "melhor evidência" e uma visão geral imparcial dos efeitos da suplementação de CIT combinada ao HIIT na composição corporal em idosos e, assim, evitar o consumo desnecessário deste suplemento nesta população.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática e meta-análise foi registrada prospectivamente no PROSPERO (Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas) sob o número CRD42023461915 e seguiu as recomendações da Colaboração Cochrane (13) e as diretrizes da declaração PRISMA 2020 (Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas) (14). Os critérios de elegibilidade foram determinados usando o método de população, intervenção, comparação e resultado (PICO) (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão de estudos selecionados para revisão.

		Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
P	**População**	• Idosos (≥ 60 anos).	• Adultos (idade < 60 anos) • Indivíduos com qualquer disfunção musculoesquelética ou neuromuscular que comprometa a capacidade de realizar exercício físico.
I	**Intervenção**	• Suplementação de L-CIT combinada com treinamento intervalado de alta intensidade.	• Outros tipos de suplementação. • Falta de treinamento intervalado de alta intensidade.
C	**Comparação**	• PLA.	• Estudos sem grupo PLA (substância inerte). • Estudos que usaram outro tipo de suplemento como PLA.
O	**Desfecho**	• Massa muscular. • Percentual de gordura.	• Mensuração indireta da massa muscular (ex: força e capacidade funcional) e massa gorda (ex: perimetria e massa corporal).

Pesquisa de banco de dados

Uma busca eletrônica por RCTs foi conduzida no PubMed, Web of Science, Scopus, SPORTDiscus, CENTRAL e EMBASE, sem restrições quanto à data de publicação ou idioma. O último dia da busca foi 15 de outubro de 2024. Além disso, referências dos estudos incluídos e revisões sistemáticas publicadas anteriormente também foram verificadas. A seguinte estratégia de busca de alta sensibilidade foi adotada: (“Citrulina” OU “L-Citrulina” OU “Lcitrulina” OU “L-Citrulina” OU “Malato” OU “Citrulina-malato” OU “Citrulina malato” OU “L-Citrulina-malato” OU “L-Citrulina malato”) E (“treinamento intervalado de alta intensidade” OU “treinamento intervalado de alta intensidade” OU “treinamento intervalado” OU “HIIT” OU “treinamento contínuo”) E (“massa magra” OU “massa muscular” OU “massa

livre de gordura" OU "massa livre de gordura" OU "espessura muscular" OU "área muscular" OU "área transversal" OU "hipertrofia muscular" OU "hipertrofia" OU "sarcopenia" OU "massa gorda" OU "porcentagem de gordura" OU "porcentagem total de gordura" OU "gordura corporal" OU "porcentagem de gordura corporal").

Seleção de estudo

Um autor (APN) realizou a busca inicial nas bases de dados. Duplicatas foram excluídas usando uma ferramenta de automação online (https://www.rayyan.ai/) e, em seguida, dois autores (LC e APN) selecionaram os estudos de forma independente, lendo os títulos e resumos. Desacordos entre os autores foram resolvidos por um terceiro autor (AFA). Os estudos selecionados foram lidos na íntegra pelos mesmos dois autores (LC e APN) de forma cega. Finalmente, os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram transferidos para o estágio de extração de dados. Todos os estudos publicados na literatura cinzenta foram excluídos.

Extração de dados

Dois revisores (LC e APN) extraíram dados dos estudos incluídos de forma independente para uma planilha Excel padronizada e predefinida com os seguintes dados: a) características do estudo (autor, ano de publicação, idioma, país de origem); b) número de voluntários alocados para cada grupo; c) características dos participantes (idade, sexo, antropometria e estado de saúde); d) suplementação de CIT (dose, cronograma, frequência semanal e duração); e) protocolo de exercícios (tipo, exercícios, frequência semanal, duração do treinamento); f) instrumento de medição da composição corporal; e g) efeitos relatados na massa muscular e na porcentagem de gordura. Desacordos entre os autores foram resolvidos por um terceiro autor (AFA).

Risco de viés

Também de forma independente, dois revisores (LC e APN) avaliaram o risco de viés em cada estudo usando a escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database). A escala PEDro contém 11 questões, para avaliar a qualidade dos estudos quanto à validade externa (questão 1), validade interna (questões 2 a 9) e apresentação de informações estatísticas adequadas para interpretação dos resultados (questões 10 e 11). Cada item que atendeu aos critérios exigidos

recebeu 1 ponto, classificando a qualidade de cada estudo como excelente (9-10), boa (6-8), regular (4-5) ou ruim (<4) (15). Os estudos não foram excluídos com base em sua qualidade. As discordâncias foram resolvidas por consenso.

