

**Efeito da suplementação de resveratrol no dano muscular em modelo animal: uma
revisão integrativa**

**Effect of resveratrol supplementation on muscle damage in animal model: an integrative
review**

**Efecto de la suplementación con resveratrol sobre el daño muscular en un modelo
animal: una revisión integradora**

Recebido: 24/11/2020 | Revisado: 25/11/2020 | Aceito: 27/11/2020 | Publicado: 02/12/2020

Vilk Janne da Silva Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2962-1885>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: vick.janne@hotmail.com

Mayara Maria Lima Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5641-7591>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: hello_mayara@hotmail.com

Valmir Oliveira Silvino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1992-5199>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: valmirsilvino@live.com

Juliana Soares Severo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-7871>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: ju_ssevero@hotmail.com

Meiryangela Sousa da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1190-7946>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: meirynut@gmail.com

Bruna Lorena Soares Cavalcante Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1905-3263>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: brunalorenasc@hotmail.com

Resumo

Introdução: Tem sido proposto diversas propriedades funcionais ao Resveratrol e seus análogos naturais, a exemplo do seu potencial antioxidante, o qual pode relacionar-se com a melhora do dano muscular. **Objetivo:** investigar o efeito da suplementação de Resveratrol e análogos naturais no dano muscular esquelético em modelo animal. **Metodologia:** Os artigos foram selecionados em maio de 2019 a partir das bases de dados da Pubmed, Science direct e Web of Science, utilizando o método booleanos de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos. **Resultados:** Após o processo de escolha e análise dos artigos, oito estudos foram selecionados para compor a revisão integrativa. As doses de suplementação variaram entre 2 a 25mg/kg na forma injetável e 15 a 100mg/kg na forma oral. O tempo de seguimento variou entre 1 a 24 semanas. Os resultados demonstraram efeito positivo da suplementação do resveratrol no dano muscular esquelético em todos os artigos utilizados. **Conclusão:** Os achados obtidos através desta revisão apontam os benefícios do uso do resveratrol como um importante aliado no tratamento e prevenção a danos no músculo esquelético.

Palavras-chave: Antioxidante; Suplementação; Músculo esquelético.

Abstract

Introduction: Several functional properties have been proposed for Resveratrol and its natural analogues, such as its antioxidant potential, which can be related to the improvement of muscle damage. **Objective:** to investigate the effect of Resveratrol supplementation and natural analogues on skeletal muscle damage in animal model. **Methodology:** The studies were selected in May 2019 from Pubmed, Science direct, and Web of science databases, using the Boolean method in accordance with the inclusion criteria. **Results:** After the process of choosing and analyzing the articles, eight studies were selected to be included in this integrative review. The supplementation doses ranged from 2 to 25mg / kg for the injectable form and 15 to 100mg / kg for the oral form. Follow-up time ranged from 1 to 24 weeks. The results demonstrated a positive effect of resveratrol supplementation on skeletal muscle damage in all articles examined. **Conclusion:** The findings obtained in this review point to the benefits of using resveratrol as an important ally in the treatment and prevention of skeletal muscle damage.

Keywords: Antioxidant; Supplementation; Skeletal muscle.

Resumen

Introducción: Se han propuesto varias propiedades funcionales del resveratrol y sus análogos naturales, como su potencial antioxidante, que pueden relacionarse con la mejora del daño

muscular. Objetivo: investigar el efecto de la suplementación con resveratrol y análogos naturales sobre el daño del músculo esquelético en un modelo animal. Metodología: Los artículos fueron seleccionados en mayo de 2019 de las bases de datos de Pubmed, Science direct y Web of Science, utilizando el método booleano según los criterios de inclusión establecidos. Resultados: Tras el proceso de elección y análisis de los artículos, se seleccionaron ocho estudios para componer la revisión integradora. Las dosis de suplementación variaron de 2 a 25 mg / kg en forma inyectable y de 15 a 100 mg / kg en forma oral. El tiempo de seguimiento osciló entre 1 y 24 semanas. Los resultados demostraron un efecto positivo de la suplementación con resveratrol sobre el daño del músculo esquelético en todos los artículos utilizados. Conclusión: Los hallazgos obtenidos a través de esta revisión apuntan a los beneficios de usar resveratrol como un aliado importante en el tratamiento y prevención del daño del músculo esquelético.

