



UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E
AÇÃO COMUNITÁRIA – PROPPE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Os Efeitos dos Peptídeos de Colágeno como Suplemento Alimentar na Recuperação de Danos Musculares e Resposta à Fadiga: uma Revisão Integrativa

YASMIN SALGADO MUSSEL GOMES

Anápolis, 06 de Dezembro de 2024



UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E
AÇÃO COMUNITÁRIA – PROPPE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Os Efeitos dos Peptídeos de Colágeno como Suplemento Alimentar na Recuperação de Danos Musculares e Resposta à Fadiga: uma Revisão Integrativa

YASMIN SALGADO MUSSEL GOMES

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Evangélica de Goiás como requisito para obtenção do título de Mestra em Ciências Farmacêuticas.

Orientador:

Prof. Dr. Rodrigo Álvaro B. Lopes-Martins

Anápolis 2024

G633

Gomes, Yasmin Salgado Mussel.

Os Efeitos dos Peptídeos de Colágeno como Suplemento Alimentar na Recuperação de Danos Musculares e Resposta à Fadiga: uma Revisão Integrativa. / Yasmin Salgado Mussel Gomes – Anápolis: Universidade

Evangélica de Goiás – UniEvangélica, 2024.

37 p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Álvaro B. Lopes-Martins.

Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação – Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica, 2024.

1. Peptídeos de colágeno 2. Colágeno hidrolisado 3. Dano muscular 4. Recuperação muscular 5. Exercício de resistência I. Lopes-Martins, Rodrigo Álvaro B. II. Título

CDU 615.8

Catálogo na Fonte

Elaborado por Rosilene Monteiro da Silva CRB1/3038

FOLHA DE APROVAÇÃO

OS EFEITOS DOS PEPTÍDEOS DE COLÁGENO COMO SUPLEMENTO ALIMENTAR NA RECUPERAÇÃO DE DANOS MUSCULARES E RESPOSTAS À FADIGA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Yasmin Salgado Mussel Gomes

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas /PPGCF da Universidade Evangélica de Goiás/UniEVANGÉLICA como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE.

Linha de Pesquisa:

Aprovado em 19 de dezembro de 2024.

Banca examinadora

Documento assinado digitalmente
 RODRIGO ALVARO BRANDAO LOPES MARTINS
Data: 19/12/2024 10:28:24-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Rodrigo Alvaro Brandão Lopes Martins

Presidente da Banca

Documento assinado digitalmente
 ALBERTO SOUZA DE SA FILHO
Data: 19/12/2024 11:12:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Alberto Souza de Sá Filho

Avaliador Interno

Documento assinado digitalmente
 REGIANE ALBERTINI DE CARVALHO
Data: 19/12/2024 10:57:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Regiane Albertini Avaliador

Externo

AGRADECIMENTOS

A jornada para a conclusão do Mestrado em Ciências Farmacêuticas foi desafiadora e repleta de aprendizados, este trabalho não teria sido possível sem o apoio e a orientação de pessoas especiais.

Em primeiro lugar, expresso minha profunda gratidão ao meu orientador Prof. Dr. Rodrigo Álvaro B. Lopes-Martins, por sua paciência, sabedoria e dedicação. Seu acompanhamento cuidadoso, suas contribuições valiosas e o incentivo constante foram essenciais para que eu pudesse realizar este trabalho com confiança e entusiasmo. Sua capacidade de inspirar e guiar foi fundamental para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Agradeço também à minha família, que sempre acreditou em mim, mesmo nos momentos mais difíceis. Por fim, agradeço a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho. Cada apoio, incentivo e palavra de encorajamento foi fundamental nesta trajetória.

Muito obrigada!

“A ciência é a chave para a compreensão do universo; é por meio dela que transformamos o desconhecido em conhecimento”

- Carl Sagan

RESUMO

Introdução/Objetivos: Esta revisão integrativa tem como objetivo analisar os estudos publicados nos últimos 15 anos que investigam a eficácia da suplementação dietética com peptídeos de colágeno na recuperação muscular e na performance física. **Metodologia:** A revisão foi conduzida a partir de uma pesquisa bibliográfica realizada em setembro de 2024 nas bases de dados PubMed, utilizando palavras-chave como "peptídeos de colágeno", "colágeno hidrolizado", "dano muscular", "recuperação muscular", "massa muscular" e "exercícios de resistência". A análise seguiu as diretrizes do método PRISMA. Os critérios de inclusão foram: a) estudos publicados nos últimos 15 anos, b) ensaios clínicos randomizados, e c) estudos que avaliaram o dano muscular e/ou a performance física em resposta ao uso de peptídeos de colágeno ou colágeno hidrolizado. Após a triagem, foram incluídos 7 dos 14 estudos inicialmente selecionados, totalizando 352 participantes. Desses, 196 receberam suplementação com peptídeos de colágeno, enquanto 156 foram alocados em grupos de placebo. **Resultados:** A suplementação com peptídeos de colágeno (CP), combinada com exercícios de resistência (RET), demonstrou efeitos positivos na composição corporal, promovendo aumento significativo de massa magra e força muscular, além de redução de massa gorda, em comparação ao placebo em diversos estudos analisados nessa revisão narrativa. Esses benefícios parecem estar relacionados ao aumento da síntese de colágeno nos tecidos conjuntivos musculares e à modulação da resposta inflamatória, embora o mecanismo exato ainda não seja totalmente compreendido. **Conclusão:** Com base nas evidências discutidas, a suplementação com peptídeos de colágeno (CP) combinada com exercícios de resistência (RET) tem demonstrado resultados promissores no aumento da massa magra, força muscular e redução de gordura corporal. As diferenças de resultados entre as populações e a variabilidade dos estudos sugerem a necessidade de mais pesquisas para esclarecer as vias moleculares envolvidas e seus impactos na regulação do anabolismo muscular. Futuros estudos com biópsias musculares e investigações sobre a influência dos peptídeos de colágeno na creatina muscular podem trazer insights valiosos para otimizar as diretrizes de suplementação e maximizar os benefícios, especialmente em populações com menor massa muscular, como as mulheres e os idosos.

Palavras-Chaves: Peptídeos de colágeno, Colágeno hidrolizado, Dano muscular, Recuperação muscular, Exercício de resistência.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação gráfica do Colágeno	12
Figura 2: Representação gráfica da via mTOR	16
Figura 3: Representação gráfica das principais etapas da síntese de colágeno	10
Figura 4: Tabela de aminoácidos presentes nos peptídeos de colágeno	19
Figura 5: Subtipos de colágeno, função e localização anatômica	21
Figura 6: Fluxo PRISMA – DADOS INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS DA REVISÃO	23

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
PROBLEMA DE PESQUISA	9
HIPÓTESE(S)	10
JUSTIFICATIVA	10
OBJETIVOS	11
Objetivo Geral:	11
Objetivos Específicos:	11
REVISÃO TEÓRICA	12
1. Colágeno: classificação e aplicações	12
1.1 Estrutura e composição do colágeno	12
1.2 Tipos de Colágeno	13
1.3 Processo de síntese de colágeno	13
1.4 Extração do colágeno	14
1.5 Aplicações do colágeno	15
2. Benefícios da Suplementação de Colágeno Aliada à Atividade Física	15
3. Síntese e Maturação do Colágeno: Importância do Colágeno na Matriz Extracelular	17
4. Absorção e Digestão de Peptídeos de Colágeno	18
5. Aplicações terapêuticas dos Peptídeos de Colágeno	20
METODOLOGIA	22
RESULTADOS	24
DISCUSSÃO	31
CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	38

INTRODUÇÃO

A prática de atividade física é de fato um dos hábitos mais importantes para a manutenção da saúde, conforme preconizado pela OMS. A organização recomenda, para adultos, pelo menos 150 a 300 minutos de atividade física aeróbica moderada por semana, ou 75 a 150 minutos de atividade física intensa, além de exercícios de fortalecimento muscular. Isso é essencial para a prevenção de doenças crônicas, como diabetes, doenças cardiovasculares e certos tipos de câncer, além de contribuir para a saúde mental e a qualidade de vida. [12]

A preservação da massa muscular é de vital importância, especialmente considerando que, com o avançar da idade, ocorre uma redução significativa da massa e da função muscular, o que aumenta o risco de quedas e prejudica a realização de atividades diárias, impactando diretamente na qualidade de vida. Além disso, diversos estudos apontam que a perda de massa muscular eleva o risco de desenvolver doenças crônico-degenerativas, como o diabetes mellitus tipo II, além de condições ortopédicas e a sarcopenia, que afeta aproximadamente 25% a 50% dos adultos com mais de 60 anos. [5]

No envelhecimento, ocorrem processos fisiológicos que levam ao declínio da regeneração tecidual da pele, músculos, tecido conjuntivo e ossos. A degeneração desses tecidos pode resultar em redução da função física, aumento da propensão a lesões e, conseqüentemente, em dor e incapacidade a longo prazo. Essa condição impactará na qualidade de vida e na funcionalidade do indivíduo. Portanto, o impacto do envelhecimento no sistema musculoesquelético reforça a importância de intervenções preventivas e de manutenção da saúde física ao longo dos anos. [7][13]

É amplamente reconhecido que o treinamento de resistência com cargas elevadas é essencial para promover o aumento da massa muscular e da força, uma vez que ele ativa a síntese proteica no músculo esquelético, melhorando o equilíbrio proteico muscular. [5] A prática de exercícios físicos é uma grande aliada na manutenção da função física, no ganho de massa muscular e na prevenção de lesões e dores musculares durante o envelhecimento, especialmente em indivíduos do sexo feminino. A inclusão regular de atividades físicas pode mitigar os efeitos do declínio muscular [7].

No entanto, para indivíduos que não estão habituados à prática regular de atividades físicas, a dor muscular pode ser um obstáculo significativo. Exercícios físicos intensos, que envolvem contrações musculares repetitivas, podem causar danos ultraestruturais às miofibrilas e à matriz extracelular circundante. Esses danos podem resultar em inchaço, dor e perda de função, comprometendo, em casos mais severos, até mesmo as atividades da vida diária. [1]

Pessoas que experimentam dor tendem a adotar comportamentos de evitação, o que leva à redução da atividade física, perpetuando um ciclo que também pode resultar em mais dor. [7] Os danos e/ou a dor relacionados ao exercício físico podem se manifestar algumas horas após a atividade e persistir por até 7 dias. [2] Nas primeiras semanas de treinamento de resistência, as adaptações musculares iniciais concentram-se no reparo tecidual, sendo a hipertrofia observável somente após cerca de 18 sessões. [13]

Evidências mostraram que a suplementação de peptídeos de colágeno após exercícios físicos de resistência (RET) ajuda a aumentar a massa magra e a força muscular. [5,6,11,13] Clifford et al. observaram uma recuperação mais rápida após exercícios de salto, além de uma tendência à diminuição da dor muscular com a suplementação de peptídeos de colágeno. Kviatkovsky et al. observaram que indivíduos que receberam suplementação com peptídeos de colágeno obtiveram melhora da funcionalidade, dor, saúde mental e física.

PROBLEMA DE PESQUISA

Atualmente, é amplamente reconhecido que o uso de suplementos proteicos contribui para a recuperação muscular e melhora da performance física, tanto de atletas quanto de indivíduos que praticam exercícios resistidos com regularidade. No entanto, ainda é necessário aprofundar o entendimento sobre quais proteínas e suplementos proteicos oferecem os melhores benefícios para diferentes objetivos terapêuticos, como recuperação muscular, fortalecimento, controle da dor e inflamação muscular, bem como manejo da dor e inflamação articular, entre outros.

Embora muitos estudos já tenham explorado os benefícios das proteínas extraídas do leite, é essencial compreender mais detalhadamente o papel dos suplementos alimentares à base de colágeno nesse contexto. Por exemplo, o colágeno pode contribuir para a recuperação muscular e a performance física? Além disso, haveria benefícios complementares associados ao seu uso?

Outra questão relevante é se o colágeno deve ser utilizado de forma isolada ou como complemento a outros suplementos na rotina desses indivíduos. Também se faz necessário investigar quais são as melhores formas de apresentação e os tamanhos moleculares ideais do colágeno para potencializar seus efeitos.

Esses e outros aspectos relacionados ao uso do colágeno ainda demandam maior esclarecimento, representando um campo promissor para estudos e avanços científicos na área de nutrição e suplementação.

HIPÓTESE(S)

Com base nas evidências atuais, o consumo de suplementos alimentares à base de peptídeos de colágeno (CP) combinada com exercícios de resistência (RET) tem demonstrado resultados promissores no aumento da massa magra, força muscular, na redução de gordura corporal, na recuperação muscular e no controle de dores e inflamações musculoesqueléticas, quando comparado ao uso isolado de outras proteínas ou à ausência de suplementação. O colágeno hidrolisado, devido ao seu tamanho molecular reduzido, apresenta maior biodisponibilidade, resultando em efeitos superiores na recuperação muscular e na redução de inflamações articulares.

Para compreender os mecanismos associados ao consumo de suplementos alimentares à base de colágeno no contexto da fisiologia musculoesquelética, é essencial aprofundar as pesquisas para esclarecer as vias moleculares envolvidas, avaliar seus impactos na regulação do anabolismo muscular e validar as hipóteses relacionadas ao uso desse suplemento dietético. Essas hipóteses devem ser testadas por meio de estudos experimentais e observacionais, comparando grupos que utilizam colágeno, outras proteínas ou nenhuma suplementação, com base em indicadores como força, desempenho físico, dor e marcadores inflamatórios.

JUSTIFICATIVA

O crescente aumento no consumo de suplementos alimentares, tanto por atletas quanto por indivíduos em busca de maior desempenho e estética física, combinados a exercícios resistidos regulares, ressalta a necessidade de aprofundarmos o conhecimento científico que fundamenta o uso desses produtos. É essencial que esse embasamento seja respaldado por evidências robustas, não apenas para melhorar a performance física, mas também para atender objetivos estéticos.

Além disso, estudos têm destacado outros benefícios potenciais dos suplementos proteicos, como o controle da dor e da inflamação, associados ou não à prática de exercícios físicos regulares. Embora muitas pesquisas tenham sido conduzidas sobre suplementação proteica, com resultados relevantes e metanálises amplamente reconhecidas no meio científico, os estudos específicos envolvendo suplementos à base de peptídeos de colágeno — isolados ou em combinação com outras fontes proteicas — ainda demandam maior análise e sistematização.

Esses estudos necessitam de revisões e metanálises que aprofundem o entendimento das vias moleculares envolvidas, avaliando o impacto do colágeno na regulação do anabolismo

muscular, tanto de forma isolada quanto complementar a outros suplementos proteicos. Tal análise é essencial para compreender sua influência na performance física, na recuperação muscular e na redução de dores e inflamações em diferentes populações, incluindo atletas e praticantes de exercícios resistidos.

Adicionalmente, ainda há lacunas importantes a serem exploradas, como a definição das formas moleculares e tamanhos ideais do colágeno que proporcionam os melhores benefícios. Essas questões podem ser respondidas por meio de uma revisão de literatura abrangente, que reúna os principais estudos publicados até o momento, avaliando os efeitos do colágeno de forma isolada ou em sinergia com outros suplementos proteicos em diferentes populações.

OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Esta revisão integrativa tem como objetivo analisar os estudos publicados nos últimos 15 anos que investigam a eficácia da suplementação dietética com peptídeos de colágeno na recuperação muscular e na performance física.

Objetivos Específicos:

O objetivo desta revisão narrativa é explorar e analisar o acervo científico disponível sobre o tema “Suplementação com Peptídeos de Colágeno Associada ao Treinamento de Resistência: Influências na Performance Física e Recuperação Muscular” por meio de uma pesquisa bibliográfica abrangente, utilizando bases de dados científicas e palavras-chave específicas para o levantamento de informações. Após a triagem dos estudos, os dados coletados serão analisados com base no método PRISMA, visando responder às perguntas de pesquisa propostas neste trabalho e validar as hipóteses científicas identificadas até o momento.