Qualidade da Evidência

A qualidade da evidência foi determinada usando a plataforma GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) (https://gdt.gradepro.org/), seguindo a recomendação da Cochrane Collaboration (16). Dois autores (LC e APN) avaliaram independentemente a qualidade da evidência para os resultados de massa muscular e gordura corporal. Para cada resultado, os seguintes domínios foram avaliados: risco de viés, imprecisão, inconsistência, mudança na direção da evidência e viés de publicação. De acordo com o GRADE, a qualidade da evidência foi categorizada como alta (novas pesquisas provavelmente não alterarão a estimativa ou a confiança nos resultados), moderada (pesquisas futuras provavelmente terão um impacto na confiança na estimativa do efeito e podem até mesmo alterar a estimativa), baixa (pesquisas futuras provavelmente terão um impacto significativo na confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa) ou muito baixa (os resultados são altamente incertos) (17).

Análise estatística

Os dados foram analisados usando o software Comprehensive Meta-Analysis (versão 2.2.064; Biostat, NJ, EUA). Os principais resultados analisados foram massa muscular e gordura corporal. Os dados foram reunidos usando um modelo de efeitos aleatórios e expressos como diferença média padronizada (DMP) e intervalo de confiança (IC) de 95%. O tamanho do efeito foi categorizado como insignificante/trivial (≤ 0,19), pequeno (0,20–0,49), moderado (0,50–0,79) ou grande (≥ 0,80), conforme proposto por Cohen (18). A estatística I^2 foi usada para explorar a heterogeneidade, com I^2 de <50%, 50–75% e >75% indicando níveis de heterogeneidade baixa, moderada e alta, respectivamente (21). O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. A inspeção visual da assimetria do gráfico de funil foi realizada para identificar possível viés de publicação, e os efeitos do viés de publicação nos resultados foram estimados com base no 'trim and fill' proposto por Duval e Tweedie (19).

RESULTADOS

A busca no banco de dados revelou 93 estudos, 6 do PubMed, 2 do SPORTDiscus, 8 do CENTRAL, 11 do Embase, 61 do Scopus e 5 do Web of Science. Após a remoção de duplicatas (n = 34), os títulos e resumos de 59 estudos foram lidos, e 53 que não atendiam aos critérios de elegibilidade foram excluídos, resultando na seleção de 6 estudos para análise de texto completo. Destes seis estudos restantes, dois foram excluídos e quatro foram incluídos na análise. Os motivos da exclusão estão disponíveis na Tabela Suplementar 1. Nenhum estudo foi incluído de outras fontes de busca após o processo de seleção. O fluxograma PRISMA (14)ilustrando o processo de seleção de estudos é mostrado na Figura 1.

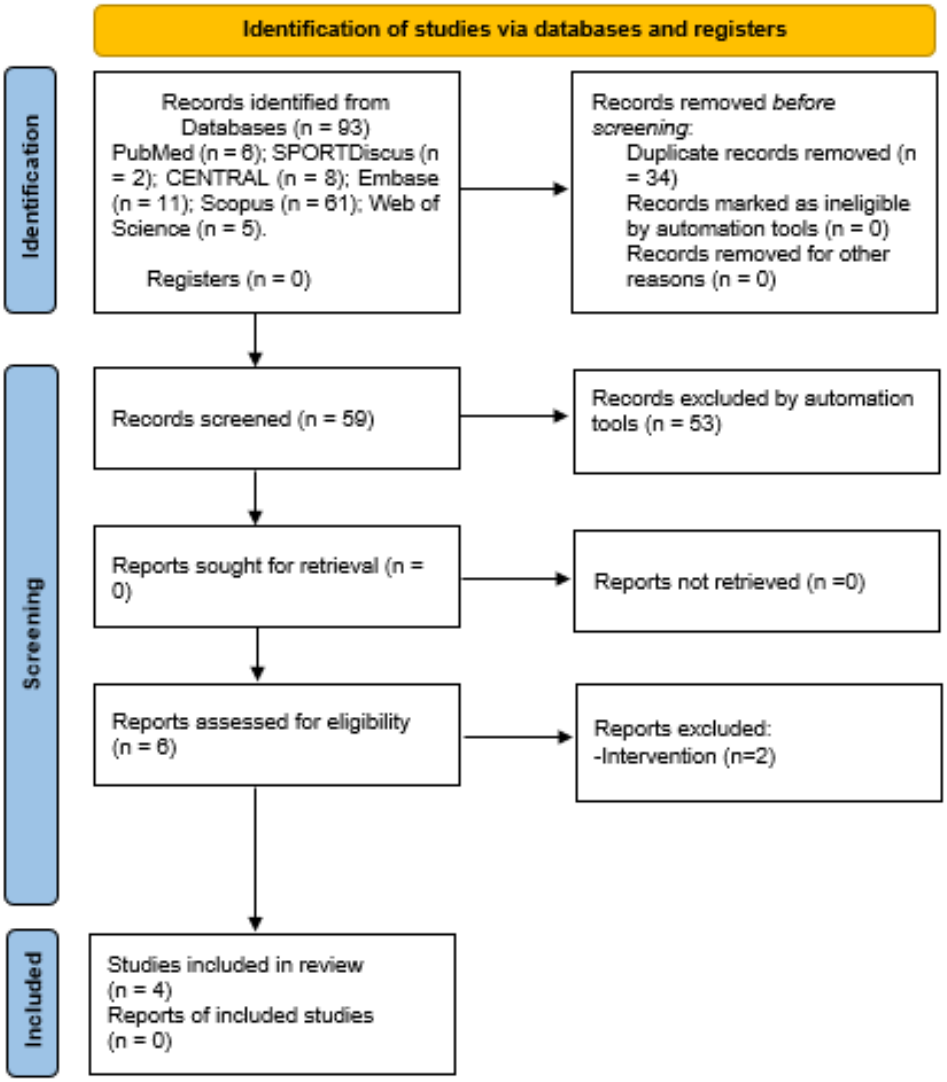

Figura 1. Fluxograma PRISMA.

