

SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM PEPTÍDEOS DE COLÁGENO HIDROLISADO: EVIDÊNCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS.

ORAL
SUPPLEMENTATION
WITH HYDROLYZED
COLLAGEN PEPTIDES:
EVIDENCE FROM
CLINICAL TRIALS.

.....

Sueli Moro
smorostern@gmail.com

Adriana dos Santos
asantos@fumec.br

Jussara Júlia Campos
jussarac@fumec.br

Data de Submissão: 06/09/2024
Data de Aprovação: 24/11/2024

R E S U M O

A suplementação oral com peptídeos de colágeno hidrolisado (PC) tem atraído crescente interesse devido aos seus potenciais benefícios para aos parâmetros da pele, articulações e metabolismo ósseo. Contudo, a eficácia dessa suplementação permanece controversa, pois o destino dos PC no organismo após digestão e absorção intestinal não é totalmente conhecido. Enquanto alguns profissionais questionam esses benefícios, outros os defendem com base em estudos de biodisponibilidade e ensaios pré-clínicos em modelos animais. A falta de consenso reflete a escassez de evidências clínicas robustas e a necessidade de um entendimento mais profundo. Este artigo tem como objetivo revisar ensaios clínicos randomizados, duplo e triplo cegos, controlados por placebo, que avaliaram os efeitos da suplementação com PC em parâmetros da fisiologia da pele e do metabolismo ósseo-articular em humanos. A metodologia consistiu em uma revisão bibliográfica dos trabalhos publicados entre 2014 e 2020, incluindo apenas ensaios clínicos rigorosos, preferencialmente com seres humanos. Os resultados revisados indicam potenciais benefícios dos PC na melhora da qualidade da pele, redução da celulite, aumento da densidade óssea e promoção da saúde articular. No entanto, a considerável heterogeneidade entre os estudos dificulta a comparação dos dados e a inferência estatística robusta. Conclui-se que, apesar dos indícios promissores, são necessárias mais pesquisas para consolidar o conhecimento e estabelecer diretrizes seguras para o uso de PC.

Palavras-chave: suplementação oral; colágeno hidrolisado; peptídeos de colágeno.



Este trabalho está licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.

A B S T R A C T

Oral supplementation with hydrolyzed collagen peptides (CP) has attracted growing interest due to its potential benefits on skin parameters, joint health and bone metabolism. However, the effectiveness of this supplementation remains controversial, as the metabolic pathway of CP in the body after enzymatic digestion and intestinal absorption is not fully understood. While some professionals question these benefits, others support them based on biodistribution studies and preclinical trials in animal models. The lack of consensus reflects the scarcity of robust clinical evidence and the need for a deeper understanding. This article aims to review randomized, double- and triple-blind, placebo-controlled clinical trials that have evaluated the effects of CP supplementation on skin physiology and bone-joint metabolism parameters in humans. The methodology consisted of a bibliographic review of studies published between 2014 and 2020, including only clinical trials, preferably conducted with human participants. The reviewed results indicate potential benefits of CP in improving skin quality, reducing cellulite, increasing bone density, and promoting joint health. However, considerable heterogeneity among studies limits data comparability and robust statistical inference. Overall, despite promising findings, further research is needed to strengthen understanding and establish safe guidelines for CP use.

Keywords: oral supplementation; hydrolyzed collagen; collagen peptides.

1 INTRODUÇÃO

A população mundial está envelhecendo rapidamente. Com a diminuição das taxas de natalidade e de mortalidade e o aumento da expectativa de vida, a proporção de pessoas acima de 50 anos, atualmente é de 25%, podendo chegar a 33% em 2050 (United Nations, 2022). O aumento da longevidade faz com que as pessoas se preocupem cada vez mais, não somente com a qualidade de vida, mas também com a aparência. A ideia de que é possível envelhecer sem os sinais

exteriores do envelhecimento torna-se cada vez mais difundida, diante do alto valor atribuído à aparência jovem nas sociedades contemporâneas (Gupta, 2017).