Palabras clave: Antioxidante; Suplementación; Músculo esquelético.

1. Introdução

A maior parte das lesões musculares ocorre durante atividade desportiva, correspondendo de 10 a 55% de todas as lesões. Entretanto, vários sistemas de classificação têm sido propostos para as lesões musculares, que podem ser causadas por fatores extrínsecos ou intrínsecos (Barroso & Thiele, 2011).

A lesão do músculo esquelético através do exercício físico intenso pode causar um desequilíbrio entre os agentes antioxidantes e a produção de radicais livres, o que pode ocasionar danos celulares, lesões músculo-esqueléticas e depressão do sistema imune (Pereira, 2013). Além do exercício intenso, fatores intrínsecos também podem resultar na lesão do músculo esquelético, como a isquemia de reperfusão, que pode desencadear efeitos sobre a musculatura, resultando em oferta inadequada de oxigênio e acúmulo de metabólitos que, agindo diretamente ou através de mediadores, causam lesão a célula do músculo esquelético (Zhao & Vinten-Johansen, 2006). Portanto, a utilização de estratégias que visem recuperar o mais rápido possível os danos musculares, principalmente em atletas, se faz necessária. Neste contexto, o uso de antioxidantes para prevenir o estresse oxidativo tem ganhado destaque nessa perspectiva.

O resveratrol (RSV) é um composto natural de polifenol, da classe de estilbenos, com efeitos anti-inflamatórios que reduz o estresse oxidativo celular e protege as células de danos ou apoptose. Ele está presente principalmente nas uvas, nos vinhos e nos amendoins, sendo

capaz de promover proteção contra doenças metabólicas, melhorando a função e a biogênese mitocondrial (Wang et al., 2018). Além disso, há evidências de que o RSV previne a oxidação lipídica, aumenta a atividade das enzimas antioxidantes, melhora o desempenho muscular, altera o catabolismo proteico, além de evitar danos e apoptose de células do músculo esquelético durante o exercício físico em camundongos (Ryan et al., 2010).

Estudos experimentais com ratos através da suplementação com RSV e investigação dos mecanismos envolvidos na recuperação muscular têm sido considerados mais confiáveis quando comparados aos realizados em humanos, uma vez que permitem minimizar diversos fatores que podem influenciar parâmetros utilizados para avaliarem a lesão muscular, o metabolismo oxidativo e o sistema de defesa antioxidante (Fisher-Wellman & Bloomer, 2009).

Para elucidar o mecanismo subjacente de ação do RSV, muitas pesquisas têm se concentrado em determinados tecidos e tipos de células, tais como células musculares, células miocárdicas, hepatócitos e uma infinidade de linhas celulares de câncer. Em contrapartida, menor atenção tem sido dada aos efeitos do RSV no músculo esquelético (Naylor, 2009).

Portanto, são necessárias novas terapias que melhoram a função muscular e diminuem a patologia muscular, minimizando os efeitos colaterais negativos. Partindo desse pressuposto, é de grande interesse um estudo que investigue a viabilidade deste composto bioativo sobre a recuperação do músculo esquelético, já que existem lacunas na literatura científica no que se refere aos efeitos da suplementação da RSV sobre o dano muscular esquelético. Logo, esta revisão integrativa tem como objetivo investigar o efeito da suplementação de Resveratrol e seus análogos naturais no dano muscular esquelético em modelo animal.

2. Metodologia

Tratou-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa baseada nas cinco etapas (identificação do problema, pesquisa bibliográfica, avaliação de dados, análise e apresentação de dados) propostas por Whitemore e Knafl (2005) e adaptadas por Hopia et al. (2016).

Dados de busca

Os artigos foram selecionados a partir das base de dados Pubmed, Science Direct e Web of Science em Maio de 2019, utilizando o método booleanos com as seguintes combinações de descritores: “Muscle damage” OR “Muscle injury” AND “Resveratrol” OR “Stilbenes”, com refinamento de busca para publicações dos últimos dez anos apenas em modelo animal.

Crêterios de elegibilidade

Foram incluídos estudos experimentais que abordassem a rela o entre resveratrol e o dano muscular esquelético. Estudos in vitro, em humanos, que abordassem outros tipos musculares e artigos de revisão foram excluídos. Não foram aplicados limites para o idioma e os documentos estrangeiros foram traduzidos.