REVISÃO TEÓRICA

1. Colágeno: classificação e aplicações

O colágeno é um componente essencial para o corpo humano, representando até 30% da massa total de proteínas em mamíferos, podendo ser encontrado em abundância em ossos, pele, tendões e escamas. Ele se apresenta em formas fibrosas ou filamentosas, com 28 tipos diferentes identificados e é o elemento mais abundante na MEC (matriz extracelular), que vamos abordar com mais aprofundamento no terceiro tópico deste trabalho (Síntese e Maturação do Colágeno: a Importância do Colágeno na Matriz Extracelular). [19]

1.1 Estrutura e Composição do colágeno

Em sua estrutura primária, o colágeno forma uma tripla-hélice composta por três cadeias α , constituídas por polipeptídeos helicoidais com a sequência glicina-X-Y. Nessa sequência, "X" e "Y" geralmente correspondem aos aminoácidos prolina e hidroxiprolina, respectivamente. Além da estrutura helicoidal, há regiões adjacentes não compostas por glicina, conhecidas como segmentos não-colágenos ou domínios Col, que agregam peptídeos identificados na matriz extracelular (MEC). Embora as três cadeias polipeptídicas (tripla-hélice) possam se apresentar estruturalmente como triplas-hélices heterotriméricas idênticas, existem também as triplas-hélices homotriméricas nas estruturas do colágeno. Muitos progressos foram feitos para entender a estrutura tripla-hélice do colágeno, bem como as bases físico-químicas que mantém a molécula estável. [4]

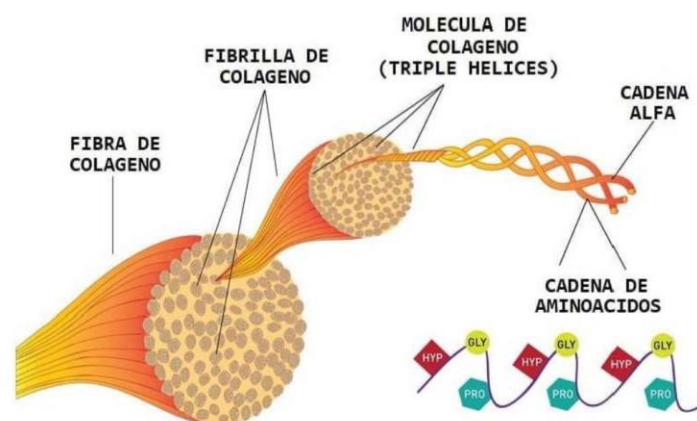


Figura 1 Estrutura da tripla hélice de colágeno (Meyer, 2019)

As categorias de colágeno incluem colágenos fibrilares clássicos: responsáveis por formar fibras com alta resistência mecânica. Colágenos formadores de rede: estruturam redes tridimensionais, como na membrana basal. FACITs (Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple Helices): colágenos associados a fibrilas, caracterizados por interrupções na estrutura de tripla hélice, que permitem maior flexibilidade e interação com outras moléculas. MACITs (Membrane-Associated Collagens with Interrupted Triple Helices): colágenos integrados às membranas celulares, também com interrupções na tripla hélice, participando de adesão celular e sinalização. MULTIPLEXINs (Multiple Triple Helix Domains and Interruptions): possuem múltiplos domínios de tripla hélice interrompidos, contribuindo para funções especializadas em tecidos. [19]

1.2 Tipos de Colágeno

Conforme mencionando anteriormente, 28 tipos de colágeno foram identificados até o momento, sendo o colágeno tipo I e II os mais importantes para estudos relacionados a nutracêuticos e dermocosméticos. O colágeno tipo I é o tipo de colágeno mais estudado e com diversas aplicações terapêuticas na atualidade, este tipo de colágeno tem sua localização na derme, tendões, ossos e ligamentos. Possui alta resistência mecânica e está presente em fibras espessas. Representa 90% do colágeno em todo o corpo humano. [19]

O colágeno tipo II tem sido alvo de estudos e utilizado em compostos nutracêuticos focados na saúde articular e de cartilagens. Este tipo de colágeno está localizado principalmente nas cartilagens hialina e elástica e tem a função de suportar a pressão mecânica nas articulações. Outros tipo de colágeno também possuem importantes funções estruturais como o colágeno tipo III: encontrado em vasos sanguíneos, pele e órgãos internos auxiliando no seu suporte estrutural. Colágeno tipo IV: localizado na membrana basal, proporcionando suporte às células epiteliais. Colágeno tipo V e VI localizado nos tecidos intersticiais e placenta participando da regulação da fibrilogênese e interação com colágeno tipo I. [19]

1.3 Processo de síntese de colágeno

A síntese de colágeno ocorre em ambientes intracelulares e extracelulares tendo sua origem nos fibroblastos incorporados na matriz extracelular (MEC) de diversos tecidos. Os fibroblastos ativos se encontram próximos às fibras de colágeno, orientados paralelamente ao longo do eixo longitudinal dessas fibras. No meio intracelular, o processo começa com a

transcrição e a tradução. Durante a transcrição, os genes responsáveis pelas cadeias alfa (α) do colágeno são codificados. Em seguida, na tradução, o RNA mensageiro é convertido em cadeias polipeptídicas precursoras, conhecidas como pré-colágeno. [16]

Após a tradução, o pré-colágeno passa por várias modificações pós-traducionais, incluindo: 1) hidroxilação (-OH) de resíduos de lisina e prolina nas cadeias monoméricas por hidroxilases (enzimas dependentes de vitamina C) convertendo-os em hidroxilisina e hidroxiprolina, respectivamente; 2) glicosilação (adição de carboidratos às hidroxilisinas) subsequente da hidroxilisina; e 3) agregação das cadeias de monômero de colágeno alfa, que formam uma estrutura de tripla hélice de procolágeno através de ligações cruzadas. Ambas as extremidades do procolágeno possuem regiões propeptídicas, que contêm pontes dissulfeto entre as cadeias para estabilizar a estrutura. No colágeno tipo I, essas regiões são denominadas propeptídeo N-terminal e propeptídeo C-terminal do procolágeno tipo I, respectivamente. [14]

Na formação do colágeno, as moléculas de procolágeno são transportadas para o aparelho de Golgi, onde são embaladas em vesículas e liberadas para o meio extracelular. Fora da célula, as enzimas pró-colagenases clivam as regiões propeptídicas N- e C-terminais, permitindo que os monômeros resultantes, chamados de moléculas de tropocolágeno, se alinhem espontaneamente de maneira sobreposta e paralela. As moléculas de tropocolágeno se organizam em fibrilas e, posteriormente, em fibras. [14]

1.4 Extração do colágeno

Para que o colágeno possa ser utilizado como suplemento alimentar ele é extraído da pele, tendões e ossos de bovinos e suínos ou alternativamente pode ser extraído das escamas e resíduos de peixes. Portanto, o colágeno é um suplemento alimentar derivado de matérias-primas de origem animal. Não podendo, desta forma, ser caracterizado como um produto de origem vegetal. [20]

Durante sua produção, essas matérias-primas passam por processos que podem ser químicos, enzimáticos e/ou físicos. A primeira etapa do processo é o aquecimento, que causa a desnaturação da molécula de colágeno para sua extração. Ele então é extraído na forma de gelatina, podendo ser comercializado nesta forma farmacêutica. [4]

Para a conversão desta gelatina de colágeno em colágeno hidrolizado ocorre um processo químico que nos possibilita obter os peptídeos de colágeno. O colágeno é exposto a ácidos ou bases que desestabilizam a matriz de colágeno, ocorrendo a hidrólise das ligações peptídicas, resultando em peptídeos de colágeno. Esta etapa é crucial para a quebra do colágeno

em peptídeos menores, aumentando sua biodisponibilidade e solubilidade, o que facilita a digestão e absorção pelo organismo. A solução final de peptídeos de colágeno é concentrada e passa pelas etapas de secagem e embalagem, resultando em um produto sólido em pó seco, destinado ao consumo como suplemento alimentar. [4]

Ainda podem ser acrescentadas enzimas como pepsina e tripsina que auxiliam na remoção de proteínas não-colagênicas, além de outros processos físicos como uso de ultrassom ou altas pressões para melhorar o rendimento. Métodos de diálise e cromatografia são acrescentados para remover os contaminantes da solução final. [20]

1.5 Aplicações do colágeno

O colágeno possui amplas indicações e aplicações terapêuticas devido às suas propriedades estruturais, regenerativas e bioativas. É amplamente utilizado no tratamento e prevenção de doenças articulares, como osteoartrite, ajudando a reduzir dores e inflamações enquanto promove a regeneração da cartilagem. No campo da dermatologia, é indicado para melhorar a elasticidade e hidratação da pele, além de auxiliar no tratamento de feridas e cicatrização, devido ao seu papel na formação de matrizes extracelulares. [21]

O colágeno hidrolisado é frequentemente empregado como suplemento alimentar para promover saúde óssea, muscular e de tecidos conjuntivos, sendo especialmente benéfico em populações idosas ou em atletas. Além disso, tem aplicações em terapias de engenharia tecidual e biomateriais, contribuindo para a reconstrução de tecidos em procedimentos médicos e estéticos. [21]

2. Benefícios da Suplementação de Colágeno Aliada à Atividade Física

O benefício da suplementação dietética de proteínas para saúde física e recuperação muscular combinado ao exercício físico de resistência (RET) está bem estabelecido, tanto para atletas como para indivíduos que praticam exercícios físicos de forma recreativa. A ingestão adicional de proteínas aumenta a biossíntese de proteínas musculares e a área de interseção da fibra muscular (fCSA) promovendo o aumento da força muscular, remodelação muscular e a perda de massa gorda corporal em todas as idades, outros benefícios também podem ser observados como a redução de diversas dores nas articulações e tendões, bem como musculares. [6]

mTOR pathway

to muscle protein synthesis in muscle cells

Protein synthesis

Legend:

- Insulin**
- 4E-BP1**
- S6K**
- p70S6**
- eIF4E**
- Protein synthesis**

The diagram illustrates the mTOR pathway and its downstream effects on muscle protein synthesis. Key components and processes shown include:

- mTOR activation:** Insulin binds to its receptor, activating the mTOR pathway.
- Downstream signaling:** mTOR phosphorylates S6K and p70S6.
- Protein synthesis regulation:** Phosphorylated S6K and p70S6 promote protein synthesis by phosphorylating 4E-BP1, which releases eIF4E.
- Other factors:** The diagram also shows the role of p70S6 in regulating the 4E-BP1 protein and the involvement of p70S6 in the mTOR pathway.

Diversas fontes de proteína, como o soro de leite e a proteína de soja, foram investigadas para a suplementação dietética para melhorar o desempenho físico e a força muscular. Recentemente, os peptídeos de colágeno têm recebido cada vez mais atenção. Vários estudos demonstraram que di- e tripeptídeos, como a hidroxiprolil-glicina (Hyp-Gly), parecem possuir propriedades sinalizadoras e induzem a diferenciação de mioblastos e a hipertrofia de miofibrilas por meio da ativação da via de sinalização mTOR. [5]

A Hyp-Gly foi detectada em quantidades significativas no sangue humano após a ingestão de peptídeos de colágeno. Além disso, a glicina, também presente após a suplementação com peptídeos de colágeno, tem sido citada por seu forte potencial anti-inflamatório e por sua capacidade de atenuar a perda de massa muscular em diversos modelos de perda de peso, como caquexia ou sepse associada ao câncer. [5]

No entanto, ainda são necessários mais estudos para compreender plenamente os benefícios da suplementação com peptídeos de colágeno no aumento da força e massa muscular em populações saudáveis que praticam exercícios de resistência regularmente. Algumas questões permanecem sem resposta, como o mecanismo exato pelo qual a suplementação de peptídeos de colágeno atua e se essa intervenção promove o ganho de massa celular contrátil e/ou um maior volume de tecido conjuntivo. [5]

3. Síntese e Maturação do Colágeno: Importância do Colágeno na Matriz Extracelular

O colágeno é um elemento essencial da matriz extracelular (MEC) do músculo esquelético e dos tendões, sendo o principal responsável pela transmissão de força, flexibilidade e adaptação dessas estruturas. Para que a musculatura consiga transmitir força de maneira eficiente, as estruturas da MEC precisam se adaptar em resposta ao treinamento de resistência [11] Sabe-se que células adjacentes às células contráteis das fibras musculares desempenham um papel crucial no reparo e na hipertrofia dessas fibras. Essas células interagem com células progenitoras miogênicas presentes na matriz extracelular (MEC), facilitando os processos de regeneração e crescimento muscular. [6]

Estruturalmente, a matriz extracelular muscular (MEC) é composta por colágeno, integrinas, proteoglicanos e glicoproteínas, que formam complexos responsáveis pela transmissão de força miofibrilar e pela manutenção da integridade estrutural do músculo. Entre esses componentes, o colágeno é o mais abundante, representando de 25 a 30% da MEC, e possui a capacidade de regeneração após danos musculares, geralmente em menos de 72 horas. [1]

Reduzir os danos na matriz extracelular (MEC) e/ou acelerar o processo de remodelação, como por meio da suplementação de colágeno, pode ser benéfico para a recuperação da função muscular após exercícios físicos intensos. Os suplementos de colágeno são derivados do tecido conjuntivo de animais e contêm grandes quantidades de aminoácidos, como hidroxiprolina, glicina e prolina, que juntos representam quase dois terços do total de

aminoácidos presentes no colágeno. O aumento da biodisponibilidade desses aminoácidos após o exercício pode ajudar a corrigir a disfunção da matriz extracelular (MEC), atenuando danos musculares e reduzindo a dor após exercícios intensos [1]

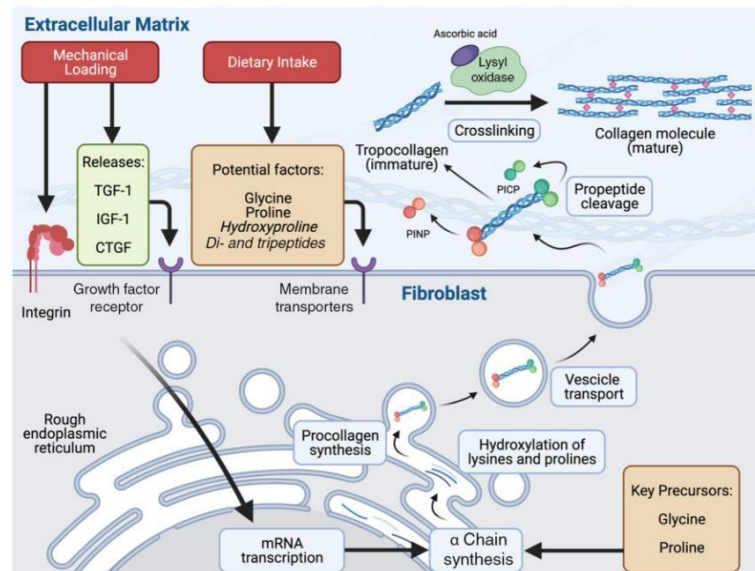


Figura 3: Representação gráfica das principais etapas da síntese de colágeno. Os fibroblastos estão orientados longitudinalmente dentro da matriz extracelular (MEC) de diversos tecidos, como o músculo esquelético e o tendão. A carga mecânica aplicada ao tecido conjuntivo aumenta a tensão interna, resultando na ativação das integrinas e/ou na liberação de fatores de crescimento (como TGF-1, IGF-1, CTGF), que se ligam aos seus respectivos receptores de membrana. Esses sinais são transmitidos aos núcleos dos fibroblastos, levando ao aumento da transcrição de mRNA e à síntese de proteínas, que ocorre no retículo endoplasmático rugoso. Parte dos resíduos de prolina e lisina nas cadeias alfa são hidroxilados em hidroxiprolina e hidroxilisina, respectivamente, permitindo a montagem de três cadeias alfa em uma molécula de procolágeno. O procolágeno é então empacotado em vesículas e exportado para a MEC. Extracelularmente, as peptidases de pró-colágeno clivam as regiões propeptídicas (como o propeptídeo N-terminal e o propeptídeo C-terminal do procolágeno tipo I), permitindo que os monômeros de colágeno (tropocolágeno) se alinhem espontaneamente de forma sobreposta e paralela. A lisil oxidase, com o ácido ascórbico como cofator, forma ligações cruzadas entre as moléculas de tropocolágeno, resultando na formação do colágeno maduro na matriz extracelular. A ingestão de alimentos, especialmente peptídeos de colágeno, tem sido sugerida como um estímulo anabólico (por exemplo, hidroxiprolina, peptídeos) e como fornecedora de aminoácidos precursores essenciais (como glicina e prolina) para aumentar a síntese de colágeno. No entanto, as propriedades anabólicas da alimentação na síntese do tecido conjuntivo muscular em humanos parecem ter um papel limitado (por exemplo, proteínas ricas em leucina) ou ainda não foram completamente investigadas (como hidroxiprolina, glicina, prolina e peptídeos). [14]