Características do estudo

As características dos estudos incluídos são mostradas na Tabela 2. Quatro estudos foram incluídos na análise (7, 8, 20, 21), envolvendo 221 participantes (CIT 115 e PLA 106). Os estudos foram publicados entre 2018 e 2022. A amostra foi composta por idosos saudáveis (7), idosos obesos (8), idosos obesos sedentários (21)e idosos obesos dinapênicos (20), de ambos os sexos, com tamanhos amostrais de 40 a 81 participantes. Em todos os estudos, as intervenções duraram doze semanas, com frequência semanal de três vezes. A quantidade de CIT administrada foi principalmente de 10 g/dia, durante o almoço. Em todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática, os participantes realizaram HIIT em uma máquina elíptica, com duração de 30 minutos. A intensidade de cada ciclo foi baseada na porcentagem da frequência cardíaca máxima, com sprints de 30 segundos em alta intensidade alternando com sprints de 90 segundos em intensidade moderada. Em todos os artigos, as medidas de composição corporal, mais especificamente massa magra e massa gorda, foram avaliadas por absorciometria de raios X de dupla energia (DXA).

Tabela Suplementar 1. Estudos excluídos após leitura do texto completo.

Autor	Título	Jornal, volume e página	Motivo da exclusão
Figueiroa et. al. (2015)	Impact of L-citrulline supplementation and whole-body vibration training on arterial stiffness and leg muscle function in obese postmenopausal women with high blood pressure	Experimental Gerontology. 65, (35-40).	Intervenção
Kang et. al. (2023)	Combined L-Citrulline Supplementation and Slow Velocity Low-Intensity Resistance Training Improves Leg Endothelial Function, Lean Mass, and Strength in Hypertensive Postmenopausal Women	Nutrients. 15, 74	Intervenção

Tabela 2. Características e resultado dos estudos incluídos.

Estudar	Participantes	Não	Suplementação de CIT	Treinamento	Medição da composição corporal	Resultado
Marcangeli et al. 2022	- Idosos obesos IRC: (67,2±4,9 anos) PLA: (68,1±4,1 anos)	CIT: 45 PLA: 36	10g, durante o almoço, todos os dias, 12 semanas	(30', 12 semanas, 3 x/semanas) HIIT (elíptico) 30" 80–85% FCmáx: 90" 65% FCmáx.	DXA: massa magra total (kg), massa gorda total (%).	**MGT** ITC: 36,0 ± 6,5 PLA: 37,1 ± 7,8 **MMT** ITC: 47,8 ± 8,6 PLA: 47,9 ± 10,0
Buckinx et al. 2020	- Idosos saudáveis IRC: (67,6±5,01 anos) PLA: (67,9±3,33 anos)	CIT: 23 PLA: 21	10g, durante o almoço, todos os dias, 12 semanas	(30', 12 semanas, 3 x/semana) HIIT (elíptico) 30" 80–85% FCmáx: 90" 65% FCmáx.	DXA: massa magra total (kg), massa gorda total (Kg).	**MGT** IRC: 24,0 ± 5,9* PLA: 24,5 ± 5,5 **MMT** ITC: 44,5 ± 8,8 PLA: 47,7 ± 10,4
Buckinx et al. 2019	- Idosos obesos sedentários IRC: (66,5±5,2 anos) PLA: (68,2±3,5 anos)	CIT: 21 PLA: 19	10g, durante o almoço, todos os dias, 12 semanas	(30', 12 semanas, 3 x/semana) HIIT (elíptico) 30" 80–85% FCmáx: 90" 65% FCmáx.	DXA: massa magra total (kg), massa gorda total (%).	**MGT** ITC: 34,9 ± 5,3 PLA: 38,2 ± 8,1 **MMT** ITC: 46,3 ± 8,0 PLA: 43,4 ± 9,5
Buckinx et al. 2018	- Idoso obeso dinapênico IRC: (65,7±4,2 anos) PLA: (68,1±4,2 anos)	CIT: 26 PLA: 30	10g, durante o almoço, todos os dias, 12 semanas	(30', 12 semanas, 3x/semana) HIIT (elíptico) 30" 80–85% FCmáx: 90" 65% FCmáx.	DXA: massa magra total (kg), massa gorda total (%).	**MGT** ITC: 37,8 ± 6,3 PLA: 38,5 ± 7,6 **MMT** ITC: 48,2 ± 7,3 PLA: 47,9 ± 9,6

FCmáx: frequência cardíaca máxima; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry; HIIT: treinamento intervalado de alta intensidade; CIT: citrulina; PLA: placebo; MGT massa gorda total; MMT: massa magra total. * Diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Risco de viés do estudo

A Tabela 3 mostra o risco de viés nos estudos incluídos. A pontuação média dos estudos alcançada na escala PEDro foi de 7,75, indicando um baixo risco de viés dentro dos estudos. O Apêndice 1 mostra os critérios para julgamento e suporte para o julgamento para cada entrada na escala PEDro.