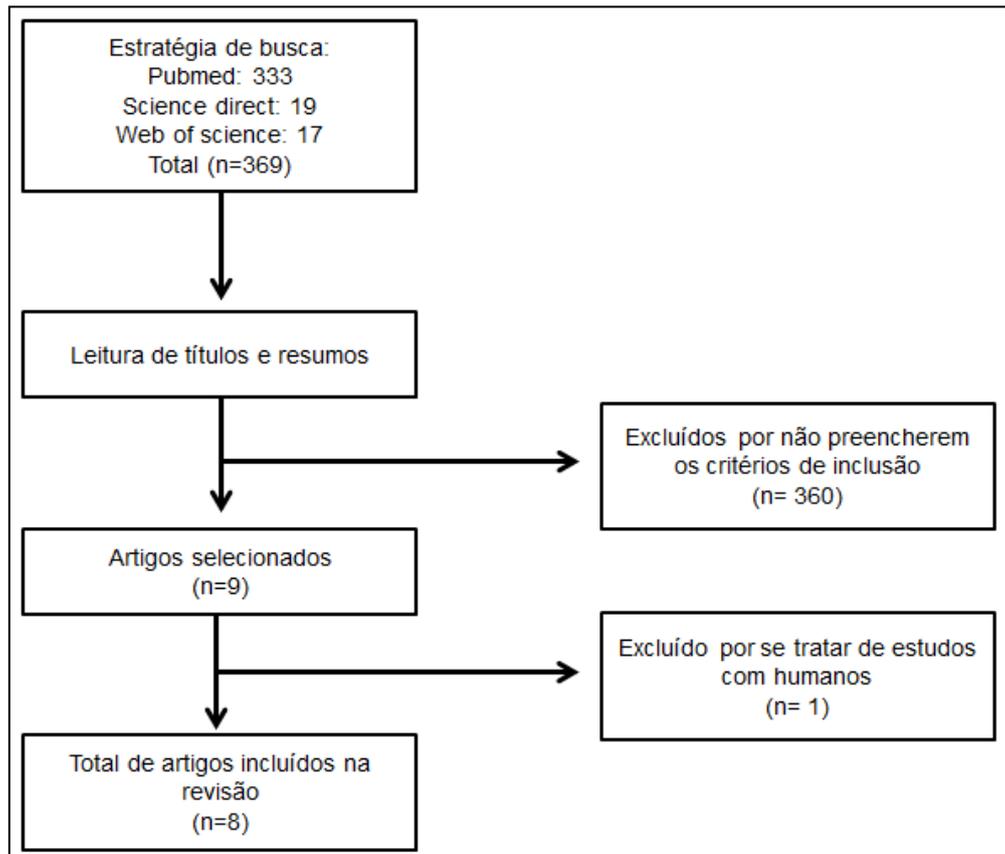
Extra o dos dados

Trezentos e sessenta e nove artigos (n=369) foram identificados. Após leitura dos títulos, 344 estudos foram excluídos, pois não apresentavam associa o com o assunto de interesse. Dos 25 artigos restantes, 16 artigos foram excluídos após leitura do resumo, uma vez que se tratavam de artigos de revisão ou artigos duplicados, restando apenas nove estudos. Após a leitura da versão completa, um artigo foi excluído por se tratar de estudo em humanos, totalizando oito estudos. Os detalhes da sele o estão apresentados na Figura 1.

3. Resultados

A Figura 1 apresenta o diagrama que detalha o quantitativo obtido nas etapas de identifica o, sele o e inclusão dos estudos. Após as etapas de sele o e análise dos artigos, considerando os critérios de inclusão, oito artigos foram escolhidos para compor esta revisão integrativa. Quatro artigos utilizaram modelo de indu o ao dano muscular esquelético através do exercício extenuante (exercício em esteira ou nata o) e os outros quatro utilizaram protocolo de indu o ao dano muscular por meio de outros métodos, tais como lesão por compressão moderada, isquemia de reperfusão através do uso clamps na artéria femoral, queda livre de objeto pesado sobre o músculo gastrocnêmio e lesão muscular cr nica (Distrofia muscular de Duchenne). Todos os artigos objetivaram avaliar os efeitos dos RSV no dano muscular esquelético.

Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de seleção do artigo.



Fonte: Dados da pesquisa. Teresina, (2019).