A pele é o órgão que apresenta as manifestações mais visíveis e acessíveis do processo de envelhecimento e, por essa razão, tem se tornado cada vez mais um importante objeto de estudo. Com o envelhecimento, a derme é a camada da pele que sofre as maiores alterações fisiológicas, tornando-se mais rígida, com elasticidade reduzida e menor resistência ao cisalhamento, resultando nas rugas e nas linhas de expressão. Ademais, é consenso na comunidade científica de que a pele representa uma janela para a saúde geral do indivíduo, ajudando a revelar ou prevenir doenças sistêmicas e metabólicas como obesidade, osteoporose e as doenças neurodegenerativas (Makrantonaki et al., 2012; Farage et al., 2017).

Um importante foco das pesquisas atuais repousa sobre o impacto da exposição a diferentes tipos de dietas e suplementos alimentares. Vários estudos clínicos mostram que alguns suplementos nutricionais podem beneficiar a textura e os parâmetros fisiológicos da pele retardando seu envelhecimento. Os principais ingredientes desses suplementos incluem vitaminas, minerais, fitoquímicos e probióticos, além de ácidos graxos e aminoácidos específicos (Chiu et al., 2006; Cosgrove et al., 2007; Bouilly-Gauthier et al., 2010; Dayan et al., 2011; Pezdirc et al., 2015).

Suplementos contendo peptídeos de colágeno hidrolisado tornaram-se uma importante tendência nos últimos anos na indústria alimentícia, cosmética e biomédica. Atribui-se ao colágeno, efeitos positivos na hidratação, sustentação, elasticidade e firmeza da pele, bem como na atenuação das rugas, resultando numa pele com aspecto mais jovial (Proksch et al., 2014).

A melhora na elasticidade e firmeza na pele, por sua vez, estaria associada à atenuação da celulite (Schunck *et al.*, 2015). Além disso, como o colágeno é um dos principais componentes do tecido conjuntivo cartilaginoso e ósseo, acredita-se que a suplementação com colágeno, principalmente a do tipo II, seria benéfica na recuperação do tecido cartilaginoso e no aumento da densidade óssea (Argyrou *et al.*, 2020; Cúneo *et al.*, 2010; Czajka *et al.*, 2018; König *et al.*, 2018; Lugo *et al.*, 2016).

O colágeno, sintetizado pelos fibroblastos da derme, é a proteína mais abundante na matriz extra celular (MEC) dos tecidos conjuntivos. As moléculas de colágeno servem a propósitos diversos no organismo, mas em geral formam redes extensas e robustas que conferem força, firmeza e elasticidade aos tecidos conjuntivos em que se localizam (Baumann *et al.*, 2009, p. 8; Silva; Pena, 2012; Reilly; Lozano, 2021).

A proteína do colágeno é formada por cadeias polipeptídicas com sequências de aminoácidos repetitivas na forma, Glicina-Xaa-Yaa, onde Xaa e Yaa podem ser qualquer aminoácido, mas frequentemente são a prolina e hidroxiprolina (Kadler *et al.*, 1996). Glicina, prolina e hidroxiprolina compõem aproximadamente 50% do total de aminoácidos no colágeno, sendo a glicina o mais abundante. A prolina representa cerca de 15% do total de aminoácidos do colágeno e participa da formação da sua tripla hélice. Além disso, a prolina também é hidroxilada para formar a hidroxiprolina, que compõe de 13 a 15% do colágeno (Li; Wu, 2018). A composição do colágeno se reflete no seu peso molecular (PM). A maior concentração de dipeptídeos e tripeptídeos compostos de aminoácidos de PM relativamente mais baixos, como glicina, prolina e hidroxiprolina, resulta em um colágeno de baixo PM, o que é um fator importante no tempo

de permanência desses peptídeos no sangue (Ichikawa *et al.*, 2010; Shigemura *et al.*, 2011).