Tabela 3. Avaliação do risco de viés dos estudos (escala PEDro).

Autores	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	Escore
Marcangeli et al., 2022	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	7
Buckinx et al., 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	9
Buckinx et al., 2019	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	6
Buckinx et al., 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	9

"+": critério atendido, "-": critério não atendido; C1: elegibilidade (item não considerado na pontuação final); C2: alocação aleatória; C3: alocação cega; C4: semelhança no baseline; C5: participantes cegos; C6: terapeutas cegos; C7: avaliador cego: C8: follow-up >85%; C9: Análise por intenção de tratar; C10: Comparações intergrupos; C11: Medidas de precisão e dispersão.

Viés de publicação

O potencial viés de publicação foi avaliado por inspeção visual do gráfico de funil (Figura 2). O modelo de correção de Duval e Tweedie (19) foi aplicado aos grupos de estudo com suplementação de CIT para massa muscular e porcentagem de gordura corporal. Nenhum estudo aparado foi identificado.

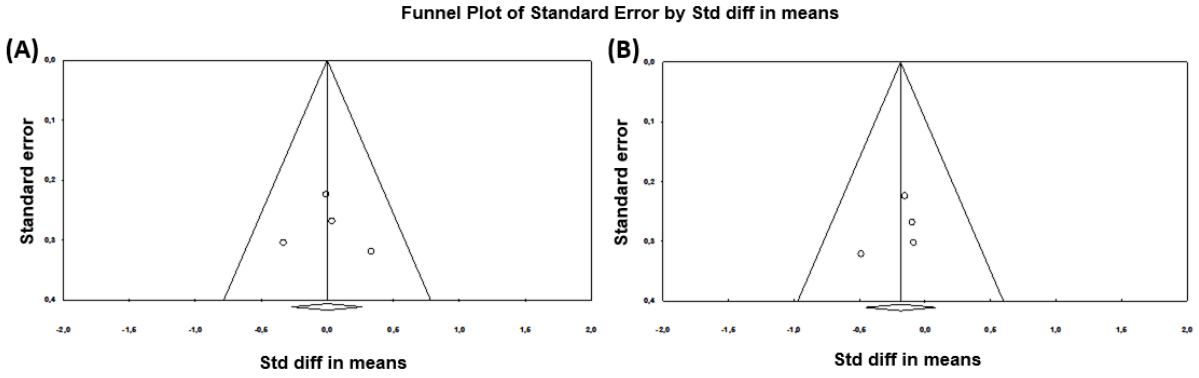

Figura 2. Gráfico de funil para viés de publicação. (A): massa muscular; (B): porcentagem de gordura corporal.

Certeza da Evidência

Para todas as comparações (CIT vs. Placebo em resultados de massa magra e massa gorda), o resultado GRADE foi baixo (rebaixado duas vezes por imprecisão), indicando efeitos provavelmente presentes (estudos subsequentes podem impactar significativamente a confiança na estimativa do efeito) (Tabela 4)

Efeitos do CIT associado ao HIIT na massa magra e na porcentagem de gordura

A suplementação de CIT+HIIT não foi superior a PLA+HITT para aumentar a massa magra (SMD = -0,001 [IC 95%: -0,267–0,264]; I2 = 0%, p = 0,992) (Figura 3A) e reduzir a porcentagem de gordura corporal (SMD = -0,186 [IC 95%: -0,452–0,079]; I2 = 0%, p = 0,169) (Figura 3B).

