

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO E
REABILITAÇÃO

Katieli Santos de Lima

**VITAMINAS “C” e “E” NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NA
FUNCIONALIDADE MUSCULOESQUELÉTICA APÓS EXERCÍCIOS
FÍSICOS: REVISÕES SISTEMÁTICAS**

Santa Maria, RS

2022

Katieli Santos de Lima

**VITAMINAS “C” e “E” NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NA
FUNCIONALIDADE MUSCULOESQUELÉTICA APÓS EXERCÍCIOS FÍSICOS:
REVISÕES SISTEMÁTICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento e Reabilitação, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências do Movimento e Reabilitação**.

Orientador: Dr. Luis Ulisses Signori
Co-orientador: Dr. Felipe Barreto Schuch

Santa Maria, RS

2022

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Santos de Lima, Katieli
VITAMINAS "C" e "E" NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NA
FUNCIONALIDADE MUSCULOESQUELÉTICA APÓS EXERCÍCIOS FÍSICOS:
REVISÕES SISTEMÁTICAS / Katieli Santos de Lima.- 2022.
92 p.; 30 cm

Orientador: Luis Ulisses Signori
Coorientador: Felipe Barreto Schuch
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Educação Física e desportos, Programa de
Pós-Graduação em Ciência do Movimento e Reabilitação, RS,
2022

1. Voluntários saudáveis 2. Exercício físico 3.
Tocoferóis 4. Ácido ascórbico I. Signori, Luis Ulisses II.
Barreto Schuch, Felipe III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(s). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, KATIELI SANTOS DE LIMA, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Katieli Santos de Lima

**VITAMINAS “C” e “E” NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NA
FUNCIONALIDADE MUSCULOESQUELÉTICA APÓS EXERCÍCIOS FÍSICOS:
REVISÕES SISTEMÁTICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento e Reabilitação, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências do Movimento e Reabilitação**.

Aprovado em 23 de maio de 2022:

Luis Ulisses Signori, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Felipe Barreto Schuch, Dr. (UFSM)
(Co-orientador)

Guilherme Silva Nunes, Dr. (UFSM)

Jociane Schardong, Dra. (UFSCPA)

Antonio Marcos Vargas da Silva, Dr. (UFSM)
(Membro Suplente)

Santa Maria, RS
2022

RESUMO

VITAMINAS “C” e “E” NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NA FUNCIONALIDADE MUSCULOESQUELÉTICA APÓS EXERCÍCIOS FÍSICOS: REVISÕES SISTEMÁTICAS

AUTORA: Katieli Santos de Lima

ORIENTADOR: Dr. Luis Ulisses Signori

CO-ORIENTADOR: Dr. Felipe Barreto Schuch

A prática regular de exercícios físicos, quando realizada em alta intensidade resulta em dano muscular, que leva a uma resposta inflamatória e redução da funcionalidade. A suplementação com antioxidantes exógenos, como as vitaminas “C” e “E” pode ser uma estratégia utilizada para atenuar esses danos induzidos pelos exercícios. Porém seus efeitos sobre a resposta inflamatória e a funcionalidade musculoesquelética após os exercícios físicos, ainda são controversos. Diante disso, essa dissertação se propôs a realizar duas revisões sistemáticas que objetivaram: 1) verificar os efeitos da suplementação de vitamina “E” isolada e 2) associada a vitamina “C” sobre a resposta inflamatória e a funcionalidade musculoesquelética após exercícios físicos em voluntários saudáveis e atletas. A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, EMBASE, Sport Discus e Web of Science, com os descritores “Adult”, “Healthy volunteers”, “Athlete”, “Vitamin E”, “Tocopherols”, “Alpha-tocopherol”, “Ascorbic acid” e “Exercise”. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) e controlados por placebo que avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina “E” isolada e combinada à vitamina “C” sobre a resposta inflamatória e a funcionalidade musculoesquelética após exercícios físicos em voluntários saudáveis. A leitura de título, resumo e texto completo, assim como a análise do risco de viés (RoB 2.0), a extração de dados dos estudos e a certeza da evidência (GRADE) foi realizada por dois revisores independentes. Foi utilizado um modelo de efeito randômico para comparar mudanças médias antes e após os exercícios nos sujeitos que receberam as vitaminas ou placebo. Os dados são apresentados pelo *standard mean difference* (SMD) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Foram incluídos vinte ECR, com 298 indivíduos na revisão da vitamina “E”, e dezoito ECR, com 322 indivíduos na revisão das vitaminas (C e E). A suplementação de vitamina E isolada, não atenuou o estresse oxidativo, marcadores inflamatórios e de dano muscular, dor muscular e nem melhorou a força muscular após uma sessão de exercícios. A combinação das vitaminas (C+E) atenuou a peroxidação lipídica (SMD = -0,703; IC95% = -1,035 a -0,372; p<0,001), a interleucina-6 (IL-6) (SMD = -0,576; IC95% = -1,036 a -0,117; p=0,014), o cortisol (SMD = -0,918; IC95% = -1,475 a -0,361; p=0,001) imediatamente, e os níveis de creatina kinase (CK) 48h (SMD = -0,991; IC95% = -1,611 a -0,372; p=0,002) após os exercícios. Entretanto, não modificaram as carbonilas proteicas, a proporção glutatona reduzida/oxidada, a catalase, o receptor de interleucina-1, a proteína C reativa, a lactato desidrogenase, a dor e a força muscular. Os resultados sugerem que a suplementação da combinação das vitaminas (C+E) pode ser empregada nesse contexto, pois atenua o estresse oxidativo (peroxidação lipídica), a resposta inflamatória (IL-6), os níveis de cortisol e o dano muscular (CK) após uma sessão de exercícios físicos em voluntários saudáveis. A certeza da evidência é baixa ou muito baixa e os achados devem ser interpretados com cautela.

Palavras-chave: Voluntários saudáveis. Exercício físico. Tocoferóis. Ácido ascórbico.

ABSTRACT

VITAMINS “C” AND “E” ON INFLAMMATORY RESPONSE AND MUSCULOSKELETAL FUNCTIONALITY AFTER PHYSICAL EXERCISES: SYSTEMATIC REVIEWS

AUTHOR: Katieli Santos de Lima

ADVISOR: Dr. Luis Ulisses Signori

CO-ADVISOR: Dr. Felipe Barreto Schuch

Regular practice of physical exercises, when performed at high intensity, results in muscle damage, which leads to an inflammatory response and reduced functionality. Supplementation with exogenous antioxidants, such as vitamins “C” and “E” may be a strategy used to mitigate these exercise-induced damage. However, its effects on the inflammatory response and musculoskeletal functionality after physical exercises are still controversial. Therefore, this dissertation proposed to carry out two systematic reviews aimed at: 1) verifying the effects of isolated vitamin “E” supplementation and 2) associated with vitamin “C” on the inflammatory response and musculoskeletal functionality after physical exercises in volunteers. healthy and athletes. The search strategy was carried out in the MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, EMBASE, Sport Discus and Web of Science databases, with the descriptors “Adult”, “Healthy volunteers”, “Athlete”, “Vitamin E”, “Tocopherols”, “Alpha-tocopherol”, “Ascorbic acid” and “Exercise”. Randomized clinical trials (RCTs) and placebo-controlled studies were included that evaluated the effects of supplementation of vitamin “E” alone and combined with vitamin “C” on the inflammatory response and musculoskeletal functionality after physical exercise in healthy volunteers. Title, abstract and full text reading, as well as risk of bias analysis (RoB 2.0), data extraction from studies and certainty of evidence (GRADE) were performed by two independent reviewers. A random effect model was used to compare mean changes before and after exercise in subjects who received the vitamins or placebo. Data are presented by the standard mean difference (SMD) and the respective 95% confidence intervals (95% CI). Twenty RCTs were included, with 298 subjects in the vitamin “E” review, and eighteen RCTs, with 322 subjects in the vitamins (C and E) review. Vitamin E supplementation alone did not attenuate oxidative stress, inflammatory markers, muscle damage, muscle soreness, or improve muscle strength after a bout of exercise. The combination of vitamins (C+E) attenuated lipid peroxidation (SMD = -0.703; 95%CI = -1.035 to -0.372; $p < 0.001$), interleukin-6 (IL-6) (SMD = -0.576; 95%CI = -1.036 to -0.117; $p = 0.014$), cortisol (SMD = -0.918; 95%CI = -1.475 to -0.361; $p = 0.001$) immediately, and 48h creatine kinase (CK) levels (SMD = -0.991 ; 95%CI = -1.611 to -0.372; $p = 0.002$) after the exercises. However, they did not change protein carbonyls, reduced/oxidized glutathione ratio, catalase, interleukin-1 receptor, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, pain and muscle strength. The results suggest that supplementation of the combination of vitamins (C+E) can be used in this context, as it attenuates oxidative stress (lipid peroxidation), inflammatory response (IL-6), cortisol levels and muscle damage (CK) after a physical exercise session in healthy volunteers. The certainty of the evidence is low or very low and the findings should be interpreted with caution.

Keywords: Healthy volunteers. Exercise. Tocopherols. Ascorbic acid.

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1 – Revisão sistemática Vitamina “E”

Figura 1 – Fluxograma do desenho de estudo.....53

LISTA DE TABELAS

Artigo 1 – Revisão sistemática Vitamina “E”

Tabela 1 – Característica dos estudos incluídos.....	54
Tabela 2 – Risco de viés de ensaios clínicos randomizados incluídos e avaliados por meio do RoB 2.0 para ensaios paralelos.....	60
Tabela 3 – Risco de viés de ensaios clínicos randomizados incluídos e avaliados por meio do RoB 2.0 para ensaios cruzados.....	63
Tabela 4 – Metanálises.....	64
Tabela suplementar 1 – Estratégia de busca da revisão sistemática.....	66
Tabela suplementar 2 – Lista dos artigos excluídos após leitura do texto completo.....	69
Tabela suplementar 3 – Resumo da abordagem GRADE para classificar a qualidade das evidências.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST	Aspartato aminotransferase
CK	Creatina kinase
Ca ²⁺	Cálcio
CAT	Catalase
DMIT	Dano muscular de início tardio
ERON	Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio
EO	Estresse oxidativo
GPx	Glutationa peroxidase
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
LDH	Lactato desidrogenase
MDA	Malondialdeído
Mb	Mioglobina
NO	Óxido nítrico
O ₂ ⁻	Superóxido
OH ⁻	Hidroxil
SOD	Superóxido dismutase
TBARs	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
UI	Unidades internacionais
VLDLc	Lipoproteínas de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	18
	2.1 OBJETIVO GERAL	18
	2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3	ARTIGO 1 - Resumo.....	19
4	ARTIGO 2 - Resumo.....	22
5	CONCLUSÃO	25
	REFERÊNCIAS.....	26
	ANEXOS.....	32
	Anexo 1 – Registro no GAP/CCS.....	33
	Anexo 2 – Registro no PROSPERO	35
	Anexo 3 – Artigo Revisão sistemática Vitamina “E”	39
	Anexo 4 – Normas Revista <i>European Journal of Nutrition</i>	74
	Anexo 5 – Artigo Revisão sistemática publicada na revista científica “ <i>Critical Reviews in Food Science and Nutrition</i> ”	89
	Anexo 6 – Checklist PRISMA – Artigo Revisão sistemática da vitamina “E”	90

1 INTRODUÇÃO

Programas regulares de exercícios físicos promovem adaptações ao organismo, reduzindo fatores de risco para a ocorrência de doenças crônicas (BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012), além de propiciar benefícios à saúde mental (SCHUCH et al., 2018; TEYCHENNE et al., 2020). Tais adaptações dependem da intensidade e podem divergir entre diferentes modalidades dos exercícios (EGAN; ZIERATH, 2013).

Agudamente e em alta intensidade, os exercícios físicos podem levar a um estado transitório de estresse oxidativo (EO) (POWERS; NELSON; HUDSON, 2011), a uma resposta inflamatória exacerbada e ao dano musculoesquelético (BESSA et al., 2016). Os mecanismos responsáveis por este dano muscular induzido pelo exercício envolvem as vias mecânica e metabólica (EBBELING; CLARKSON, 1989; HUDSON et al., 2008; SIMÃO et al., 2012; TEE; BOSCH; LAMBERT, 2007; TORRES et al., 2012) e, ocorre principalmente durante as contrações musculares excêntricas (ASSUMPCÃO et al., 2013; ENOKA, 1996). Isso se deve ao maior estresse mecânico (ENOKA, 1996; PROSKE; MORGAN, 2001) levando à micro lesões focais das fibras musculares (LIEBER; FRIDÉN, 1999).

Os exercícios físicos promovem um aumento na produção de EROX [formadas pelos ânions superóxido (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radicais hidroxil (OH^\cdot) e peróxinitrito ($ONOO^\cdot$)] (SMITH, 2000). No entanto, a superprodução das EROX, juntamente com as defesas antioxidantes insuficientes, pode levar a um estado transitório de EO, que causa danos aos tecidos (POWERS; NELSON; HUDSON, 2011), e no tecido musculoesquelético induz a fadiga e disfunção contrátil (POWERS et al., 2011). Durante o EO ocorrem alterações no equilíbrio redox (oxidação/redução) (JONES, 2006), favorecendo o sistema pró oxidante, o qual induz uma resposta inflamatória (SMITH, 2000; THOMPSON et al., 2001). Particularmente, os indivíduos não treinados são mais propensos a tais efeitos, enquanto que, indivíduos treinados experimentam efeitos reduzidos devido ao aumento da tolerância oxidativa, pelo aumento das enzimas antioxidantes (STEINBACHER; ECKL, 2015).

Os antioxidantes enzimáticos formado pela glutathione peroxidase (GPx), pela superóxido dismutase (SOD) e pela catalase (CAT), e os não enzimáticos (vitaminas C e E, e ácido úrico) atuam para neutralizar as EROX (POWERS; JACKSON, 2008) e proteger as fibras musculares dos danos induzidos por estas (POWERS et al., 2011; POWERS; JACKSON, 2008). A resposta aguda a exercícios realizados em alta intensidade, a produção

das ERO superam a capacidade antioxidante (enzimática e não enzimática), resultando em oxidações dos constituintes celulares (lipídios, proteínas e o DNA) (JONES, 2006; MILAKIERZENKOWSKA et al., 2013; SUTKOWY et al., 2015) e induz a uma resposta inflamatória exacerbada (BESSA et al., 2016), a suplementação de antioxidantes exógenos pode resultar numa defesa contra danos oxidativos.

O estresse mecânico é demonstrado em estudos histológicos que descreveram rompimentos da banda Z após exercícios excêntricos intensos ou não habituais (CRAMERI et al., 2007; FRIDÉN; LIEBER, 1998; LAURITZEN et al., 2009), levando a um extravasamento de cálcio (Ca^{2+}) intracelular e à perda da homeostase celular (TEE; BOSCH; LAMBERT, 2007; TIDBALL, 2011). Diante disso, as vias dependentes de Ca^{2+} são ativadas e levam à degradação das fibras estruturais e contráteis do musculoesquelético (TEE; BOSCH; LAMBERT, 2007). Já o mecanismo de lesão presente na via metabólica pode ser explicado pela isquemia que ocorre durante o exercício prolongado (EBBELING; CLARKSON, 1989) e por consequência, deficiências energéticas no interior do músculo em atividade (TEE; BOSCH; LAMBERT, 2007). Estruturalmente, ocorre uma desorganização dos sarcômeros, que está associada a rupturas do sarcolema e da matriz extracelular, fragmentação do retículo sarcoplasmático e inchaço das mitocôndrias (CRAMERI et al., 2004; TAKEKURA et al., 2001). Em decorrência do rompimento do sarcolema, ocorre o aparecimento de proteínas de fase aguda no sangue, como creatina quinase (CK), mioglobina (Mb) (CLARKSON; HUBAL, 2002; MCNEIL; KHAKEE, 1992), lactato desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST) (CHEUNG; HUME; MAXWELL, 2003), além do acúmulo citoplasmático de proteínas (albuminas e imunoglobulinas), que normalmente não estão presentes na fibra muscular (CLARKSON; HUBAL, 2002; MCNEIL; KHAKEE, 1992).

Este dano muscular induzido pelo exercício realizado em alta intensidade é manifestado por uma variedade de sintomas clínicos, incluindo a dor muscular de início tardio (DMIT) (CHEUNG; HUME; MAXWELL, 2003; MAGAL et al., 2010), déficits funcionais como diminuição da força, da flexibilidade e a presença de edema (CLARKSON; NOSAKA; BRAUN, 1992; HYLDAHL; HUBAL, 2014). Os sintomas podem aparecer imediatamente após a realização de exercícios, tendo picos entre 24 e 72 horas, podendo perdurar por até sete dias após o término dos exercícios (HYLDAHL; HUBAL, 2014). Voluntários saudáveis submetidos a uma única sessão de exercícios resistidos (projetada para provocar danos musculares nos extensores do joelho) apresentaram aumento das concentrações plasmáticas de CK (TEIXEIRA et al., 2015), em especial entre dois a sete dias após o término dos exercícios (STUPKA et al., 2001). Além disso, o torque isocinético concêntrico apresenta

uma redução imediatamente após (ARBIZA et al., 2020), que pode perdurar até 96h após a sessão de exercícios (STUPKA et al., 2001).

O reparo muscular após as lesões exige que o músculo reestabeleça a sua homeostase e, depois restaure as suas capacidades estruturais e funcionais (TIDBALL, 2011). Isso envolve mecanismos inter-relacionados seguindo três estágios: degeneração/inflamação, regeneração e a fibrose ou remodelamento (TIDBALL, 2005). O processo de reparação leva à recuperação funcional completa, podendo perdurar dias a semanas após o dano muscular inicial. O processo inflamatório decorrente do exercício foi aparentemente descrito como prejudicial. Entretanto, o estágio degenerativo/inflamatório é crucial para a recuperação muscular (HODY et al., 2019), visto que estas alterações são importantes para a fisiologia celular (POWERS; JACKSON, 2008) e, fazem parte das adaptações relacionadas ao treinamento, onde o período de recuperação deve ser respeitado para que ocorra a remoção de detritos do tecido muscular (CRAMERI et al., 2004; PAULSEN et al., 2012) e a consequente resposta inflamatória (SMITH, 2000; THOMPSON et al., 2001) é necessária para o reparo muscular (CRAMERI et al., 2004; PAULSEN et al., 2012).

Esta inflamação se caracteriza pelo aumento na concentração de proteínas de fase aguda (CK, LDH, Mb) e citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa – TNF- α , interleucina-1 β – IL-1 β e interleucina-6 – IL-6) (BERNECKER et al., 2011; PYNE, 1994), que são estimuladas através da produção excessiva de ERON (SMITH, 2000) no tecido lesado. Essas citocinas pró-inflamatórias são potencializadas pela ação dos glóbulos brancos, principalmente os neutrófilos (POWERS; JACKSON, 2008), que se infiltram no músculo e se acumulam na área lesada entre 1h a 24h após a sessão dos exercícios (PAULSEN et al., 2010). Posterior a neutrofilia, o músculo começa a ser invadido pelos monócitos, que se convertem em macrófagos, os quais contribuem principalmente na fagocitose do tecido lesado e também atuam na liberação das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) (PEDERSEN; STEENSBERG; SCHJERLING, 2001).

A fim de atenuar os danos musculares induzidos pelos exercícios físicos, algumas abordagens não farmacológicas veem sendo estudadas, como, a crioterapia (DE BRITO et al., 2022; MISSAU et al., 2018), recuperação ativa (ARBIZA et al., 2020), terapias manuais e os alongamentos (HOWATSON; VAN SOMEREN, 2008; TORRES et al., 2012). Neste contexto, as intervenções nutricionais (suplementação com antioxidantes exógenos) (DE BRITO et al., 2022) também auxiliam na atenuação do aumento das ERON que ocorrem durante e após os exercícios (PETERNELJ; COOMBES, 2011; SMITH, 2000). Dentre os

suplementos antioxidantes estudados, as vitaminas “C” e “E” veem ganhado destaque neste contexto (HE et al., 2016).