4. Absorção e Digestão de Peptídeos de Colágeno

Os peptídeos de colágeno são absorvidos no intestino delgado em quantidades significativas, mantendo sua forma peptídica (tamanho de 10 kDa). Esses peptídeos bioativos atuam como moléculas sinalizadoras, desencadeando processos anabólicos em diversos tecidos, especialmente no músculo esquelético. [5] A rápida absorção de peptídeos de colágeno no intestino delgado pode ser benéfica para a recuperação pós-exercício, embora a existência da chamada "janela metabólica" pós-exercício ainda seja alvo de debate. [13]

O colágeno nativo é resistente à clivagem por enzimas digestivas, resultando em uma baixa absorção, que pode chegar a apenas 10% na circulação. A conversão do colágeno em

gelatina melhora sua digestão e absorção, embora não na mesma medida que outras proteínas dietéticas. A ingestão de 5 g a 15 g de gelatina aumenta significativamente as concentrações plasmáticas de glicina, prolina e hidroxiprolina em comparação ao placebo, sugerindo que a gelatina é digerida e absorvida pela circulação. [14]

A ingestão de 15 g de gelatina resultou em picos plasmáticos significativamente maiores de glicina (1,75 vezes), prolina (1,6 vezes) e hidroxiprolina (2 vezes) em comparação com a ingestão de 5 g de gelatina. Essas concentrações plasmáticas mais elevadas desses aminoácidos permaneceram aumentadas ao longo do período pós-prandial de 3 horas, em comparação com a ingestão de 5 g de gelatina. Esses achados indicam um padrão dose-dependente entre a ingestão de gelatina e as concentrações plasmáticas de aminoácidos, bem como sua disponibilidade. [17]

Amino acid	Weight (%)	Mol (%)
Hydroxyproline	11.3	9.6
Aspartic acid	5.8	4.8
Serine	3.2	3.4
Glutamic acid	10.1	7.5
Glycine	22.1	32.3
Histidine	1.2	0.8
Arginine	7.8	5.0
Threonine	1.8	1.7
Alanine	8.5	10.5
Proline	12.3	11.8
Tyrosine	0.9	0.5
Hydroxylysine	1.7	1.2
Valine	2.4	2.3
Methionine	0.9	0.9
Lysine	3.8	2.9
Isoleucine	1.3	1.1
Leucine	2.7	2.3
Phenylalanine	2.1	1.4

Figura 4 Tabela de aminoácidos presentes nos peptídeos de colágeno (Zdzieblik et al.)

Outros resultados demonstram que as concentrações plasmáticas de aminoácidos após a ingestão de 35 g de colágeno hidrolisado são semelhantes às observadas com a ingestão de 15 g de gelatina. Isso sugere que a ingestão de 15 g de proteínas derivadas do colágeno resulta em taxas quase máximas de absorção de aminoácidos. Estudos também demonstraram que a ingestão de 20 g de gelatina ou 20 g de colágeno hidrolisado produziu picos semelhantes de glicina plasmática, sem diferenças significativas na disponibilidade total de aminoácidos (área sob a curva), apesar do menor peso molecular do colágeno hidrolisado. [18]

A ausência de diferenças significativas nos perfis de aminoácidos plasmáticos pós-prandiais entre gelatina e colágeno hidrolisado pode ser atribuída ao processamento das proteínas. Diferentes protocolos de hidrólise produzem peptídeos de diferentes pesos

moleculares. Kov et al. demonstraram recentemente que a ingestão de 35 g de colágeno hidrolisado enzimaticamente resulta em maior disponibilidade plasmática de glicina, prolina e hidroxiprolina, em comparação com o colágeno hidrolisado não enzimaticamente.

No estudo de Kirmse et al. , observou-se um aumento nos níveis de hidroxiprolina 24 horas após a ingestão de peptídeos de colágeno. Além disso, após 12 semanas de suplementação diária, ficou evidente que a biodisponibilidade de aminoácidos semelhantes ao colágeno no sangue humano se mantém por pelo menos 24 horas após o consumo.

Estudos adicionais comparando a digestibilidade de diferentes protocolos de hidrólise são necessários para identificar as características que maximizam a absorção de aminoácidos derivados do colágeno na circulação. A cinética da digestão e absorção dessas proteínas derivadas do colágeno (como sua liberação na circulação plasmática e a captação do tecido esplênico) ainda não está totalmente elucidada em humanos in vivo. [14]

5. Aplicações terapêuticas dos Peptídeos de Colágeno

O colágeno é a proteína mais abundante no corpo humano, predominante em tendões, ligamentos e na matriz extracelular que envolve os músculos. Com o envelhecimento, a produção de colágeno diminui drasticamente, começando entre a segunda e terceira décadas de vida, com uma perda anual de até 1% após os 40 anos, podendo resultar em uma redução de até 75% na oitava década de vida. [7]

Inicialmente, acreditava-se que o colágeno era uma substância inerte e resistente à remodelação. Contudo, evidências recentes demonstram que o colágeno e as redes proteicas do tecido conjuntivo, presentes em diversos tecidos musculoesqueléticos, estão em constante processo de renovação. A atividade física intensifica significativamente as taxas de síntese do tecido conjuntivo, promovendo maior remodelação e uma transferência mais eficiente da força contrátil. Em contrapartida, a inatividade física diminui essas taxas de síntese. [14]

O colágeno desempenha um papel fisiológico essencial nas características mecânicas e estruturais do tecido muscular. A suplementação com peptídeos de colágeno auxilia na regeneração do tecido cutâneo, melhora a saúde articular, aumenta a densidade óssea e promove a hidratação da pele, restaurando fibras de colágeno degradadas e aumentando a elasticidade cutânea. Embora amplamente utilizado para fins estéticos, esse suplemento também é aplicado em populações idosas com sarcopenia, na cicatrização de feridas e em condições degenerativas que afetam tendões e estruturas ósseas. [4]

Os efeitos benéficos da suplementação de colágeno são amplamente reconhecidos pela ciência como uma intervenção nutricional eficaz para melhorar a saúde muscular e a performance física. Recentemente, estudos têm demonstrado a eficácia da combinação de colágeno de baixo peso molecular com treinamento resistido para promover hipertrofia e melhorar a função e força muscular, em comparação com o treinamento físico isolado. [9]

Molecular type	Key aspects	Constitution	Synthesizing cells	Function	Location (tissue)
I (Fibril forming)	Most abundant collagen type Highly glycosylated, known as reticular fibers	2 α 1(I) chains, 1 α 2(I) chain	Fibroblasts, osteoblasts, odontoblasts, cementoblasts	Resists tension	Dermis, tendon, ligaments, capsules of organs, bone, dentin, cementum
II (Fibril forming)		3 α 1(II) chains	Chondroblasts	Resists tension	Hyaline cartilage, elastic cartilage
III (Fibril forming)		3 α 1(III) chains	Fibroblasts, reticular cells, smooth-muscle cells, hepatocytes	Forms structural framework of spleen, liver, lymph nodes, smooth muscle, adipose tissue	Lymphatic system, spleen, liver, cardiovascular system, lung, skin
IV (Network forming)		2 α 1(IV) chains, 1 α 2(IV) chain	Epithelial cells, muscle cells, Schwann cells	Forms meshwork of the lamina densa of the basal lamina to provide support and filtration	Basal lamina
V (Fibril forming)		2 α 1(V) chains, 1 α 2(V) chain	Fibroblasts, mesenchymal cells	Associated with type I collagen and with placental ground substance	Dermis, tendon, ligaments, capsules of organs, bone, cementum, placenta

Figura 5 Subtipos de colágeno, função e localização anatômica. Fonte: Gartner, 2017

O desenvolvimento de proteínas e peptídeos à base de colágeno, juntamente com o aprofundamento no seu potencial terapêutico, tem revelado o valor da suplementação dietética de colágeno como uma intervenção promissora para melhorar a saúde do músculo esquelético e promover o ganho de massa muscular. Isso se soma aos muitos outros benefícios já amplamente conhecidos dessa suplementação. [4]

No entanto, ainda é necessário compreender melhor os mecanismos e motivos pelos quais a suplementação com colágeno de baixo peso molecular (2000-3500 daltons) e colágeno hidrolisado contribui para a recuperação do dano muscular, além de aprofundar no estudo de sua biodisponibilidade e absorção, bem como impactos na performance física. Essa revisão integrativa reuniu 7 estudos clínicos duplo-cegos randomizados que tiveram como objetivo analisar os efeitos da suplementação de colágeno na performance física e recuperação muscular para tentar esclarecer mais sobre os questionamentos acerca deste tema.

METODOLOGIA

Para a realização desta revisão integrativa, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica em setembro de 2024 utilizando as seguintes palavras-chave em inglês: peptídeos de colágeno, colágeno hidrolisado, dano muscular, recuperação muscular e exercício de resistência, por meio da plataforma PubMed.

A revisão seguiu as diretrizes do método PRISMA. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: a) estudos publicados nos últimos 15 anos; b) estudos clínicos, incluindo ensaios clínicos randomizados; e c) estudos que avaliaram dano muscular e/ou performance física em resposta ao uso de peptídeos de colágeno ou colágeno hidrolisado.

Na primeira fase da triagem, foram usadas as palavras-chave peptídeos de colágeno e colágeno hidrolisado na base de dados PubMed, resultando em 259 artigos. Destes, 245 foram excluídos por não se tratarem de estudos clínicos, ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas. Após essa triagem inicial, 14 artigos foram selecionados, dos quais 10 foram posteriormente excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão acerca do tema selecionado.

Na segunda fase, foram utilizados os termos peptídeos de colágeno, colágeno, colágeno hidrolisado e dano muscular na base de dados PubMed. Nesta fase, foram triados artigos publicados entre janeiro de 2011 e setembro de 2024. Um total de 7 artigos foi inicialmente selecionado, dos quais 6 foram excluídos por não atenderem aos critérios acerca do tema selecionado, e 1 por estar duplicado.

Na terceira fase, as palavras-chave recuperação muscular e exercício de resistência foram adicionadas à busca na base PubMed, resultando em apenas 1 estudo que atendia aos critérios de inclusão. No entanto, esse estudo foi excluído por estar duplicado.

Ao final das três fases de triagem, 4 artigos sem duplicidade cumpriram os critérios de inclusão e foram selecionados. Adicionalmente, 3 outros estudos que também atendiam aos critérios foram incluídos a partir das referências dos artigos previamente selecionados. No total, 7 artigos foram incluídos na análise sistemática desta revisão narrativa.

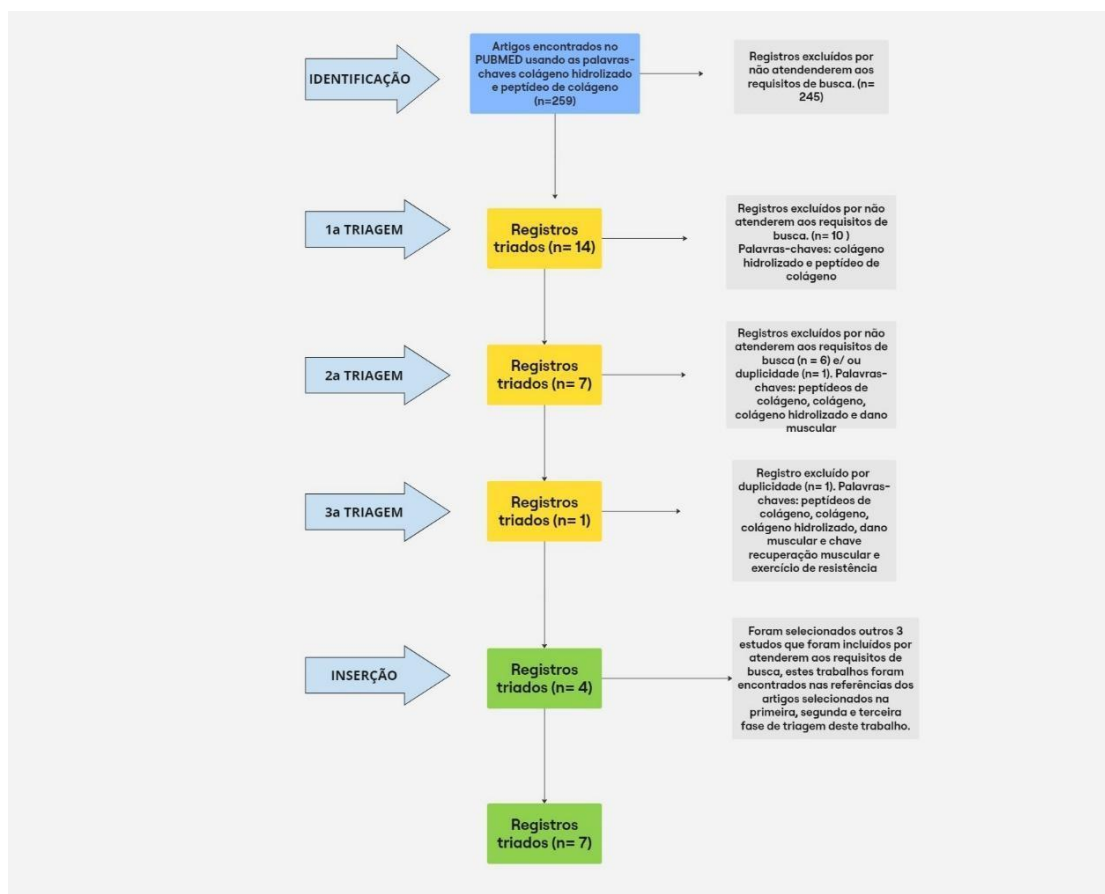


Figura 6 Fluxo PRISMA – DADOS INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS DA REVISÃO.