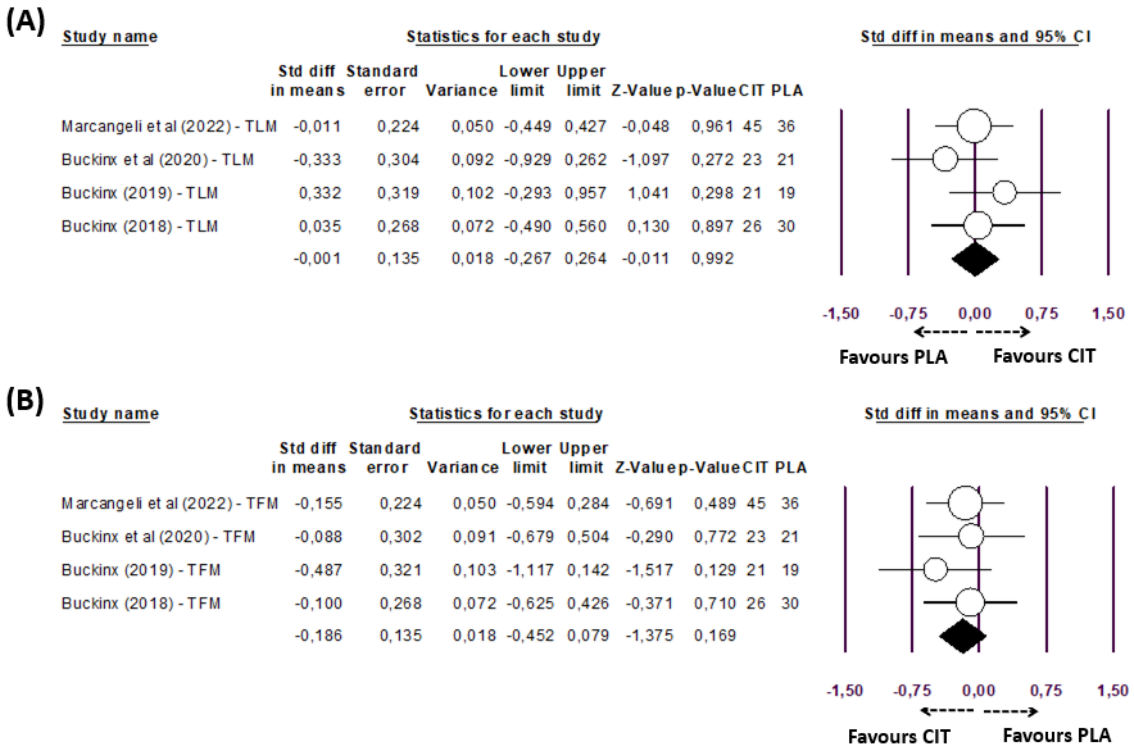

Figura 3. Efeitos da suplementação de CIT na melhora da massa magra (A) e da porcentagem de gordura corporal (B) em idosos.

Tabela 4. Classificação GRADE dos estudos incluídos.

Avaliação da qualidade							Nº de participantes		Efeito Relativo (IC 95%)	Qualidade de evidência	Importância
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	CIT	PLA			
Efeito do CIT *vs.* PLA (TLM)											
4	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave[a]	nenhum	115	106	SMD **0,001** (0,267, 0,264)	⨁⨁◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Efeito do CIT *vs.* PLA (TFM)											
4	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave[a]	nenhum	115	106	SMD **0,186** (0.452, 0.079)	⨁⨁◯◯ Baixa	IMPORTANTE

CIT: Citrulina; PLA: Placebo; ECR: Ensaios Clínicos Randomizados; IC: Intervalo de confiança; TLM: Massa Magra Total; TFM: Massa Gorda Total.
Explicações: [a]Tamanho de amostra abaixo do ideal e IC ultrapassa o limite de interesse.

DISCUSSÃO

Estratégias de intervenção como exercícios físicos e suplementação nutricional são amplamente recomendadas para melhorar os resultados da composição corporal em idosos (3, 4). No entanto, há apenas uma análise meta-analítica publicada até o momento para apoiar os efeitos ergogênicos da suplementação de CIT nos ganhos de massa muscular e na redução da gordura corporal associados ao exercício. Nossa meta-análise é a primeira a investigar os efeitos da suplementação de CIT em combinação com HIIT isolado, com foco na composição corporal em idosos. Nós testamos a hipótese de que a suplementação de CIT, quando associada ao HIIT, promoveria um aumento mais significativo na massa muscular e uma maior redução na adiposidade corporal em comparação com a condição placebo.

Estudos recentes indicam que o HIIT pode ser eficaz na melhora da massa magra e na redução da gordura em idosos, além de prevenir e tratar a sarcopenia por meio do aumento de marcadores de biogênese mitocondrial e fusão mitocondrial (7, 8). Há evidências de que a suplementação de CIT pode estimular a via de sinalização mTORC1 no sistema musculoesquelético, aumentando a expressão de proteínas envolvidas na contração muscular (22, 23)e tem efeito direto no tecido adiposo, induzindo a lipólise por meio da liberação de ácidos graxos e reduzindo a gliceroneogênese (24, 25). Os principais achados da nossa meta-análise indicaram nenhum efeito da suplementação de CIT nos ganhos de massa muscular (SMD = -0,001) e redução do percentual de gordura (SMD = -0,186), em comparação ao PLA. Quatro estudos preencheram os critérios de inclusão, envolvendo um total de 221 participantes e a amostra foi composta por idosos saudáveis (7), idosos obesos (8), idosos obesos sedentários (21)e idosos obesos dinapênicos (20), de ambos os sexos. Vale ressaltar que o uso de CIT foi semelhante em todos os estudos (10 g/dia). Diante dos nossos achados, precisamos ressaltar que a diferença na suplementação entre homens e mulheres (21, 26, 27) está bem estabelecida na literatura, por isso sugerimos que novos estudos sejam realizados com diferentes dosagens de CIT para cada gênero e considerem diferentes perfis nutricionais e condições de saúde dos participantes.