O ácido ascórbico (vitamina C) é uma vitamina hidrossolúvel, essencial para o metabolismo normal do corpo humano, atua neutralizando as ERO e reciclando a vitamina “E” de sua forma radical (CARR; FREI, 1999). Sua dose diária recomendada é de 90 mg/dia para homens adultos, e 75 mg/dia para mulheres (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000). Doses acima de 3000 mg/dia (tanto suplementar quanto alimentar) não são recomendadas pelos efeitos adversos que podem causar ao organismo (diarreia, distúrbios gastrointestinais, formação de cálculos renais, aumento de absorção de ferro, aumento de excreção de ácido úrico) (RIVERS, 1987). A vitamina C se torna biodisponível 40 minutos após a sua ingestão oral (BATES; JONES; BLUCK, 2004), sendo esta uma das formas de controlar as concentrações plasmáticas, além do transporte, reabsorção e excreção renal. Porém, 24h após a sua ingestão, as suas concentrações plasmáticas retornam aos seus níveis basais (LEVINE; PADAYATTY; ESPEY, 2011), justamente por ser prontamente absorvida, mas não armazenada no corpo (NAIDU, 2003). As funções biológicas da vitamina C são baseadas na sua capacidade de fornecer equivalentes redutores para reações bioquímicas, e devido a isso pode reduzir a maioria das ERO (BUETTNER, 1993).

Revisões sistemáticas avaliando os efeitos da suplementação de vitamina C no EO e marcadores inflamatórios foram realizadas associando a outro tipo de suplementação antioxidante (CANDIA-LUJÁN; FERNÁNDEZ; MOREIRA, 2015; GUIMARÃES; VIANNA, 2013; RANCHORDAS et al., 2018; SZUCK et al., 2011). Nosso grupo de pesquisa publicou uma revisão sistemática sobre os efeitos isolados da vitamina C na resposta inflamatória e na funcionalidade e observou que este antioxidante reduziu a lipoperoxidação e marcadores inflamatórios (IL-6), estes resultados ocorreram imediatamente (lipoperoxidação), e no intervalo de 1h e 2h (lipoperoxidação e IL-6) após uma sessão de exercício agudo, apesar de não mostrar efeitos sobre o dano muscular (CK), níveis de cortisol, proteína C reativa e força muscular (RIGHI et al, 2020).

Outro antioxidante exógeno utilizado é a vitamina E, também conhecida como tocoferol, que possui oito formas naturais, quatro tocoferóis (α , β , γ , δ – tocoferol) e quatro tocotrienóis (α , β , γ , δ – tocotrienóis) (JIANG, 2014). As formas α -tocoferol e γ -tocoferol da vitamina E são encontradas em maior abundância nos tecidos comparado aos demais tocoferóis ou tocotrienóis (FRIEDRICH, 2004; TRABER; KAYDEN, 1989). Porém, o α -tocoferol é predominante por apresentar concentrações plasmáticas no sangue 5 a 10 vezes maiores que o γ -tocoferol (JIANG *et al.*, 2001), e por se manter no plasma (TRABER;

KAYDEN, 1989). A atividade biológica da vitamina E tem sido associada à sua propriedade antioxidante bem definida, especificamente contra a lipoperoxidação das membranas biológicas (THERIAULT et al., 1999).

A vitamina E é lipossolúvel (MULLER; HARRIES; LLOYD, 1974), secretada preferencialmente pelo fígado em lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLc), sendo que este órgão é responsável pelo aumento das concentrações de α -tocoferol plasmáticos (TRABER et al., 1990). O α -tocoferol está preferencialmente ligado à proteína de transferência de α -tocoferol, auxiliando na manutenção de altas concentrações teciduais da vitamina (TERASAWA et al., 2000). Sua absorção se dá através do intestino, dependente de secreções biliares e pancreáticas, através da formação das micelas, que são captadas pelos enterócitos e liberadas na circulação na forma de quilomícrons, sendo este último um fator importante para absorção eficiente desta vitamina (MULLER; HARRIES; LLOYD, 1974). Uma dose diária de 15 mg/dia (~221 UI) de α -tocoferol é necessária para atingir a ingestão diária recomendada (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000). Uma revisão dos estudos de toxicidade da vitamina E concluiu que os seres humanos mostram poucos efeitos colaterais após doses suplementares abaixo de 2.100 mg/dia de RRR- α -tocoferol (KAPPUS; DIPLOCK, 1992). Por outro lado, doses elevadas podem ser pró-oxidativas (HEMILÄ *et al.*, 2003; MEYDANI; HAN; HAMER, 2004), deste modo, é recomendado que adultos não devem exceder 1000 mg/dia (aproximadamente 1500 UI) de forma suplementar de α -tocoferol, devido ao fato de que uma quantidade superior a essa pode estar associada a maior riscos de hemorragias, pois o nutriente pode atuar como um anticoagulante (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).

Uma metanálise avaliou os efeitos isolados dos tocoferóis na redução do EO e observou que a suplementação não apresentou efeito protetor sobre lipoperoxidação e danos musculares induzidos pelos exercícios (STEPANYAN et al., 2014). Os autores relatam que tais resultados podem ocorrer devido a doses e durações aplicadas insuficientes para causar uma interação com EO induzido pelo exercício, já que não houve correlação entre a dose e a duração da suplementação e o tamanho de efeitos sobre a CK e a lipoperoxidação (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico - TBARS). Ainda sugerem que, estudos com tocoferóis específicos poderiam determinar melhor os efeitos sobre o EO, visto que a ausência de efeitos pode ser devido a vários tipos de tocoferóis utilizados nos estudos incluídos (STEPANYAN et al., 2014). Por outro lado, uma recente revisão sistemática que avaliou os efeitos dos tocoferóis no EO (peroxidação lipídica) induzido pelo exercício, dano muscular (CK, LDH), e inflamação (IL-6), encontrou uma atenuação no dano muscular (CK e LDH), quando doses

administradas foram menores que 500UI de vitamina E, imediatamente após o exercício, e em atletas (análises de subgrupo - CK) (KIM et al., 2022).

A associação das vitaminas “C” e “E” pode auxiliar o sistema de defesa antioxidante endógeno frente ao EO (PETERNELJ; COOMBES, 2011) e atenuar a resposta a IL-6 em resposta a exercícios resistidos (FISCHER et al., 2004). He e colaboradores (2015) verificaram que a associação de antioxidantes (400 UI de vitamina E + 1000 mg de vitamina C) atenuou biomarcadores de lesão muscular (CK) e aumentou a capacidade antioxidante total, em homens que realizaram um protocolo de exercícios excêntricos de intensidade moderada. Já corredores de longa distância que tomaram vitamina C (200 mg) e vitamina E (400 UI) por quatro ou cinco semanas antes de uma maratona apresentaram menos danos musculares após a prova (ROKITZKI et al., 1994). Entretanto, Mastaloudis *et al.*, (2006) não encontraram efeito protetor para danos musculares em indivíduos suplementados com as vitaminas C (500 mg) e E (300 mg) durante uma ultramaratona.

Embora uma sessão de exercícios excêntricos resultem em aumento acentuado no vazamento de enzimas musculares (CAT), perturbações do status redox e deficiência de função muscular (torque), a suplementação prévia com vitaminas (C + E) não atenuaram nenhum desses efeitos em relação a suplementação com placebo (THEODOROU et al., 2011). Já o EO (malondialdeído – MDA) reduziu após quatro semanas de associação das vitaminas C (250 mg) e E (400 UI) em mulheres treinadas (TAGHIYAR et al., 2013). Entretanto, nenhum benefício da suplementação com antioxidantes (vitaminas C + E) foi encontrado por Bloomer *et al.*, (2007) na redução do EO e danos musculares após exercícios excêntricos. Atualmente, há uma falta de evidências claras para apoiar o uso da combinação dessas vitaminas no desempenho de atletas (MASON et al., 2020), devido alguns efeitos potencialmente prejudiciais a adaptação do musculoesquelético ao treinamento físico (MORRISON et al., 2015; PAULSEN et al., 2014). No entanto, recente revisão sistemática com metanálise que avaliou efeitos da vitamina “C” e “E” sobre principais marcadores fisiológicos de adaptações de exercícios ($VO_{2máx}$, força, e massa magra) sugere que a suplementação dessas vitaminas não interferem nas adaptações fisiológicas aos programas exercícios (aeróbicos ou resistência) (CLIFFORD et al., 2020).

Uma revisão sistemática prévia demonstrou que a suplementação de antioxidantes apresenta pouca efetividade na redução da DMIT (CANDIA-LUJÁN; FERNÁNDEZ; MOREIRA, 2015). Ranchordas *et al.*, (2018) revisou sistematicamente (incluindo 50 estudos e amostra de 1089 participantes) os efeitos da suplementação de antioxidantes sobre a DMIT,

porém também não restringiu quanto ao tipo de suplementação (vitaminas “C” e “E”, isoladas ou associadas, ou ainda outros tipos de antioxidantes), além de divergir na questão de doses e tipos de exercícios para induzir a DMIT. Os autores concluíram que a suplementação com vitamina “C” e “E” apresentariam melhores efeitos quando associadas, já que os antioxidantes demonstraram uma pequena diferença após exercícios indutores de DMIT em 6h, 24h, 48h, 72h e 96h, porém sem relevância clínica, pois não atingiu a diferença mínima na escala (1,4 cm) para quantificar a diferença real entre os grupos (RANCHORDAS et al., 2018).

A facilidade em consumir suplementos antioxidantes vitamínicos para prevenir ou atenuar os danos musculares induzidos pelos exercícios se tornam uma opção atrativa e de fácil acesso para atletas em período competitivo ou para indivíduos que estão iniciando a prática de exercícios. Considerando que as vitaminas antioxidantes são amplamente utilizadas neste meio e, apesar de existir um número considerável de ensaios clínicos randomizados (BLOOMER et al., 2007; DAWSON et al., 2002; MASTALOUDIS et al., 2004, 2006; THEODOROU et al., 2011), esses estudos ainda possuem divergências sobre a eficácia da suplementação (isoladas ou combinadas) das vitaminas “C” e “E”. Os estudos incluídos nas revisões sistemáticas citadas anteriormente (CANDIA-LUJÁN; DE PAZ FERNÁNDEZ; MOREIRA, 2015; RANCHORDAS et al., 2018; STEPANYAN et al., 2014) incluíram a suplementação de diversos antioxidantes, de forma isolada (vitamina C ou E) ou associada a outras vitaminas, com distintas formas de administração (cápsulas, bebidas ou em forma de pó) e, independente desta ter sido realizada antes ou após os exercícios físicos.

Diante disso, a presente dissertação buscou esclarecer os efeitos da suplementação isolada (vitamina E) e combinada das vitaminas (C e E) nos marcadores inflamatórios, EO e força muscular após exercícios físicos em voluntários saudáveis. Embora esta não seja uma revisão primária, o presente estudo difere das revisões prévias por avaliar os efeitos da combinação das vitaminas “C” e “E” (sem a presença de outros tipos de antioxidantes), e da suplementação isolada de vitamina “E”, administradas através de cápsulas, respeitando o tempo de *clearance* destas no organismo.

O presente estudo está registrado no gabinete de projetos institucional (ANEXO 1) e é apresentado em formato de 2 artigos: 1) revisão sistemática da suplementação de vitamina “E”, a ser submetido à revista “*European Journal of Nutrition*” (ANEXO 3); 2) revisão sistemática da combinação das vitaminas “C” e “E” apresentada na qualificação desta dissertação e publicada na revista científica “*Critical Reviews in Food Science and Nutrition*” com fator de impacto (JCR) em 2020 de 11.176 (ANEXO 5).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar sistematicamente os efeitos da vitamina “E” isolada e da combinação das vitaminas “C” e “E”, sobre a resposta inflamatória, estresse oxidativo, dor e a força muscular após exercícios físicos em voluntários saudáveis.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar se a suplementação da vitamina “E”, e a combinação das vitaminas “C” e “E” atenua a dor muscular após exercícios físicos em voluntários saudáveis.

Investigar se a suplementação de vitamina “E” e a combinação das vitaminas “C” e “E” atenua a inflamação (interleucinas e quimiocinas) após exercícios físicos em voluntários saudáveis.

Analisar se a suplementação de vitamina “E” e a combinação das vitaminas “C” e “E” atenua o estresse oxidativo (dano lipídico, dano enzimático, dano ao DNA) após exercícios físicos em voluntários saudáveis.

Verificar se a suplementação de vitamina “E” e a combinação das vitaminas “C” e “E” atenua marcadores plasmáticos de dano muscular (CK, Mb, LDH, AST) após exercícios físicos em voluntários saudáveis.

Analisar se a suplementação de vitamina “E” e a combinação das vitaminas “C” e “E”, melhora a força muscular após exercícios físicos em voluntários saudáveis.

Investigar se a suplementação de vitamina “E” e a combinação das vitaminas “C” e “E” atenua a dor, a inflamação, o estresse oxidativo e a força muscular em atletas.

3 ARTIGO 1 - Resumo

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA “E” NO ESTRESSE OXIDATIVO, INFLAMAÇÃO, DOR E FORÇA MUSCULAR APÓS EXERCÍCIO AGUDO: METANÁLISES DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Introdução

Diferentes formas de recuperação após exercícios físicos intensos são frequentemente utilizadas para reduzir o estresse oxidativo (EO), a resposta inflamatória. Dentre estas se encontram o consumo de tocoferóis (vitamina E). No entanto, os estudos são heterogêneos e a falta de consenso destes, em especial respeitando o *clearance* desta vitamina no corpo humano nesta condição torna sua aplicabilidade incerta. O objetivo desse estudo é revisar sistematicamente os efeitos da suplementação da vitamina E sobre o estresse oxidativo, a resposta inflamatória, o dano, a dor e a força muscular de voluntários saudáveis após uma sessão de exercícios físicos.

Métodos

A revisão foi conduzida de acordo com as recomendações da declaração PRISMA e foi registrado no PROSPERO sob o número de protocolo CRD42020168078. A pesquisa na literatura foi realizada desde o início das bases até abril de 2022 e incluiu as bases de dados MEDLINE, EMBASE, SPORTDiscus, Cochrane CENTRAL, e Web of Science sem restrição de idioma, utilizando os seguintes descritores: “Adult”, “Healthy volunteers”, “Athlete”, “Vitamin E”, “Tocopherols”, “Alpha-tocopherol” e “Exercise”. Ensaio clínico randomizado controlado por placebo (ECR), que avaliaram os efeitos da suplementação vitamina E no EO, marcadores inflamatórios, dano muscular, dor muscular e força muscular após uma sessão de exercício físico em voluntários saudáveis ou atletas foram incluídos no estudo. A seleção dos estudos, extração dos dados e avaliação do risco de viés, através da ferramenta RoB 2.0 da Cochrane, e da qualidade da evidência dos desfechos pela ferramenta GRADE foi realizada por dois revisores independentes (KSL e NCR). Modelos de efeito aleatório foram usados para comparar as alterações médias antes e após a suplementação de vitamina E ou placebo imediatamente (0h), até 96h após o exercício, utilizando o software *Review Manager* versão 5.3. Os dados são apresentados pela diferença média padronizada (DMP) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Resultados/Discussão

Um total de 1.544 estudos potencialmente relevantes foram recuperados e 20 preencheram os critérios de inclusão. Os períodos de publicação dos estudos compreenderam 1979 a 2018, incluindo um total de 298 indivíduos (83,2 % homens), idade média de 22 anos, no qual 28,2% eram atletas, 15,8% ativos e 56,0% destreinados. A maioria dos estudos realizou protocolo de exercícios aeróbico ($n = 14$, 70%). As avaliações do risco de viés foram realizadas para cada desfecho (bioquímico ou funcional) de acordo com o desenho de estudo (paralelo ou cruzado), e a pontuação geral para ensaios em paralelo variou de “baixo risco” (60,9%) a “algumas preocupações” (26,1%) e, apenas três estudos (13%) apresentaram “alto risco” de viés. Dos cinco estudos com desenho cruzado, quatro (80%) apresentaram “baixo risco” e um estudo apresentou “algumas preocupações”.

O EO foi avaliado em 65% ($n = 13$) dos estudos, por meio do dano lipídico (malondialdeído – MDA; substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – TBARS; F-2 isoprostanos – F2-Isop) dano enzimático (aspartato aminotransferase - AST e a superóxido dismutase – SOD), dano proteico (carbonilas proteicas) e dano ao DNA (8-oxoguanina – 8-oxoG; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine – 8-OHdG). Na análise quantitativa do EO (dano lipídico, enzimático e proteico) não foram observadas diferenças entre os grupos suplementados com a vitamina E ou placebo em nenhum dos momentos avaliados (0h até 72h), com qualidade da evidência muito baixa (0h até 1,5h, entre 3h e 6h, 24h e 48h) e baixa (72h). Os tocoferóis são considerados antioxidantes nutricionais que agem como potentes reguladores dos níveis de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) nos tecidos. No entanto, apenas três dos dez estudos que contemplaram esta metanálise (dano lipídico) apresentaram resultados favoráveis à suplementação deste antioxidante.

A inflamação foi avaliada em 30% ($n = 6$) dos estudos e incluíram como marcadores o receptor agonista da interleucina 1 (IL-1Ra), a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-8 (IL-8), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a proteína C-reativa (PCR), e o cortisol. Os grupos suplementados com vitamina E ou placebo não apresentaram diferenças nas metanálises das IL-6 e IL-8 imediatamente após (0h), entre 1h e 3h (IL-8 e IL-6) e 24h (IL-6) após exercícios, com moderada qualidade de evidência para esses desfechos. A instabilidade entre os sistemas pró e antioxidante estimulado pelo aumento da produção de ERON, provocam o aumento de citocinas pró-inflamatórias no tecido lesado imediatamente após exercícios. Apesar dessa revisão não ter encontrado atenuação desses marcadores inflamatórios, a suplementação com vitamina C ou a combinação das vitaminas C+E reduziu níveis de IL-6 imediatamente após o exercício quando comparado a um grupo placebo.

As manifestações clínicas como a redução da força e a presença de dor muscular foram avaliadas em 15% ($n = 3$) e 25% ($n = 5$) dos estudos, respectivamente. Os resultados não mostraram diferença entre os grupos suplementados com vitamina E ou placebo, para ambos os desfechos imediatamente (força), 48h (dor e força) e 96h (força) após exercícios. A qualidade da evidência foi considerada muito baixa (dor) e moderada (força) para os momentos avaliados. Possivelmente isso se deve ao número insuficiente de ECR incluídos nestas análises, o que não permite uma avaliação mais robusta. Revisões anteriores, utilizando a suplementação com vitamina C ou a combinação de vitaminas C+E também não encontraram resultados favoráveis para atenuação desses sintomas, corroborando com achados desta revisão.

Além do EO, resposta inflamatória exacerbada, há a presença do dano muscular frente ao exercício, representado pelo aumento de proteínas no plasma sanguíneo, como os níveis de creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH). O dano muscular foi avaliado em 75% ($n = 15$) dos estudos, através da CK e da LDH. Na análise quantitativa, a CK foi semelhante entre os grupos imediatamente após (0h), entre 3h e 6h, 24h, 48h e 72h após a sessão de exercícios, com baixa (0h, entre 3h e 6h), muito baixa (24h e 48h) e moderada (72h) qualidade da evidência. Apesar de não ser encontrado efeitos protetores contra o dano muscular utilizando a suplementação isolada de vitamina C ou E, a combinação dessas vitaminas apresentaram redução do dano muscular (CK) 48h após uma sessão de exercícios em indivíduos saudáveis.

Conclusão

Esta revisão sistemática e metanálises mostram que até o presente momento a suplementação de vitamina E não apresenta efeitos favoráveis sobre a atenuação do estresse oxidativo, marcadores inflamatórios, dano e dor muscular, nem melhora a força muscular após exercícios físicos agudos em indivíduos saudáveis. A certeza da evidência variou de muito baixa a moderada. No entanto, novos ensaios clínicos randomizados devem ser realizados para esclarecer se a suplementação prévia de vitamina E apresenta efeitos benéficos na recuperação após exercícios físicos.

4 ARTIGO 2 - Resumo

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COMBINADA DE VITAMINAS “C” E “E” NO ESTRESSE OXIDATIVO, INFLAMAÇÃO, DOR E FORÇA MUSCULAR APÓS EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO: METANÁLISES DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Introdução

A suplementação combinada de vitaminas “C” e “E” pode potencialmente mitigar o estresse oxidativo (EO) e acelerar a recuperação após o exercício. No entanto, há pouca evidência e a falta de consenso sobre os efeitos dessas vitaminas para esta finalidade. O objetivo desta revisão sistemática foi sintetizar as evidências sobre os efeitos da suplementação combinada das vitaminas “C” e “E” sobre o EO, marcadores inflamatórios, dano, dor e força muscular de adultos saudáveis após exercício agudo.