RESULTADOS

Para esta revisão, inicialmente foram selecionados 14 ensaios clínicos duplo-cegos randomizados, que, após o processo de triagem, foram reduzidos a 4 estudos. Além disso, 3 estudos adicionais foram incluídos a partir das referências bibliográficas dos artigos selecionados nas três fases de triagem. No total, 352 participantes foram analisados nos estudos incluídos, dos quais 196 receberam suplementação com peptídeos de colágeno e 156 foram alocados no grupo placebo. Os resultados e discussões referentes aos estudos incluídos estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – ESTUDOS ANALISADOS

Autor	Desenho do estudo	Resultados	Discussão
Clifford T, Ventress M, Allerton DM, Stansfield S, Tang JCY, Fraser WD, Vanhoecke B, Prawitt J, Stevenson E. (UK); 2019	Estudo clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo dividido em dois grupos de tratamento (Placebo n=12 e 20g/d CP n=12) com o objetivo de mensurar bem-estar subjetivo, dor muscular, amostra de sangue venoso, limiar de dor à pressão (PPT), Escala visual analógica de dor muscular (VAS), altura de salto de contramovimento (CMJ) e máxima contrações voluntárias isométricas (MIVC) na BL, pré-exercício e pós exercício (1.5 h, 24 h, and 48 h) durante 9 dias.	O estudo demonstrou que em 9 dias de suplementação de CP podemos ajudar a acelerar a recuperação e função muscular e atenuar a dor muscular após exercícios físicos extenuantes. A suplementação com peptídeo de colágeno acelerou a recuperação do desempenho da altura de salto de contramovimento (CMJ) em 48h pós-exercício ($p=0.050$; CP 89.96 ± 12.85 vs. CON 78.67 ± 14.41) e tendeu a reduzir a dor muscular após uma sessão de exercícios extenuantes (24 e 48h pós-exercício) $p=0,071$ CI 90% com redução de 4,1 a 54,4 mm na escala VAS, sem alterações significativas no PPT. A suplementação com CP teve pouca ou nenhuma influência	O aumento na síntese de colágeno nos tecidos conjuntivos circundantes ao músculo e/ou a modulação da resposta inflamatória pode ser uma explicação para os resultados obtidos. Mais estudos precisam ser realizados para clarearmos os motivos exatos da discrepância de resultados entre VAS e PPT. Provavelmente as escalas medem aspectos diferentes de dor muscular após o exercício, concluindo que o VAS fornece uma representação mais precisa da dor muscular do que PPT. Necessitamos de mais estudos para evidenciar o mecanismo antiinflamatório dos CPs visto que neste estudo os níveis de

		na liberação de proteínas séricas, β-NGF, IL-6 e remodelação óssea pós-exercício, mas possivelmente houve aumentos discretos no número de leucócitos. Também não houve influência na síntese de colágeno ósseo.	proteínas séricas relacionadas à inflamação não sofreram influência com a suplementação. Biópsias musculares são necessárias no futuro para elucidar os mecanismos do CP no músculo. As alterações estruturais em nível sistêmico podem não refletir de forma equivalente as mudanças em nível local.
Jendricke, Patrick et al. (GER) 2019	Estudo clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo dividido em dois grupos n= 77 (CP 15g/d n= 40 e Placebo n=37), com o objetivo de analisar os efeitos do exercício resistido (3x/semana) combinado com suplementação de peptídeos de colágeno sobre a composição corporal e a força muscular em mulheres pré-menopausa durante 12 semanas. Os dados foram obtidos através de coleta de dados clínicos, antropométricos e bioquímicos (exame laboratorial de sangue).	O estudo teve como resultado no grupo que recebeu suplementação de peptídeos de colágeno aumento significativo ($p < 0,001$) no percentual de massa magra. Embora o grupo controle (placebo) também tenha apresentado um aumento ($p < 0,01$) de massa magra, o percentual de aumento de massa magra do grupo que recebeu o tratamento foi significativamente maior em uma análise RMANOVA ($p < 0,05$). Houve queda no percentual de gordura corporal tanto no grupo que recebeu CP ($p < 0,001$) quanto no grupo controle que recebeu placebo ($p < 0,01$), com redução significativamente maior no grupo CP ($p < 0,05$). Os indivíduos que receberam 15 g de	O treinamento resistido combinado com a suplementação de peptídeos de colágeno resultou em um aumento significativamente maior na massa magra e na força de preensão manual em comparação ao treinamento resistido associado à suplementação com placebo. Também foi observado uma perda significativamente maior de massa gorda e um aumento mais pronunciado da força das pernas no grupo CP em comparação com o grupo controle. A diferença na perda de massa gorda observada neste ensaio pode ser parcialmente explicada por um aumento no gasto energético de repouso, resultante do ganho mais acentuado de massa magra no grupo que recebeu

		peptídeos de colágeno diariamente também mostraram um aumento significativo no ganho de força de preensão manual em comparação com aqueles que realizam apenas treinamento resistido ($p < 0,05$). Em ambos os grupos, o ganho de força nas pernas foi significativo após 12 semanas (Grupo CT = $p < 0,001$; Grupo Placebo = $p < 0,01$) com um efeito mais pronunciado no grupo CP.	peptídeos de colágeno específicos. O resultado desse estudo é reforçado por estudos pré-clínicos que demonstraram a redução de tamanho dos adipócitos em indivíduos expostos à suplementação com peptídeos de colágeno.
Kirmse M, Oertzen-Hagemann V, de Marées M, Bloch W, Platen P. (GER) 2019	Estudo clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo dividido em dois grupos $n=57$ (CP $n=29$ 15 g/d e Placebo $n=28$) com o objetivo de determinar o efeitos sobre a força, composição corporal e características da fibra muscular com a suplementação de CP em combinação com RET em indivíduos jovens do sexo masculino. O programa teve uma timeline de 12 semanas, com exercícios realizados 3x/semana, com total de 36 sessões).	O estudo demonstrou que na composição corporal dos participantes houve significância no ganho de massa magra no grupo CP (70.1 ± 6.7 72.1 ± 6.6) ($p < 0.001$) x PB (69.4 ± 6.2 70.1 ± 5.9) ($p = 0.018$) e manutenção da massa gorda no CP (9.2 ± 3.8 9.2 ± 3.9) ($p = 0.806$) x PB (8.8 ± 3.2 9.5 ± 3.0) ($p = 0.003$). As características de fibras musculares foram coletadas apenas na fase 1 e não houve significância entre os grupos. Ambos os grupos demonstraram aumento de força na mesma proporção.	O principal resultado do estudo é o ganho de massa magra no grupo em suplementação com CP após 12 semanas de exercício físico de resistência quando comparado com o grupo PB, sem diferenças na hipertrofia de fCSA entre grupos. Provavelmente esse resultado foi impactado por aumento do tecido conjuntivo muscular no grupo CP comparado com o grupo placebo. A massa gorda foi mantida no grupo CP, enquanto houve leve aumento no grupo PB. Não houve diferença significativa em relação à força muscular entre os grupos, mas levemente acentuada no grupo em suplementação com CP. Biópsias musculares e

			Ultrassonografia são necessárias no futuro para elucidar os mecanismos do CP no músculo.
Lee J, Tang JCY, Dutton J, Dunn R, Fraser WD, Enright K, Clark DR, Stewart CE, Erskine RM. (UK) 2023	Estudo clínico duplo-cego randomizado dividido em três grupos (CP 30g/d n=10, CP 15g/d n=10 e grupo controle n=10) associado à exercício físico de resistência com o objetivo de mensurar a síntese de colágeno no organismo através da concentração plasmática do PINP, glicina, prolina e β -CTX em adultos jovens ativos.	O estudo observou que a concentração do PINP sérico x (AUC) foi maior na suplementação com CP 30g/d ($267 \pm 79 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$) comparada com 15g/d ($235 \pm 70 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$, $p=0.013$) e 0g/d ($219 \pm 88 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$, $p=0.002$), no entanto não houve diferença entre as doses 15g/d comparado a 0g/d ($P=0.225$). A AUC de aminoácidos como prolina e glicina foi melhor na suplementação com CP 30g/d do que 15g/d e 0g/d ($P < 0.05$). Concentrações plasmáticas de β -CTX diminuíram de -1 para +6h ($P < 0.05$) sem diferença entre os grupos.	Concentração do PINP sérico na suplementação de CP dose 30g/d foi maior que nos outros grupos, bem como o aparecimento de outros aminoácidos séricos (prolina e glicina) no sangue. Pelo menos 30 g de CP é necessário para fornecer maior disponibilidade de aminoácidos de colágeno exógeno, fator chave para otimizar síntese de colágeno após exercício físico de alta intensidade em indivíduos jovens ativos do sexo masculino. É importante informar que a vitamina C foi associada ao suplemento por aparentemente aumentar a biossíntese do colágeno hidrolisado.
Oertzen-hagemann, Vanessa et al. (GER); 2019	Estudo clínico duplo-cego randomizado dividido em dois grupos n=25 (CP n=12 15g/d após 60min de RET 3x/semana e PB n=13) com o objetivo de investigar se a suplementação de peptídeos de colágeno em combinação com RET influencia a composição proteica	O estudo observou os seguintes resultados: a massa corporal (81.4 ± 6.6 - 84.4 ± 6.3 $p=0.035$) e a massa magra (71.2 ± 5.7 - 73.8 ± 5.3 $p=0.014$) aumentaram significativamente no grupo que recebeu suplementação de CP em comparação com o PB (77.9 ± 4.1 - $79.4 \pm$	O uso de RET em combinação com a suplementação de peptídeos de colágeno resulta em um aumento mais pronunciado na massa corporal, massa magra e força muscular do que RET sozinho. Mais proteínas tiveram um aumento positivo na intervenção com suplementação de CP,

	do músculo esquelético. A timeline do estudo foi de 12 semanas. Os dados foram coletados através da mensuração da composição corporal, força física e biópsia muscular. A análise do proteoma muscular foi realizado por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa.	5.1 $p=0,035$; 69.6 ± 4.0 70.3 ± 4.3 $p=0.014$). Não foram detectadas diferenças significativas nos índices de massa gorda entre os dois grupos (CP= 10.3 ± 3.6 - 10.9 ± 4.1 PB= 8.4 ± 2.2 - 9.4 ± 2.4 $p=0,534$.) Ambos os grupos obtiveram melhora nos níveis de força, com um aumento ligeiramente maior no grupo CP em comparação com o PB. (CP= 294.3 ± 56.3 - 323.6 ± 72.1 PB= 260.7 ± 25.0 - 275.2 ± 31.3 $p=0.066$).	a maioria desses aminoácidos encontrados no grupo CP estavam associados a fibras contráteis. Os métodos de análise proteômica têm sido cada vez mais desenvolvidos e usados para fornecer informações sobre vias moleculares e analisar as respostas à atividade física ou nutrientes. A principal vantagem da análise proteômica baseada em espectrometria de massas é a capacidade de identificar um grande número de proteínas, fornecendo uma visão abrangente de todos os processos biológicos envolvidos, sem a necessidade de pré-selecionar vias específicas.
Kviatkovsky SA, Hickner RC, Cabre HE, Small SD, Ormsbee MJ. (US); 2023	Estudo clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo dividido em três grupos de tratamento (Placebo n= 29, 10 g/d CP n=30 e 20 g/d CP n=27) com o objetivo de mensurar os efeitos do consumo diário de peptídeos de colágeno no tratamento da dor, funcionalidade, saúde física e mental ao longo de 3, 6 e 9 meses.	O estudo demonstrou melhora da funcionalidade para atividades de vida diária ($p = .031$, $\eta_p^2 = .096$) e dor ($p = .037$, $\eta_p^2 = .164$) no grupo que utilizou peptídeos de colágeno 10g/d no mês 6, embora a dor só tenha apresentado melhora em praticantes de exercícios de alta frequência (> 180 min/semana) (ADLs escore). Saúde mental apresentou melhora (VR-12 escore) no grupo que utilizou peptídeos de colágeno 10g/d entre 3-9 meses de tratamento ($p = .017$,	Esses achados sugerem que 10 a 20 g / d de suplementação de peptídeos de colágeno durante 6 a 9 meses podem melhorar funcionalidade, dor, saúde mental e física em adultos ativos de meia-idade.

		$\eta_p^2 = .309$). Houve melhora da saúde física (PCS e MCS escore) com 20g/d de peptídeo de colágeno entre 3-9 meses de tratamento, mas apenas no sexo feminino ($p = .013$, $\eta_p^2 = .582$).	
Zdzieblik D, Oesser S, Baumstark MW, Gollhofer A, König D; (UK); 2015.	Estudo clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo (n=53) conduzido com idosos com sarcopenia (clase I e II) dividido em dois grupos (CP 15g/d n=26 e PB n=27) com objetivo de avaliar a influência da suplementação proteica com peptídeos de colágeno na massa e função muscular após treinamento resistido de 3 meses (3x/semana) em idosos com sarcopenia. Os dados coletados foram mensurados através de Absorciometria por raios-X com dupla energia e testes físicos.	Após o programa de treinamento, o estudo demonstrou que todos os participantes alcançaram níveis significativamente mais altos ($P < 0,01$) para massa magra, massa corporal, força isocinética do quadríceps e controle motor. Os participantes também apresentaram níveis significativamente mais baixos ($P < 0,01$) para massa gorda. O efeito foi significativamente mais pronunciado em indivíduos que recebem peptídeos de colágeno: Massa Magra (CP +4,2 (SD 2,31) kg / PB +2,9 (SD 1,84) kg; $P < 0,05$); Força isocinética do quadríceps (CP +16,5 (SD 12 · 9) Nm/ PB +7,3 (SD 13,2) Nm; $P < 0,05$); e Massa Gorda (CP -5,4 (SD 3,17) kg / PB -3,5 (SD 2,16) kg; $P < 0,05$).	Os dados coletados no estudo demonstram que em comparação com o placebo, a suplementação de peptídeos de colágeno em combinação com o treinamento de resistência melhorou ainda mais a composição corporal por aumento da massa magra, da força muscular e da perda de massa gorda ao final de três meses de acompanhamento. Os resultados deste estudo são de grande relevância e a sua alta taxa de resultado pode ser explicada pelo treinamento extenso que foi projetado e supervisionado por especialistas em treinamento de controle e resistência motora. Além disso, a carga de trabalho foi adaptada individualmente ao longo do estudo, e o objetivo principal foi a indução de hipertrofia muscular. Os participantes do presente estudo não estavam sofrendo

			de sarcopenia grave e nem apresentavam sinais de fragilidade ou caquexia.
--	--	--	---

CP = Peptídeo de colágeno; PB = Placebo; ; BL = Baseline; CON = Controle; g/d = gramas / dia; resistance exercise training (RET); MIVC = maximal isometric voluntary contraction, CMJ = countermovement jump height, PPT = pressure pain threshold, VAS = visual analogue scale for muscle soreness Interleucina-6 (IL-6); Plasma beta-nerve growth factor (β -NGF); effect size using partial eta squared (η_p^2); p = p-value; CI = Intervalo de Confiança; Activities of daily living (ADLs); The Veterans Rand 12 Item Health Survey (VR-12); Mental and Physical health component scores (MCS and PCS); Área de interseção da fibra muscular (fCSA); Procollagen type I C-terminal propeptide; PINP; ; β -CTX, β -isomerized C-terminal telopeptide of type I collagen; AUC, área sob a curva.

DISCUSSÃO

A ingestão de proteínas pode estimular e/ou apoiar a adaptação tecidual de várias maneiras: 1) fornecendo um estímulo anabólico, como a leucina, derivado da proteína dietética, que regula positivamente a síntese de proteínas, especialmente miofibrilares; 2) disponibilizando aminoácidos, provenientes da dieta, como precursores para a síntese de novas proteínas teciduais; e/ou 3) promovendo respostas pós-prandiais globais, como a liberação de insulina e o aumento do fluxo sanguíneo. As proteínas do tecido conjuntivo estão em constante remodelação e apresentam alta plasticidade.

Deficiências na remodelação do tecido conjuntivo podem resultar em alterações estruturais, comprometendo suas propriedades mecânicas e contribuindo para o desenvolvimento de lesões musculoesqueléticas. O impacto da ingestão de proteínas dietéticas na remodelação do tecido conjuntivo ainda não está completamente esclarecido. Estudos foram realizados para avaliar a recuperação muscular, o ganho de massa e a força muscular após a suplementação proteica e o treinamento de resistência com proteínas isoladas, como o whey. Isso porque acreditava-se que o colágeno não teria um impacto significativo nesses resultados devido à sua composição de aminoácidos.

No entanto, estudos como o de Zdzieblik et al., conduzido em idosos sarcopênicos, mostraram aumentos de força e massa magra superiores aos relatados em outros estudos analisados nesta revisão. Esses resultados podem ser atribuídos ao baixo consumo de proteína em idosos sarcopênicos, em comparação com adultos jovens ativos praticantes de exercícios de resistência, o que pode explicar a discrepância entre os resultados nas diferentes populações.

Em relação a homens e mulheres, acredita-se que mulheres na pré-menopausa e homens tenham um desempenho comparável no que diz respeito ao efeito de hipertrofia muscular. No entanto, é sabido que as mulheres possuem menos massa muscular total do que os homens, além de diferenças relacionadas aos aspectos bioquímicos e hormonais, o que resulta em um aumento menor de massa muscular e força induzido por exercícios de resistência nas mulheres.

A suplementação com peptídeos de colágeno (CP), combinada com exercícios de resistência (RET), demonstrou efeitos positivos na composição corporal, promovendo aumento significativo de massa magra e força muscular, além de redução de massa gorda, em comparação ao placebo em diversos estudos analisados nessa revisão narrativa. Esses benefícios parecem estar relacionados ao aumento da síntese de colágeno nos tecidos conjuntivos musculares e à modulação da resposta inflamatória, embora o mecanismo exato ainda não seja totalmente compreendido.