Os estudos foram divididos de acordo com o método de indução ao dano muscular, desta maneira, a Tabela 1 trata de estudos em modelo animal utilizando protocolo de dano muscular pelo exercício físico e a Tabela 2 sobre dano muscular pelos demais protocolos. São apresentadas em ambas as características dos estudos incluídos, detalhando autores e ano de publicação, objetivos, protocolo de suplementação de RSV, tempo, modelo de indução ao dano muscular, resultados encontrados e mecanismos envolvidos nos desfechos.

Tabela 1. Resumo dos estudos publicados sobre o efeito do Resveratrol no dano muscular esquelético por exercício extenuante em modelo animal.

Autor/Ano	Objetivo	Protocolo De Suplementação	Tempo	Modelo de dano Muscular	Resultados	Mecanismo
Xiao, 2015	Investigou a suplementação de RSV e o efeito protetor contra danos da oxidação e peroxidação lipídica induzida pelo exercício extenuante em ratos.	Grupos: 1- Controle sedentário; 2-Controle exercício; 3- Exercício + RSV (25mg/kg) por gavagem oral; 4-Exercício + RSV (50mg/kg); 5-Exercício + RSV (100mg/kg)	4 semanas	Exercício extenuante em esteira a uma velocidade final de 30 m/min e 70-75% de consumo máximo de oxigênio.	Suplementação com RSV teve efeitos protetores contra o dano oxidativo induzido pelo exercício extenuante e a peroxidação lipídica, com resultados significativos nas dosagens 50 e 100mg/kg	Melhora da capacidade antioxidante através do RSV Redução dos níveis de LDH (Lactase desidrogenase - enzima responsável pela remoção do lactato no exercício anaeróbico), CK, MDA, 4-HNE e 8-OHdG no soro ou músculo de ratos
Rodriguez-Bies et al., 2016	Avaliou se o RSV seria capaz de aumentar a capacidade física	Grupos: 1- controle: etanol a 0,02%; 2- Grupo experimental:	20 semanas	Treinamento com esteira de roedores com 8% de inclinação por	RSV aumentou a resistência, coordenação e força em animais	Aumento da atividade de enzimas antioxidantes

	ou se dietas suplementares de RSV melhorariam o desempenho físico em ratos	RSV (± 17 mg/kg/d)		20 min/d, 5 dias/semana durante 6 semanas.	velhos, acompanhado por maior proteção contra o dano oxidativo e um aumento na massa mitocondrial.	endógenas, tais como superóxido dismutase, catalase, e glutathione peroxidase.
Muhammad & Allam, 2017	Avaliou o efeito antienvhecimento da suplementação de RSV e/ou treinamento físico visando a biogênese e função mitocondrial nos músculos esqueléticos na melhora de endurance em ratos.	Grupos: 1- controle maduro (12 meses de idade); etanol por gavagem oral; 2 – Idade controle (18 meses) + etanol; 3-camundongos idosos (18 meses) + RSV (15mg/kg/d) 4-camundongos idosos + exercício; 5-camundongos idosos + suplementação com RSV + exercício de	24 semanas	Natação por 30 min diários em tanque (30 × 30 × 40 cm) preenchido com água morna a uma profundidade de 25 cm: natação até exaustão	Suplementação de RSV isolado ou durante o treinamento físico ofereceu melhor efeito antienvhecimento	Aumento da expressão de RNAm de PGC-1 α e CS (enzima da matriz mitocondrial)

		exaustão				
Narsiso et al., 2018	Avaliou o efeito antioxidante do RSV em atenuar o estresse oxidativo e a lesão muscular de ratos sedentários submetidos à natação	Grupos: 1-	Repouso +	Lesão muscular	Aumento da	Diminuição da
			gavagem via oral	estresse oxidativo	capacidade	peroxidação
			de solução aquosa de NaCl 0,9%;	por Sessão única	antioxidante total	lipídica e a
			2-Repouso + sol. aquosa de RSV (100mg/kg/d);	de 90 min de		concentração dos
		3-Natação +	natação, em		marcadores de	
		Gavagem via oral	horários fixos, no		lesão muscular	
		de solução aquosa	início da manhã		(CK e LDH).	
		de NaCl 0,9%;	durante 14 dias.			
		4 - Natação +				
		RSV				
		(100mg/kg/d)				

Legenda: RSV, Resveratrol; NaCl, cloreto de sódio; CK, creatina quinase; LDH, Lactato desidrogenase.