Metodologia

A busca na literatura foi realizada desde o início até março de 2021 e, incluiu as bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, SPORTDiscus e Web of Science, utilizando os seguintes descritores: “Adult”, “Healthy volunteers”, “Athlete”, “Vitamin E”, “Tocopherols”, “Alpha-tocopherol”, “Ascorbic acid” e “Exercise”. Ensaio clínico randomizado controlado por placebo (ECR), que avaliaram os efeitos da combinação das vitaminas (C+E) no EO, marcadores inflamatórios, dano muscular, dor muscular e força muscular após uma sessão de exercício físico em voluntários saudáveis foram incluídos no estudo. Dois revisores independentes (KSL e MHL) realizaram a seleção dos estudos, extração dos dados e avaliação do risco de viés, através da ferramenta de RoB 2.0 da Colaboração Cochrane, e da certeza da evidência dos desfechos pela ferramenta GRADE. Modelos de efeito aleatório foram usados para comparar as alterações médias antes e após suplementação combinada das vitaminas ou placebo imediatamente (0h), até 96h após o exercício, utilizando o software *Comprehensive Meta-Analysis* versão 3. Os dados são apresentados pela diferença média padronizada (DMP) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). O estudo foi conduzido de acordo com as recomendações da declaração PRISMA, e está registrado no PROSPERO (CRD42020168078).

Resultados/Discussão

Dos 471 estudos potencialmente relevantes, 18 foram incluídos nessa revisão, publicados entre 1994-2019, incluindo um total de 322 indivíduos (89% homens), com idade

média de 28 anos, sendo 20% atletas, 7% destreinados, e 73% indivíduos ativos. A maioria dos estudos realizou protocolo de exercícios aeróbicos ($n = 11$, 58%), e as doses variaram de 200mg a 2000mg (vitamina C) e 259UI a 1400UI (vitamina E), por um período de 14 a 42 dias antes do exercício. O risco de viés foi avaliado conforme os desfechos (bioquímicos ou funcionais) e o delineamento do estudo (paralelo ou cruzado). A pontuação geral para o risco de viés dos ensaios paralelos variou de “algumas preocupações” (37,5%), “baixo risco” (58,3%), e um estudo mostrou “alto risco” de viés (4,2%). Somente um estudo teve delineamento cruzado, e o mesmo apresentou “algumas preocupações” para o risco de viés.

O EO foi avaliado em 55% ($n = 10$) dos estudos por meio dos danos lipídico, proteico, enzimático e ao DNA. A suplementação combinada das vitaminas C e E atenuou a peroxidação lipídica (DMP = -0.715 ; IC 95% = -1.081 a -0.349 ; $p < 0.001$; estudos = 9; muito baixa certeza da evidência) imediatamente (0h) até 1h após o exercício em comparação ao placebo. Isso provavelmente se deve aos efeitos antioxidantes que essas vitaminas desempenham sobre a regulação dos níveis de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) nos tecidos, as quais favorecem a sua eliminação e o retardo da oxidação das macromoléculas. No entanto, 24h, 48h, 72h e 96h não houve diferenças entre os grupos. As demais variáveis de EO analisadas (carbonilas, razão GSH/GSSG, catalase) não apresentaram diferenças entre os grupos suplementados com a combinação das vitaminas ou placebo nos momentos avaliados.

Os marcadores inflamatórios foram avaliados em 39% ($n = 7$), incluindo a interleucina-6 (IL-6), o receptor agonista da interleucina-1 (IL-1Ra) e a proteína C-reativa (PCR). O IL-1Ra e a PCR foram semelhantes entre os grupos vitaminas ou placebo imediatamente (0h) e 24h após os exercícios, respectivamente. A IL-6 apresentou redução dos seus níveis (DMP = -0.576 ; IC 95% = -1.036 a -0.117 ; $p = 0.014$; estudos = 4; muito baixa certeza da evidência) imediatamente (0h) após o exercício. Isso se deve à atenuação do EO demonstrado pela redução da peroxidação lipídica encontrada no mesmo período, demonstrando atenuação da superprodução de ERON, atraso na inflamação, e sinalização celular. No entanto, 24h após os exercícios a IL-6 foi semelhante entre os grupos (vitaminas ou placebo). O cortisol foi avaliado em 13% ($n = 3$) dos estudos e apresentou uma redução de seus níveis imediatamente após o exercício (DMP = -0.918 ; IC 95% = -1.475 a -0.361 ; $p = 0.001$; estudos = 3; muito baixa certeza da evidência) comparado ao placebo.

Marcadores de danos musculares, incluindo creatina quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH) e a mioglobina foram avaliados em 50% ($n = 9$) dos estudos incluídos.

A suplementação da combinação das vitaminas atenuou o dano muscular (CK) (DMP = -0.991 ; IC 95% = -1.611 a -0.372 ; $p = 0.002$; estudos = 6; muito baixa certeza da evidência) 48h após o exercício, quando comparado ao placebo. No entanto, a LDH foi semelhante em ambos os grupos imediatamente (0h) e 24h após os exercícios. Esse resultado sugere que a associação da suplementação antioxidante (vitaminas C + E) parece ser mais efetiva na prevenção do dano muscular, do que a suplementação isolada da vitamina C ou da vitamina E, pois não apresentaram efeito protetor ao dano muscular após uma sessão de exercício agudo.

A dor muscular foi avaliada em 28% ($n = 5$) dos estudos incluídos e não apresentou diferença entre os grupos nos momentos avaliados (0h, 24h, 48h e 72h). A funcionalidade musculoesquelética foi avaliada em 39% ($n = 7$) dos estudos pela força muscular, amplitude de movimento, velocidade, agilidade e potência. No entanto, foi possível realizar metanálise somente da força muscular, devido à quantidade insuficiente de ECR nos demais desfechos. A força muscular não apresentou diferenças entre os grupos nos momentos avaliados (0h até 2h, 24h e 48h).

Conclusão

Esta revisão sistemática com meta-análises demonstra que a suplementação combinada de vitaminas C e E pode reduzir o estresse oxidativo (peroxidação lipídica), resposta inflamatória (IL-6), o cortisol e o dano muscular (CK) após protocolos de exercícios físicos agudo em voluntários saudáveis. No entanto, esta suplementação vitamínica não teve efeitos nos níveis de carbonilas proteicas, PCR, dor muscular e força muscular. A certeza da evidência é baixa ou muito baixa e os achados devem ser interpretados com cautela.

5 CONCLUSÃO

A suplementação dos antioxidantes exógenos, a fim de prevenir ou atenuar os danos musculares e a diminuição funcional decorrentes do exercício realizados em alta intensidade instiga indivíduos a utilizarem esta intervenção nutricional por serem uma opção de fácil acesso, em especial os que estão iniciando a prática dos exercícios ou atletas em período competitivo, pois estão mais propensos a essas alterações. As vitaminas C e E são utilizadas nesse meio, a eficácia dos efeitos dessa intervenção frente ao estresse oxidativo e ao dano muscular induzido pelo exercício, ainda apresentam discordâncias e ainda falta de um consenso entre os estudos.

Diante disso, procuramos investigar os efeitos, através de duas revisões sistemáticas, da 1) suplementação isolada (vitamina E) e da 2) suplementação associada das vitaminas C e E sobre o estresse oxidativo (dano e defesas), marcadores inflamatórios, de dano muscular, dor e força muscular após exercícios físicos em voluntários saudáveis, a fim de preencher esta lacuna, e demonstrar os reais efeitos destes antioxidantes nesta condição. Apesar de existirem revisões anteriores, esta dissertação buscou avaliar os efeitos das suplementações (“E” ou “C+E”) sem a presença de outros antioxidantes, respeitando o *clearance* e os níveis aconselháveis de ingestão destas no organismo, estando desta forma a suplementação, biodisponível para neutralizar as ERO durante e após os exercícios.

Deste modo, nossos achados demonstram que até o presente momento a literatura mostra que suplementação da vitamina E não reduziu o estresse oxidativo, marcadores inflamatórios, dano muscular, dor muscular, nem melhorou a força muscular após exercícios. Por outro lado, a combinação das vitaminas (C e E) reduziu o estresse oxidativo (peroxidação lipídica), a resposta inflamatória (IL-6), os níveis de cortisol e o dano muscular (CK) após exercício físico agudo em voluntários saudáveis.

A partir da realização dessas revisões sistemáticas e metanálises, a literatura sugere que a suplementação da combinação de vitaminas “C” e “E” pode ser utilizada como estratégia para auxiliar na recuperação após sessão de exercícios físicos. Entretanto, devido algumas limitações encontradas nos estudos primários, a certeza da evidência variou de “muito baixa” a “moderada” em ambas revisões, e os achados devem ser interpretados com cautela. Deste modo, ainda são necessários mais ensaios clínicos randomizados para responder essa pergunta de uma forma mais segura, a fim de fortalecer a certeza das evidências atuais.

REFERÊNCIAS

- ARBIZA, B. C. C. et al. Efeitos da Recuperação Passiva e Ativa sobre a Dor e a Funcionalidade Após Exercícios Resistidos. **Revista Contexto & Saúde**, v. 20, n. 38, p. 163–169, jun. 2020.
- ASSUMPÇÃO, C. D. O. et al. Exercise-induced muscle damage and running economy in humans. **The Scientific World Journal**, v. 2013, p. 189149, 2013.
- BATES, C. J.; JONES, K. S.; BLUCK, L. J. C. Stable isotope-labelled vitamin C as a probe for vitamin C absorption by human subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 91, n. 5, p. 699–705, maio 2004.
- BERNECKER, C. et al. Evidence for an exercise induced increase of TNF- α and IL-6 in marathon runners. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 23, n. 2, p. 207–214, 2011.
- BESSA, A. L. et al. Exercise intensity and recovery: Biomarkers of injury, inflammation, and oxidative stress. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 30, n. 2, p. 311–319, 2016.
- BLOOMER, R. J. et al. Prior exercise and antioxidant supplementation: effect on oxidative stress and muscle injury. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 4, n. 9, 2007.
- BOOTH, F. W.; ROBERTS, C. K.; LAYE, M. J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 2, p. 1143–1211, abr. 2012.
- BUETTNER, G. R. The Pecking Order of Free Radicals and Antioxidants: Lipid Peroxidation, α -Tocopherol, and Ascorbate. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 300, n. 2, p. 535–543, 1993.
- CANDIA-LUJÁN, R.; DE PAZ FERNÁNDEZ, J. A.; MOREIRA, O. C. ¿Son efectivos los suplementos antioxidantes en la disminución del dolor muscular tardío? Una revisión sistemática. **Nutricion Hospitalaria**, v. 31, n. 1, p. 32–45, 2015.
- CARR, A.; FREI, B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? **The FASEB Journal**, v. 13, p. 1007–1024, 1999.
- CHEUNG, K.; HUME, P. A.; MAXWELL, L. Delayed Onset Muscle Soreness: treatment strategies and performance factors. **Sports Medicine**, v. 33, n. 2, p. 145–164, 2003.
- CLARKSON, P. M.; HUBAL, M. J. Exercise-Induced Muscle Damage in Humans. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 81, n. 11 (Suppl), p. S52–S69, 2002.
- CLARKSON, P. M.; NOSAKA, K.; BRAUN, B. Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 24, n. 5, p. 512–520, 1992.
- CLIFFORD, T. et al. The effects of vitamin C and E on exercise-induced physiological adaptations: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 21, p. 3669–3679, 2020.
- CRAMERI, R. M. et al. Changes in satellite cells in human skeletal muscle after a single bout

- of high intensity exercise. **Journal of Physiology**, v. 558, n. 1, p. 333–340, 2004.
- CRAMERI, R. M. et al. Myofibre damage in human skeletal muscle: Effects of electrical stimulation versus voluntary contraction. **Journal of Physiology**, v. 583, n. 1, p. 365–380, 2007.
- DAWSON, B. et al. Effect of vitamin C and E supplementation on biochemical and ultrastructural indices of muscle damage after a 21 km run. **International Journal of Sports Medicine**, v. 23, n. 1, p. 10–15, 2002.
- DE BRITO, E. et al. Vitamins C and E associated with cryotherapy in the recovery of the inflammatory response after resistance exercise: a randomized clinical trial. **The Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 36, n. 1, p. 135–141, 2022.
- EBBELING, C. B.; CLARKSON, P. M. Exercise-Induced Muscle Damage and Adaptation. **Sports Medicine**, v. 7, n. 4, p. 207–234, 1989.
- EGAN, B.; ZIERATH, J. R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. **Cell Metabolism**, v. 17, n. 2, p. 162–184, 5 fev. 2013.
- ENOKA, R. M. Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. **Journal of Applied Physiology**, v. 81, n. 6, p. 2339–2346, 1996.
- FISCHER, C. P. et al. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. **Journal of Physiology**, v. 558, n. 2, p. 633–645, 2004.
- FRIDÉN, J.; LIEBER, R. L. Segmental muscle fiber lesions after repetitive eccentric contractions. **Cell and Tissue Research**, v. 293, p. 165–171, 1998.
- FRIEDRICH, M. J. To “E” or not to “E,” vitamin E’s role in health and disease is the question. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 292, n. 6, p. 671–673, 2004.
- GUIMARÃES, M. R. M.; VIANNA, L. A. M. Estresse oxidativo e suplementação de antioxidantes na atividade física: uma revisão sistemática. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, v. 12, n. 2, p. 155–171, 2013.
- HE, F. et al. Redox mechanism of reactive oxygen species in exercise. **Frontiers in Physiology**, v. 7, p. 1–10, 2016.
- HE, F.; HOCKEMEYER, J. A. K.; SEDLOCK, D. Does combined antioxidant vitamin supplementation blunt repeated bout effect? **International Journal of Sports Medicine**, v. 36, p. 407–413, 1 maio 2015.
- HEMILÄ, H. et al. Physical Activity and the Common Cold in Men Administered Vitamin E and β -Carotene. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 35, n. 11, p. 1815–1820, 2003.
- HOWATSON, G.; VAN SOMEREN, K. A. The prevention and treatment of exercise-induced muscle damage. **Sports Medicine**, v. 38, n. 6, p. 483–503, 2008.
- HUDSON, M. B. et al. The effect of resistance exercise on humoral markers of oxidative stress. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 40, n. 3, p. 542–548, mar. 2008.
- HYLDAHL, R. D.; HUBAL, M. J. Lengthening our Perspective: Morphological, Cellular and Molecular Responses to Eccentric Exercise. **Muscle & Nerve**, v. 49, n. 2, p. 155–170, 2014.

INSTITUTE OF MEDICINE PANEL ON DIETARY ANTIOXIDANTS AND RELATED COMPOUNDS. **Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids**. Washington (DC). 2000, 529p.

JIANG, Q. et al. γ -Tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 6, p. 714–722, 2001.

JIANG, Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant and anti-inflammatory activities and the role in disease prevention and therapy. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 72, p. 76–90, 2014.

JONES, D. P. Redefining Oxidative Stress. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 8, n. 9–10, p. 1865–1879, 2006.

KAPPUS, H.; DIPLOCK, A. T. Tolerance and safety of vitamin E: A toxicological position report. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 13, p. 55–74, 1992.

KIM, M. et al. Can Low-Dose of Dietary Vitamin E Supplementation Reduce Exercise-Induced Muscle Damage and Oxidative Stress? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, v. 14, p. 1599, 2022.

LAURITZEN, F. et al. Gross ultrastructural changes and necrotic fiber segments in elbow flexor muscles after maximal voluntary eccentric action in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 6, p. 1923–1934, 2009.

LEVINE, M.; PADAYATTY, S. J.; ESPEY, M. G. Vitamin C: A Concentration-Function Approach Yields Pharmacology and Therapeutic Discoveries. **Advances in Nutrition**, v. 2, p. 78–88, 2011.

LIEBER, R. L.; FRIDÉN, J. Mechanisms of muscle injury after eccentric contraction. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 2, n. 3, p. 253–265, 1999.

MAGAL, M. et al. Relationship between serum creatine kinase activity following exercise-induced muscle damage and muscle fibre composition. **Journal of Sports Sciences**, v. 28, n. 3, p. 257–266, fev. 2010.

MASON, S. A. et al. Antioxidant supplements and endurance exercise: Current evidence and mechanistic insights. **Redox Biology**, v. 35, p. 101471, 2020.

MASTALOUDIS, A. et al. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 36, n. 10, p. 1329–1341, 2004.

MASTALOUDIS, A. et al. Antioxidants did not prevent muscle damage in response to an ultramarathon run. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 38, n. 1, p. 72–80, 2006.

MCNEIL, P. L.; KHAKKEE, R. Disruptions of muscle fiber plasma membranes: Role in exercise-induced damage. **American Journal of Pathology**, v. 140, n. 5, p. 1097–1109, 1992.

MEYDANI, S. N.; HAN, S. N.; HAMER, D. H. Vitamin E and respiratory infection in the elderly. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1031, p. 214–222, 2004.

MILA-KIERZENKOWSKA, C. et al. The effect of submaximal exercise preceded by single whole-body cryotherapy on the markers of oxidative stress and inflammation in blood of

- volleyball players. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, p. 1–11, 2013.
- MISSAU, E. et al. Cold water immersion and inflammatory response after resistance exercises. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 24, n. 5, p. 372–376, 1 set. 2018.
- MORRISON, D. et al. Vitamin C and e supplementation prevents some of the cellular adaptations to endurance-training in humans. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 89, p. 852–862, 2015.
- MULLER, D. P. R.; HARRIES, J. T.; LLOYD, J. K. The relative importance of the factors involved in the absorption of vitamin E in children. **Gut**, v. 15, p. 966–971, 1974.
- NAIDU, K. A. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. **Nutrition Journal**, v. 2, n. 7, 2003.
- PAULSEN, G. et al. Time course of leukocyte accumulation in human muscle after eccentric exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 42, n. 1, p. 75–85, jan. 2010.
- PAULSEN, G. et al. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? **Exercise Immunology Review**, v. 18, p. 42–97, 2012.
- PAULSEN, G. et al. Vitamin C and E supplementation hampers cellular adaptation to endurance training in humans: A double-blind, randomised, controlled trial. **Journal of Physiology**, v. 592, n. 8, p. 1887–1901, 2014.
- PEDERSEN, B. K.; STEENSBERG, A.; SCHJERLING, P. Muscle-derived interleukin-6: Possible biological effects. **Journal of Physiology**, v. 536, n. 2, p. 329–337, 2001.
- PETERNELJ, T. T.; COOMBES, J. S. Antioxidant supplementation during exercise training: Beneficial or detrimental? **Sports Medicine**, v. 41, n. 12, p. 1043–1069, 2011.
- POWERS, S. K. et al. Reactive Oxygen Species: Impact on Skeletal Muscle. **Comprehensive Physiology**, v. 1, n. 2, p. 941–969, 2011.
- POWERS, S. K.; JACKSON, M. J. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. **Physiological reviews**, v. 88, n. 4, p. 1243–1276, 2008.
- POWERS, S. K.; NELSON, W. B.; HUDSON, M. B. Exercise-induced oxidative stress in humans: Cause and consequences. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 51, n. 5, p. 942–950, 2011.
- PROSKE, U.; MORGAN, D. L. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. **Journal of Physiology**, v. 537, n. 2, p. 333–345, 2001.
- PYNE, D. B. Exercise-induced muscle damage and inflammation: A review. **Australian Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 26, n. 3–4, p. 49–58, 1994.
- RANCHORDAS, M. K. et al. Antioxidants for preventing and reducing muscle soreness after exercise: A Cochrane systematic review. **British Journal of Sports Medicine**, v. 0, p. 1–6, 2018.
- RIGHI, N. C. et al. Effects of vitamin C on oxidative stress, inflammation, muscle soreness, and strength following acute exercise: meta-analyses of randomized clinical trials. **European Journal of Nutrition**, v. 59, n. 7, p. 2827–2839, 2020.