Estudos sugerem que a suplementação com doses de 10 a 30 g de CP por dia, associada à vitamina C, pode otimizar a síntese de colágeno e melhorar a função muscular, principalmente em indivíduos ativos. O uso de métodos avançados, como análise proteômica, tem ajudado a identificar vias moleculares envolvidas nesses processos, mas mais pesquisas são necessárias, incluindo biópsias musculares, para elucidar melhor os efeitos locais no músculo.

Os resultados podem variar dependendo de fatores como a dose de CP, a duração do estudo, a intensidade do treinamento e o tempo de ingestão pós-exercício. A individualização do treinamento, como observado em estudos supervisionados, também pode influenciar significativamente os resultados. Contudo, a heterogeneidade entre os estudos reforça a necessidade de investigações adicionais para esclarecer os mecanismos subjacentes e otimizar as diretrizes de suplementação.

O tamanho molecular dos peptídeos de colágeno tem impacto direto na absorção e biodisponibilidade da molécula. Em Taga et al. foram observados que a suplementação com peptídeos de colágeno de tamanho molecular inferior a 3500 daltons favorece a concentração máxima e a área sob a curva observada após ingestão desses peptídeos, além de apresentar menor tempo máximo de absorção. Esse comportamento bioquímico molecular nos leva a concluir que aparentemente peptídeos de colágeno com tamanho molecular inferior a 3500 daltons podem ter aumentada a sua biodisponibilidade nos tecidos-alvo.

Mais estudos são necessários para aprofundar o entendimento sobre o mecanismo de ação dos peptídeos de colágeno na estimulação do anabolismo muscular e na recuperação muscular. O impacto desses peptídeos no metabolismo muscular e de gordura ainda precisa ser melhor elucidado. A próxima etapa deve focar no papel dos peptídeos de colágeno na regulação direta de fatores anabólicos ou catabólicos e em processos celulares, por meio de estudos com biópsia muscular. Possíveis vias de investigação incluem a estimulação da síntese de colágeno, a ativação da via mTOR, a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e a regulação negativa de processos pró-inflamatórios. Há ainda discussões sobre a quantidade de creatina nas células musculares após a suplementação de peptídeos de colágeno em estudos futuros.

CONCLUSÃO

Com base nas evidências discutidas, a suplementação com peptídeos de colágeno (CP) combinada com exercícios de resistência (RET) tem demonstrado resultados promissores no aumento da massa magra, força muscular e redução de gordura corporal, especialmente em populações como idosos sarcopênicos. Embora os mecanismos exatos ainda não sejam totalmente compreendidos, há indicações de que os peptídeos de colágeno promovem a síntese de colágeno nos tecidos musculares e modulam a inflamação, o que pode explicar esses efeitos. No entanto, as diferenças de resultados entre as populações e a variabilidade dos estudos sugerem a necessidade de mais pesquisas para esclarecer as vias moleculares envolvidas e seus impactos na regulação do anabolismo muscular.

Os resultados positivos observados nos estudos são amplamente atribuídos à biodisponibilidade e absorção aprimorados de peptídeos de colágeno com pesos moleculares mais baixos, especialmente aqueles que variam de 2000 a 3500 daltons. Futuros estudos com biópsias musculares e investigações sobre a influência dos peptídeos de colágeno na creatina muscular podem trazer insights valiosos para otimizar as diretrizes de suplementação e maximizar os benefícios, especialmente em populações com menor massa muscular, como as mulheres e os idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CLIFFORD, Tom; VENTRESS, Matthew; ALLERTON, Dean M.; STANSFIELD, Sarah; TANG, Jonathan C. Y.; FRASER, William D.; VANHOECKE, Barbara; PRAWITT, Janne; STEVENSON, Emma. The effects of collagen peptides on muscle damage, inflammation and bone turnover following exercise: a randomized, controlled trial. *Amino Acids*, v. 51, n. 4, p. 691-704, abr. 2019. DOI: 10.1007/s00726-019-02706-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00726-019-02706-5>. Acesso em: 18 set. 2024.
2. DAMAS, Felipe; LIBARDI, Cleiton A.; UGRINOWITSCH, Carlos. The development of skeletal muscle hypertrophy through resistance training: the role of muscle damage and muscle protein synthesis. *European Journal of Applied Physiology*, v. 118, n. 3, p. 485-500, mar. 2018. DOI: 10.1007/s00421-017-3792-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3792-9>. Acesso em: 18 set. 2024.
3. HOLWERDA, Andrew M.; VAN LOON, Luc J.C. The impact of collagen protein ingestion on musculoskeletal connective tissue remodeling: a narrative review. *Nutrition Reviews*, v. 80, n. 6, p. 1497–1514, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab083>. Acesso em: 22 set. 2024.
4. INACIO, Pedro Augusto Q.; GOMES, Yasmin S. M.; AGUIAR, Ana Julia N.; MARTINS, Pedro S. L. L.; AIMBIRE, Flávio; LEONARDO, Patrícia S.; SÁ FILHO, Alberto S.; LOPES-MARTINS, Rodrigo Alvaro B. Effects of Collagen Peptides as a Dietary Supplement on Muscle Damage Recovery and Fatigue Responses: Integrative Review. *Nutrients*, v. 16, n. x, 2024. DOI: 10.3390/ Disponível em: <https://doi.org/10.3390/> Acesso em: 22 set. 2024.
5. JENDRICKE, Patrick et al. Specific Collagen Peptides in Combination with Resistance Training Improve Body Composition and Regional Muscle Strength in Premenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, v. 11, n. 4, p. 892, 2019. DOI: 10.3390/nu11040892. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/4/892>. Acesso em: 21 set. 2024(nutrients-11-00892).
6. KIRMSE, Marius; OERTZEN-HAGEMANN, Vanessa; DE MARÉES, Markus; BLOCH, Wilhelm; PLATEN, Petra. Prolonged Collagen Peptide Supplementation and Resistance Exercise Training Affects Body Composition in Recreationally Active Men. *Nutrients*, v. 11, n. 5, p. 1154, 23 maio 2019. DOI: 10.3390/nu11051154. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11051154>. Acesso em: 21 set. 2024.

7. KVIATKOVSKY, Shiloah A.; HICKNER, Robert C.; CABRE, Hannah E.; SMALL, Stephanie D.; ORMSBEE, Michael J. Collagen peptides supplementation improves function, pain, and physical and mental outcomes in active adults. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 20, n. 1, p. 2243252, dez. 2023. DOI: 10.1080/15502783.2023.2243252. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15502783.2023.2243252>. Acesso em: 22 set. 2024.
8. LEE, Joonsung; TANG, Jonathan C. Y.; DUTTON, John; DUNN, Rachel; FRASER, William D.; ENRIGHT, Kevin; CLARK, David R.; STEWART, Claire E.; ERSKINE, Robert M. The Collagen Synthesis Response to an Acute Bout of Resistance Exercise Is Greater when Ingesting 30 g Hydrolyzed Collagen Compared with 15 g and 0 g in Resistance-Trained Young Men. *Journal of Nutrition*, v. 154, n. 7, p. 2076-2086, jul. 2024. DOI: 10.1016/j.tjnut.2023.10.030. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.10.030>. Acesso em: 22 set. 2024.
9. MCHUGH, Malachy P.; CONNOLLY, Declan A.; ESTON, Roger G.; KREMENIC, Ian J.; NICHOLAS, Stephen J.; GLEIM, Gilbert W. The role of passive muscle stiffness in symptoms of exercise-induced muscle damage. *American Journal of Sports Medicine*, v. 27, n. 5, p. 594-599, set./out. 1999. DOI: 10.1177/03635465990270050801. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/03635465990270050801>. Acesso em: 22 set. 2024.
10. MEYER, Michael. Processing of collagen-based biomaterials and the resulting materials properties. *BioMedical Engineering OnLine*, v. 18, n. 1, p. 24, 2019. DOI: 10.1186/s12938-019-0647-0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12938-019-0647-0>. Acesso em: 24 set. 2024.
11. OERTZEN-HAGEMANN, Vanessa et al. Effects of 12 Weeks of Hypertrophy Resistance Exercise Training Combined with Collagen Peptide Supplementation on the Skeletal Muscle Proteome in Recreationally Active Men. *Nutrients*, v. 11, n. 5, p. 1072, 2019. DOI: 10.3390/nu11051072. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/5/1072>. Acesso em: 21 set. 2024(nutrients-11-01072 (1)).
12. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Diretrizes da OMS sobre atividade física e comportamento sedentário. Genebra: OMS, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>. Acesso em: 16 set. 2024.
13. ZDZIEBLIK, Denise; OESSER, Steffen; BAUMSTARK, Manfred W.; GOLLHOFER, Albert; KÖNIG, Daniel. Collagen peptide supplementation in combination with resistance training improves body composition and increases muscle strength in elderly sarcopenic men: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, v. 114, n. 8, p. 1237-1245, 28 out.

2015. DOI: 10.1017/S0007114515002810. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114515002810>. Acesso em: 24 set. 2024.
14. HOLWERDA, Andrew M.; LOON, Luc J. C. van. The impact of collagen protein ingestion on musculoskeletal connective tissue remodeling: a narrative review. *Nutrients*, v. 14, n. 9, p. 1912, 2022. doi: 10.1093/nutrit/nuab08. Disponível em: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/80/6/1497/6380930>. Acesso em 25 set. de 2024.
15. GARTNER, Leslie P. *Textbook of Histology*. 4. ed. Amsterdam: Elsevier, 2017.
16. KJAER, Michael; LANGBERG, Henning; MILLER, Benjamin F.; BOUSHEL, Robert; CRAMERI, R.; KOSKINEN, Satu; HEINEMEIER, Katja; OLESEN, Jens L.; DOSSING, S.; HANSEN, Mette; PEDERSEN, S. G.; RENNIE, M. J.; Magnusson, Stig Peter. Metabolic activity and collagen turnover in human tendon in response to physical activity. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 5(1), 41–52, 2005. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/journals/?term=101084496>. Acesso em 25 set. de 2024.
17. SKOV, Kathrine; OXFELDT, Mikkel; THØGERSEN, Rebekka; et al. Enzymatic hydrolysis of a collagen hydrolysate enhances postprandial absorption rate—a randomized controlled trial. *Nutrients*, v. 11, p. 1064, 2019. DOI: 10.3390/nu11051064. Disponível em: Enzymatic Hydrolysis of a Collagen Hydrolysate Enhances Postprandial Absorption Rate-A Randomized Controlled Trial - PubMed. Acesso em 25 set. de 2024.
18. LIS, Dana M.; BAAR, Keith. Effects of different vitamin C–enriched collagen derivatives on collagen synthesis. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, v. 29, p. 526–531, 2019. DOI: 10.1123/ijsnem.2018-0385. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859848>. Acesso em 30 set. de 2024.
19. SHOULDERS, Matthew D.; RAINES, Ronald T. Collagen structure and stability. *Annual Review of Biochemistry*, v. 78, p. 929–958, 2009. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19344236>. Acesso em: 15 out. de 2024.
20. GORHAM, S. D.; et al. Extraction and purification of collagen. *Biochemical Society Transactions*, v. 20, n. 1, p. 5–9, 1992.
21. SIBILLA, Sara; GODFREY, Martin; BREWER, Sarah; BUDH-RAJA, Anil; GENOVESE, Licia. An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen as a nutraceutical on skin properties: Scientific background and clinical studies. *Open Nutraceuticals Journal*, v. 8, n. 1, p. 29–42, 2015. DOI: 10.2174/1876396001508010029. Disponível em: (PDF) An Overview of the Beneficial Effects of Hydrolysed Collagen as a

Nutraceutical on Skin Properties: Scientific Background and Clinical Studies. Acesso em: 15 out. de 2024.

22. Taga, Y.; Iwasaki, Y.; Tometsuka, C.; Funato, N.; Shigemura, Y.; Kusubata, M.; Mizuno, K. Identification of a highly stable bioactive 3-hydroxyproline-containing tripeptide in human blood after collagen hydrolysate ingestion. *NPJ Sci Food* 2022, 5416, 29.

ANEXOS:

ANEXO A – INACIO, Pedro Augusto Q.; GOMES, Yasmin S. M.; AGUIAR, Ana Julia N.; MARTINS, Pedro S. L. L.; AIMBIRE, Flávio; LEONARDO, Patrícia S.; SÁ FILHO, Alberto S.; LOPES-MARTINS, Rodrigo Alvaro B. Effects of Collagen Peptides as a Dietary Supplement on Muscle Damage Recovery and Fatigue Responses: Integrative Review. *Nutrients*, v. 16, n. x, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/NU16193403>.

Effects of Collagen Peptides as a Dietary Supplement on Muscle Damage Recovery and Fatigue Responses: Integrative Review

Pedro Augusto Querido Inacio, M.Sc.¹, Yasmin Salgado Mussel Gomes², Ana Julia Nunes de Aguiar, MDS¹, Pedro Sardinha Leonardo Lopes Martins, MDS², Flávio Aimbire, PhD³, Patrícia Sardinha Leonardo, PhD⁴, Alberto de Souza Sá Filho, PhD¹, Rodrigo Alvaro B. Lopes-Martins, PhD^{2,5*}

1- Laboratory of Applied Neurosciences - Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica. Av. Universitária S/N, Anápolis – GO. pedroinacio@gmail.com; alberto.filho@unievangelica.edu.br; najununes17@gmail.com;

2- Laboratory of Biophotonics and Experimental Therapeutics – LABITEX, Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica. Av. Universitária S/N, Anápolis – GO. ralopesmartins@gmail.com; vasminmussel@gmail.com; pdlopesmartins@gmail.com;

3- Translational Medicine, Federal University of São Paulo-UNIFESP, São José dos Campos, Brazil. flavio.aimbire@unifesp.br;

4- Laboratory of Health Technologies – LATES, Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica. Av. Universitária S/N, Anápolis – GO. patyssardinha@gmail.com

5- Post-Graduate program in Bioengineering – Universidade Brasil. Av. Carolina Fonseca 236. Itaquera – São Paulo – SP.

* Rodrigo Alvaro B. Lopes-Martins, PhD

Laboratory of Biophotonics and Experimental Therapeutics – LABITEX

Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica.

Av. Universitária S/N, Anápolis – GO

ralopesmartins@gmail.com - +5562 99432-0022

Background/objectives: The oral administration of hydrolyzed collagen peptides is a scientifically validated intervention for enhancing skeletal muscle health and performance. This integrative review consolidates evidence supporting the use of low molecular weight collagen peptides (2000-3500 daltons) for their superior bioavailability and absorption. Our objective was to review the effects of collagen peptide or hydrolyzed collagen supplementation on muscle damage, recovery, and construction related to physical exercise. **Methods:** A bibliographic search was conducted in major English-language databases, including PubMed/Medline, using terms like "Peptides Collagen and Damage" and "collagen peptides AND Soreness Muscle." This review followed PRISMA guidelines, with bias risk assessed via the PEDro scale. Inclusion criteria were: a) randomized clinical trials, b) randomized studies in humans with a control or placebo group, c) studies assessing muscle damage or delayed onset muscle soreness via physiological markers or strength performance tests, d) studies using hydrolyzed collagen or collagen peptides. **Results:** Initially, 752 articles were identified. After applying inclusion and exclusion criteria, including duplicate removal, 8 articles with 286 participants were included. Of these, 130 participants received collagen peptide supplementation, while 171 received a placebo or control. **Conclusion:** This integrative review supports the potential of collagen peptide supplementation to mitigate muscle stress from acute, strenuous resistance training. However, due to methodological heterogeneity among the studies, further clinical trials are needed to clarify the mechanisms underlying muscle improvement with collagen supplementation.

Keywords: Collagen peptides; Hydrolyzed Collagen; Muscle recovery; muscle mass;

Citation: To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: Firstname Last-name

Received: date

Revised: date

Accepted: date

Published: date



Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The regular practice of physical exercise is emphasized across various health promotion guidelines by numerous organizations [1]. The benefits of maintaining an active lifestyle are well-documented, particularly concerning health and quality of life [2-4]. However, for those unaccustomed to such practices, the initial engagement in various training

programs often presents a significant barrier [5,6]. Muscle damage scenarios, or delayed onset muscle soreness (DOMS), can emerge within hours after or upon completion of the activity, persisting for up to 7 days [7]. Besides the discomfort experienced by new participants, a comprehensive review highlights that the first few weeks of resistance training and the potential muscular adaptations primarily involve tissue repair [9], with outcomes such as hypertrophy being evident only after 18 sessions.