Fonte: Autores

Tabela 2. Resumo dos estudos publicados sobre o efeito do RSV no dano muscular esquelético por protocolo de dano muscular sem exercício físico.

Autor/Ano	Objetivo	Protocolo De Suplementação	Tempo	Modelo de dano Muscular	Resultados	Mecanismo
Gordon et al., 2014	Avaliou se o efeito do RV, pelo consumo de uva, sobre função muscular e capacidade oxidativa em camundongos	1-Grupo experimental: 100mg/kg de trans-resveratrol a cada 2 dias via gavagem oral; 2-grupo controle: 200µL de água da torneira autoclavada durante 8 semanas	8 semanas	Lesão muscular crônica - Camundongos com distrofia muscular de Duchenne (DMD)	Tratamento com RSV melhorou a função muscular através da unidade músculo-nervo intacta e suprimento de sangue	-
Sin et al., 2015	Investigou se a ativação de SIRT1 pelo RV suprimiria a sinalização apoptótica/catabólica no músculo	Pré-tratamento com RSV injetável intraperitoneal de 25mg/kg com e sem associação à sirtinol 2 a	-	Lesão por compressão moderada: Ciclos de 6h de pressão constante a 100mmHg foram	RSV preveniu as manifestações induzidas por compressão de danos patológicos – grupo com	Desacetilação mediada por SIRT1 de FOXO 1

	esquelético em resposta à lesão por compressão moderada em ratos.	5mg/kg/d (inibidor de SIRT 1)		aplicados na região tibial direita	associação de RSV + sirtinol não houve resultados	
Cheng et al., 2016	Avaliou o efeito protetor de PTE (Pterostilbeno – análogo naturalmente dimetilado do resveratrol) contra lesão de IR (Isquemia de reperfusão) em músculos esqueléticos de ratos.	Pré-tratamento com 10mg de PTE injetável, via intraperitoneal durante (2,5; 5 ou 10 mg/kg/d)	1 semana de pré-tratamento	Artéria femoral direita foi isolada com um grampo microvascular atraumático com 4h de isquemia + 4h de reperfusão	Reduziu a degeneração celular, inflamação, índice apoptótico podendo proteger os músculos esqueléticos contra lesões por IR de forma dose-dependente	Ativação da via de sinalização SIRT1-FOXO1 / p53 e diminuição da relação apoptótica nos músculos esqueléticos
Feng et al., 2019	Avaliou o efeito terapêutico de microbolhas de	Tratamento com: 1 -LMLR injetável, contendo 2 mg de	2 semanas	Lesão causada pela queda livre de um objeto pesado	Ambos apresentaram efeito protetor na	-

lipossomas carregadas de resveratrol (LMLR) na lesão do músculo gastrocnêmio em ratos.	RSV; 2- 2mg de RSV ou 3-Grupo controle com solução salina	no lado ventromedial do músculo gastrocnêmio do mm direito	lesão muscular, porém o LMLR apresentou efeito protetor prévio em comparação com a aplicação direta do RSV.
---	--	--	---

Legenda: RSV, Resveratrol.

Fonte: Autores

A dose de suplementação de RSV nos estudos que utilizaram o exercício físico para indução do dano muscular variou de 15 a 100mg/kg e o tempo de estudo variou de 2 a 24 semanas (Tabela 1). Quanto aos estudos com os outros modelos de indução ao dano muscular sem exercício (Tabela 2), as doses variaram de 10 a 100mg/kg para os artigos que avaliaram a suplementação oral do RSV e 2 ou 25mg/kg para os que utilizaram a suplementação injetável, onde a suplementação consistiu além do RSV na forma convencional, bem como no estudo de Feng et al. (2019), que utilizou microbolhas de lipossomas carregadas de resveratrol (LMLR). O tempo de pesquisa nestes grupos variou de uma semana (no estudo que realizou pré-tratamento para Isquemia de reperfusão) a 8 semanas.

Como observado na Tabela 2, dois estudos também apresentaram diferenças quanto ao protocolo de suplementação. Cheng et al. (2016) utilizaram suplementação com Pterostilbeno, um análogo natural do resveratrol. Além disso, Cheng et al. (2016) e Sin et al. (2015) utilizaram RSV injetável e avaliaram o efeito dessas substâncias como pré-tratamento para a lesão muscular.