- RIVERS, J. M. Safety of high-level vitamin C ingestion. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 498, p. 445–454, 1987.
- ROKITZKI, L. et al. Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 151, n. 2, p. 149–158, 1994.
- SCHUCH, F. B. et al. Physical Activity and Incident Depression : A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **The American Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 7, p. 631–648, 2018.
- SIMÃO, R. et al. Exercise order in resistance training. **Sports Medicine**, v. 42, n. 3, p. 251–265, 2012.
- SMITH, L. L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? **Med. Sci. Sports Exerc**, v. 32, n. 2, p. 317–331, 2000.
- STEINBACHER, P.; ECKL, P. Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. **Biomolecules**, v. 5, n. 2, p. 356–377, 2015.
- STEPANYAN, V. et al. Effects of vitamin E supplementation on exercise-induced oxidative stress: A meta-analysis. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 39, n. 9, p. 1029–1037, 2014.
- STUPKA, N. et al. Cellular adaptation to repeated eccentric exercise-induced muscle damage. **Journal of Applied Physiology**, v. 91, n. 4, p. 1669–1678, 2001.
- SUTKOWY, P. et al. Postexercise impact of ice-cold water bath on the oxidant-antioxidant balance in healthy men. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.
- SZUCK, P. et al. Efeito da suplementação antioxidante sobre o estresse oxidativo induzido pelo exercício - Revisão sistemática. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 5, n. 28, p. 326–335, 2011.
- TAGHIYAR, M. et al. The Effect of vitamin C and E supplementation on muscle damage and oxidative stress in female athletes: A clinical trial. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 4, n. Suppl 1, p. S23-30, 2013.
- TAKEKURA, H. et al. Eccentric exercise-induced morphological changes in the membrane systems involved in excitation-contraction coupling in rat skeletal muscle. **Journal of Physiology**, v. 533, n. 2, p. 571–583, 2001.
- TEE, J. C.; BOSCH, A. N.; LAMBERT, M. I. Metabolic Consequences of Exercise-Induced Muscle Damage. **Sports Medicine**, v. 37, n. 10, p. 827–836, 2007.
- TERASAWA, Y. et al. Increased atherosclerosis in hyperlipidemic mice deficient in a-tocopherol transfer protein and vitamin E. **Proceedings of the National Academy of Sciences U S A**, v. 97, n. 25, p. 13830–13834, 2000.
- TEYCHENNE, M. et al. Do we need physical activity guidelines for mental health: what does the evidence tell us? **Mental Health and Physical Activity**, v. 18, p. 100315, 2020.
- THEODOROU, A. A. et al. No effect of antioxidant supplementation on muscle performance and blood redox status adaptations to eccentric training. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 93, n. 6, p. 1373–1383, 2011.
- THERIAULT, A. et al. Tocotrienol: A review of its therapeutic potential. **Clinical Biochemistry**, v. 32, n. 5, p. 309–319, 1999.

THOMPSON, P. D. et al. The acute versus the chronic response to exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 6 SUPPL., p. S438–S445, 2001.

TIDBALL, J. G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, p. R345–R353, 2005.

TIDBALL, J. G. Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. **Comprehensive Physiology**, v. 1, n. 4, p. 2029–2062, 2011.

TORRES, R. et al. Evidence of the physiotherapeutic interventions used currently after exercise-induced muscle damage: Systematic review and meta-analysis. **Physical Therapy in Sport**, v. 13, n. 2, p. 101–114, maio 2012.

TRABER, M. G. et al. RRR- and SRR- α -tocopherols are secreted without discrimination in human chylomicrons, but RRR- α -tocopherol is preferentially secreted in very low density lipoproteins. **Journal of Lipid Research**, v. 31, n. 4, p. 675–685, 1990.

TRABER, M. G.; KAYDEN, H. J. Preferential incorporation of α -tocopherol vs γ -tocopherol in human lipoproteins. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 49, n. 3, p. 517–526, 1989.

ANEXOS

 <p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA - UFSM PROJETO NA ÍNTEGRA</p>	<p>Data/Hora: 30/09/2020 19:32 Autenticação: B807_C460_A333_9C04_E83C_550D_2E32_F56A Consulte em http://www.ufsm.br/autenticacao</p>
<p>Título: VITAMINAS C E E NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NA FUNCIONALIDADE MUSCULOESQUELÉTICA APÓS EXERCÍCIOS FÍSICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA</p>	
<p>Número: 053436</p>	<p>Classificação: Pesquisa</p>
<p>Situação: Em andamento</p>	<p>Início: 25/01/2020</p>
<p>Avaliação: Avaliado</p>	<p>Registrado em: 20/01/2020</p>
<p>Fundação: Não necessita contratar fundação</p>	<p>Término: 31/12/2022</p>
<p>Supervisor financeiro: Não se aplica</p>	<p>Última avaliação:</p>
<p>Proteção do conhecimento: Projeto não gera conhecimento passível de proteção</p>	<p>Número na fundação: Não se aplica</p>
<p>Tipo de evento: Não se aplica</p>	<p>Alunos matriculados: Não se aplica</p>
<p>Palavras-chave: Voluntários saudáveis, Exercício, Tocoferóis, Ácido ascórbico</p>	<p>Alunos concluintes: Não se aplica</p>
<p>Resumo: Exercícios físicos são benéficos à saúde, porém, quando realizados em alta intensidade, agudamente levam ao dano muscular e, conseqüentemente, à redução da funcionalidade. Essas alterações são mais evidentes em indivíduos des treinados e atletas em competições esportivas. Estratégias não farmacológicas são utilizadas a fim de prevenir e reduzir esses danos, dentre elas, a suplementação de vitaminas, em especial as vitaminas C e E. A presente revisão sistemática terá como objetivo verificar os efeitos da suplementação de vitamina E isolada e associada à vitamina C sobre a resposta inflamatória e a funcionalidade musculoesquelética após exercícios físicos em voluntários saudáveis. A estratégia de busca será realizada nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, Sport Discus e Web of Science, com os descritores Adult, Healthy volunteers, Athletes, Exercise, Vitamin E, Tocopherols, Alpha-tocopherol e "Ascorbic acid". Os critérios de inclusão serão ensaios clínicos randomizados (ECR) e controlados por placebo que avaliem os efeitos da suplementação de vitamina E isolada e associada à vitamina C sobre a resposta inflamatória e a funcionalidade musculoesquelética após exercícios físicos em voluntários saudáveis. A seleção dos estudos, extração de dados e avaliação do risco de viés serão feitas por dois revisores independentes. A análise será descritiva e se possível, será realizada metanálise utilizando o modelo randômico, com standard mean difference (SMD) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) como medidas de tamanho de efeito análise.</p> <p>Objetivos: 3.1 Objetivo Geral Revisar sistematicamente os efeitos da suplementação de vitamina E isolada e associada à vitamina C sobre a resposta inflamatória e a funcionalidade musculoesquelética após exercícios físicos em voluntários saudáveis. 3.2 Objetivos Específicos Verificar se a suplementação de vitamina E isolada e associada à vitamina C atenua a dor muscular após exercícios físicos em voluntários saudáveis. Investigar se a suplementação de E isolada e associada à vitamina C atenua os marcadores inflamatórios (interleucinas e quimiocinas) após exercícios físicos em voluntários saudáveis. Analisar se a suplementação de vitamina E isolada e associada à vitamina C atenua o estresse oxidativo (lipoperoxidação MDA e TBARS) após exercícios físicos em voluntários saudáveis. Verificar se a suplementação de vitamina E isolada e associada à vitamina C atenua os níveis plasmáticos de dano muscular (CK, Mb, LDH, AST) após exercícios físicos em voluntários saudáveis. Analisar se a suplementação de vitamina E isolada e associada à vitamina C melhora a funcionalidade muscular após exercícios físicos em voluntários saudáveis.</p>	

Justificativa: A facilidade em consumir suplementos antioxidantes para prevenir ou reduzir danos musculares induzidos pelo exercício se torna uma opção atrativa e de fácil acesso para atletas em período competitivo ou indivíduos que estão iniciando a prática de exercícios, devido ao fato destes estarem mais propensos a sofrer estes danos. Considerando que as vitaminas antioxidantes (C e E) são amplamente utilizadas neste meio a fim de atenuar marcadores inflamatórios, estresse oxidativo, e funcionalidade frente ao exercício físico e, apesar de existir um número considerável de ECR, estes estudos previamente citados na revisão ainda possuem divergências sobre sua eficácia, tanto da suplementação de vitamina E de forma isolada, ou associada à vitamina C. Diante disso, justifica-se uma revisão sistemática para investigar os efeitos da suplementação de vitamina E isolada e associada à vitamina C nos marcadores inflamatórios, dano muscular, parâmetros de estresse oxidativo e funcionalidade após exercícios físicos em voluntários saudáveis, para preencher esta lacuna, ajudando a esclarecer as discordâncias existentes.

Resultados esperados: Os resultados esperada resultarão em pelo menos dois artigos científicos, sendo um os efeitos da suplementação de vitamina E isolada sobre os marcadores inflamatórios, dano muscular, parâmetros de estresse oxidativo e funcionalidade após exercícios físicos e o outro refere-se os efeitos da suplementação de vitamina C e vitamina E sobre os marcadores inflamatórios, dano muscular, parâmetros de estresse oxidativo e funcionalidade após exercícios físicos. Salienta-se ainda que estes artigos poderão ser subdivididos em outros artigos (diferentes variáveis bioquímicas e funcionais), pois estes são dependentes da quantidade dos estudos e desfechos encontrados. Estes estudos proporcionarão o maior nível de evidência clínica da aplicação destes recursos nestas condições e subsidiarão novos estudos nesta área, podendo atenuar o desconforto aumentar a performance de atletas em competição e sedentários em início de treinamento.

PARTICIPANTES						
MATRÍCULA	NOME	VÍNCULO	FUNÇÃO	C.H.*	INÍCIO	TÉRMINO
201810318	ARTUR SONEGO	Aluno de Graduação	Participante	5	01/06/2020	30/09/2020
201810318	ARTUR SONEGO	Aluno de Graduação	Bolsista	20	01/10/2020	31/07/2021
201970266	KATIELI SANTOS DE LIMA	Aluno de Pós-graduação	Pesquisador	30	25/01/2020	31/12/2022
1673921	LUIS ULISSES SIGNORI	Docente	Orientador	5	25/01/2020	31/12/2022
* carga horária semanal						
UNIDADES VINCULADAS						
UNIDADE	FUNÇÃO	VALOR	INÍCIO	TÉRMINO		
04.37.00.00.0.0 - DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA E REABILITAÇÃO	Responsável		25/01/2020	31/12/2022		
04.10.27.00.0.0 - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM REABILITAÇÃO FUNCIONAL	Executor		25/01/2020	31/12/2022		
CLASSIFICAÇÕES						
TIPO DE CLASSIFICAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO					
Classificação CNPq	4.09.00.00-2 - EDUCAÇÃO FÍSICA					
Grupo do CNPq	028 - Grupo de Pesquisa em Fisiopatologia e Reabilitação Cardiorrespiratória					
Linha de pesquisa	00.01.09.09 - FISIOPATOLOGIA DO EXERCÍCIO					
Quanto ao tipo de projeto de pesquisa	2.03 - Projeto de Dissertação					

Anexo 2 – Registro no PROSPERO

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.

Citation

Katieli Santos de Lima, Luis Ulisses Signori, Felipe Barreto Schuch, Natiele Camponogara Righi. Effects of isolated vitamin E supplementation and the combination of vitamins "C" and "E" on oxidative stress, inflammatory response, muscle damage, pain and musculoskeletal functionality after acute physical exercise: systematic review of randomized clinical trials. PROSPERO 2020 CRD42020168078 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020168078

Review question

- Does supplementation with isolated vitamin E reduce oxidative stress, inflammatory markers, muscle damage and pain in healthy volunteers after performing acute physical exercises?
- Does supplementation with vitamin E alone improve skeletal muscle function in healthy volunteers after performing acute physical exercises?
- Does supplementation with the association of vitamin C and E reduce oxidative stress, inflammatory markers, muscle damage and pain in healthy volunteers after performing acute physical exercises?
- Does supplementation with the association of vitamin C and E improve skeletal muscle function in healthy volunteers after performing acute physical exercises?

Searches

Embase, PubMed (MEDLINE), SPORTDiscus (EBSCO) and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) will be searched. No restrictions according to language or publication period. The search terms will include "Adults", "Healthy volunteers", "Athlete", "Vitamin E", "Tocopherols", "Ascorbic acid", and "Exercise", associated with a highly sensitive search strategy for clinical trials.

Types of study to be included

Randomized, placebo-controlled clinical trials.

Condition or domain being studied

Physical exercise promotes an increase in the production of reactive oxygen and nitrogen species. However, acutely and at high intensity, this increase is capable of exceeding the antioxidant capacity, leading to a transient state of oxidative stress, to inflammation and muscle damage. These changes can be manifested by muscle pain, reduced functionality, leading to the abandonment of sports practice, especially by beginners, in addition to decreasing the performance of athletes in competitive periods.

Participants/population

Inclusion criteria: randomized clinical trials that assess oxidative stress, inflammatory response, muscle damage, muscle soreness or musculoskeletal functionality in healthy adults (> 18 years, <60 years), sedentary, active or athletes, after performing acute physical exercises. Results should be evaluated within 72 hours.

Exclusion criteria: studies in which supplementation is interrupted 72 hours before exercising, or only after exercise.

Intervention(s), exposure(s)

Isolated vitamin E supplementation or the combination of vitamins C and E, associated with acute exercise.

Comparator(s)/control

Placebo associated with exercise in healthy adults.

Context

Antioxidant supplements have been used to prevent or reduce muscle damage induced by exercise, both for athletes in a competitive period and for individuals who are starting to play sports. Among them, vitamins C and E are widely used. However, there are divergences between studies regarding the effects of vitamin E alone, and the association of vitamins C and E, which justifies the present systematic review.

Main outcome(s)

Oxidative stress (lipid peroxidation– MDA, TBARS; protein oxidation or changes in gene expression; enzymatic damage - superoxide dismutase, catalase, glutathione)

Inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, interleukin-1-?, TNF-? and cortisol)

Muscle damage (creatine kinase, myoglobin, lactate dehydrogenase, glutamic-pyruvic transaminase and aspartate aminotransferase)

Muscle pain (Visual Analogue Scale)

Musculoskeletal functionality (strength, endurance, range of motion, flexibility, functional capacity)

Measures of effect

.

Additional outcome(s)

None

Measures of effect

.

Data extraction (selection and coding)

Two independently trained reviewers will evaluate the studies identified by title and abstract according to the inclusion criteria. All abstracts that do not provide sufficient information about the inclusion criteria will be selected for the full-text evaluation. Subsequently, the same reviewers will independently evaluate the full texts of the potentially relevant studies. Any discrepancy will be resolved through the discussion and consensus of a third reviewer.

A standardized data extraction procedure will be developed. The data will be extracted in terms of identification, sources of financing, methodological characteristics of the studies, interventions and results.

Risk of bias (quality) assessment

Risk of bias will be assessed according the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.0.1.

Quality of evidence for each outcome effect estimate will be graded according to the grading of recommendation, assessment, development and evaluation (GRADE).

Strategy for data synthesis

Data analysis will be performed descriptively. If data allow, further meta-analysis will be performed.

Meta-analyses will be carried out for each outcome using the random model, with standard mean difference (SMD) and 95% confidence intervals as measures of effect size, calculated by the average and standard deviation after the exercise of each study.

Analysis of subgroups or subsets

1. Type of exercise performed.
2. Dose and time of supplementation.
3. Healthy, sedentary, active adults or athletes.

Contact details for further information

Katieli Santos de Lima
katy.slg@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Santa Maria

Review team members and their organisational affiliations

Miss Katieli Santos de Lima. Universidade Federal de Santa Maria
Dr Luis Ulisses Signori. Federal University of Santa Maria
Dr Felipe Barreto Schuch. Federal University of Santa Maria
Miss Natiele Camponogara Righi. Federal University of Santa Maria

Type and method of review

Intervention, Systematic review

Anticipated or actual start date

01 March 2020

Anticipated completion date

31 July 2021

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest**Language**

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO

28 April 2020

Date of first submission

27 February 2020

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

28 April 2020

23 March 2021

Anexo 3 – Artigo Revisão sistemática Vitamina “E”

Effects of vitamin E supplementation on oxidative stress, inflammation, muscle soreness, and strength following acute exercise in healthy volunteers: meta-analysis of randomized clinical trials

de Lima, Katieli Santos¹ (ORCID: 0000-0001-6909-8737)

Righi, Natiele Camponogara² (ORCID: 0000-0001-7621-7204)

Schuch, Felipe Barreto^{1,3} (ORCID: 0000-0002-5190-4515)

Signori, Luis Ulisses¹ (ORCID: 0000-0001-7784-9940)

¹ Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Postgraduate Program in Movement and Rehabilitation Sciences, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil.

² Department of Physiotherapy, Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Department of Sports Methods and Techniques, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil.

Corresponding author: Luis Ulisses Signori. Centro de Ciências da Saúde, Curso de Fisioterapia, Universidade Federal de Santa Maria - UFSM, Av. Roraima n° 1000, Cidade Universitária, Bairro Camobi, ZIP: 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil. Tel: (55) 55 3220 8847. Email: l.signori@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: O objetivo desse estudo foi revisar sistematicamente os efeitos da suplementação da vitamina E sobre o estresse oxidativo, a resposta inflamatória, o dano, a dor e a força muscular de voluntários saudáveis após uma sessão de exercícios físicos.

Métodos: A busca na literatura foi realizada desde o início até abril de 2022 e incluiu as bases de dados MEDLINE, EMBASE, SPORTDiscus, Cochrane CENTRAL e Web of Science. Ensaio clínico randomizado controlado por placebo, que avaliaram os efeitos da suplementação vitamina E sobre o estresse oxidativo, marcadores inflamatórios, dano, dor e força muscular após uma sessão de exercício físico em voluntários saudáveis foram incluídos. Modelos de efeitos aleatórios foram utilizados para comparar as alterações médias antes e após os exercícios nos indivíduos que receberam a suplementação com vitamina E ou placebo. Os dados são apresentados pela diferença média padronizada (DMP) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). A certeza da evidência foi avaliada pelo GRADE.

Resultados: 20 estudos foram incluídos, representando dados de 298 indivíduos. O uso da suplementação de vitamina E não teve efeitos sobre o estresse oxidativo (oxidação lipídica, proteica e enzimática), marcadores inflamatórios (IL-6, IL-8), dano muscular (creatina kinase), e dor muscular. A suplementação de vitamina E também não modificou os resultados da força muscular após a sessão de exercícios.

Conclusão: A suplementação prévia da vitamina “E” após a realização de uma sessão de exercícios não atenua o estresse oxidativo, a inflamação, o dano muscular, a dor e nem melhora a recuperação força muscular em indivíduos saudáveis. A certeza da evidência para estes desfechos variou de “muito baixa a moderada”, e os achados devem ser interpretados com cautela.

Registro PROSPERO: CRD42020168078

Palavras-chave: Alfa-tocoferol. Antioxidantes. Exercício físico. Voluntários saudáveis. Estresse oxidativo.

ABREVIACOES

ERON	Espécies Reativas de Oxignio e Nitrogênio
EO	Estresse oxidativo
DMIT	Dor muscular de início tardio
CK	Creatina kinase
ECRs	Ensaio clínico randomizado
MDA	malondialdeído
TBARS	substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
F2-Isop	F2-Isoprostanos
8-OHdG	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
8-oxoG	8-oxoguanina
AST	Aspartato aminotransferase
SOD	superóxido dismutase
IL-1Ra	Receptor agonista da interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
PCR	Proteína C-reativa
LDH	Lactato desidrogenase
CVM	Contrao voluntária máxima
DMP	Diferença média padronizada
I ²	I-quadrado
UI	Unidades internacionais

INTRODUÇÃO

Os exercícios físicos regulares promovem adaptações ao organismo e reduzem fatores de risco para ocorrência de doenças crônicas [1, 2], e os efeitos deste, são dependentes da intensidade [3], mas quando realizados de forma aguda e em alta intensidade, podem levar a um estado transitório de estresse oxidativo (EO) [4]. O EO induzido pelos exercícios físicos ocorre em decorrência do desequilíbrio entre a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) e defesas antioxidantes insuficientes (endógena e exógena) [5], que resultam numa acentuada resposta inflamatória [5] e dano muscular [6], que clinicamente se manifesta na dor muscular de início tardio (DMIT) e redução da funcionalidade [4, 7]. O sistema antioxidante é composto pelos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, os quais são responsáveis pela neutralização das ERON decorrentes do EO [7].

A consequência desse processo é a oxidação dos constituintes celulares, resposta inflamatória [5] e dano tecidual [4, 8]. Marcadores de dano oxidativo (aos lipídios, às proteínas e ao DNA) apresentam-se aumentados imediatamente [9, 10] e 24h [9] após uma sessão de exercício, independentemente do tipo dos exercícios (aeróbico ou resistido). Além disso, marcadores plasmáticos de dano muscular, como creatina kinase (CK) também aumentam imediatamente [5, 6, 10] e especialmente entre 24h e 72h [10–12] após uma sessão de exercícios. Durante este período, indivíduos que estão iniciando a prática regular de exercícios e atletas em períodos de competição estão mais propensos a sofrerem com os efeitos decorrentes do EO induzido pelos exercícios, como a DMIT e a redução da força [4, 7], o que respectivamente pode levar ao abandono da prática por iniciantes e limitar a performance de atletas [13].