1.1 Collagen and Muscle Mass

Hydrolyzed collagen supplementation has gained significant attention in the scientific literature for its positive effects on skeletal muscle and the enhancement of muscle mass. In 2015, Zdzieblik et al [10] investigated Collagen peptide supplementation in combination with resistance training showing that the treatment improved body composition and increased muscle strength in elderly sarcopenic men.

Recently, studies have demonstrated that the intake of hydrolyzed collagen peptides can significantly improve muscle function and promote hypertrophy, particularly in individuals engaged in resistance training [11]. The authors demonstrated that the use of resistance exercise training in combination with collagen peptide supplementation results in a more pronounced increase in body mass, muscle mass, and muscle strength than exercise alone. This benefit is attributed to the high bioavailability of collagen peptides, which are rich in essential amino acids such as proline and glycine, critical for muscle tissue repair and growth. Notably, the efficacy of collagen peptides is closely linked to their molecular weight, with peptides in the range of 2000 to 3500 daltons showing superior absorption and effectiveness compared to those with a molecular weight around 5000 daltons. These findings underscore the potential of hydrolyzed collagen as a valuable intervention for improving skeletal muscle health and supporting muscle mass gain.

1.2 Muscle Damage and Recovery

Although muscle damage remains a topic of debate due to its multifaceted etiology [12,13], indirect physiological markers have been utilized, such as curves of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), myoglobin, and C-reactive protein (Brancaccio et al., 2010). In addition to these biomarkers, acute reductions in field tests involving force production, whether maximal or across other spectrums such as endurance strength (maximal voluntary isometric contractions), are considered reliable indicators of potential muscle damage [14,15]. To address the issue of delayed onset muscle soreness, which empirically may be considered a barrier to training adherence, the pharmaceutical and fitness industries have been developing potential solutions that do not compromise strength gains or muscle growth [16,17].

It is noteworthy that the literature already partially supports physical and manual treatments that appear to mitigate delayed onset muscle soreness, as well as supplemental sources rich in proteins [18-20]. However, the focus of this review is on supplementation, without excluding manual interventions. Among the beverages considered to aid in muscle damage repair or attenuation, collagen peptide supplementation has gained prominence in clinical studies [21,22]. Collagen peptides (CP) or hydrolyzed collagen are known for their good bioavailability to human tissues, characterized by a low molecular weight and richness in amino acids such as proline and hydroxyproline [23]. Some investigations have reported potential positive effects from CP use, including reductions in delayed onset muscle soreness, improvements in countermovement jump tests, and maximal voluntary isometric contraction tests [24,25].

Despite these promising findings, the literature still lacks a comprehensive review of these evidence, one that summarizes them and clarifies the quality and potential directions for new clinical trials on CP supplementation and its effects on muscle damage and fatigue resulting from physical training. This is the focus of the present investigation.

2. Materials and Methods	99
2.1 Search for Periodicals and Review Process	100
A search was conducted for clinical trial publications in English within the main da-	101
tabases, including PubMed/MEDLINE. This review was constructed and conducted ac-	102
cording to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	103
(PRISMA) guidelines. We also consulted the database for ongoing reviews (PROSPERO).	104
The search process occurred from July 2024 to the first week of September 2024 and was	105
conducted by two independent researchers (P.I) (R.L.M).	106
	107
2.2. Inclusion and Exclusion Criteria	108
Our analyses were limited to peer-reviewed periodicals that published articles in	109
English, meeting the following criteria: (a) randomized clinical trials, (b) randomized	110
studies in humans that included a control or placebo group, (c) research investigating	111
muscle damage or delayed onset muscle soreness using physiological markers or field	112
tests evaluating strength performance, and (d) studies utilizing hydrolyzed collagen or	113
collagen peptides. Review articles, brief reviews, opinion articles, case studies, or obser-	114
vational studies, as well as research using non-hydrolyzed forms of collagen or that did	115
not employ any exercise protocol designed to induce acute muscle damage, were deemed	116
ineligible for inclusion in this review.	117
	118
2.3 Search Strategy	119
The following syntax was used to perform the search: collagen peptides AND muscle	120
damage, collagen peptides AND soreness muscle. Articles that contained any of the fol-	121
lowing terms in their title or abstract were included for further analysis: collagen hydro-	122
lyzed, muscle damage, low-molecular-weight collagen, creatine kinase, recovery. Among	123
these selected articles, the reference lists were subsequently reviewed to identify any ad-	124
ditional relevant publications [26]. To avoid selection bias, the search was conducted by	125
four researchers who independently analyzed the articles. In cases of disagreement re-	126
garding inclusion or exclusion, a fifth researcher was consulted for the final decision.	127
	128
2.4. BIAS Evaluation	129
To assess the risk of bias, the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale was	130
used as a tool. The scores and their respective classifications are as follows: scores <4 are	131
considered "poor," 4–5 are considered "fair," 6–8 are considered "good," and 9–10 are con-	132
sidered "excellent" [27]. P.I and A.J.N.A conducted the methodological evaluation of the	133
final included studies. A third reviewer (A.S.F.) resolved any disagreements, if necessary.	134
The scores are presented in Table 1, along with the main data extracted from the selected	135
articles, which were addressed through the PICO model (Population: age range, sex, un-	136
trained or trained), (Intervention: protocol used to induce muscle damage and fatigue sce-	137
narios) (Control: type of placebo used and collagen peptides when specified) (Outcomes:	138
Results).	139
	140

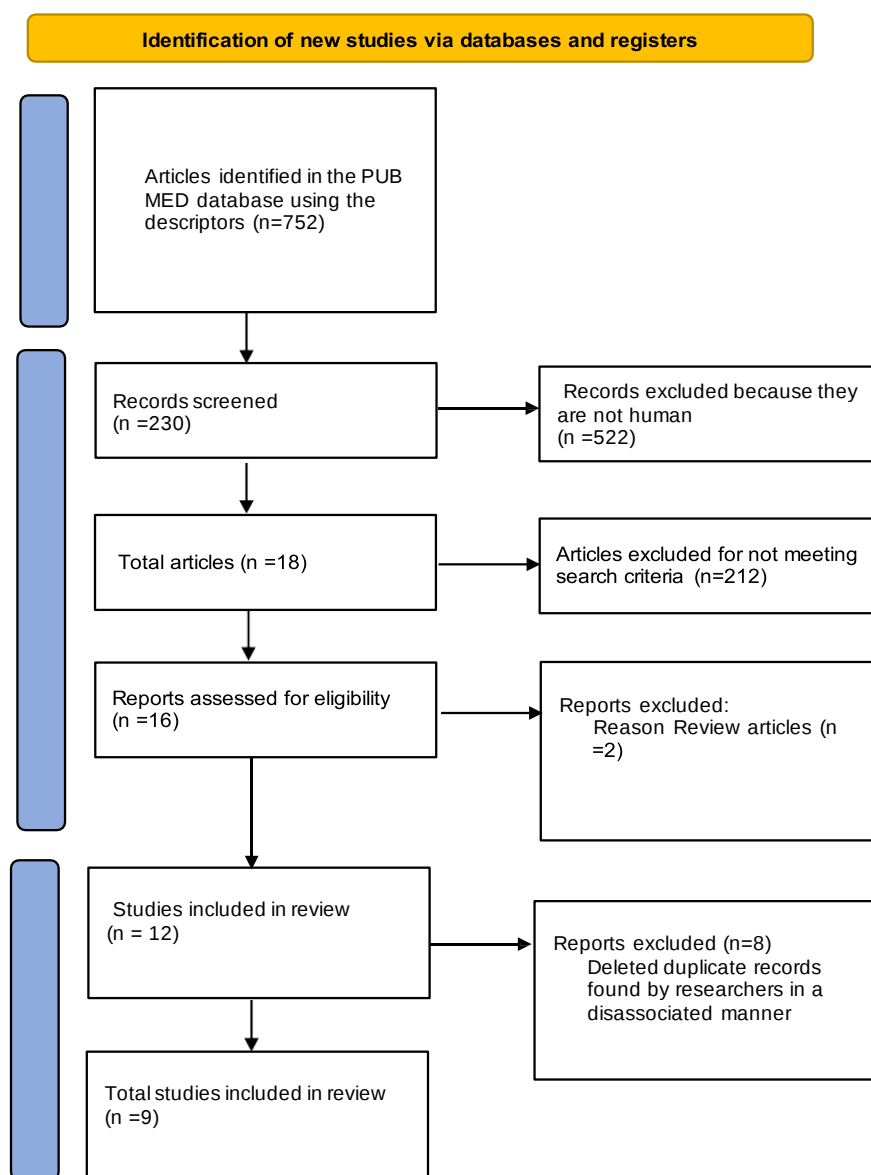


Figure 1. PRISMA Flowchart. Database articles included and excluded in review

3. Results

From the studies searched in the database, 752 articles were identified. After applying filters and exclusion criteria, 522 investigations were discarded as they did not involve human studies, resulting in 230 articles that were selected for a thorough evaluation, including the reading of the title and abstract by independent researchers. After applying the inclusion and exclusion criteria, 16 manuscripts remained, of which 2 were excluded as they were reviews covering other potential effects of collagen peptide supplementation. Since the research was conducted by two independent researchers, duplicated articles were included for the final analysis, with these duplicates being subsequently excluded. This process resulted in a total of 8 articles that met the criteria for this investigation, and their results are presented in Table 1.

Table 1

Author; Country; PEDro Score	Population	Type training	Groups	Outcomes	Results
Bischof et al., 2023 ; Austria Pedro 10	N=55 Sex male 18-40 years; untraineds	concurrent training (CT) 3/week 12 weeks	15g placebo (n=29) 15 g CP (n=26)	Maximum voluntary contraction (MVC), rate of force development (RFD) peak RFD, Countermovement jump (CMJ) and muscle soreness (MS) which was measured from visual analog scale (VAS) with numbers ranging from 0 mm (no pain) to 100 mm (unbearable pain).	As a between-subjects factor and testing time (pre, post, 24 h, 48 h) and study time (T1, T2) as within-subject factors. Significant 3-way interaction effect for MVC $p=0,02$. Δ RFD = ($p<0,01$); CMJ=($p=0,046$); MS=($p=0,66$). The results indicate a positive effect for PC supplementation; however, no differences were reported for the effect of muscle soreness from the VAS.
Clifford et al., 2019; Uk Pedro 10	N=24 Sex male;24± years; recreationally active	Acute intervention (drop jump)	20g placebo (n=12) 20 g CP (n=12)+ bebeida enriquecida com 80mg de vitamina C	Maximum isometric voluntary contraction (MIVC),Countermovement jump (CMJ) and muscle soreness (MS) measured as both subjective pain and pressure pain threshold (PPT) which was measured from visual analog scale (VAS) with numbers ranging from 0 mm (no pain) to 200 mm (unbearable	MS= time effect for increased was observed ($p=0,001$), but no time x group interaction ($p=0,202$),PPT= CP was for reducing soreness at 24 h post-exercise (CP 106.67 ± 43.98 mm vs. CON 139 ± 35.68 mm) and likely beneficial at 48 h post-exercise (CP 90.42 ± 45.33 mm vs. CON 125.67 ± 36.50 mm).CMJ= height at 24 h post-exercise (CP $86.65\% \pm 11.94$ vs. CON $79.69 \pm 12.64\%$

				pain), blood sampling(CK, of baseline values; ES = 0.33), AST,ALT, LDH, IL-6, β -NGF), MIVC=effect time in both groups Bone turnover markers. reduction ($p=0,001$)but no time x group ($p > 0,05$) 24 h post-exercise, was 85.35 $\pm$ 15.77% of baseline values in CP and 78.44 $\pm$ 17.7% in CON. AST and CK $\uparrow$ 48h in CON ($p>0,05$).
Bischof et al .,2024 ; Austria Pedro 10	N=55 Sex male 18-40 years; untraineds	concurrent training(CT) 3/week 12 weeks	15g placebo (n=29) 15 g CP (n=26)	Creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), myoglobin (MYO) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were analyzed before, after and 2 h, 24 h and 48 h after exercise.. Analysis of the area under the curve shows significant differences with a smaller increase in MYO ($p = 0,004$, $\eta p^2 = 0,184$) CK ($p = 0,01$, $\eta p^2 = 0,145$) and LDH ($p = 0,016$, $\eta p^2 = 0,133$) in group CP. Differences in absolute averages showed significant difference in effect size MYO ($p = 0,017$, $d = 0,771$), CK ($p = 0,039$, $d = 0,633$) e LDH ($p = 0,016$, $d = 0,764$) by CP supplementation.
Robberechts et al .,2024 ; Belgium Pedro 11	N=22 Sex male years; recreationally active	(RT) knee extension,one-leg- squat,dropjumps 17 training sessions/week 3 weeks	Control 45g whey protein W (n=11) 25 g whey protein+ 20g WCP (n=11)	Dynamic maximal voluntary contraction ((MVC _{dyn}),an isometric maximal voluntary contraction test (MVC _{iso}), a countermovement jump test (CMJ), as well as a 25-repetition maximum test (25-RM) on a knee extension device.N-terminal procollagen peptide type 1. 25-RM test in group W $\uparrow$ 10% pre (21,6 $\pm$ 3,9 kg) post (23,7 $\pm$ 5,6 kg); WCP $\uparrow$ 22% pre (20,3 $\pm$ 5,2 kg) post (24.8 $\pm$ 5.6 kg, $P_{time} < .001$).Total weekly workload W $\uparrow$ 32% and WCP $\uparrow$ %. Increases in serum concentration of N-terminal procollagen peptide type 1 by 10% ($P_{time} < 0.01$). However, no differences

				were found for any of the outcomes between W and WCP	
Prowting et al.,2020 ; Oklahoma Pedro 9	N= 15 Sex male years; trained	15g CP (n=7) PLA (n=8)	Resistance-trained males consumed 15 g/day of CP (n =7) or placebo (n = 8), and after 7 days, maximal voluntary isometric contraction (MVIC), countermovement jump height, soreness, and collagen turnover were examined.		
			CP supplementation attenuated performance decline 24 hr following muscle damage. Acute consumption of CP may provide a performance benefit the day following a bout of damaging exercise in resistance-trained males		
Lis et al.,2022 California Pedro 11	N=50 Sex male, active collegiate athletes 18-25 years	Power training three times per week 3 weeks	HC20g+C 50mg (n= 23) Placebo 20g (n=25)	Rate of force development (RFD), Countermovement jump (CMJ)	HC + C group demonstrated a subsequent recovery of RFD to the baseline value by Test 3 (p = .07) both groups increased maximum isometric force (PLA = 7.09% ± 2.80%; HC + C =7.81% ± 2.60%) RFD decreased in the PLA group (−16.20% ± 4.00%) and was not different from zero in the HC + C group (−2.13% ± 5.20%). CMJ jump height shows no difference between groups.
Aussieker et al. 2023., Netherlands Pedro 11	N = 45 Both male and female sex, age 21-29, trained	Acute intervention (squat training)	30g WHEY protein (n=15) 30g collagen protein (n=15) Placebo (n=15)	Muscle soreness (MS) was measured with Likert Scale for pain with a score of 0 indicating complete absence of soreness and 6 indicating severe pain that limits the ability to move.	For the three groups Whey, placebo and collagen there was no significant difference p > 0.5 on the Likert scale.