Efeito da suplementação de resveratrol no dano muscular esquelético

Os resultados apresentados nas Tabelas 1 e 2 demonstram que em todos os artigos, independente do modelo de dano muscular (indução por exercício físico ou sem exercício físico), houve melhora com a suplementação de RSV. Nos dois artigos que utilizaram o RSV como pré-tratamento (Tabela 2) ambos também apresentaram efeito protetor contra a lesão muscular esquelética (Cheng et al., 2016; Sin et al., 2015).

Mecanismos de ação na melhora do dano muscular com a suplementação de rsv

Nos grupos em que o exercício foi utilizado como modelo de dano muscular, os mecanismos pelos quais houve a melhora do dano são explicados pela ação do RSV no combate ao estresse oxidativo e/ou peroxidação lipídica. Dois dos quatro artigos mencionaram o aumento da síntese mitocondrial como atribuição dessa melhora da capacidade antioxidante (Muhammad & Allam, 2018; Rodríguez-Bies, Tung, Navas, & López-Lluch, 2016).

Dentre os estudos com lesão muscular sem o exercício, dois não apresentaram nenhuma explicação sobre os mecanismos envolvidos nos desfechos e os demais mencionaram a via da sinalização SIRT1-FOXO1 sobre os efeitos positivos na melhora do dano muscular esquelético (Cheng et al., 2016; Sin et al., 2015).

4. Discussão

Esta revisão foi realizada com a finalidade de avaliar o efeito da suplementação do RSV sobre o dano muscular esquelético. Todos os estudos experimentais apresentados nesta revisão mostram resultados positivos sobre a capacidade do RSV em melhorar o dano muscular esquelético.

No que diz respeito à atuação do RSV na melhora do dano muscular esquelético, destacam-se suas propriedades antioxidantes e citoprotetoras potentes. No estudo de Rodriguez-Bies et al. (2016), foi observado que o RSV induziu o aumento da atividade de enzimas antioxidantes endógenas (SOD, CAT E GPx) e biogênese mitocondrial. Estes benefícios podem estar ligados à ativação de uma classe de proteínas que podem proteger os músculos esqueléticos contra lesões: SIRT (SIRTUÍNAS: classe de proteínas que atuam por desacetilação, dependentes de NAD⁺) (Baltaci, Mogulkoc, & Baltaci, 2016).

Entre as SIRT'S, a que está envolvida na recuperação do dano muscular é a SIRT1, localizada no núcleo celular. Ela atua por desacetilação, tendo como alvos PGC-1 α (principal regulador da biogênese mitocondrial), NF κ -B (fator de necrose tumoral β) e fatores transcricionais da família forkhead box type O (FOXOs), diminuindo a inflamação, a neurodegeneração, podendo ser neuroprotetora, aumentando a resistência ao estresse oxidativo através da regulação de diversos processos metabólicos (Sin et al., 2015).

Sin et al. (2015) avaliara se a ativação de SIRT1 pelo RSV suprimiria a sinalização apoptótica/catabólica no músculo esquelético em resposta à lesão por compressão moderada em ratos. Os autores notaram que, no grupo que associou a suplementação de RSV com sirtinol (fármaco inibidor de SIRT1), houve inibição dos efeitos positivos do RSV quando a via do SIRT1 foi bloqueada, observando efeito contrário quando a suplementação de RSV foi isolada. Portanto, a melhoria induzida pelo RSV parece ser, pelo menos em parte, mediada por vias específicas de transdução de sinal, na qual o RSV parece mediar a biogênese mitocondrial através da ativação da SIRT1, reduzindo inflamação e estresse oxidativo no músculo esquelético (Gordon et al., 2014; Ventura-Clapier, 2012).