Neste contexto, a suplementação de antioxidantes exógenos pode ser uma estratégia que pode favorecer a recuperação após os exercícios físicos, pois esta conduta pode aumentar a capacidade antioxidante e assim atenuar a produção excessiva de ERON que acontece durante e após os exercícios [5, 14, 15], além de melhorar o desempenho [16], e apesar de existirem revisões anteriores nesse contexto [15, 17–21], as quais avaliaram a suplementação dos antioxidantes de forma isolada (vitamina C ou E) [15, 17, 21] ou associada a outros antioxidantes [18–20], os efeitos da vitamina E isolada ainda não estão suficientemente estabelecidos. Estudos prévios demonstraram que a suplementação da vitamina E diminuiu a peroxidação lipídica 72h [22] e 96h após exercícios [23], a oxidação das proteínas (48h), atenuou o dano muscular (lactato desidrogenase - LDH) (48h e 96h), além de reduzir níveis de dor muscular (48h e 96h) [23]. Entretanto, a de se considerar que a vitamina E está biodisponível 3h após a ingestão [24], e tem sua eliminação lenta, com meia-vida de aproximadamente 48h [25], devendo este período ser considerado nos estudos. Dentre os antioxidantes exógenos, a vitamina E (α -tocoferol) é um antioxidante lipossolúvel, e sua ação ocorre nas membranas celulares [24] reduzindo a sua oxidação.

Metanálises prévias [17, 21] para verificar os efeitos da vitamina E sobre o EO, o dano muscular após os exercícios apresentaram resultados divergentes. A suplementação desta vitamina não foi capaz de proteger contra a peroxidação lipídica e aos danos musculares induzidos pelo exercício [17]. Por outro lado, recente metanálise [21] demonstrou que a suplementação da vitamina E (inferior a 500 UI) apresentou efeito protetor sobre o dano muscular (creatina kinase - CK e LDH) após exercícios. No entanto, estes estudos apresentam algumas limitações, com inclusão de diferentes formas de suplementação [17], a inclusão de ECR que não foram controlados por placebo, a incerteza da qualidade da evidência, além de metanálises avaliadas de uma forma geral [21]. Até o presente momento, os efeitos da suplementação de vitamina E (α -tocoferol) isolada, respeitando

o *clearance* do antioxidante, sobre o EO, marcadores inflamatórios, dano muscular, dor muscular e força ainda não foi adequadamente revisado sistematicamente. Deste modo, nesta revisão sistemática, examinamos se a suplementação com vitamina E de forma isolada é capaz de melhorar os indicadores de EO, marcadores inflamatórios, danos, dor e força muscular em indivíduos saudáveis após uma sessão aguda de exercícios físicos.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática com metanálise foi conduzida de acordo com as recomendações da declaração PRISMA [26]. O estudo foi registrado no PROSPERO (abril de 2020) sob o número de protocolo CRD42020168078.

Estratégia de busca na literatura

A estratégia de busca considerou estudos publicados desde o início até abril de 2022, nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Cochrane CENTRAL, SPORTDiscus, EMBASE e Web of Science, sem restrição de idioma, utilizando os seguintes descritores: “Adult”, “Healthy volunteers”, “Athlete”, “Vitamin E”, “Tocopherols”, “Alpha-tocopherol” e “Exercise”, associado a uma estratégia de busca fortemente sensível para ensaios clínicos (a busca completa pode ser encontrada no Material Eletrônico Suplementar 1). Foi realizada busca manual nas listas de referências de revisões anteriores [17, 20, 21] e dos artigos incluídos neste estudo.

Crítérios de elegibilidade

Dois revisores independentes (KSL e NCR) rastrearam estudos potencialmente relevantes e selecionaram por título e resumo, com base nos critérios de inclusão: (a) ensaios clínicos randomizados controlados (ECRs) por placebo; (b) que avaliaram os efeitos da suplementação da vitamina E sobre os parâmetros de EO, resposta inflamatória, dano, dor e força muscular imediatamente (0h) ou até 96h após uma única sessão de exercício físico (aeróbio ou anaeróbio); (c) que incluiu adultos saudáveis (> 18 anos de idade), atletas, sujeitos ativos (praticantes de alguma atividade esportiva, mas que não preenchem os critérios para definição de atleta) [27], ou indivíduos não treinados; (d) além de apresentar pelo menos uma comparação entre o grupo intervenção (suplementação de vitamina E) e um grupo placebo, sem diferenças entre os protocolos de exercícios entre os grupos (intervenção e placebo).

Seleção dos estudos

Depois de remover as duplicatas, dois autores (KSL e NCR) independentes avaliaram os títulos e resumos de todos os artigos recuperados na busca, através do software EndNote X7. Em seguida, os estudos potencialmente elegíveis foram revisados em detalhes e os resumos que não forneceram informações suficientes também foram selecionados para a leitura do texto completo. Os critérios de exclusão neste momento do estudo foram: (i) suplementação interrompida 48 horas antes do protocolo de exercícios (tempo de meia-vida da vitamina após ingestão) [25] ou (ii) administrada somente após a realização do protocolo de exercícios.

Extração dos dados

Os dados de resultados foram extraídos por dois revisores independentes (KSL e NCR) por meio de formulários padronizados sobre a (i) identificação do estudo (ano de publicação, autores); (ii) características da amostra (tamanho da amostra, idade); (iii) suplementação de vitamina E (dosagem, tempo de uso); (iv) protocolo do estudo (tipo de exercício, intensidade, duração, desenho de estudo); (v) dados de resultados coletados imediatamente (0h) ou até 96h após a sessão de exercícios sobre parâmetros de EO [dano lipídico – malondialdeído - MDA), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), F2-Isoprostanos (F2-Isop),

dienos conjugados, hidroperóxidos lipídicos; dano ao DNA – 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), 8-oxoguanina (8-oxoG); dano proteico – carbonilas proteicas; dano enzimático – aspartato aminotransferase (AST), superóxido dismutase (SOD)]; inflamação [receptor agonista da interleucina-1 (IL-1Ra), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-10 (IL-10), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína C reativa (PCR) e cortisol]; dano muscular [creatina quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH)]; dor muscular e força muscular [pico de torque isométrico e contração voluntária máxima (CVM)].

Os resultados apresentados em gráficos foram recuperados através do software PlotDigitizer for Windows. As discordâncias foram resolvidas por consenso e um terceiro revisor (LUS) foi consultado na ausência de um consenso. Os dados ausentes e as informações adicionais foram solicitados aos autores via e-mail. Os autores que não responderam receberam e-mails de lembrete após uma, e novamente, após duas semanas do primeiro contato. Dados de resultados com valores de desvio padrão de 0 (zero) foram adotados para análise como 0,001.

Avaliação do risco de viés e certeza da evidência

Para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0 da Colaboração Cochrane [28] para estudos randomizados (paralelos ou cruzados). Os domínios avaliados foram processos de randomização, desvio das intervenções pretendidas (efeito de atribuição à intervenção), dados de resultados ausentes, mensuração do resultado e seleção do resultado relatado para estudos com desenho em paralelo. Os domínios avaliados para ECRs cruzados compreendem domínios semelhantes, exceto o domínio “efeitos do período”. O risco de viés foi caracterizado para cada um dos domínios como “baixo risco”, “algumas preocupações” ou “alto risco” para o desfecho avaliado.

A certeza da evidência para cada estimativa de efeito foi classificada de acordo com a ferramenta classificação de recomendação, avaliação, desenvolvimento e estimativa (GRADE) [29, 30].

Análise dos dados

O software utilizado para realizar a análise dos dados foi o *Review Manager* versão 5.3. Metanálises de efeitos aleatórios foram realizadas para cada desfecho utilizando o método DerSimonian e Laird. Os dados foram apresentados usando a diferença média padronizada (DMP) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), como medida de tamanho de efeito, calculado pela média e desvio padrão dos valores antes e após os exercícios dos grupos suplementados com vitamina E ou placebo de cada estudo. Exceto para os dados de força, o qual foi utilizado somente à diferença entre os valores após exercícios, devido aos valores antes do exercício já estarem normatizados (dados apresentados em percentuais da redução da força do início até pós intervenção). As análises foram realizadas separadamente para cada desfecho e para cada período (entre 0h à 24h, 24h, 48h, 72h e 96h) após os exercícios. Os tamanhos de efeito foram considerados pequenos, moderados e grandes se $SMD > 0,2$, $> 0,5$ e $> 0,8$, respectivamente [31]. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

A heterogeneidade foi avaliada pela análise do Chi quadrado e pelo teste de *I-squared* (I^2), valores $< 25\%$, entre 25-50% e $> 50\%$, foram considerados baixo, moderado e alto, respectivamente [32]. A análise do viés de publicação foi realizada pelo *funnel plot* e pelo teste de Egger [33] e ajustado pela técnica de Trim and Fill [34], porém, esses dados só foram explorados quando havia mais do que 10 estudos nas metanálises, conforme recomendado pelo *Handbook* da Cochrane [35].

RESULTADOS

Descrição dos estudos

Um total de 1.544 estudos potencialmente relevantes foram recuperados e 20 preencheram os critérios de inclusão (Figura 1). Os períodos de publicação dos estudos compreenderam 1979 a 2018, incluindo um total de 298 indivíduos (83,2%, homens), idade média de 22 anos, no qual 28,2% eram atletas, 15,8% ativos e 56,0% destreinados. As características dos estudos incluídos na presente revisão estão detalhadas na Tabela 1. A lista dos artigos excluídos após a leitura do texto completo encontra-se no Material Eletrônico Suplementar 2.

A maioria dos estudos realizou protocolo de exercícios aeróbico ($n = 14$, 70%). Todos os estudos incluídos realizaram a suplementação de forma oral, com doses variando de 89 UI a 1490 UI, por um período de 1 a 84 dias antes da sessão de exercícios. Além disso, todos os estudos incluídos foram controlados por placebo e, apenas cinco estudos apresentaram delineamento cruzado [10, 11, 36–38].

O EO foi avaliado em 65% ($n = 13$) dos estudos, por meio da peroxidação lipídica [9, 10, 12, 22, 23, 37–44], carbonilas proteicas [23, 40, 41], danos ao DNA pelas medidas da 8-OHdG [22, 42] e da 8-oxoG [42]. Apesar disso, não foi possível realizar a metanálise do dano ao DNA (8-OHdG) pois este desfecho foi avaliado por dois estudos [22, 42], em momentos diferentes. Enzimas antioxidantes envolvidas no EO incluíram a AST [45] e a SOD [12, 41]. A inflamação foi avaliada em 30% ($n = 6$) dos estudos e incluíram como marcadores a IL-1Ra [42], a IL-6 [37, 42, 46], a IL-8 [37, 42], a IL-10 [23, 42], o TNF- α [23] e a PCR [46, 47]. No entanto, foi possível avaliar somente os dados da IL-6 e da IL-8, pois a IL-10 e a PCR não possuíam ECR suficientes nos momentos avaliados para realizar a metanálise. Os níveis de cortisol foram avaliados em dois estudos [42, 44], mas estes não foram metanalisados, pois compreendem a mesma amostra.

O dano muscular foi avaliado em 75% ($n = 15$) dos estudos, através da CK [9–12, 22, 36, 37, 40, 41, 43, 45, 47–49] e da LDH [23, 45]. No entanto, foi possível metanalisar somente a CK, pois a LDH foi mensurada em apenas dois estudos e momentos diferentes. A dor muscular foi avaliada em 25% ($n = 5$) dos estudos, por meio de escalas visuais com diferentes métricas [9, 23, 43, 47, 49]. Entretanto, foi possível metanalisar somente os dados de três estudos [23, 43, 47], pois os demais apresentaram dados incompletos e não responderam aos e-mails. Já a força muscular foi avaliada em 15% ($n = 3$) dos estudos [43, 48, 49].

Treze estudos [9, 10, 12, 22, 36–38, 40–42, 44, 45, 47] avaliaram os desfechos em vários momentos (imediatamente após os exercícios – 0h, 1h, 1,5h, 3h, 4h, 5h, 6h) antes das 24h após o exercício. Neste sentido, as análises de peroxidação lipídica (0h até 1,5h e 3h até 6h), da IL-6 (0h e 1h até 3h), da IL-8 (0h e 1h até 3h) e da CK (0h e 3h até 6h) foram realizadas nesses momentos.

Avaliação do risco de viés e certeza da evidência

As avaliações do risco de viés foram realizadas para cada desfecho (bioquímico ou funcional – dor e força muscular), de acordo com o desenho do estudo (paralelo ou cruzado) (Tabelas 2 e 3). A pontuação geral para ensaios em paralelo variou de “baixo risco” (60,9%) a “algumas preocupações” (26,1%) e, apenas três estudos (13%) apresentaram “alto risco” de viés [9, 12, 49]. Dos cinco estudos com desenho cruzado, quatro (80%) [10, 11, 37, 38] apresentaram “baixo risco” e um estudo [36] apresentou “algumas preocupações”.

A certeza das evidências para cada estimativa de efeito foi avaliada pelo sistema GRADE, indicando “muito baixa” a “moderada” certeza na maioria das análises. A avaliação da certeza da evidência está detalhada no Material Eletrônico Suplementar 3.

Análise quantitativa / Metanálise

Estresse oxidativo

A peroxidação lipídica foi avaliada em doze estudos usando o MDA [9, 10, 12, 22, 38, 40, 43], TBARS [23, 37, 41] e F-2Isop [22, 42, 44] ($n =$ vitaminas: 140; $n =$ placebo: 138). Não foram observadas diferenças entre os grupos suplementados com a vitamina E ou placebo em nenhum dos momentos avaliados (0h até 1,5h, entre 3h e 6h, 24h, 48h, e 72h) (Tabela 4). A certeza da evidência foi considerada muito baixa (0h até 1,5h, entre 3h e 6h, 24h e 48h) e baixa (72h) segundo a abordagem GRADE (Material Eletrônico Suplementar 3).

O dano proteico (carbonilas) e enzimático (SOD) não apresentaram diferenças entre os grupos nos momentos avaliados (0h e 24h, respectivamente) (Tabela 4) e a certeza da evidência foi baixa para ambas as análises (Material Eletrônico Suplementar 3).

Marcadores inflamatórios

As avaliações da IL-8 incluíram dois [37, 42] ($n =$ vitaminas: 32; $n =$ placebo: 30) e da IL-6 três [37, 42, 46] ($n =$ vitaminas: 40; $n =$ placebo: 38) estudos, respectivamente. Ambas as análises não apresentaram diferenças entre os grupos suplementados com a vitamina E ou placebo em seus momentos avaliados, imediatamente após (0h), entre 1h e 3h (IL-8 e IL-6) e 24h (IL-6) após os exercícios (Tabela 4), com moderada certeza da evidência para estes desfechos em seus respectivos momentos (Material Eletrônico Suplementar 3).

Dano muscular

O dano muscular após exercícios foi avaliado em 14 estudos, através da CK [9–12, 22, 36, 37, 40, 41, 43, 45, 47–49] ($n =$ vitaminas: 145; $n =$ placebo: 144). A CK foi semelhante entre os grupos imediatamente (0h), entre 3h e 6h, 24h, 48h e 72h após a sessão de exercícios (Tabela 4), com baixa (0h, entre 3h e 6h), muito baixa (24h e 48h) e moderada (72h) certeza da evidência (Material Eletrônico Suplementar 3).

Dor muscular

Três estudos [23, 43, 47] avaliaram os níveis de dor muscular. Os resultados não mostraram diferença entre os grupos suplementados com vitamina E ou placebo 48h após exercícios (Tabela 4), com muito baixa certeza da evidência para esse desfecho (Material Eletrônico Suplementar 3).

Força muscular

A força muscular foi avaliada através do pico de torque isométrico [49] e da CVM [48]. Não houve diferenças imediatamente (0h), 48h e 96h após os exercícios entre os grupos suplementados com vitamina E ou placebo (Tabela 4). A certeza da evidência foi considerada moderada para todos os momentos avaliados (Material Eletrônico Suplementar 3).

DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática com metanálise propôs analisar os efeitos da suplementação com vitamina E sobre o estresse oxidativo, marcadores inflamatórios, dano, dor e força muscular em indivíduos saudáveis após uma sessão de exercícios físicos agudos. Os resultados do presente estudo demonstram que a suplementação desta vitamina não atenua o EO, marcadores inflamatórios, dano muscular, ou reduz a dor, nem favorece a recuperação da força após uma sessão de exercícios quando comparado ao placebo. Apesar de existirem revisões anteriores [17–19, 21], esta revisão sistemática com metanálise é a única que incluiu somente ECR que utilizaram a suplementação de vitamina E isolada, na forma de α -tocoferol comparada a placebo e que respeitou o *clearance* desta vitamina no corpo humano.

Dado o papel dos antioxidantes na proteção contra a produção excessiva dos radicais livres durante e após os exercícios, a suplementação com antioxidantes exógenos [15, 17] tornou-se prática comum para

combater o dano muscular e melhorar o desempenho após exercício intenso [16]. Estas manifestações clínicas aparecem logo após a realização dos exercícios, tais como DMIT [50, 51] e a redução da funcionalidade [4, 52], que podem prejudicar o desempenho de atletas durante períodos competitivos ou levar ao afastamento de indivíduos que estão iniciando a prática regular dos exercícios ou das atividades esportivas [13].

Os tocoferóis são considerados antioxidantes nutricionais que agem como reguladores dos níveis de EROD nos tecidos, favorecendo a sua eliminação e ou atenuando a deterioração das macromoléculas [53], melhorando o desempenho e favorecendo a recuperação após os exercícios [16]. A vitamina E é uma vitamina lipossolúvel, e sua ação antioxidante acontece especialmente nas membranas celulares [24], onde esta atenua a quebra de cadeia nas membranas celulares e outras estruturas ricas em lipídios, atenuando a sua oxidação [54]. Estudos prévios demonstraram que a suplementação com vitamina E com 800 UI [23] e 1000 UI [22] atenuaram a peroxidação lipídica (TBARS e MDA) [22, 23] e o dano proteico (carbonilas proteicas) [23]. Entretanto, a presente revisão não encontrou a atenuação do EO (peroxidação lipídica, dano as proteínas) nos momentos avaliados, o que é corroborada por metanálise anterior [17]. A presente revisão incluiu estudos que utilizaram a suplementação de vitamina E na forma de α -tocoferol devido a esta ser melhor absorvida pelo organismo, do que as demais isoformas de vitamina E [55]. Além disso, todos os estudos incluídos na presente revisão, suplementaram com doses acima das doses diárias recomendadas (>22 UI), não excedendo o limite diário (1500 UI), [56] e o tempo de suplementação antes dos exercícios foi suficiente para que houvesse a sua absorção e a consequente ação desta vitamina no organismo. No entanto, apenas três dos dez estudos que contemplaram esta metanálise (peroxidação lipídica) apresentaram resultados favoráveis à suplementação deste antioxidante. Recente metanálise [21] demonstrou os benefícios da suplementação de doses inferiores a 500 UI (análise de subgrupos) de vitamina E sobre a peroxidação lipídica após exercícios físicos. A divergência nesses resultados se deve a avaliação desse desfecho (peroxidação lipídica) de uma maneira mais ampla, independentemente do tempo de avaliação, incluindo na mesma análise mais de um momento (0h, 24h e 48h) do mesmo estudo, além de incluir estudos que não possuíam grupo placebo [21]. Na presente revisão foram incluídos somente ECRs controlados por placebo, e procuramos avaliar separadamente o momento de avaliação (0h até 96h) para cada desfecho, garantindo assim, que não houvesse a duplicidade da amostra nas análises.

A instabilidade entre os sistemas pró e antioxidante estimulado pelo aumento da produção de EROD devido à duração e intensidade do exercício, induz ao dano muscular [57], provocando o aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatórias no tecido lesado (TNF- α , IL-6) [8] imediatamente (IL-6) após exercícios [42]. Entretanto, este estágio degenerativo/inflamatório é importante para a recuperação muscular [58], pois estas alterações são cruciais para a fisiologia celular [7] e fazem parte do processo de reparação que deve ser respeitado para que ocorra a recuperação funcional completa [52, 59]. No presente estudo, não houve diferenças nos níveis dos marcadores inflamatórios analisados (IL-6, IL-8) nos momentos avaliados nos grupos vitamina E ou placebo. Salienta-se que apenas dois estudos avaliaram esses marcadores em seus ensaios clínicos, sugerindo a falta de estudos que avaliem estes e outros marcadores inflamatórios em seus ensaios. Esses resultados estão de acordo com recente revisão sistemática [21]. Por outro lado, a suplementação da combinação das vitaminas C+E [60] demonstram reduzir os níveis plasmáticos de IL-6 imediatamente após o exercício, quando comparado a um grupo placebo.