Denise Zdzieblik, Steffen Oesser Manfred W Baumstark, Albert Gollhofer, Daniel König	N = 53 Male, Sex age 72, untraineds	Acute intervention	15g collagen peptides 15g placebo	Fat mass, Free-fat mass, Body mass, bone mass.	collagen peptide supplementation in combination with resistance training further improved body composition by increasing FFM, muscle strength and the loss in FM
Kuwaba et al., Japan Pedro 10	N = 20 Male, Sex age 40-65, untraineds	Acute intervention (squat training)	5g collagen peptides (n=10) 5g placebo (n=10)	Muscle soreness (MS), muscle fatigue (MF) and muscle strength scale (VAS) with numbers ranging from 0mm (no pain) to 200mm (unbearable pain), blood sampling (CPK and LDH).	VAS muscle soreness collagen group (32.0 ± 25.0 mm), placebo group (45.8 ± 27.6 mm), Cohen's d 0.678. VAS were measured with visual analog fatigue collagen group (47.3 ± 25.1 mm), placebo group (59.0 ± 22.3 mm), Cohen's d 0.715. muscle strength collagen group (85.2 ± 27.8 kg), placebo group (80.5 ± 25.3 kg) on day 3, -4.8 kg, 95% CI: -9.3~-0.2 kg, Cohen's d = 0.460. No significant difference in ROM. CPK and LDH did not show significant differences, only for the time factor (base line, day 3) p < 0.001.

Abbreviatures: CP =Collagen peptides, RFD= Rate Force Development, CK= Creatine kinase , LDH= Lactate Dehydrogenase, VAS= Visual Analog Scale, ROM= Range of Montion, MS= Muscle Soreness, N= Sample, HC= hydrolyzed collagen, W= Whey Protein, WCP = Whey Protein + Collagen Peptides.

157

158

159

3.1 Population

A total of 339 participants were included in the interventions, of which 157 received some type of collagen intake intervention and 195 were placebos. One study combined vitamin C and collagen supplementation [28], and another investigation combined the use of collagen peptides and whey protein [29]. Among the studies investigated, most utilized healthy individuals who were not regular practitioners of strength training or aerobic conditioning, thus ensuring their detrained status. One article included elite athletes at the university level [28], and another study focused on middle-aged adults of both sexes [25].

3.2 Body Composition

Oertzen-Hagemann [10] investigated the effects of collagen peptide supplementation combined with resistance exercise training (RET) on skeletal muscle protein composition in young men. Twenty-five participants (average age 24.2 years) completed a 12-week full-body hypertrophy workout program, with half receiving 15 g of collagen peptides daily and the other half receiving a non-caloric placebo. Both groups showed significant increases in body mass (BM) and fat-free mass (FFM), with the collagen group (COL) showing more pronounced gains compared to the placebo group (PLA). Strength improvements were also higher in the COL group. Proteomic analysis revealed that 221 proteins were more abundant in the COL group, particularly those associated with the metabolism of contractile fibers, compared to only 44 proteins in the PLA group. These findings suggest that collagen peptide supplementation enhances the effects of RET on muscle mass, strength, and protein composition, particularly in contractile fibers.

Zdzieblik et al [9] in a randomized, double-blind, placebo-controlled study investigated the impact of post-exercise collagen peptide supplementation on muscle mass and strength in elderly men with sarcopenia. Fifty-three participants (average age 72.2 years) underwent a 12-week resistance training program, receiving either 15 g/day of collagen peptides (treatment group) or silica as a placebo (placebo group). Results showed significant improvements in fat-free mass (FFM), bone mass (BM), isokinetic quadriceps strength (IQS), and sensory motor control (SMC) across all participants, with greater effects observed in the collagen peptide group. Specifically, the treatment group experienced more pronounced gains in FFM (+4.2 kg vs. +2.9 kg), IQS (+16.5 Nm vs. +7.3 Nm), and a greater reduction in fat mass (FM) (-5.4 kg vs. -3.5 kg) compared to the placebo group. These findings suggest that collagen peptide supplementation, combined with resistance training, enhances muscle mass, strength, and body composition more effectively than resistance training alone.

3.3 Rate of Force Development and Reduction

Among the markers of force development, including countermovement jump (CMJ) and maximal voluntary isometric contractions, the studies support the use of collagen peptides (CP) compared to placebo in interventions aimed at inducing muscle damage scenarios and evaluating the deleterious effects on force production. Clifford et al. [23] showed that CMJ height recovered more quickly in the CP group compared to the placebo group ($p=0.050$, $ES=0.55$) relative to baseline values. A study on recreationally trained individuals showed a positive effect for the 25-repetition maximum knee extension test, favoring the group supplemented with a combination of collagen peptides and whey protein, with a 22% increase in repetitions compared to a 10% increase in the whey-only group [28]. Regarding the maintenance of the rate of force development, positive effects were also reported by Kuwaba et al. [24] and collaborators, where the collagen group experienced a smaller reduction in maximal strength with a moderate effect size (Cohen's $d=0.460$).

3.4 Biochemical Markers

Of the eight studies included in this review, only three articles evaluated markers related to potential muscle fatigue and damage scenarios, including creatine kinase, lactate dehydrogenase (LDH), interleukin-6, and myoglobin [21,23,24]. All protocols were sufficient to acutely increase these markers, indicating a possible scenario of increased systemic muscle stress. However, the results of Clifford et al. and collaborators [23] regarding blood markers did not show significant differences ($p>0.05$). Contrasting these findings, Bischof et al. [21] demonstrated that 12 weeks of CP supplementation in untrained men resulted in significantly smaller increases in myoglobin, creatine kinase (CK), and LDH markers. In terms of absolute means, medium effect sizes were observed for the CP group: CK ($p=0.039$, $d=0.633$), LDH ($p=0.016$, $d=0.764$), MYO ($p=0.017$, $d=0.771$). Aligning with Clifford's results, Kuwaba et al.'s investigation also did not report significant differences in physiological markers for a muscle stress task supplemented with collagen peptides versus placebo, where CPK and LDH did not present significant differences, except for the time factor (baseline, day 3) ($p<0.001$).

3.5 Self-Reported Muscle Soreness and Visual Analog Scale (VAS)

Analog pain scales were used in four studies [20,23,24,30]. Scales such as VAS and Likert scales were employed to quantify pain perception before and after muscle stress protocols. Among the studies using these scales, only Kuwaba et al. [24] reported significant differences between the CP and placebo interventions. There was a reduction in the visual analog scale for pain with a Cohen's d effect size of 0.678, and for the fatigue scale, an effect size of 0.715, both favoring the collagen group.

3.6 Combination of Collagen Peptides and Other Supplements

Some studies opted to include the combination of other supplements with collagen peptides. Clifford et al. [23] combined collagen supplementation with beverages enriched with 80 mg of vitamin C for the CP and placebo groups. Lis et al. [27] also aligned PC supplementation with 50 mg of vitamin C. One study combined collagen supplementation with whey protein, commercially promoted as 20 g of Whey protein + 25 g of CP [30].

3.7 Relationship Between Molecular Weight and Pharmacokinetic Parameters of Collagen Peptides

Collagen peptides are widely recognized for their benefits in skin, joint, and muscle health. However, the effectiveness of these peptides is significantly influenced by their molecular weight. Smaller peptides, with a molecular weight below 3500 Daltons like PPURE™ (Poços de Caldas – Brasil), tend to exhibit superior pharmacokinetic properties, leading to greater bioavailability and efficacy. The study by Taga et al [31] studied the Pharmacokinetic of several collagen peptides with different molecular weights. From the results presented in the Taga's Study performed secondary analysis of the relationship between the molecular weight of various collagen peptides and their pharmacokinetic parameters, including $AUC_{0-6\text{ h}}$ (Area Under the Curve), $C_{\max}$ (Maximum Concentration), and $T_{\max}$ (Time to Maximum Concentration), based on the data provided.

3.7.1 Data Overview

The table provided by Taga et al [31] lists various collagen peptides along with their corresponding pharmacokinetic parameters after oral ingestion in human plasma. The focus of this analysis the relationship between the molecular weight of various collagen peptides and their pharmacokinetic parameters, including $AUC_{0-6\text{ h}}$ (Area Under the Curve), $C_{\max}$ (Maximum Concentration), and $T_{\max}$ (Time to Maximum Concentration), based on the data provided.

The peptides analyzed include Ala-4Hyp, Glu-4Hyp, Leu-4Hyp, Pro-4Hyp, Ser-4Hyp, 4Hyp-Gly, Ala-4Hyp-Gly, Glu-4Hyp-Gly, Pro-4Hyp-Gly, Ser-4Hyp-Gly, Gly-Pro-

4Hyp, and Gly-3Hyp-4Hyp. The molecular weight of each peptide was calculated to determine if there is a correlation between molecular weight and pharmacokinetic properties.

Table 02: Molecular Weight of Collagen Peptide calculated from the list provided by Taga et al, 2022.

Peptide	Molecular Weight (Daltons)
Ala-4Hyp	220.22
Glu-4Hyp	278.26
Leu-4Hyp	262.30
Pro-4Hyp	246.26
Ser-4Hyp	236.22
4Hyp-Gly	206.20
Ala-4Hyp-Gly	295.29
Glu-4Hyp-Gly	353.33
Pro-4Hyp-Gly	321.33
Ser-4Hyp-Gly	311.29
Gly-Pro-4Hyp	321.33
Gly-3Hyp-4Hyp	337.33

3.7.2 Analysis

Area Under the Curve (AUC_{0-6 h}):

- Smaller peptides, such as Ala-4Hyp (220.22 Da) and 4Hyp-Gly (206.20 Da), exhibit higher AUC_{0-6 h} values, indicating greater overall exposure in the plasma over time. This suggests that these peptides are absorbed more efficiently.
- Larger peptides, such as Glu-4Hyp-Gly (353.33 Da) and Gly-3Hyp-4Hyp (337.33 Da), show lower AUC_{0-6 h} values, indicating less efficient absorption.

Maximum Concentration (C_{max}):

- Peptides with lower molecular weights, such as Ala-4Hyp and 4Hyp-Gly, reach higher peak plasma concentrations. This correlation suggests that smaller peptides are more readily absorbed, leading to higher C_{max} values.
- Larger peptides, like Glu-4Hyp and Gly-3Hyp-4Hyp, exhibit lower C_{max} values, further supporting the trend that higher molecular weight peptides have less efficient absorption.

Time to Maximum Concentration (T_{max}):

- The T_{max} values for smaller peptides, such as Ala-4Hyp (0.88 h) and 4Hyp-Gly (0.75 h), are shorter, indicating that these peptides reach their peak concentration more rapidly after ingestion.
- Larger peptides, such as Glu-4Hyp (1.44 h), take longer to reach their maximum concentration, reflecting slower absorption kinetics.

The data clearly indicate that collagen peptides with lower molecular weights exhibit superior pharmacokinetic properties. Smaller peptides, such as Ala-4Hyp and 4Hyp-Gly, are absorbed more efficiently, leading to higher AUC_{0-6 h} and C_{max} values, and shorter T_{max} times compared to larger peptides like Glu-4Hyp-Gly and Gly-3Hyp-4Hyp. These findings reinforce the importance of molecular weight in determining the bioavailability and effectiveness of collagen peptides for therapeutic use.

4. Discussion

The present findings, in line with previous research, emphasize the effectiveness of hydrolyzed collagen in enhancing skeletal muscle health and promoting muscle mass gain. The positive outcomes observed across studies are largely attributed to the improved bioavailability and absorption of collagen peptides with lower molecular weights, particularly those ranging from 2000 to 3500 daltons. In pharmacological terms, molecules with lower molecular weight are generally absorbed more efficiently due to their ability to pass more readily through biological membranes via passive diffusion. This principle applies to collagen peptides, where smaller peptides demonstrate superior absorption and utilization within muscle tissue compared to larger peptides, such as those around 5000 daltons, which may face steric hindrance and reduced permeability. Consequently, the enhanced absorption of lower molecular weight peptides leads to more pronounced improvements in muscle strength, recovery, and overall performance. Therefore, selecting collagen supplements based on their molecular weight is crucial for maximizing their therapeutic potential and clinical efficacy in muscle health applications.

The findings of this integrative review further reinforce the potential of collagen peptide supplementation to mitigate the deleterious effects of muscle stress induced by acute resistance training sessions. For individuals engaged in or beginning strength training, collagen peptide supplementation presents a viable option for reducing muscle stress and enhancing recovery. This benefit is especially relevant for populations that are at higher risk of muscle damage or have lower baseline muscle function, such as untrained individuals or the elderly.

Among the studies included in this review, all used collagen that had undergone hydrolysis, ensuring a reduction in molecular weight—a key factor for the absorption, bioavailability, and solubility of peptides in muscle tissue [32]. Future research should prioritize products with low molecular weights achieved through enzymatic enrichment, as collagen gains broader acceptance in the health and fitness sectors. It is also critical that low molecular weight collagen production aligns with the standards of major regulatory bodies such as the Food and Drug Administration (FDA) [33].

The literature review reveals that hydrolyzed collagen is effective in reducing inflammatory markers, such as cytokines including IL-6, IL-8, and TNF- α [34]. These cytokines, secreted by muscle tissue, have well-documented roles in both pro-inflammatory and anti-inflammatory responses [35]. As biochemical markers of the body's response to exercise, they are classified as "exerkines" [36]. While the production of cytokines can have positive effects, high-intensity exercise can lead to excessive physiological stress, marked by elevated levels of myoglobin, creatine kinase, lactate dehydrogenase, and inflammatory proteins such as interleukin 6. Although collagen peptides show promise in managing these stress responses, further studies are required to clarify the underlying mechanisms and long-term benefits.

However, the results of this review only partially support this rationale, as only one study showed significant reductions in these inflammatory markers following strenuous exercise. This study, a 12-week intervention with untrained subjects (Bischof et al., 2024), found that those supplemented with 15g of collagen peptides per day exhibited lower stress marker levels compared to the placebo group. Other studies that analyzed inflammatory markers did not observe significant differences [23]. However, the potential for reducing CK markers in the collagen peptide group (ES: 0.66) was noted. Importantly, the protocols applied in these studies targeted different populations—untrained individuals, recreationally trained individuals, and elderly participants—necessitating cautious cross-referencing of the data. Additional research is needed to explore inflammatory responses to training in conjunction with collagen supplementation.

Regarding subjective pain and fatigue, only one study reported significant reductions with collagen supplementation [24], showing moderate effect sizes. This study involved untrained elderly participants who underwent a bodyweight squat protocol followed by 28 days of daily supplementation with 5g of collagen peptides. Notably, this study

utilized the lowest dosage among the reviewed articles. The observed reductions in pain and fatigue may be attributed to the initial status of these elderly participants, who likely had pre-existing muscle discomfort due to inactivity. These findings suggest that collagen supplementation could be particularly beneficial for populations with higher baseline levels of muscle pain and fatigue.

Acute reductions in force tests across various parameters are recognized as reliable markers of muscle damage and stress [37,38]. The literature supports the reduction of maximal repetitions in both voluntary isometric and isotonic contractions, which are closely related to muscle damage scenarios. Among the investigations analyzed in this review, collagen supplementation consistently favored force production rates, leading to faster recoveries compared to placebo groups, as demonstrated in CMJ tests by Clifford et al. and collaborators [23].

The benefits of collagen supplementation were also evident in force development rate tests in isometric and isotonic contractions [20,23]. Bischof et al. [20] further supported these findings in their study, where untrained subjects received 15g of collagen peptides in conjunction with a concurrent training intervention. Their analyses showed significant improvements in force development ($\Delta RFD = p < 0.01$) and countermovement jump performance (CMJ = $p = 0.046$). Additionally, the positive effects observed in the total number of knee extension repetitions suggest that a higher volume of repetitions may be an indirect result of reduced fatigue, as experienced by participants during the 3-week intervention, which included exercises targeting the knee extensor muscles, such as single-leg squats, knee extensions, and single-leg jumps [28].

In contrast, the study by Lis et al. [27] showed differing results. Although there was a slight advantage for the HC+C group in terms of reduced RFD, both the placebo and collagen groups increased their isometric strength, indicating a positive effect from the 3-week intervention. However, these results pertain to university-aged athletes, and the short duration of the intervention (3 weeks) suggests that further research is needed, particularly with longer-term studies and broader population samples, to validate these findings.