A suplementação de CIT não apresentou resultados significativamente diferentes do placebo na maioria dos estudos incluídos (8, 20, 21). No entanto, o estudo de Buckinx, Carvalho (7)encontrou um efeito favorável significativo do CIT na redução da gordura corporal em idosos saudáveis, destacando seu potencial como um complemento ao HIIT para otimizar os efeitos adversos do excesso de peso em idosos. Uma possível razão para a falta de benefícios adicionais da suplementação de CIT em outros estudos pode estar relacionada às diferenças no

estado nutricional das populações analisadas, bem como à mesma dose (10g) de CIT suplementada. No estudo de Buckinx, Carvalho (7), a amostra foi composta predominantemente por idosos saudáveis, enquanto nos outros três estudos que não relataram diferenças entre os desfechos de composição corporal avaliados, a amostra foi composta por idosos obesos. Isso pode sugerir que o estado nutricional e a condição física da população podem influenciar a eficácia da suplementação de CIT. Além disso, a falta de variação na dose de CIT pode ter contribuído para a falta de efeito significativo, especialmente em grupos com diferentes estados de saúde. Em relação ao risco de viés, apesar do pequeno número de estudos, o risco de viés foi considerado baixo (entre 6-9 pontos) (15), mostrando que os estudos incluídos tinham boa qualidade metodológica. Ao analisar o GRADE, os resultados revelaram uma baixa certeza de evidência (rebaixamento duplo para imprecisão), indicando efeitos provavelmente presentes. Isso se deve principalmente ao número limitado de estudos, ao pequeno tamanho da amostra e à falha em atingir a diferença clinicamente importante mínima, considerando 5% para massa magra e porcentagem de gordura (28)indicando que pesquisas futuras podem ter um impacto significativo na confiança da estimativa do efeito.

Revisões sistemáticas anteriores foram conduzidas com propósitos semelhantes. Por exemplo, a revisão sistemática sem meta-análise de Aubertin-Leheudre and Buckinx (11), incluiu seis estudos e observou um resultado possivelmente favorável para a suplementação de CIT associada a diferentes modalidades de exercício (HIIT, step training, vibração de corpo inteiro) sobre massa muscular e desempenho físico de idosos. No entanto, nosso estudo apresenta resultados divergentes, mostrando que não foi possível encontrar efeitos adicionais da suplementação de CIT para ganhos de massa muscular. Isso sugere que os achados de Aubertin-Leheudre and Buckinx (11) devem ser interpretados com cautela, uma vez que são baseados exclusivamente em síntese qualitativa, sem meta-análise. Além disso, na revisão sistemática com meta-análise realizada por Xie, Li (12), envolvendo sete estudos, a combinação de exercício físico (HIIT, vibração de corpo inteiro, exercício aeróbico e de resistência) com suplementação de CIT não demonstrou efeitos significativos na massa muscular (P = 0,66; z = 0,44; SMD (IC 95%) = -0,06 (-0,33, 0,21)) e gordura corporal (P = 0,21; z = 1,26; SMD (IC 95%) = 0,17 (-0,09, 0,43)) em comparação à condição placebo, o que corrobora nossos achados. No entanto, os autores desta revisão incluíram diversas modalidades de exercício, e isso pode gerar heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos e consequentemente imprecisão na análise do efeito da intervenção. Portanto, uma análise onde a modalidade de exercício é única torna os resultados mais homogêneos.

Neste contexto, nossa revisão se destaca como pioneira em combinar a suplementação de CIT exclusivamente com HIIT. Não encontramos diferença significativa entre a suplementação de CIT associada ao HIIT em comparação ao placebo. No entanto, ainda há poucos estudos sobre o assunto, e a certeza das evidências existentes até o momento está em construção (baixa certeza), sugerindo que novos estudos devem ser realizados. Nossa meta-análise pode ser considerada altamente homogênea porque todos os estudos incluídos na revisão usaram um delineamento de estudo paralelo e a mesma dose (10g) e tempo (diário por 12 semanas) de suplementação de CIT combinada com um programa de HIIT. Além disso, em todos os estudos, o instrumento de avaliação da composição corporal utilizado foi o DXA, considerado o padrão ouro para avaliação da composição corporal (29, 30). No geral, nossos resultados reforçam a necessidade de realização de novos estudos com alta qualidade metodológica que confirmem ou neguem a eficácia da suplementação de CIT associada ao HIIT para ganho de massa magra e redução de gordura em idosos, considerando diferentes dosagens de CIT para cada gênero, diferentes perfis nutricionais e condições de saúde dos participantes.

Implicações práticas

- Os resultados da nossa meta-análise sugerem que a combinação da suplementação de CIT com HIIT pode não proporcionar benefícios significativos em ganhos de massa muscular e redução de gordura corporal em idosos.
- A baixa certeza das evidências indica que as conclusões devem ser consideradas preliminares até que novas evidências confirmem os achados do presente estudo.

Recomendações futuras

Estudos adicionais de alta qualidade são necessários para confirmar a eficácia da suplementação de CIT combinada com HIIT na massa muscular e gordura corporal em idosos. Além disso, dada a possível influência do estado nutricional no efeito da suplementação de CIT, pesquisas futuras devem ser conduzidas considerando diferentes perfis nutricionais e condições de saúde dos participantes. Também é essencial considerar o impacto do CIT isolado nos resultados medidos. Outro aspecto relevante é a necessidade de investigar diferentes doses de suplementação de CIT para diferentes populações, considerando o nível de atividade física e o estado de saúde, para determinar protocolos mais individualizados e eficazes. Recomenda-se que pesquisas futuras incluam um número maior de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, para melhorar a precisão e a relevância dos resultados obtidos.