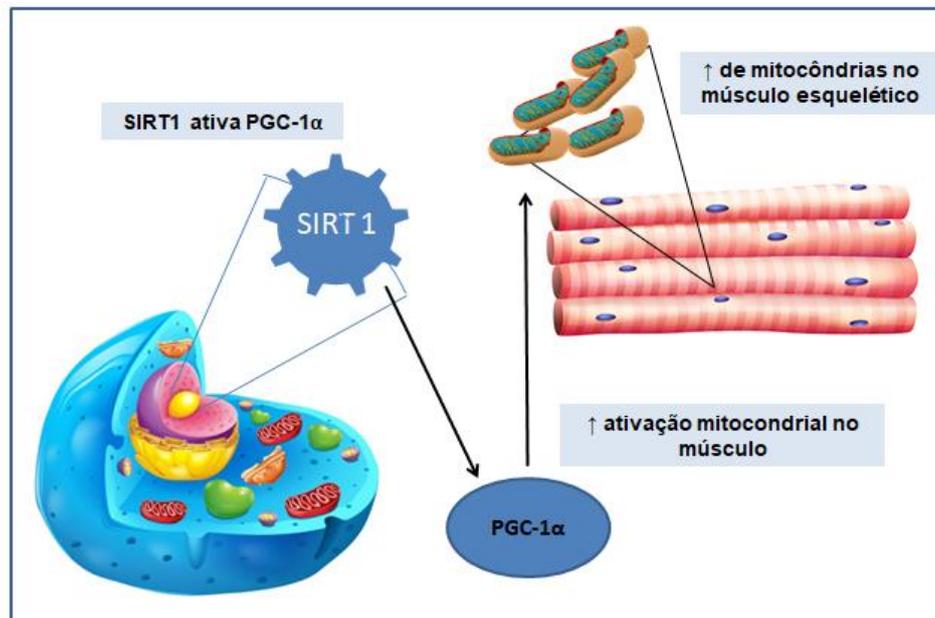
Um ponto importante a ser mencionado refere-se ao tempo e as doses de suplementação dos estudos. Apesar da heterogeneidade no protocolo de suplementação, houve efeitos positivos sobre a reparação no dano muscular em todos os estudos independente do tempo e dosagem utilizados. Especificamente quanto ao tempo de suplementação, há uma relação com as vias de administração, uma vez que na via injetável foi aplicado menor tempo de intervenção por ter absorção mais rápida, pois não sofrem interferências de biodisponibilidade como a via oral. A

suplementação com Pterostilbeno (Cheng et al., 2016) também utilizou menor tempo e dosagem, pois trata-se de um análogo naturalmente dimetilado do RSV com maior biodisponibilidade, assim como o uso de LMLR, presente no estudo de Feng et al. (2019).

Os estudos incluídos foram heterogêneos quanto às dosagens, tempo de suplementação, vias de administração e modelo de indução ao dano muscular. No entanto, esses pontos tornam-se uma forte evidência de que, independente das dosagens estudadas e tempo de experimento, o Resveratrol e seus análogos naturais se mostraram capazes de melhorar o dano muscular esquelético tanto no exercício quanto no dano induzido por outros processos.

A SIRT1 aumenta a expressão de PGC-1 α , que promove a biogênese mitocondrial no músculo, aumenta a resistência ao exercício, e aumenta o glicogênio hepática (Muhammad & Allam, 2018), como demonstrado na Figura 2. Menzies et al. (2013) demonstraram que a proteína SIRT1 é responsável pela manutenção parcial do conteúdo e função mitocondrial basal, além de diminuir a geração de EROs mitocondriais e retardar a fadiga no músculo esquelético.

Figura 2. Ação da SIRT1 sobre a PGC-1 α e atuação no músculo esquelético.



Fonte: Autoria própria. SIRT, presente no núcleo celular, age sobre a PGC-1 α , aumentando sua ativação e estimulando a biogênese mitocondrial no músculo esquelético.

5. Considerações Finais

Os achados obtidos através desta revisão integrativa apontam os benefícios do uso do Resveratrol na recuperação do dano muscular esquelético em modelo animal, independente das doses estudadas, tempo, via de administração e tipo de dano muscular esquelético. Contudo, é importante a realização de mais estudos para elucidar tempo e dosagens seguras incluindo pesquisas com riscos e efeitos colaterais de doses elevadas, podendo contribuir com melhores resultados. Esta revisão nos permitiu observar o efeito positivo do resveratrol em diversos estudos, evidenciando a necessidade da realização de mais estudos que associem a utilização de outros compostos com ação antioxidante no dano e recuperação muscular, principalmente no contexto da prática de exercícios físicos com atletas.