Além do estado transitório de EO [4], resposta inflamatória exacerbada, há a presença do dano muscular frente ao exercício, que apresenta proteínas intracelulares como níveis de CK aumentados no plasma sanguíneo

[6], imediatamente [5, 6, 10] e entre 24h e 72h [10–12] após a realização destes. Esta revisão demonstra que indivíduos suplementados com a vitamina E ou placebo não apresentaram diferenças no dano muscular (CK) induzido pelo exercício. Apesar da biodisponibilidade de vitamina E no organismo acontecer após 3h da ingestão, tendo sua eliminação lenta (96h após administração) [24], a mesma não foi eficaz em atenuar o dano muscular imediatamente (0h) até 72h após exercícios. Metanálise prévia utilizando a vitamina E [17] também não encontrou resultados favoráveis para este desfecho. Entretanto, uma recente revisão sistemática, que avaliou os efeitos dos tocoferóis frente a exercícios demonstrou uma atenuação do dano muscular (CK e LDH) imediatamente após os exercícios (0h) e em atletas que suplementaram com doses de vitamina E inferiores a 500UI. Conforme descrito previamente, a referida metanálise [21] apresenta critérios de inclusão de estudos diferentes do presente estudo. A de se destacar que revisão sistemática prévia [60] conduzida por nosso grupo, com os mesmos critérios de inclusão do presente estudo demonstrou que a suplementação associada das vitaminas C+E atenuou o dano muscular (CK) 48h após uma única sessão de exercícios.

As manifestações clínicas que ocorrem devido a essas alterações são a DMIT [4, 7] e a redução das variáveis de aptidão física (especialmente a força muscular). A presente pesquisa demonstrou que a dor e a força muscular não apresentam diferenças entre os grupos suplementados com a vitamina E ou placebo. Possivelmente, isso se deve ao número insuficiente de ECR (dois) incluídos na presente metanálise, o que não permite uma avaliação mais robusta. Revisões anteriores, que avaliaram o efeito de outros antioxidantes isolados (vitamina C) [15], a associação de vários antioxidantes [20], ou a combinação de vitaminas C+E [60] também não demonstraram resultados favoráveis para atenuação da dor [15, 20, 60] e para a recuperação da força muscular [15, 60] após os exercícios, o que reforça os achados da presente revisão. Até o momento, essas variáveis ainda não haviam sido metanalisadas por revisões anteriores [17–19, 21], que a avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina E isolada após os exercícios.

Na avaliação do risco de viés, apenas três estudos com desenho paralelo [9, 12, 49] apresentaram alto risco de viés pela ausência dos dados completos no texto (resultados de desfechos funcionais e bioquímicos, respectivamente) [12, 49], pela ausência de informações do cegamento e falta de dados nos resultados [9]. Apesar da maioria dos estudos apresentarem um baixo risco de viés, alguns estudos apresentaram “algumas preocupações” [9, 36, 39, 41, 45, 47], isso se deve à falta de informações claras sobre o processo de randomização, cegamento dos avaliadores e sobre os detalhes das análises dos desfechos avaliados (horários das avaliações dos desfechos) nestes estudos. Isso demonstra a importância de futuros ECR aprimorarem a transparência metodológica de seus estudos, ponto importante para a confiança da evidência dos resultados. Além disso, a certeza das evidências nas análises realizadas na presente revisão variou de “muito baixa” a “moderada”, segundo a abordagem GRADE [29, 30]. Isso também foi encontrado em revisões anteriores [15, 20], indicando a necessidade de mais ensaios clínicos para que o verdadeiro efeito seja estabelecido.

Esta revisão apresenta algumas limitações, dentre estas o pequeno número de estudos incluído nas análises não permitiu explorar as heterogeneidades encontradas. Além disso as análises de meta-regressão e viés de publicação de alguns desfechos também não puderam ser realizadas. Dentre as diferentes variáveis funcionais e/ou de aptidão física foi apenas possível metanalisar a dor e a força muscular, com pequeno número de estudos e amostras insuficientes, o que indica a necessidade de que futuros ensaios clínicos avaliem os efeitos da suplementação sobre estas variáveis.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática e metanálises mostram que a suplementação de vitamina E não apresenta efeitos favoráveis sobre a atenuação do estresse oxidativo, marcadores inflamatórios, dano muscular, dor muscular, nem melhora a força muscular após uma sessão de exercícios físicos em indivíduos saudáveis. Além disso, a certeza da evidência para estes desfechos variou de “muito baixa” a moderada”. Deste modo, na prática, a suplementação de vitamina E isolada não parece trazer efeito protetor nesse contexto. Entretanto, novos ensaios clínicos precisam ser realizados para elucidar se a suplementação previa da vitamina E apresenta efeitos favoráveis na recuperação após os exercícios físicos.

Agradecimentos Os autores agradecem ao Programa de Pós-Graduação Ciências do Movimento e Reabilitação.

Financiamento Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código Financeiro 001 e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul – FAPERGS – Edital 05/2020 – Mestrado.

Conflitos de Interesse Katieli Santos de Lima, Natiele Camponogara Righi, Felipe Barreto Schuch e Luis Ulisses Signori declaram não haver conflitos de interesse relevantes para o conteúdo dessa revisão.

REFERÊNCIAS

1. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al (2011) Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43:1334–1359. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213febf>
2. Pedersen BK, Saltin B (2015) Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sport* 25:1–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>
3. Warburton DER, Bredin SSD (2017) Health benefits of physical activity : a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol* 32:1–16. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000437>
4. Powers SK, Nelson WB, Hudson MB (2011) Exercise-induced oxidative stress in humans: Cause and consequences. *Free Radic Biol Med* 51:942–950. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.009>
5. de Brito E, Teixeira AO, Righi NC, et al (2020) Vitamins C and E associated with cryotherapy in the recovery of the inflammatory response following resistance exercise: randomized clinical trial. *J Strength Cond Res* 36:135–141. <https://doi.org/10.1519/JSC.00000000000003342>
6. Bessa AL, Oliveira VN, Agostini GG, et al (2016) Exercise intensity and recovery: Biomarkers of injury, inflammation, and oxidative stress. *J Strength Cond Res* 30:311–319. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31828f1ee9>
7. Powers SK, Jackson MJ (2008) Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev* 88:1243–1276. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2007>
8. Smith LL (2000) Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sport Exerc* 32:317–331. <https://doi.org/10.1097/00005768-200002000-00011>

9. McBride JM, Kraemer WJ, Triplett-McBride T, Sebastianelli W (1998) Effect of resistance exercise on free radical production. *Med Sci Sports Exerc* 30:67–72. <https://doi.org/10.1097/00005768-199801000-00010>
10. Keong CC, Singh HJ, Singh R (2006) Effects of palm vitamin E supplementation on exercise-induced oxidative stress and endurance performance in the heat. *J Sport Sci Med* 5:629–639
11. Niess AM, Fehrenbach E, Schlotz E, et al (2002) Effects of RRR- α -tocopherol on leukocyte expression of HSP72 in response to exhaustive treadmill exercise. *Int J Sports Med* 23:445–452. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33741>
12. Cannon JG, Orencole SF, Fielding RA, et al (1990) Acute phase response in exercise: Interaction of age and vitamin E on neutrophils and muscle enzyme release. *Am J Physiol* 259:R1214–R1219. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1990.259.6.r1214>
13. Howatson G, Van Someren KA (2008) The prevention and treatment of exercise-induced muscle damage. *Sport Med* 38:483–503. <https://doi.org/10.2165/00007256-200838060-00004>
14. Candia-Luján R, De Paz Fernández JA, Moreira OC (2015) ¿Son efectivos los suplementos antioxidantes en la disminución del dolor muscular tardío? Una revisión sistemática. *Nutr Hosp* 31:32–45. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.1.8171>
15. Righi NC, Schuch FB, De Nardi AT, et al (2020) Effects of vitamin C on oxidative stress, inflammation, muscle soreness, and strength following acute exercise: meta-analyses of randomized clinical trials. *Eur J Nutr* 59:2827–2839. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02215-2>
16. Peternej TT, Coombes JS (2011) Antioxidant supplementation during exercise training: Beneficial or detrimental? *Sport Med* 41:1043–1069. <https://doi.org/10.2165/11594400-000000000-00000>
17. Stepanyan V, Crowe M, Haleagrahara N, Bowden B (2014) Effects of vitamin E supplementation on exercise-induced oxidative stress: A meta-analysis. *Appl Physiol Nutr Metab* 39:1029–1037. <https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0566>
18. Torre MF, Martinez-Ferran M, Vallecillo N, et al (2021) Supplementation with Vitamins C and E and Exercise-Induced Delayed-Onset Muscle Soreness: A Systematic Review. *Antioxidants* 10:279. <https://doi.org/10.3390/antiox10020279>
19. Ferran M, Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, et al (2020) Do antioxidant vitamins prevent exercise-induced muscle damage? A systematic review. *Antioxidants* 9:372. <https://doi.org/10.3390/antiox9050372>
20. Ranchordas MK, Rogerson D, Soltani H, Costello JT (2018) Antioxidants for preventing and reducing muscle soreness after exercise: A Cochrane systematic review. *Br J Sports Med* 0:1–6. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099599>
21. Kim M, Eo H, Lim JG, Lim H (2022) Can Low-Dose of Dietary Vitamin E Supplementation Reduce Exercise-Induced Muscle Damage and Oxidative Stress ? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 14:1599. <https://doi.org/10.3390/nu14081599>
22. Satchek JM, Milbury PE, Cannon JG, et al (2003) Effect of vitamin E and eccentric exercise on selected biomarkers of oxidative stress in young and elderly men. *Free Radic Biol Med* 34:1575–1588. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00187-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00187-4)
23. Silva LA, Pinho CA, Silveira PCL, et al (2010) Vitamin e supplementation decreases muscular and oxidative damage but not inflammatory response induced by eccentric contraction. *J Physiol Sci* 60:51–

57. <https://doi.org/10.1007/s12576-009-0065-3>
24. Traber MG, Rader D, Acuff R V., et al (1998) Vitamin E dose-response studies in humans with use of deuterated RRR- α -tocopherol. *Am J Clin Nutr* 68:847–853. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.4.847>
25. Traber MG, Ramakrishnan R, Kayden HJ (1994) Human plasma vitamin E kinetics demonstrate rapid recycling of plasma RRR- α -tocopherol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:10005–10008. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.21.10005>
26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al (2021) The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
27. Araújo CGS, Scharhag J (2016) Athlete: A working definition for medical and health sciences research. *Scand J Med Sci Sport* 26:4–7. <https://doi.org/10.1111/sms.12632>
28. Sterne JA, Savović J, Page MJ, et al (2019) RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J* 366:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>
29. GRADEpro GDT (2015) GRADEpro guideline development tool [software].
30. Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64:401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
31. Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. San Diego
32. Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J* 327:557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
33. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J* 315:629–34. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7129.469>
34. Duval S, Tweedie R (2000) Trim and Fill: A Simple Funnel-Plot-Based Method of Testing and Adjusting for Publication Bias in Meta-Analysis. *Biometrics* 56:455–463. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x>
35. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al (2021) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2*. In: *Cochrane Collab*. www.training.cochrane.org/handbook. Accessed 9 Sep 2020
36. Schneider M, Niess AM, Rozario F, et al (2003) Vitamin E supplementation does not increase the vitamin C radical concentration at rest and after exhaustive exercise in healthy male subjects. *Eur J Nutr* 42:195–200. <https://doi.org/10.1007/s00394-003-0414-6>
37. Niess AM, Sommer M, Schneider M, et al (2000) Physical Exercise-Induced Expression of Inducible Mitric Oxide Synthase and Heme Oxygenase-1 in Human Leucocytes: Effects of RRR- α -Tocopherol Supplementation. *Antioxid Redox Signal* 2:113–126
38. Viitala PE, Newhouse IJ, La Voie N, Gottardo C (2004) The effects of antioxidant vitamin supplementation on resistance exercise induced lipid peroxidation in trained and untrained participants. *Lipids Health Dis* 3:. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-3-14>
39. Meydani M, Evans WJ, Handelman G, et al (1993) Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 264:R992–R998. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1993.264.5.r992>
40. Gaeini AA, Rahnama N, Hamedinia MR (2006) Effects of vitamin E supplementation on oxidative stress at rest and after exercise to exhaustion in athletic students. *J Sports Med Phys Fitness* 46:458–461

41. Zembron-Lancy A, Szyszka K, Sobanska B, Pakula R (2006) Prooxidant-antioxidant equilibrium in rowers: effect of a single dose of vitamin E. *J Sports Med Phys Fitness* 46:257–264
42. Nieman DC, Henson DA, McAnulty SR, et al (2004) Vitamin E and Immunity after the Kona Triathlon World Championship. *Med Sci Sport Exerc* 36:1328–1335.
<https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000135778.57355.CA>
43. Avery NG, Kaiser JL, Sharman MJ, et al (2003) Effects of Vitamin E Supplementation on Recovery From Repeated Bouts of Resistance Exercise. *J Strength Cond Res* 17:801–809.
<https://doi.org/10.1519/00124278-200311000-00028>
44. McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC, et al (2005) Effect of alpha-tocopherol supplementation on plasma homocysteine and oxidative stress in highly trained athletes before and after exhaustive exercise. *J Nutr Biochem* 16:530–537. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.02.001>
45. Helgheim I, Hetland O, Nilsson S, et al (1979) The effects of vitamin E on serum enzyme levels following heavy exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 40:283–289
46. Satchek JM, Cannon JG, Hamada K, et al (2006) Age-related loss of associations between acute exercise-induced IL-6 and oxidative stress. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 291:E340–E349.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00052.2005>
47. Kashef M (2018) Effect of vitamin E supplementation on delayed-onset muscle soreness in young men. *J Phys Act Horm* 2:015–028
48. Jakeman P, Maxwell S (1993) Effect of antioxidant vitamin supplementation on muscle function after eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 67:426–430. <https://doi.org/10.1007/BF00376459>
49. Beaton LJ, Allan DA, Tarnopolsky MA, et al (2002) Contraction-induced muscle damage is unaffected by vitamin E supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 34:798–805. <https://doi.org/10.1097/00005768-200205000-00012>
50. Cheung K, Hume PA, Maxwell L (2003) Delayed Onset Muscle Soreness: treatment strategies and performance factors. *Sport Med* 33:145–164. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333020-00005>
51. Magal M, Dumke CL, Urbiztondo ZG, et al (2010) Relationship between serum creatine kinase activity following exercise-induced muscle damage and muscle fibre composition. *J Sports Sci* 28:257–266.
<https://doi.org/10.1080/02640410903440892>
52. Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T, Peake JM (2012) Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev* 18:42–97
53. Sindhi V, Gupta V, Sharma K, et al (2013) Potential applications of antioxidants – A review. *J Pharm Res* 7:828–835. <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2013.10.001>
54. Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J (2006) Exercise and hormesis: Activation of cellular antioxidant signaling pathway. *Ann N Y Acad Sci* 1067:425–435. <https://doi.org/10.1196/annals.1354.061>
55. Traber MG, Kayden HJ (1989) Preferential incorporation of α -tocopherol vs γ -tocopherol in human lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 49:517–526. <https://doi.org/10.1093/ajcn/49.3.517>
56. Institute of Medicine Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds (2000) Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC)
57. Tee JC, Bosch AN, Lambert MI (2007) Metabolic Consequences of Exercise-Induced Muscle Damage.

- Sport Med 37:827–836. <https://doi.org/10.2165/00007256-200737100-00001>
58. Hody S, Croisier JL, Bury T, et al (2019) Eccentric muscle contractions: Risks and benefits. *Front Physiol* 10:1–18. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00536>
59. Cramer RM, Langberg H, Magnusson P, et al (2004) Changes in satellite cells in human skeletal muscle after a single bout of high intensity exercise. *J Physiol* 558:333–340. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.061846>
60. Santos de Lima K, Schuch FB, Camponogara Righi N, et al (2022) Effects of the combination of vitamins C and E supplementation on oxidative stress, inflammation, muscle soreness, and muscle strength following acute physical exercise: meta-analyses of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1–14. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2048290>

LEGENDA DAS FIGURAS

Fig 1 Fluxograma do desenho do estudo

Figura 1

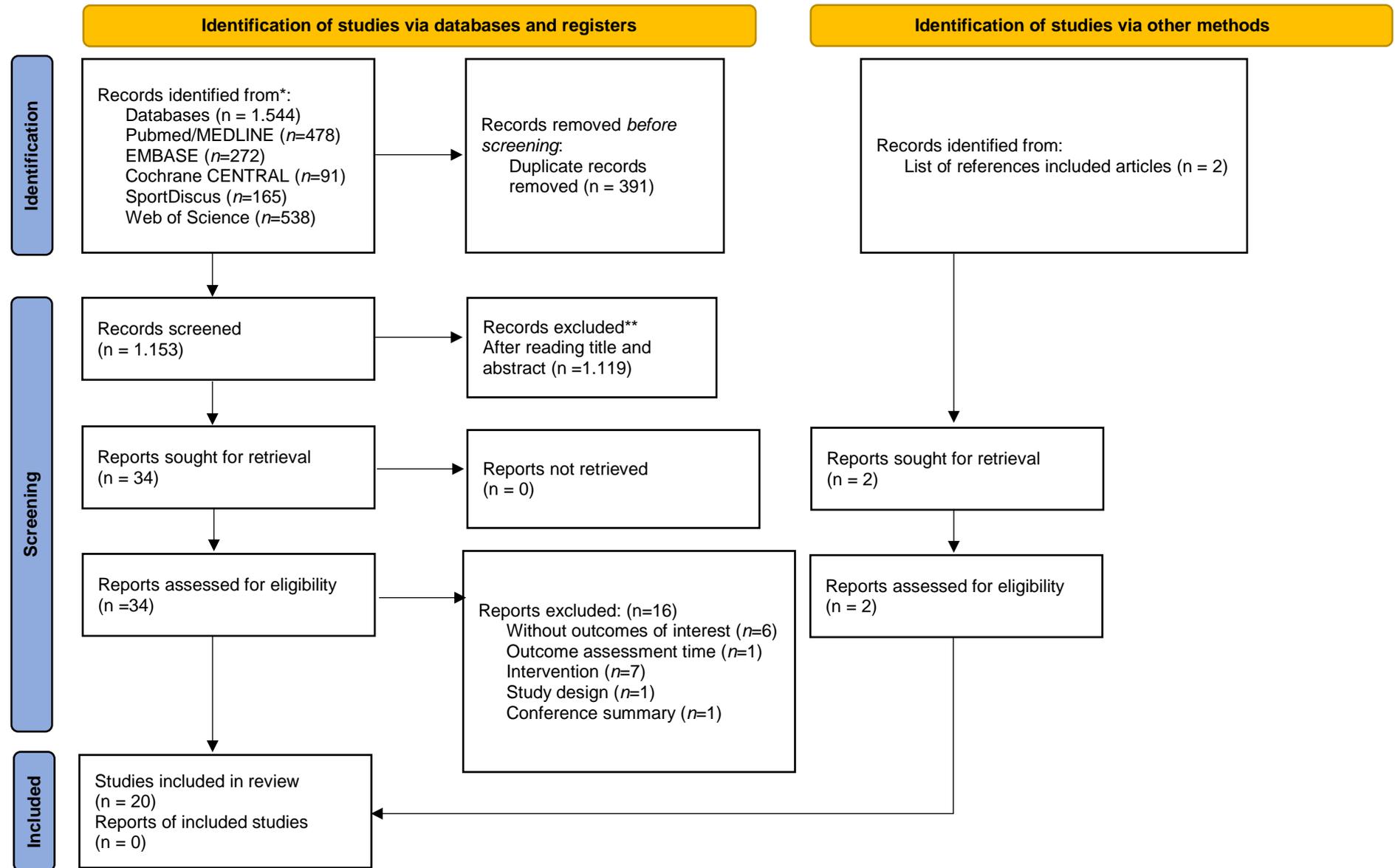


Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Estudo, Ano	Desenho do estudo	Características da Amostra	Características da intervenção (Suplementação Vitamina E)	Tipo de Exercício	Desfechos de interesse
Avery <i>et al.</i> , 2003	Paralelo	Vitamina E: ($n = 9$), 22,7 ± 12,3 anos, homens ativos Placebo: ($n = 9$), 22,3 ± 10,8 anos, homens ativos	1200 UI, 21 dias antes e 10 dias após o exercício	Anaeróbico – isometric squat (3 tentativas máximas); jump squat (3 tentativas a 30% de 1RM); squat (3 series de 10 repetições a 60% de 1RM com intervalo de 2 min entre as séries - 1ª série a 70% de 1RM); isometric bench (3 tentativas máximas); bench throw (3 repetições a 30% de 1RM); bench press (3 series de 10 repetições a 50% de 1RM - 2 min de intervalo entre as séries); bent row (4 series de 10 repetições 30% do peso corporal - 2 min intervalo entre as series); military press (4 series de 10 repetições a 30% do peso corporal - 2 min de intervalo entre as series)	Dano muscular (CK), Peroxidação lipídica (MDA), Força muscular, Potência, Dor muscular (EVA)
Beaton <i>et al.</i> , 2002	Paralelo	Vitamina E: ($n = 9$), 20,3 ± 1,7 anos, voluntários saudáveis ^a Placebo: ($n = 7$), 20,3 ± 1,7 anos, voluntários saudáveis ^a	1200 UI, 30 dias	Anaeróbico – 24 séries de 10 repetições de flexão/extensão de Joelho	Dano muscular (CK), Força muscular (pico de