Pontos fortes e limitações

Um dos pontos fortes da nossa meta-análise é a homogeneidade dos estudos. Todos os estudos incluídos na revisão usaram um desenho de estudo paralelo e a mesma dose (10g) e tempo (diariamente por 12 semanas) de suplementação de CIT combinada com um programa HIIT. Nossos resultados também apresentam dados robustos em relação ao instrumento de avaliação usado, pois todos os estudos avaliaram a composição corporal por meio de DXA. Comparado a outros métodos, o DXA é recomendado como o padrão ouro para avaliar a composição corporal (26, 27). Além disso, nossa meta-análise incluiu a avaliação da certeza da evidência usando o sistema GRADE, algo que estudos anteriores não realizaram, pois essa análise é crucial, pois permite a apresentação de confiança nos resultados descritos. Apesar do baixo número de estudos, a alta homogeneidade entre eles nos permite demonstrar um tamanho de efeito não significativo da suplementação de CIT de forma confiável e precisa nos resultados de massa muscular e gordura corporal.

É importante destacar algumas limitações do nosso estudo. Primeiro, a análise foi restrita a apenas quatro estudos, o que é considerado limitado para uma análise abrangente. Além disso, a revisão considerou apenas os efeitos combinados da suplementação de CIT com HIIT, deixando em aberto a questão do impacto do CIT isolado nos resultados medidos. Assim, as conclusões da intervenção foram interpretadas exclusivamente com base na influência do HIIT.

CONCLUSÃO

Nossos achados indicam que a suplementação de CIT não fornece benefícios adicionais quando combinada com HIIT no aumento da massa magra e redução da massa gorda em idosos. Estudos adicionais de alta qualidade são necessários para confirmar a eficácia ergogênica da suplementação de CIT na composição corporal, uma vez que a certeza da evidência foi classificada como baixa, indicando que estudos subsequentes podem alterar a estimativa do efeito.

REFERÊNCIAS

1. Benz E, Pinel A, Guillet C, Capel F, Pereira B, De Antonio M, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity and Mortality Among Older People. JAMA Netw Open. 2024;7(3):e243604.

2. Stenholm S, Alley D, Bandinelli S, Griswold ME, Koskinen S, Rantanen T, et al. The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons: results from the InCHIANTI study. International journal of obesity (2005). 2009;33(6).

3. Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, Massanet P, Boirie Y, Weijs P, et al. Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. Nutrients. 2018;10(5).

4. Lee D-C, Shook RP, Drenowatz C, Blair SN. Physical activity and sarcopenic obesity: definition, assessment, prevalence and mechanism. Future science OA. 2016;2(3).

5. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. The Journal of physiology. 2012;590(5).

6. Gibala MJ, Little JP, Essen Mv, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. The Journal of physiology. 2006;575(Pt 3).

7. Buckinx F, Carvalho LP, Marcangeli V, Dulac M, Boutros GH, Gouspillou G, et al. High intensity interval training combined with L-citrulline supplementation: Effects on physical performance in healthy older adults. Experimental gerontology. 2020;140.

8. Marcangeli V, Youssef L, Dulac M, Carvalho LP, Hajj-Boutros G, Reynaud O, et al. Impact of high-intensity interval training with or without l-citrulline on physical performance, skeletal muscle, and adipose tissue in obese older adults. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2022;13(3).

9. Figueroa A, Alvarez-Alvarado S, Ormsbee MJ, Madzima TA, Campbell JC, Wong A. Impact of L-citrulline supplementation and whole-body vibration training on arterial stiffness and leg muscle function in obese postmenopausal women with high blood pressure. Experimental gerontology. 2015;63.

10. Kang Y, Dillon KN, Martinez MA, Maharaj A, Fischer SM, Figueroa A. Combined L-Citrulline Supplementation and Slow Velocity Low-Intensity Resistance Training Improves Leg Endothelial Function, Lean Mass, and Strength in Hypertensive Postmenopausal Women. Nutrients. 2022;15(1).

11. Aubertin-Leheudre M, Buckinx F. Effects of Citrulline alone or combined with exercise on muscle mass, muscle strength, and physical performance among older adults: a systematic review. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2020;23(1).

12. Xie S, Li S, Shaharudin S. The Effects of Combined Exercise with Citrulline Supplementation on Body Composition and Lower Limb Function of Overweight Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of sports science & medicine. 2023;22(3).

13. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2023.

14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ (Clinical research ed). 2021;372.

15. Elkins MR, Moseley AM, Sherrington C, Herbert RD, Maher CG. Growth in the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) and use of the PEDro scale. British journal of sports medicine. 2013;47(4).

16. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). 2024. Available from: https://training.cochrane.org/handbook/current.

17. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília : Ministério da Saúde: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia; 2014. p. 72 p.

18. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences: Routledge; 1988.

19. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. Biometrics. 2000;56(2).

20. Buckinx F, Gouspillou G, Carvalho LP, Marcangeli V, Boutros GEH, Dulac M, et al. Effect of High-Intensity Interval Training Combined with L-Citrulline Supplementation on Functional Capacities and Muscle Function in Dynapenic-Obese Older Adults. Journal of Clinical Medicine. 2018;7(12):561.

21. Buckinx F, Marcangeli V, Carvalho LP, Dulac M, Boutros GH, Gouspillou G, et al. Initial Dietary Protein Intake Influence Muscle Function Adaptations in Older Men and Women Following High-Intensity Interval Training Combined with Citrulline. Nutrients. 2019;11(7).

22. Plénier SL, Goron A, Sotiropoulos A, Archambault E, Guihenneuc C, Walrand S, et al. Citrulline directly modulates muscle protein synthesis via the PI3K/MAPK/4E-BP1 pathway in a malnourished state: evidence from in vivo, ex vivo, and in vitro studies. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2017;312(1).

23. Faure C, Morio B, Chafey P, Plénier SL, Noirez P, Randrianarison-Huetz V, et al. Citrulline enhances myofibrillar constituents expression of skeletal muscle and induces a switch in muscle energy metabolism in malnourished aged rats. Proteomics. 2013;13(14).

24. Joffin N, Jaubert A-M, Bamba J, Barouki R, Noirez P, Forest C. Acute induction of uncoupling protein 1 by citrulline in cultured explants of white adipose tissue from lean and high-fat-diet-fed rats. Adipocyte. 2015;4(2).

25. Joffin N, Jaubert A-M, Durant S, Bastin J, Bandt J-PD, Cynober L, et al. Citrulline reduces glyceroneogenesis and induces fatty acid release in visceral adipose tissue from overweight rats. Molecular nutrition & food research. 2014;58(12).

26. Tarnopolsky; MA. Gender differences in metabolism; nutrition and supplements. Journal of science and medicine in sport. 2000;3(3).

27. Adam M Gonzalez YY, Gerald T Mangine, Anthony G Pinzone, Jamie J Ghigiarelli, Katie M Sell. Acute Effect of L-Citrulline Supplementation on Resistance Exercise Performance and Muscle Oxygenation in Recreationally Resistance Trained Men and Women. Journal of functional morphology and kinesiology. 2023;8(3).

28. Deborah B Horn JPA, Michelle Look. What is clinically relevant weight loss for your patients and how can it be achieved? A narrative review. Postgraduate medicine. 2022;134(4).

29. Kendler DL, Borges JLC, Fielding RA, Itabashi A, Krueger D, Mulligan K, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry. 2013;16(4).

30. Sinha J, Duffull SB, Al-Sallami HS. A Review of the Methods and Associated Mathematical Models Used in the Measurement of Fat-Free Mass. Clinical pharmacokinetics. 2018;57(7).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados da presente dissertação indicam que a suplementação de CIT combinada ao HIIT não fornece benefícios adicionais, comparado ao HIIT isolado, no aumento da massa magra e redução da massa gorda em idosos. Estudos adicionais de alta qualidade são necessários para confirmar se a suplementação de CIT pode ser uma estratégia complementar ao HIIT na melhoria da composição corporal, uma vez que a certeza da evidência foi classificada como baixa. Vale ressaltar que este trabalho foi o primeiro a avaliar os efeitos da suplementação de CIT associado a modalidade de HIIT sobre a composição corporal em pessoas idosas. O presente estudo reuniu estudos similares em termos de desenho experimental, protocolo de suplementação e medida de avaliação, o que aumenta a confiança na estimativa do efeito e, assim, permite o estabelecimento de conclusões e diretrizes clínicas mais robustas. Por outro lado, ressaltamos também que a presente meta-análise analisou um número reduzido de estudos, o que indica uma limitação considerável na análise da estimativa do efeito e a aponta a necessidade de estudos adicionais para confirmar os nossos achados. Por fim, esperamos que os achados da presente dissertação possam ampliar o conhecimento sobre o tópico e fornecer subsídios para publicação de futuros estudos, a fim de estabelecer melhores diretrizes para a tomada de decisão em relação ao uso da suplementação de CIT como uma estratégia complementar ao HIIT na melhoria da composição corporal em pessoas idosas.

ANEXO I

CARTA DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Dear Andreo Aguiar,

Thank you for your submission.

Submission ID	**252090702**
Manuscript Title	**EFFECTS OF L-CITRULLINE SUPPLEMENTATION ASSOCIATED WITH HIGH-INTENSITY INTERVAL TRAINING ON MUSCLE MASS AND BODY FAT IN OLDER ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**
Journal	**Journal of Dietary Supplements**

If you made the submission, you can check its progress and make any requested revisions on the Author Portal

Thank you for submitting your work to our journal.
If you have any queries, please get in touch with IJDS-peerreview@journals.tandf.co.uk.

Kind Regards,
Journal of Dietary Supplements Editorial Office