Three studies combined collagen peptide supplementation with other products. Two studies used vitamin C in addition to collagen peptides [23,27]. The rationale for this combination lies in the role of ascorbic acid (vitamin C) as a potent anti-inflammatory agent and its ability to aid tissue repair, particularly in connective tissues [39,40]. Moreover, vitamin C is known to enhance collagen synthesis [41] and acts as an antioxidant, reducing reactive oxygen species (ROS) generated during high-inflammatory responses [42]. However, the recommended daily intake for vitamin C (75 mg for women and 90 mg for men) is generally met through a balanced diet [43]. Thus, additional supplementation may be unnecessary for individuals without specific deficiencies, such as those related to malnutrition, malabsorption, renal disease, or smoking. The distribution of vitamin C within the body depends on the SVCT2 transporter, with muscle tissue generally exhibiting lower concentrations compared to other organs [44]. Therefore, while vitamin C supplementation may enhance collagen synthesis, the benefits may be more pronounced in individuals with pre-existing deficiencies or specific conditions.

Currently, the literature does not conclusively show whether individuals who already meet their dietary vitamin C requirements experience additional benefits from supplementation for collagen synthesis. Future research should focus on administering collagen and vitamin C to groups with known deficiencies and examining the effects over longer intervention periods. Additionally, one study combined whey protein with collagen peptides [30]. The authors hypothesized that this combination would enhance muscle tissue repair after exercise by maximizing protein absorption during the post-exercise window. However, their results indicated that partial substitution of whey protein with collagen peptides did not significantly improve muscle recovery or performance. These findings suggest that both supplementation models may have similar potentials, and further research with diverse populations is needed to validate these results.

Practical Implications

The findings of this review have significant implications for both practitioners and individuals seeking to optimize muscle health. Selecting collagen peptides based on their molecular weight, specifically favoring those within the 2000 to 3500 dalton range, may result in more effective outcomes for muscle recovery and growth. Health professionals should consider these factors when recommending collagen supplementation, particularly for populations at risk of muscle damage or those beginning resistance training.

Limitations

This study is not without limitations. One notable limitation is the relatively small number of studies on collagen peptides and their impact on muscle fatigue and damage in response to exercise. Although a substantial number of articles were reviewed, many were excluded due to varying methodologies and populations, leading to a degree of heterogeneity that complicates cross-study comparisons. Additionally, the focus on English-language literature may have excluded relevant studies published in other languages. Future investigations should aim to address these gaps by including a more diverse range of studies and exploring the long-term effects of collagen supplementation on muscle health.

5. Conclusions

The findings of this integrative review provide compelling evidence that the oral administration of low molecular weight collagen peptides, particularly those ranging from 2000 to 3500 daltons, is both effective and beneficial for improving muscle health and function. The superior bioavailability and absorption of smaller peptides translate into more efficient delivery to muscle tissues, where they can exert their positive effects on muscle repair, growth, and overall performance. This is especially critical for populations vulnerable to muscle damage, such as untrained individuals, the elderly, and those beginning resistance training.

The scientific literature reviewed consistently supports the notion that low molecular weight collagen peptides enhance muscle strength and recovery, reduce markers of muscle stress and inflammation, and offer a practical, non-invasive intervention to support skeletal muscle health. These benefits are further amplified when collagen supplementation is integrated into a broader lifestyle and exercise regimen.

Given the growing interest in nutraceuticals for health optimization, these findings underscore the importance of selecting collagen supplements based on molecular weight for maximizing their therapeutic potential. As more research continues to explore the long-term effects and mechanisms of collagen supplementation, low molecular weight collagen peptides stand out as a promising tool for both preventive and therapeutic applications in muscle health.

Author Contributions: Conceptualization: Rodrigo Alvaro B. Lopes-Martins and Alberto Souza de Sá Filho; 451
453

Methodology: Pedro Augusto Inácio, Pedro Sardinha Leonardo Lopes Martins; Yasmin Salgado 454
Mussel Gomes 455

Formal analysis: Pedro Augusto Inácio Alberto Souza de Sá Filho, Ana Julia Nunes de Aguiar, Flávio Aimbire, Patrícia Sardinha Leonardo. 456
457

Data curation: Rodrigo Alvaro B. Lopes-Martins; 458

Writing—original draft: Pedro Augusto Inácio and Rodrigo Alvaro B. Lopes-Martins; 459
All authors have read and agreed to the published version of the manuscript. 460

Funding: Goiás Research Foundation (FAPEG) grants 04/2024, National Council for Scientific 461
and Technological Development (CNPq) 07586/2023-5 - Rodrigo Alvaro B. Lopes-Martins. 462

Institutional Review Board Statement: Not applicable 463

Informed Consent Statement: Not applicable 464

Data Availability Statement: Not applicable. 465

Conflict of Interests: The authors Declare No Conflicts for this manuscript. **Appendix A** 466
467

References

- American College of Sports, M. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009, 41, 687-708. 469
- An, H.Y.; Chen, W.; Wang, C.W.; Yang, H.F.; Huang, W.T.; Fan, S.Y. The Relationships between Physical Activity and Life Satisfaction and Happiness among Young, Middle-Aged, and Older Adults. *Int J Environ Res Public Health* 2020, 17, 4817. 471
- Eckstrom, E.; Neukam, S.; Kalin, L.; Wright, J. Physical Activity and Healthy Aging. *Clin Geriatr Med* 2020, 36, 671-683. 473
- Hills, A.P.; Dengel, D.R.; Lubans, D.R. Supporting public health priorities: recommendations for physical education and physical activity promotion in schools. *Prog Cardiovasc Dis* 2015, 57, 368-374. 474
- Aneesh, M.; Mahanta, N. Physical Activity Levels, Motivators and Barriers to Exercise among Men and Women Aged 30 to 50 Years in Rourkela, India. *J Midlife Health* 2022, 13, 278-287. 476
- Ashton, L.M.; Hutchesson, M.J.; Rollo, M.E.; Morgan, P.J.; Collins, C.E. Motivators and Barriers to Engaging in Healthy Eating and Physical Activity. *Am J Mens Health* 2017, 11, 330-343. 478
- Damas, F.; Libardi, C.A.; Ugrinowitsch, C. The development of skeletal muscle hypertrophy through resistance training: the role of muscle damage and muscle protein synthesis. *Eur J Appl Physiol* 2018, 118, 485-500. 480
- Damas, F.; Phillips, S.M.; Libardi, C.A.; Vechin, F.C.; Lixandrar, M.E.; Jannig, P.R., et al. Resistance training-induced changes in integrated myofibrillar protein synthesis are related to hypertrophy only after attenuation of muscle damage. *J Physiol* 2016, 594, 5209-5222. 482
- Zdzieblik D, Oesser S, Baumstark MW, Gollhofer A, König D. Collagen peptide supplementation in combination with resistance training improves body composition and increases muscle strength in elderly sarcopenic men: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2015 Oct 28;114(8):1237-45. doi: 10.1017/S0007114515002810. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26353786; PMCID: PMC4594048. 485
- Oertzen-Hagemann, V.; Kirmse, M.; Eggers, B.; Pfeiffer, K.; Marcus, K.; de Marées, M., et al. Effects of 12 Weeks of Hypertrophy Resistance Exercise Training Combined with Collagen Peptide Supplementation on the Skeletal Muscle Proteome in Recreationally Active Men. *Nutrients* 2019, 11, 1072. 489
- McHugh, M.P.; Connolly, D.A.; Eston, R.G.; Gleim, G.W. Exercise-induced muscle damage and potential mechanisms for the repeated bout effect. *Sports Med* 1999, 27, 157-170. 492
- Proske, U.; Morgan, D.L. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol* 2001, 537, 333-345. 494
- Brentano, M.A.; Martins Krue, L.F. A review on strength exercise-induced muscle damage: applications, adaptation mechanisms and limitations. *J Sports Med Phys Fitness* 2011, 51, 1-10. 496
- Byrne, C.; Eston, R. Maximal-intensity isometric and dynamic exercise performance after eccentric muscle actions. *J Sports Sci* 2002, 20, 951-959. 498
- Canals-Garzon, C.; Guisado-Barrilao, R.; Martinez-Garcia, D.; Chiroso-Rios, I.J.; Jerez-Mayorga, D.; Guisado-Requena, I.M. Effect of Antioxidant Supplementation on Markers of Oxidative Stress and Muscle Damage after Strength Exercise: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022, 19, 1803. 500

16. Xiao, F.; Kabachkova, A.V.; Jiao, L.; Zhao, H.; Kapilevich, L.V. Effects of cold water immersion after exercise on fatigue recovery and exercise performance--meta analysis. *Front Physiol* 2023, 14, 1006512. 503 504
17. Dupuy, O.; Douzi, W.; Theurot, D.; Bosquet, L.; Dugue, B. An Evidence-Based Approach for Choosing Post-exercise Recovery Techniques to Reduce Markers of Muscle Damage, Soreness, Fatigue, and Inflammation: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Physiol* 2018, 9, 403. 505 506 507
18. Pasiakos, S.M.; Lieberman, H.R.; McLellan, T.M. Effects of protein supplements on muscle damage, soreness and recovery of muscle function and physical performance: a systematic review. *Sports Med* 2014, 44, 655-670. 508 509
19. Rindom, E.; Nielsen, M.H.; Kececi, K.; Jensen, M.E.; Vissing, K.; Farup, J. Effect of protein quality on recovery after intense resistance training. *Eur J Appl Physiol* 2016, 116, 2225-2236. 510 511
20. Bischof, K.; Stafilidis, S.; Bundschuh, L.; Oesser, S.; Baca, A.; Konig, D. Influence of specific collagen peptides and 12-week concurrent training on recovery-related biomechanical characteristics following exercise-induced muscle damage-A randomized controlled trial. *Front Nutr* 2023, 10, 1266056. 512 513 514
21. Bischof, K.; Stafilidis, S.; Bundschuh, L.; Oesser, S.; Baca, A.; Konig, D. Reduction in systemic muscle stress markers after exercise-induced muscle damage following concurrent training and supplementation with specific collagen peptides - a randomized controlled trial. *Front Nutr* 2024, 11, 1384112. 515 516 517
22. Aussieker, T.; Hilken, L.; Holwerda, A.M.; Fuchs, C.J.; Houben, L.H.P.; Senden, J.M., et al. Collagen Protein Ingestion during Recovery from Exercise Does Not Increase Muscle Connective Protein Synthesis Rates. *Med Sci Sports Exerc* 2023, 55, 1792-1804. 518 519
23. Inacio, P.A.Q.; Chaluppe, F.A.; Aguiar, G.F.; Coelho, C.F.; Vieira, R.P. Effects of Hydrolyzed Collagen as a Dietary Supplement on Fibroblast Activation: A Systematic Review. *Nutrients* 2024, 16, 1543. 520 521
24. Clifford, T.; Ventress, M.; Allerton, D.M.; Stansfield, S.; Tang, J.C.; Fraser, W.D., et al. The effects of collagen peptides on muscle damage, inflammation and bone turnover following exercise: a randomized, controlled trial. *Amino Acids* 2019, 51, 691-704. 522 523 524
25. Kuwaba, K.; Kusubata, M.; Taga, Y.; Igarashi, H.; Nakazato, K.; Mizuno, K. Dietary collagen peptides alleviate exercise-induced muscle soreness in healthy middle-aged males: a randomized double-blinded crossover clinical trial. *J Int Soc Sports Nutr* 2023, 20, 2206392. 525 526 527
26. Greenhalgh, T.; Peacock, R. Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: audit of primary sources. *BMJ* 2005, 331, 1064-1065. 528 529
27. Cashin, A.G.; McAuley, J.H. Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *J Physiother* 2020, 66, 59. 530
28. Lis, D.M.; Jordan, M.; Lipuma, T.; Smith, T.; Schaal, K.; Baar, K. Collagen and Vitamin C Supplementation Increases Lower Limb Rate of Force Development. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2022, 32, 65-73. 531 532
29. Robberechts, R.; Poffe, C.; Ampe, N.; Bogaerts, S.; Hespel, P. Partly Substituting Whey for Collagen Peptide Supplementation Improves Neither Indices of Muscle Damage Nor Recovery of Functional Capacity During Eccentric Exercise Training in Fit Males. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2024, 34, 69-78. 533 534 535
30. Khatri M, Naughton RJ, Clifford T, Harper LD, Corr L. The effects of collagen peptide supplementation on body composition, collagen synthesis, and recovery from joint injury and exercise: a systematic review. *Amino Acids*. 2021 Oct;53(10):1493-1506. doi: 10.1007/s00726-021-03072-x. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34491424; PMCID: PMC8521576. 536 537 538
31. Brancaccio, P.; Lippi, G.; Maffulli, N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med* 2010, 48, 757-767. 539
32. Taga, Y.; Iwasaki, Y.; Tometsuka, C.; Funato, N.; Shigemura, Y.; Kusubata, M.; Mizuno, K. Identification of a highly stable bioactive 3-hydroxyproline-containing tripeptide in human blood after collagen hydrolysate ingestion. *NPJ Sci Food* 2022, 6, 29. 540 541 542
33. Inacio, P.A.Q.; Chaluppe, F.A.; Aguiar, G.F.; Coelho, C.F.; Vieira, R.P. Effects of Hydrolyzed Collagen as a Dietary Supplement on Fibroblast Activation: A Systematic Review. *Nutrients* 2024, 16, 1543. 543 544
34. Burdock, G.A.; Carabin, I.G. Generally recognized as safe (GRAS): history and description. *Toxicol Lett* 2004, 150, 3-18. 545
35. Brandao-Rangel, M.A.R.; Oliveira, C.R.; da Silva Olimpio, F.R.; Aimbire, F.; Mateus-Silva, J.R.; Chaluppe, F.A., et al. Hydrolyzed Collagen Induces an Anti-Inflammatory Response That Induces Proliferation of Skin Fibroblast and Keratinocytes. *Nutrients* 2022, 14, 4975. 546 547 548
36. Calle, M.C.; Fernandez, M.L. Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutr Res Pract* 2010, 4, 259-269. 549
37. Sa Filho, A.S.; Barsanulfo, S.R.; Faria, S.S.; Inacio, P.A.; Ayatizadeh, F.; Machado, S. Exerkines: A Crosstalk between Lactate Production, Exercise and Mental Health. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2024, 23, 1057-1060. 550 551
38. Bridgeman, L.A.; Gill, N.D.; Dulson, D.K.; McGuigan, M.R. The Effect of Exercise-Induced Muscle Damage After a Bout of Accentuated Eccentric Load Drop Jumps and the Repeated Bout Effect. *J Strength Cond Res* 2017, 31, 386-394. 552 553
39. Chou, T.Y.; Nosaka, K.; Chen, T.C. Muscle Damage and Performance after Single and Multiple Simulated Matches in University Elite Female Soccer Players. *Int J Environ Res Public Health* 2021, 18, 4134. 554 555
40. Mimori, K.; Komaki, M.; Iwasaki, K.; Ishikawa, I. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 is involved in ascorbic acid-induced osteoblastic differentiation in periodontal ligament cells. *J Periodontol* 2007, 78, 328-334. 556 557
41. Omeroglu, S.; Peker, T.; Turkozkan, N.; Omeroglu, H. High-dose vitamin C supplementation accelerates the Achilles tendon healing in healthy rats. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009, 129, 281-286. 558 559
42. Murad, S.; Grove, D.; Lindberg, K.A.; Reynolds, G.; Sivarajah, A.; Pinnell, S.R. Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981, 78, 2879-2882. 560 561

-
41. DePhillipo, N.N.; Aman, Z.S.; Kennedy, M.I.; Begley, J.P.; Moatshe, G.; LaPrade, R.F. Efficacy of Vitamin C Supplementation on Collagen Synthesis and Oxidative Stress After Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med* 2018, 6, 2325967118804544. 562-564
 42. Kazmierczak-Baranska, J.; Boguszezewska, K.; Adamus-Grabicka, A.; Karwowski, B.T. Two Faces of Vitamin C-Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. *Nutrients* 2020, 12, 1501. 565-566
 43. Lykkesfeldt, J. On the effect of vitamin C intake on human health: How to (mis)interpret the clinical evidence. *Redox Biol* 2020, 34, 101532. 567-568
 44. Holwerda, A.M.; van Loon, L.J.C. The impact of collagen protein ingestion on musculoskeletal connective tissue remodeling: a narrative review. *Nutr Rev* 2022, 80, 1497-1514. 569-570