					(0.52rad/s)	torque)
Cannon <i>et al.</i> , 1990	Paralelo	Vitamina E: ($n = 4$), 22-29 anos, homens não ativos ^a	Placebo: ($n = 5$), 22-29 anos, homens não ativos ^a	800 UI, 48 dias	Aeróbico – corrida em esteira por 45 min (3 séries de 15min e 5min descanso entre as séries) com inclinação de 16% a 75% FC _{máx}	Dor muscular (EVA) Peroxidação lipídica (MDA), Dano muscular (CK) Dano enzimático (SOD)
Helgheim <i>et al.</i> , 1979	Paralelo	Vitamina E: ($n = 13$), 19-24 anos, voluntários saudáveis ^a	Placebo: ($n = 13$), 19-24 anos, voluntários saudáveis ^a	447 UI, 42 dias	Aeróbico e Anaeróbico – metade dos indivíduos de cada grupo realizaram bicicleta ergométrica por 10 min (90% carga de trabalho) ou 30 repetições concêntricas e excêntricas	Dano muscular (CK, AST, LDH)
Jakeman & Maxwell, 1993	Paralelo	Vitamina E: ($n = 8$), 19,6 (17,9-21,8) anos, homens ativos ^a	Placebo: ($n = 8$), 19,6 (17,9-21,8) anos, homens ativos ^a	~ 484 UI, 21 dias antes e 7 dias após o exercício	Aeróbico – Box stepping (24 passos/min) durante 60 min	Dano muscular (CK), Força muscular (CVM)
Keong, Sing & Sing, 2006	Crossover	Vitamina E: ($n = 18$), 24,9 ± 5,9 anos, homens atletas amadores	Placebo: ($n = 18$), 24,9 ± 5,9 anos, homens atletas amadores	~ 89 UI, 42 dias	Aeróbico – Corrida até a exaustão a 70% VO _{2max}	Dano muscular (CK), Peroxidação lipídica (MDA)
McAnulty <i>et al.</i> , 2005	Paralelo	Vitamina E: ($n = 19$), 35,2 ± 6,9 anos, atletas de triathlon	Placebo: ($n = 17$), 39,2 ± 5,77 anos, atletas de triathlon	800 UI, 60 dias	Aeróbico – Maratona de triathlon a 80% FC _{máx}	Peroxidação lipídica (F2-isoprostanos, Hidroperóxidos lipídicos), Cortisol

McBride <i>et al.</i> , 1998	Paralelo	Vitamina E: ($n = 6$), $21,1 \pm 1,6$ anos, homens saudáveis	Placebo: ($n = 6$), 22 ± 2 anos, homens saudáveis	1200 UI, 14 dias	Anaeróbico – Circuito de 8 exercícios resistidos (3 séries de 10 repetições – 10 RM)	Peroxidação lipídica (MDA), Dano muscular (CK), Dor muscular (EVA)
Meydani <i>et al.</i> , 1993	Paralelo	Vitamina E: ($n = 4$), 22-29 anos, jovens destreinados ^a	Placebo: ($n = 5$), 22-29 anos, jovens destreinados ^a	800 UI, 48 dias antes e 9 dias após o exercício	Aeróbico – corrida em esteira por 45 min (3 séries de 15min com 5min de descanso entre as séries) com inclinação de 16% a 75% FC _{máx}	Peroxidação lipídica (MDA urinário, dienos conjugados)
Nieman <i>et al.</i> , 2004	Paralelo	Vitamina E: ($n = 19$), $35,2 \pm 6,9$ anos, atletas de triathlon	Placebo: ($n = 17$), $39,2 \pm 5,77$ anos, atletas de triathlon	800 UI, 60 dias	Aeróbico – Maratona de triathlon a 80% FC _{máx}	Inflamação (IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10), Cortisol, Peroxidação lipídica (F2-isoprostanos), Dano proteico (8-OHdG, 8-oxoG)
Niess <i>et al.</i> , 2000	Crossover	Vitamina E: ($n = 13$), $26,5 \pm 3,2$ anos, homens saudáveis	Placebo: ($n = 13$), $26,5 \pm 3,2$ anos, homens saudáveis	500 UI, 8 dias	Aeróbico – corrida em esteira até a exaustão, (6 km/h, incremento de 2km/h a cada 3 min, após 15 min a velocidade se manteve em média de $12,8 \pm 1,8$ km/h)	Peroxidação lipídica (TBARS), Dano muscular (CK), Inflamação (IL-6, IL-8)
Niess <i>et al.</i> , 2002	Crossover	Vitamina E: ($n = 9$), $25,3 \pm 3$ anos, homens saudáveis	Placebo: ($n = 9$), $25,2 \pm 3$ anos, homens saudáveis	500 UI, 8 dias	Aeróbico – corrida em esteira até a exaustão, (6 km/h, incremento de 2km/h a cada 3 min, após 15 min a velocidade se manteve em média de $12,8 \pm 1,8$ km/h)	Dano muscular (CK)

Sacheck <i>et al.</i> , 2003	Paralelo	Vitamina E: ($n = 8$), $27,4 \pm 4,1$ anos, jovens homens saudáveis	Placebo: ($n = 8$), $25,4 \pm 2,2$ anos, jovens homens saudáveis	1000 UI, 84 dias	Aeróbico – Corrida em esteira por 45 min (3 séries de 15 min com 5min descanso entre as séries), inclinação de 0%, quando atingido 75% VO_2 máx, a esteira foi inclinada em 16%	Peroxidação lipídica (MDA, F2-isoprostanos), Dano proteico (8-OHdG), Dano muscular (CK)
Sacheck <i>et al.</i> , 2006	Paralelo	Vitamina E: ($n = 8$), $27,4 \pm 4,1$ anos, jovens homens saudáveis	Placebo: ($n = 8$), $25,4 \pm 2,2$ anos, jovens homens saudáveis	1000 UI, 84 dias	Aeróbico – Corrida em esteira por 45 min (3 séries de 15 min com 5min descanso entre as séries), inclinação de 0%, quando atingido 75% VO_2 máx, a esteira foi inclinada em 16%	Inflamação (IL-6, IL-6sR, PCR)
Schneider <i>et al.</i> , 2003	Cruzado	Vitamina E: ($n = 13$), $26,5 \pm 3,2$ anos, homens saudáveis	Placebo: ($n = 13$), $26,5 \pm 3,2$ anos, homens saudáveis	500 UI, 8 dias	Aeróbico – protocolo combinado de corrida em esteira até a exaustão (6km/h, acrescido 2km/h a cada 3min – limiar anaeróbico individual), inclinação constante de 1% e após 15 min de descanso, uma corrida contínua até a exaustão	Dano muscular (CK)
Silva <i>et al.</i> ,	Paralelo	Vitamina E: ($n = 11$), 20-27	Placebo: ($n = 10$), 19-25 anos,	800 UI, 14 dias antes e 7 dias após o	Anaeróbico – flexão/extensão de cotovelo	Peroxidação lipídica

2010		anos, homens saudáveis ^a	homens saudáveis ^a	exercício	até a exaustão (3 séries, 2min descanso entre as séries) a 80% 1RM	(TBARS), Dano muscular (LDH), Dano proteico (Carbonilas), Dor muscular (EVA), Inflamação (TNF- α , IL-10)
Viitala <i>et al.</i> , 2004	Cruzado	Vitamina E: ($n = 27$), 19-30 anos, indivíduos ativos e destreinados ^a	Placebo: ($n = 27$), 19-30 anos, indivíduos ativos e destreinados ^a	1318 UI, 14 dias	Anaeróbico - Circuito de 8 exercícios resistidos (3 séries, 2 min de descanso entre os circuitos e 1,5min de descanso entre os exercícios – 10 RM)	Peroxidação lipídica (MDA)
Gaeini <i>et al.</i> , 2006	Paralelo	Vitamina E: ($n = 10$), 23,1 \pm 1,96 anos, indivíduos destreinados	Placebo: ($n = 10$), 23,5 \pm 1,43 anos, indivíduos destreinados	670,5 UI, 56 dias	Aeróbico - exercício incremental até a exaustão, utilizando um cicloergômetro a uma velocidade de pedal constante de 60 rpm com incrementos graduais de 50 watts a cada 5 min.	Peroxidação lipídica (MDA), Dano muscular (CK), Dano proteico (Carbonilas)
Kashef, 2018	Paralelo	Vitamina E: ($n = 10$), 22,4 \pm 2,5 anos, indivíduos destreinados	Placebo: ($n = 10$), 22,7 \pm 2,7 anos, indivíduos destreinados	400 UI, 30 dias	Anaeróbico – subir e descer em um banco ajustado a 110% do comprimento da perna por 10 min a uma taxa de um passo por segundo	Dano muscular (CK), Inflamação (PCR), Dor muscular

Zembron-Lancy <i>et al.</i> , 2006	Paralelo	Vitamina E: ($n = 15$), 17,05 \pm 0,5 anos, remadores	Placebo: ($n = 15$), 17,5 \pm 0,9 anos, remadores	1490 UI, 1 dia	2.000 m (corrida máxima de remo) em um remo ergômetro	Dano muscular (CK), Peroxidação lipídica (TBARS), Dano proteico (Carbonilas), Dano enzimático (SOD, CAT, GPx)
------------------------------------	----------	---	---	----------------	---	---

n : tamanho da amostra; min: minutos; h: horas; km/h: quilômetros por hora; UI: unidades internacionais; MDA: malondialdeído; CK: creatina quinase; CAT: catalase; GPx; glutathiona peroxidase; AST: aspartato aminotransferase; SOD: superóxido dismutase; LDH: lactato desidrogenase; IL-1Ra: receptor agonista da interleucina-1; IL-6: interleucina-6; IL-6sR: interleucina-6sR; IL-8: interleucina-8; IL-10: interleucina-10; IL-1 β : interleucina-1 β ; TNf- α : fator de necrose tumoral alfa; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico plasmático; 8-OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina; 8-oxoG: 7,8-di-hidro-8-oxoguanina; PCR: proteína C-reativa; 1RM: uma repetição máxima; CVM: contração voluntária máxima; VO_{2max}: consumo máximo de oxigênio; FC_{máx}: frequência cardíaca máxima; EVA: escala visual analógica; ^a: idade geral da amostra

Autor	Viés decorrente do processo de randomização	Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Viés devido à falta de dados de resultado	Viés na mensuração do resultado	Viés na seleção do resultado reportado	Viés geral
Kashef, 2018 Dor	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Kashef, 2018 Análises bioquímicas	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Gaeini, <i>et al.</i> 2006 Análises bioquímicas	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Zembron-Lancy <i>et al.</i> 2006 Análises bioquímicas	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações

Tabela 4 – Metanálises

Análise	Nº de ECR	<i>n</i> (Vitaminas/ Placebo)	DMP	Metanálise			Heterogeneidade	
				IC 95%	<i>p</i> -value	<i>I</i> ²	<i>p</i> -value	
Peroxidação lipídica								
0h e 1.5h	10	120/119	0.17	-0.09	0.42	0.20	0	0.78
3h e 6h	6	58/59	-0.19	-0.55	0.18	0.31	0	0.91
24h	7	73/74	-0.11	-0.44	0.22	0.51	0	0.51
48h	4	30/30	-0.17	-0.69	0.35	0.38	2	0.52
72h	2	17/17	0.18	-0.49	0.86	0.59	0	0.44
SOD								
24h	2	19/20	-0.41	-1.05	0.23	0.21	0	0.99
Carbonilas								
0h	2	25/25	0.33	-2.44	3.11	0.81	94	0.000
IL-8								
0h	2	32/30	0.27	-0.23	0.77	0.29	0	0.49
1h e 3h	2	32/30	0.19	-0.31	0.69	0.45	0	0.44
IL-6								
0h	2	32/30	0.49	-0.18	1.16	0.15	41	0.19
1h e 3h	2	32/30	0.38	-0.55	1.32	0.42	70	0.07
24h	2	21/21	0.16	-0.45	0.76	0.61	0	0.48
CK								
0h	8	85/85	-0.03	-0.33	0.27	0.83	0	0.97
3h e 6h	4	32/32	-0.28	-0.78	0.22	0.27	0	0.66
24h	10	94/95	-0.13	-0.42	0.16	0.38	0	0.43
48h	6	50/51	0.04	-0.50	0.57	0.89	42	0.13
72h	4	34/32	-0.09	-0.57	0.40	0.73	0	0.51

Análise	Nº de ECR	<i>n</i> (Vitaminas/ Placebo)	DMP	Metanálise			Heterogeneidade	
				IC 95%	<i>p</i> -value	<i>I</i> ²	<i>p</i> -value	
Dor muscular								
48h	3	30/29	-0.62	-1.92	0.69	0.35	82	0.004
Força muscular								
0h	2	17/15	-0.36	-1.07	0.34	0.31	0	0.54
48h	2	17/15	-0.49	-1.20	0.22	0.17	0	0.70
96h	2	17/15	-0.02	-0.72	0.68	0.95	0	0.55

h: horas; DMP: diferença média padronizada; IC: intervalo de confiança; IL-6: interleucina-6; IL-8: interleucina-8 CK: creatina kinase; SOD: superóxido dismutase

Material Eletrônico Suplementar 1 – Estratégia de busca da revisão sistemática

Números	Combinadores	Termos
PubMed/MEDLINE		
#1	População	("Adult"[Mesh] OR "Adults") OR ("Healthy Volunteers" [Mesh] OR "Healthy Volunteer" OR "Volunteer, Healthy" OR "Healthy Participants" OR "Healthy Participant" OR "Participant, Healthy" OR "Participants, Healthy" OR "Healthy Subjects" OR "Healthy Subject" OR "Subject, Healthy" OR "Subjects, Healthy" OR "Human Volunteers" OR "Human Volunteer" OR "Volunteer, Human" OR "Volunteers, Human" OR "Normal Volunteers" OR "Normal Volunteer" OR "Volunteer, Normal" OR "Volunteers, Normal")) OR ("Athletes"[Mesh] OR "Athlete")
#2	Intervenção	(((("Vitamin E"[Mesh] OR "Vitamin E")) OR ("Tocopherols" [Mesh] OR "Tocopherol" OR "Tocovital" OR "Uno- Vit" OR "Uno Vit" OR "UnoVit" OR "Vita-Plus E" OR "Vita Plus E" OR "VitaPlus E" OR "Vitagutt Vitamin E" OR "Vitamin E, Vitagutt" OR "Vitamin E AL" OR "Vitamin E Natur" OR "Vitamin E Sanum" OR "Vitamin E Suspension" OR "Vitamin-E Dragees" OR "Vitamin E Dragees" OR "Vitamin-E EVIMIRALE" OR "Vitamin E EVI MIRALE" OR "VitaminE EVIMIRALE" OR "Vitamine E GNR" OR "Vitazell" OR "Detulin" OR "E Vitamin E" OR "Vitamin E-mp" OR "Vitamin E mp" OR "Vitamin Emp" OR "E-ferol" OR "E-Mulsin" OR "E Mulsin" OR "E-Vicotrat" OR "E Vicotrat" OR "EVitamin-Ratiopharm" OR "Ecoro" OR "Elex Verla" OR "Embial" OR "Evion" OR "Ephynal" OR "Eplonat" OR "Equivit E" OR "EUNOVA Vitamin E" OR "Antioxidans E-Hevert" OR "Eusovit" OR "Hydrovit E" OR "Micorvit E" OR "Malton E" OR "Mowivit Vitamin E" OR "Vitamin E, Mowivit" OR "Puncto E" OR "Richtavit E" OR "Sanavitan S" OR "Snow-E Muscle, Energy and Fertility" OR "Dal-E" OR "Dal E" OR "Abortosan" OR "Aquasol E" OR "Auxina E" OR "Bio E" OR "Biopto-E" OR "Biosan" OR "Lasar" OR "Bioweyxin" OR "Davitamon" OR "Dermorelle" OR "Spondyvit" OR "Tocolion" OR "Tocopa" OR "Tocopharm" OR "Vibolex" OR "Vit E hydrosol" OR "Vit. E Stada" OR "Vita-E" OR "Vita E" OR "VitaE" OR "Tocopherol Bayer" OR "Togasan Vitamin E" OR "Vitamin E, Togasan" OR "Unique

#4 ((('placebo'/exp OR 'placebo') AND [embase]/lim) OR
 (('clinical trial'/exp OR 'clinical trial') AND
 [embase]/lim) OR (('single blind procedure'/exp OR
 'single blind procedure') AND [embase]/lim) OR
 (('double blind procedure'/exp OR 'double blind
 procedure') AND [embase]/lim) OR
 (('randomization'/exp OR 'randomization') AND
 [embase]/lim) OR (('controlled clinical trial'/exp OR
 'controlled clinical trial') AND [embase]/lim) OR
 (('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized
 controlled trial') AND [embase]/lim)
#1 AND #2 AND #3

Cochrane CENTRAL

#1	População	(MeSH descriptor: [Healthy volunteers] OR (MeSH descriptor: [Adult] OR (MeSH descriptor: [Athletes]
#2	Intervenção	MeSH descriptor: [Vitamin E] OR MeSH descriptor: [Tocopherols] OR MeSH descriptor: [alpha- Tocopherol] AND MeSH descriptor: [Exercise]
#3		#1 AND #2

SportDiscus Web of Science

#1	População	Healthy Volunteers OR Adult OR Athletes
#2	Intervenção	Vitamin E OR Tocopherol OR Alpha-tocopherol AND Exercise
#3		#1 AND #2

Material Eletrônico Suplementar 2 – Lista dos artigos excluídos após leitura de texto completo.