Referências

- Baltaci, S., Mogulkoc, R., & Baltaci, A. (2016). Resveratrol and exercise. *Biomedical Reports*, 5(5), 525–530.
- Barroso, G. C., & Thiele, E. S. (2011). Muscle Injuries in Athletes. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 46(4), 354–358. [https://doi.org/10.1016/s2255-4971\(15\)30245-7](https://doi.org/10.1016/s2255-4971(15)30245-7)
- Cheng, Y., Di, S., Fan, C., Cai, L., Gao, C., Jiang, P., Yang, Y. (2016). SIRT1 activation by pterostilbene attenuates the skeletal muscle oxidative stress injury and mitochondrial dysfunction induced by ischemia reperfusion injury. *Apoptosis*, 21(8), 905–916. <https://doi.org/10.1007/s10495-016-1258-x>
- Feng, Y., He, Z., Mao, C., Shui, X., & Cai, L. (2019). Therapeutic effects of resveratrol liposome on muscle injury in rats. *Medical Science Monitor*, 25, 2377–2385. <https://doi.org/10.12659/MSM.913409>
- Fisher-Wellman, K., & Bloomer, R. J. (2009). Acute exercise and oxidative stress: A 30 year history. *Dynamic Medicine*, 8(1), 1–25. <https://doi.org/10.1186/1476-5918-8-1>
- Gordon, B. S., Delgado-Diaz, D. C., Carson, J., Fayad, R., Wilson, L. B., & Kostek, M. C. (2014). Resveratrol improves muscle function but not oxidative capacity in young mdx mice.

Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 92(3), 243–251.
<https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0350>

Hopia, H., Latvala, E., & Liimatainen, L. (2016). Reviewing the methodology of an integrative review. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 30(4), 662–669.
<https://doi.org/10.1111/scs.12327>

Menzies, K. J., Singh, K., Saleem, A., & Hood, D. A. (2013). Sirtuin 1-mediated effects of exercise and resveratrol on mitochondrial biogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 288(10), 6968–6979. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.431155>

Muhammad, M. H., & Allam, M. M. (2018). Resveratrol and/or exercise training counteract aging-associated decline of physical endurance in aged mice; targeting mitochondrial biogenesis and function. *Journal of Physiological Sciences*, 68(5), 681–688.
<https://doi.org/10.1007/s12576-017-0582-4>

Naylor, A. J. D. (2009). Cellular effects of resveratrol in skeletal muscle. *Life Sciences*, 84(19–20), 637–640.

Pereira, M. B. P. (2013). O papel dos antioxidantes no combate ao estresse oxidativo observado no exercício físico de musculação. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, 7(40), 223–245

Rodríguez-Bies, E., Tung, B. T., Navas, P., & López-Lluch, G. (2016). Resveratrol primes the effects of physical activity in old mice. *British Journal of Nutrition*, 116(6), 979–988.
<https://doi.org/10.1017/S0007114516002920>

Ryan, M. J., Jackson, J. R., Hao, Y., Williamson, C. L., Dabkowski, E. R., Hollander, J. M., & Alway, S. E. (2010). Suppression of oxidative stress by resveratrol after isometric contractions in gastrocnemius muscles of aged mice. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 65(8), 815–831. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq080>

Sin, T. K., Yung, B. Y., Yip, S. P., Chan, L. W., Wong, C. S., Tam, E. W., & Siu, P. M. (2015). SIRT1-dependent myoprotective effects of resveratrol on muscle injury induced by compression. *Frontiers in Physiology*, 6(293). <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00293>

Ventura-Clapier, R. (2012). Potentiating exercise training with resveratrol. *Journal of Physiology*, 590(14), 3215–3216. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.237743>

Wang, W., Li, P., Xu, J., Wu, X., Guo, Z., Fan, L., Teng, H. (2018). Resveratrol attenuates high glucose-induced nucleus pulposus cell apoptosis and senescence through activating the ROS-mediated PI3K/Akt pathway. *Bioscience Reports*, 38(2). <https://doi.org/10.1042/BSR20171454>

Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: Updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546–553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>

Zhao, Z. Q., & Vinten-Johansen, J. (2006). Postconditioning: Reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovascular Research*, 70(2), 200–211. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.01.024>.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Vilk Janne da Silva Barros - 16,67%

Mayara Maria Lima Pereira - 16,67%

Valmir Oliveira Silvino - 16,67%

Juliana Soares Severo - 16,67%

Meiryangela Sousa da Silva - 16,67%

Bruna Lorena Soares Cavalcante Sousa - 16,67%