Estudo	Razão para exclusão
Ahn, Kim 2003 ¹	Sem exercício agudo
Akova, 2001 ²	Sem avaliações pré exercícios
Bloomer 2004 ³	Suplementação associada com outros antioxidantes
Chatterjee, 2010 ⁴	Sem desfecho de interesse
Garelnabi, 2012 ⁵	Tempo de avaliação dos desfechos
Hackney, 1981 ⁶	Sem desfechos de interesse
Hottenrott, 1997 ⁷	Suplementação associada com extrato de ervas
Itoh, 2000 ⁸	Sem exercício agudo
Lorino, 1994 ⁹	Sem desfechos de interesse
Muraoka, 1991 ¹⁰	Sem exercício agudo
Patil, 2009 ¹¹	Sem desfecho de interesse
Singh, 1999 ¹²	Desenho do estudo
Mahesh, 2011 ¹³	Sem desfecho de interesse
Vucinic, 2010 ¹⁴	Sem desfecho de interesse
Shepard, 1974 ¹⁵	Treinamento por 85 dias
Gilliam, 2018 ¹⁶	Resumo de conferência

REFERENCES

1. Ahn CS, Kim ES. Effect of a-Tocopherol and Taurine Supplementation on Oxidized LDL Levels of Middle Aged Korean Women During Aerobic Exercise. In: Azuma JBL, SchafferJunichi SW, editors. Taurine 5 Advances in Experimental Medicine and Biology [Internet]. Boston, MA; 2003. p. 269–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-0077-3>
2. Akova B, Sürmen-Gür E, Gür H, Dirican M, Sarandöl E, Küçükoglu S. Exercise-induced oxidative stress and muscle performance in healthy women: Role of vitamin E supplementation and endogenous oestradiol. *Eur J Appl Physiol.* 2001;84(1–2):141–7.
3. Bloomer RJ, Goldfarb AH, McKenzie MJ, You T, Nguyen L. Effects of antioxidant therapy in women exposed to eccentric exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.*

- 2004;14(4):377–88.
4. Chatterjee P, Maitra S, Bandyopadhyay A. Effects of vitamin-E supplementation on cardiorespiratory responses during endurance exercise in different phases of menstrual cycle. *World Heart J.* 2010;3(1):1–7.
 5. Garelnabi M, Veledar E, White-Welkley J, Santanam N, Abramson J, Weintraub W, et al. Vitamin E differentially affects short term exercise induced changes in oxidative stress, lipids, and inflammatory markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2012;22(10):907–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2011.03.002>
 6. Hackney JD, Linn WS, Buckley RD, Jones MP, Wightman LH, Karuza SK, et al. Vitamin e supplementation and respiratory effects of ozone in humans. *J Toxicol Environ Health.* 1981;7(3–4):383–90.
 7. Hottenrott K, Sommer HM, Lehl S, Hauer H. Der Einflub von Vitamin E und Johanniskkraut-Trockenextrakt auf die Ausdauerleistungsfähigkeit von Wettkampfsportlern. *Dtsch Z Sportmed.* 1997;48(1):22–7.
 8. Itoh H, Ohkuwa T, Yamazaki Y, Shimoda T, Wakayama A, Tamura S, et al. Vitamin E supplementation attenuates leakage of enzymes following 6 successive days of running training. *Int J Sports Med.* 2000;21:369–74.
 9. Lorino AM, Paul M, Cocea L, Scherrer-Crosbie M, Dahan E, Meignan M, et al. Vitamin E does not prevent exercise-induced in pulmonary clearance increase. *J Appl Physiol.* 1985;77(5):2219–23.
 10. Muraoka I. A Study on Vitamin E Requirements for Athletes. *東京医科大学雑誌.* 1991;49(5):661–71.
 11. Patil SM, Chaudhuri D, Dhanakshirur GB. Role of alpha-tocopherol in cardiopulmonary fitness in endurance athletes, cyclists. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2009;53(4):375–9.
 12. Singh A, Papanicolaou DA, Lawrence LL, Howell EA, Chrousos GP, Deuster PA. Neuroendocrine responses to running in women after zinc and vitamin E supplementation. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(4):536–42.
 13. Mahesh PS, Manjunatha A, Gopal D. Physical fitness index status of cyclists in Bijapur district with supplementation of antioxidant (alpha-tocopherol). *Natl J Basic Med Sci.* 2(3):210–2.
 14. Vucinic L, Singh I, Spargo FJ, Hawley JA, Linden MD. Gamma tocopherol supplementation prevents exercise induced coagulation and platelet aggregation. *Thromb Res.* 2010;125(2):196–9.
 15. Shephard RJ, Campbell R, Pimm P, Stuart D, Wright GR. Vitamin E, exercise, and the recovery from physical activity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1974;33(2):119–26.
 16. Gillam I, Telford R, Skinner S. Is there a critical tissue vitamin E level to maintain cell membrane integrity and assist recovery in elite endurance trained athletes? In: *Journal of Science and Medicine in Sport* [Internet]. Sports Medicine Australia; 2018. p. S29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2018.09.068>

Material Eletrônico Suplementar 3 – Resumo da abordagem do GRADE para classificar a qualidade das evidências

Análise	Risco de viés	Inconsistência	Avaliação de qualidade			
			Evidência Indireta	Imprecisão	Qualidade	Importância
Peroxidação lipídica						
0h e 1.5h	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	Muito baixa	Importante
3h e 6h	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	Muito baixa	Importante
24h	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	Muito baixa	Importante
48h	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	Muito baixa	Importante
72h	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^c	Baixa	Importante
SOD						
24h	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	Baixa	Importante
Carbonilas						
0h	Não grave	Grave ^d	Não grave	Grave ^c	Baixa	Importante
IL-8						
0h	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^c	Moderada	Importante
1h e 3h	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^c	Moderada	Importante
IL-6						
0h	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^c	Moderada	Importante
1h e 3h	Não grave	Muito grave ^d	Não grave	Grave ^c	Muito baixa	Importante

Avaliação de qualidade						
Análise	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Qualidade	Importância
IL-6						
24h	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^c	Moderada	Importante
CK						
0h	Grave ^b	Não grave	Não grave	Grave ^c	Baixa	Importante
3h e 6h	Grave ^{a,b}	Não grave	Não grave	Grave ^c	Baixa	Importante
24h	Muito grave ^{a,b}	Não grave	Não grave	Grave ^c	Muito baixa	Importante
48h	Muito grave ^{a,b}	Grave ^e	Não grave	Grave ^c	Muito baixa	Importante
72h	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^c	Moderada	Importante
Dor Muscular						
48h	Não grave ^b	Muito grave ^d	Não grave	Grave ^c	Muito baixa	Crítico
Força muscular						
0h	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^c	Moderada	Crítico
24h	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^c	Moderada	Crítico
48h	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^c	Moderada	Crítico

^a = Alguns estudos com "alto risco de viés"; ^b = alguns estudos com "algumas preocupações"; ^c = Pequeno número de estudos e pequeno tamanho amostral; ^d = Alta heterogeneidade (mais de 50%); ^e = Heterogeneidade moderada (25-50%).

Anexo 4 – Normas Revista *European Journal of Nutrition*

European Journal of Nutrition

Instructions for Authors

Formal requirements:

Accepted article types: Original Articles, Reviews, Short Communications, Letters to the Editors.

Case studies will not be accepted for publication.

- **Original Articles** must not exceed 50,000 characters (including abstract and keywords, tables, captions and references). Exceptions can be made only with the agreement of the responsible Editor.
- **Review Articles** must not exceed 100,000 characters (including abstract and keywords, tables, captions and references). Exceptions can be made only with the agreement of the responsible Editor.
- **Short Communications** should not have more than 4 authors, and not contain more than 25,000 characters and 10 references. Summary and key words are not required. Preliminary results of highly innovative studies may be submitted as Short Communications.
- **Letters to the Editors** should not have more than 4 authors, and not contain more than 25,000 characters and 10 references. Summary and key words are not required. Letters are expected to provide substantive comments on papers published in the *European Journal of Nutrition*. Both the letter and a reply, if appropriate, are published together whenever possible.

Submission:

- Please submit Original Articles, Reviews, Short Communications electronically via Editorial Manager using the hyperlink “Submit online”.
- Please send Letters to the Editor directly to the following e-mail address: eurjnutr@gmail.com

Requirements with regards to reporting:

- **Conflict of interest:** Declaration of Conflict of Interest is mandatory for all submissions. Please refer to the section “Integrity of research and reporting” in the Instructions for Authors.
- **Clinical Trial and Study Registration:** To ensure transparency, accessibility and the integrity of the reporting of patient-centered trials, authors must register clinical trials (phase II to IV trials) in suitable publicly available repositories. Study registration is also strongly recommended for other types of participant-centered studies, e.g. studies which focus on human performance. Prospective trial registration is strongly encouraged, but the journal will also allow for retrospective trial registration if carried out before publication.

- **Reporting guidelines:** Authors are recommended to adhere to the minimum reporting guidelines hosted by the EQUATOR Network when preparing their manuscript. Further information can be found in the section “Standards of reporting” in the Instructions for Authors.

- **Animal Studies:** European Journal of Nutrition will consider animal studies only if they are sufficiently justified, i.e. the work in question could not have been done in human volunteers. Of course, the welfare of animals used for research must be respected. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals have been followed, and that the studies have been approved by a research ethics committee at the institution or practice at which the studies were conducted (where such a committee exists).

Further information can be found in the section “Research involving animals, their data or biological material” in the Submission Guidelines.

Requirements with regards to content:

- Papers with a major focus on traditional medicine or food technology will not be accepted.
- Study protocols. European Journal of Nutrition will consider protocol papers which go beyond a description of the study protocol and include data and appropriate statistical analysis. Submissions for Study Protocols and Samples are welcome which describe the rationale, the design, procedures, and sample characteristics of large epidemiological studies in the context of existing research. Study protocols should be submitted as “Original articles”.
- Validation studies. European Journal of Nutrition will consider validation studies of protocols and methodologies assessing the instruments used, which include data and appropriate statistical analysis. Validation studies should be submitted as “Original articles”.

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit manuscript” and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Source Files

Please ensure you provide all relevant editable source files at every submission and revision. Failing to submit a complete set of editable source files will result in your article not being considered for review. For your manuscript text please always submit in common word processing formats such as .docx or LaTeX.

Title Page

Please make sure your title page contains the following information.

Title

The title should be concise and informative.

Author information

The name(s) of the author(s)

The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country

A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author

If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusion

For life science journals only (when applicable)

- Trial registration number and date of registration for prospectively registered trials
- Trial registration number and date of registration followed by “retrospectively registered”, for retrospectively registered trials

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes

Statements and Declarations

The following statements should be included under the heading "Statements and Declarations" for inclusion in the published paper. Please note that submissions that do not include relevant declarations will be returned as incomplete.

- **Competing Interests:** Authors are required to disclose financial or non-financial interests that are directly or indirectly related to the work submitted for publication. Please refer to “Competing Interests and Funding” below for more information on how to complete this section.

Please see the relevant sections in the submission guidelines for further information as well as various examples of wording. Please revise/customize the sample statements according to your own needs.

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX. We recommend using Springer Nature’s LaTeX template.

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

Line numbering:

Please activate the line numbering function for your manuscript.

References**Citation**

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

The entries in the list should be numbered consecutively.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. “<https://doi.org/abc>”).

- Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329

- Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

- Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

- Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

- Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

- Dissertation

Trent JW (1975) Experimental acute renal failure. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see ISSN.org LTWA

If you are unsure, please use the full journal title.

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibliography style file sn-basic.bst which is included in the Springer Nature Article Template.

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Artwork and Illustrations Guidelines

Electronic Figure Submission

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line art

- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art

- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.

- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art

- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices [Supplementary Information (SI)] should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.

- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- Figures should be submitted separately from the text, if possible.
- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For large-sized journals the figures should be 84 mm (for double-column text areas), or 174 mm (for single-column text areas) wide and not higher than 234 mm.
- For small-sized journals, the figures should be 119 mm wide and not higher than 195 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Supplementary Information (SI)

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as Supplementary Information, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.

- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.
- High resolution (streamable quality) videos can be submitted up to a maximum of 25GB; low resolution videos should not be larger than 5GB.

Audio, Video, and Animations

- Aspect ratio: 16:9 or 4:3
- Maximum file size: 25 GB for high resolution files; 5 GB for low resolution files
- Minimum video duration: 1 sec
- Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be submitted as .csv or .xlsx files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., “... as shown in the animation (Online Resource 3)”, “... additional data are given in Online Resource 4”.
- Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Supplementary Information (SI) will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

Integrity of research and reporting

Ethical standards

Manuscripts submitted for publication must contain a statement to the effect that all human and animal studies have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted.

These statements should be added in a separate section before the reference list. If these statements are not applicable, authors should state: The manuscript does not contain clinical studies or patient data.

The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned requirements

Conflict of interest

Authors must indicate whether or not they have a financial relationship with the organization that sponsored the research. This note should be added in a separate section before the reference list.

If no conflict exists, authors should state: The authors declare that they have no conflict of interest.

English Language Editing

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

- Getting a fast, free online grammar check.
- Asking a colleague who is proficient in English to review your manuscript for clarity.
- Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.
- Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and

American Journal Experts. Springer authors are entitled to a 10% discount on their first submission to either of these services, simply follow the links below.

Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in this journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

If your manuscript is accepted it will be checked by our copyeditors for spelling and formal style before publication.

Ethical Responsibilities of Authors

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation is helped by following the rules of good scientific practice, which include*:

- The manuscript should not be submitted to more than one journal for simultaneous consideration.
- The submitted work should be original and should not have been published elsewhere in any form or language (partially or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work. (Please provide transparency on the re-use of material to avoid the concerns about text-recycling ('self-plagiarism').
- A single study should not be split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (i.e. 'salami-slicing/publishing').
- Concurrent or secondary publication is sometimes justifiable, provided certain conditions are met. Examples include: translations or a manuscript that is intended for a different group of readers.
- Results should be presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification or inappropriate data manipulation (including image based manipulation). Authors should adhere to discipline-specific rules for acquiring, selecting and processing data.
- No data, text, or theories by others are presented as if they were the author's own ('plagiarism'). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks (to indicate words taken from another source) are used for verbatim copying of material, and permissions secured for material that is copyrighted.

Important note: the journal may use software to screen for plagiarism.

- Authors should make sure they have permissions for the use of software, questionnaires/(web) surveys and scales in their studies (if appropriate).
- Research articles and non-research articles (e.g. Opinion, Review, and Commentary articles) must cite appropriate and relevant literature in support of the claims made.

Excessive and inappropriate self-citation or coordinated efforts among several authors to collectively self-cite is strongly discouraged.

- Authors should avoid untrue statements about an entity (who can be an individual person or a company) or descriptions of their behavior or actions that could potentially be seen as personal attacks or allegations about that person.
- Research that may be misapplied to pose a threat to public health or national security should be clearly identified in the manuscript (e.g. dual use of research). Examples include creation of harmful consequences of biological agents or toxins, disruption of immunity of vaccines, unusual hazards in the use of chemicals, weaponization of research/technology (amongst others).
- Authors are strongly advised to ensure the author group, the Corresponding Author, and the order of authors are all correct at submission. Adding and/or deleting authors during the revision stages is generally not permitted, but in some cases may be warranted. Reasons for changes in authorship should be explained in detail. Please note that changes to authorship cannot be made after acceptance of a manuscript.

* All of the above are guidelines and authors need to make sure to respect third parties rights such as copyright and/or moral rights.

Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results presented. This could be in the form of raw data, samples, records, etc. Sensitive information in the form of confidential or proprietary data is excluded.

If there is suspicion of misbehavior or alleged fraud the Journal and/or Publisher will carry out an investigation following COPE guidelines. If, after investigation, there are valid concerns, the author(s) concerned will be contacted under their given e-mail address and given an opportunity to address the issue. Depending on the situation, this may result in the Journal's and/or Publisher's implementation of the following measures, including, but not limited to:

- If the manuscript is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.
- If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction:
 - an erratum/correction may be placed with the article
 - an expression of concern may be placed with the article
 - or in severe cases retraction of the article may occur.

The reason will be given in the published erratum/correction, expression of concern or retraction note. Please note that retraction means that the article is **maintained on the platform**, watermarked "retracted" and the explanation for the retraction is provided in a note linked to the watermarked article.

- The author's institution may be informed
- A notice of suspected transgression of ethical standards in the peer review system may be included as part of the author's and article's bibliographic record.

Fundamental errors

Authors have an obligation to correct mistakes once they discover a significant error or inaccuracy in their published article. The author(s) is/are requested to contact the journal and explain in what sense the error is impacting the article. A decision on how to correct the literature will depend on the nature of the error. This may be a correction or retraction. The retraction note should provide transparency which parts of the article are impacted by the error.

Suggesting / excluding reviewers

Authors are welcome to suggest suitable reviewers and/or request the exclusion of certain individuals when they submit their manuscripts. When suggesting reviewers, authors should make sure they are totally independent and not connected to the work in any way. It is strongly recommended to suggest a mix of reviewers from different countries and different institutions. When suggesting reviewers, the Corresponding Author must provide an institutional email address for each suggested reviewer, or, if this is not possible to include other means of verifying the identity such as a link to a personal homepage, a link to the publication record or a researcher or author ID in the submission letter. Please note that the Journal may not use the suggestions, but suggestions are appreciated and may help facilitate the peer review process.

Competing Interests

Authors are requested to disclose interests that are directly or indirectly related to the work submitted for publication. Interests within the last 3 years of beginning the work (conducting the research and preparing the work for submission) should be reported. Interests outside the 3-year time frame must be disclosed if they could reasonably be perceived as influencing the submitted work. Disclosure of interests provides a complete and transparent process and helps readers form their own judgments of potential bias. This is not meant to imply that a financial relationship with an organization that sponsored the research or compensation received for consultancy work is inappropriate.

Interests that should be considered and disclosed but are not limited to the following:

Funding: Research grants from funding agencies (please give the research funder and the grant number) and/or research support (including salaries, equipment, supplies, reimbursement for attending symposia, and other expenses) by organizations that may gain or lose financially through publication of this manuscript.

Employment: Recent (while engaged in the research project), present or anticipated employment by any organization that may gain or lose financially through publication of this manuscript. This includes multiple affiliations (if applicable).

Financial interests: Stocks or shares in companies (including holdings of spouse and/or children) that may gain or lose financially through publication of this manuscript; consultation fees or other forms of remuneration from organizations that may gain or lose financially; patents or patent applications whose value may be affected by publication of this manuscript.

It is difficult to specify a threshold at which a financial interest becomes significant, any such figure is necessarily arbitrary, so one possible practical guideline is the following: "Any

undeclared financial interest that could embarrass the author were it to become publicly known after the work was published."

Non-financial interests: In addition, authors are requested to disclose interests that go beyond financial interests that could impart bias on the work submitted for publication such as professional interests, personal relationships or personal beliefs (amongst others). Examples include, but are not limited to: position on editorial board, advisory board or board of directors or other type of management relationships; writing and/or consulting for educational purposes; expert witness; mentoring relations; and so forth.

Primary research articles require a disclosure statement. Review articles present an expert synthesis of evidence and may be treated as an authoritative work on a subject. Review articles therefore require a disclosure statement. Other article types such as editorials, book reviews, comments (amongst others) may, dependent on their content, require a disclosure statement. If you are unclear whether your article type requires a disclosure statement, please contact the Editor-in-Chief. Please note that, in addition to the above requirements, funding information (given that funding is a potential competing interest (as mentioned above)) needs to be disclosed upon submission of the manuscript in the peer review system. This information will automatically be added to the Record of CrossMark, however it is not added to the manuscript itself. Under 'summary of requirements' (see below) funding information should be included in the 'Declarations' section.

Authorship principles

These guidelines describe authorship principles and good authorship practices to which prospective authors should adhere to.

Authorship clarified

The Journal and Publisher assume all authors agreed with the content and that all gave explicit consent to submit and that they obtained consent from the responsible authorities at the institute/organization where the work has been carried out, before the work is submitted.

The Publisher does not prescribe the kinds of contributions that warrant authorship. It is recommended that authors adhere to the guidelines for authorship that are applicable in their specific research field. In absence of specific guidelines it is recommended to adhere to the following guidelines*:

All authors whose names appear on the submission

- 1) made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data; or the creation of new software used in the work;
- 2) drafted the work or revised it critically for important intellectual content;
- 3) approved the version to be published; and
- 4) agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Author contributions

In absence of specific instructions and in research fields where it is possible to describe discrete efforts, the Publisher recommends authors to include contribution statements in the work that specifies the contribution of every author in order to promote transparency. These contributions should be listed at the separate title page.

Affiliation

The primary affiliation for each author should be the institution where the majority of their work was done. If an author has subsequently moved, the current address may additionally be stated. Addresses will not be updated or changed after publication of the article.

Changes to authorship

Authors are strongly advised to ensure the correct author group, the Corresponding Author, and the order of authors at submission. Changes of authorship by adding or deleting authors, and/or changes in Corresponding Author, and/or changes in the sequence of authors are not accepted after acceptance of a manuscript.

Author identification

Authors are recommended to use their ORCID ID when submitting an article for consideration or acquire an ORCID ID via the submission process.

Confidentiality

Authors should treat all communication with the Journal as confidential which includes correspondence with direct representatives from the Journal such as Editors-in-Chief and/or Handling Editors and reviewers' reports unless explicit consent has been received to share information.

Research Data Policy

This journal operates a type 1 research data policy. The journal encourages authors, where possible and applicable, to deposit data that support the findings of their research in a public repository. Authors and editors who do not have a preferred repository should consult Springer Nature's list of repositories and research data policy. General repositories - for all types of research data - such as figshare and Dryad may also be used. Datasets that are assigned digital object identifiers (DOIs) by a data repository may be cited in the reference list. Data citations should include the minimum information recommended by DataCite: authors, title, publisher (repository name), identifier.

If the journal that you're submitting to uses double-blind peer review and you are providing reviewers with access to your data (for example via a repository link, supplementary information or data on request), it is strongly suggested that the authorship in the data is also blinded. There are data repositories that can assist with this and/or will create a link to mask the authorship of your data.

Authors who need help understanding our data sharing policies, help finding a suitable data repository, or help organising and sharing research data can access our Author Support portal for additional guidance.

Anexo 5 – Artigo Revisão sistemática publicada na revista científica “*Critical Reviews in Food Science and Nutrition*”

Link para acesso ao artigo:

<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2022.2048290?journalCode=bfsn20>>

Anexo 6 – Checklist PRISMA – Artigo Revisão sistemática da vitamina “E”

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	38
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	39
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	41
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	42
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	42
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	42
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	65
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	42
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	42
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	42, 43
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	42, 43
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	43
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	43
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	43
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data	43

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	43
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	43
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	43
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	43
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	43
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	43, 44 e 52
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	44 e 68
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	44
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	44
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	44, 45
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	44
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	63
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	-
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	59 a 62
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	71
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	45 a 47
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	47

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	47
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	47
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	42
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	42
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	48
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	48
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-