Até o momento foram descobertos 28 tipos diferentes de colágeno, sendo os mais comuns os tipos de I a III; os algarismos romanos representando a ordem de descoberta (Reilly; Lozano, 2021). O tipo I é o mais abundante, compreendendo 80 a 90% do colágeno do corpo humano (Reilly; Lozano, 2021; Wu *et al.*, 2022); é encontrado principalmente nos ossos, tendões, pele e córnea. O tipo II é encontrado nas cartilagens e discos intervertebrais e o tipo III é normalmente encontrado ao lado do tipo I, representando cerca de 15% do colágeno da pele. O colágeno é obtido normalmente a partir de subprodutos da indústria de proteína animal e os seus efeitos biológicos estão limitados pela sua baixa biodisponibilidade. O colágeno de primeira extração, ou “nativo”, é insolúvel e precisa ser solubilizado para aumentar a sua biodisponibilidade (Feng, 2018). O processo de solubilização envolve tratamentos químicos e físicos e tem como produto final a gelatina e o colágeno hidrolisado, também chamado de peptídeos de colágeno (PC) (Silva; Pena, 2012).

No entanto, apesar do sucesso na obtenção de produtos não tóxicos e de baixo PM a eficácia da suplementação com PC por via oral é um tema controverso entre os profissionais de saúde. De um lado estão os que argumentam que não se sabe ao certo o destino final dos PC no corpo, uma vez que, após a digestão enzimática do colágeno e a absorção dos aminoácidos livres pelos enterócitos do intestino, não é garantido que estes seriam recombinados novamente para produzir a molécula do colágeno. Isto tornaria a suplementação inócua, uma vez que os aminoácidos podem ser utilizados para a produção de outras proteínas que o corpo necessite no momento (Schunck *et al.*, 2015; Pike, 2019; Midená, 2021).

Do outro lado da controvérsia estão os profissionais que acreditam existir evidências convincentes de que o colágeno via oral tem potencial para melhorar os parâmetros fisiológicos e retardar o envelhecimento da pele. Esses profissionais baseiam-se principalmente em resultados obtidos em estudos de biodisponibilidade e em ensaios pré-clínicos com animais para fundamentar as suas conclusões, uma vez que ensaios de biodisponibilidade farmacológica revelam que alguns PC específicos podem ser detectados no plasma horas após a ingestão do colágeno hidrolisado (Ichikawa *et al.*, 2010; Shigemura *et al.*, 2011; Sugihara *et al.*, 2012; Kleinnijenhuis *et al.*, 2020).

Entretanto, embora ensaios farmacológicos, estudos *in vitro* e ensaios clínicos com animais apresentem evidências dos potenciais benefícios dos PC na melhora de diversos parâmetros fisiológicos, mais pesquisas são necessárias para determinar se essas descobertas se traduzem em efeitos *in vivo* em seres humanos. Os ensaios farmacológicos conduzidos com seres humanos, embora tenham aumentado nos últimos anos, ainda são em número incipiente e na sua maioria desconhecidos pelos profissionais da área. Este trabalho pretende preencher essa lacuna.

O objetivo desta revisão é fazer um compilado de ensaios empíricos, realizados exclusivamente com seres humanos, sobre os efeitos da suplementação com PC em parâmetros relacionados à fisiologia cutânea e ao metabolismo ósseo-articular. Privilegiou-se ensaios clínicos randomizados, duplo ou triplo cegos e controlados por placebo, estudos que, embora não isentos de limitações, são considerados “padrão ouro” dos ensaios clínicos, uma vez que a designação aleatória dos participantes possibilita minimizar a interferência das características intrínsecas aos participantes nos resultados do estudo.

2 METODOLOGIA

Este estudo possui uma abordagem qualitativa, exploratória e de natureza básica. A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed e BVS (Medline), com descritores específicos e filtros de seleção detalhados na Tabela 1. Consideraram-se para análise artigos publicados entre 2014 e 2020, priorizando estudos que utilizaram equipamentos mais avançados desenvolvidos nos últimos anos para a avaliação dos parâmetros da pele e do sistema osteoarticular (ver Tabela 2).

Na base PubMed, 16 artigos foram inicialmente encontrados, dos quais 14 atenderam aos critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados, duplo ou triplo cegos, controlados por placebo, realizados exclusivamente com seres humanos e utilizando suplementação oral de peptídeos de colágeno (PC). Já na Medline, dos 22 artigos identificados, apenas 10 obedeciam aos critérios de inclusão, com os demais sendo excluídos por não atenderem a essas exigências. Os 10 estudos selecionados na Medline estavam duplicados na PubMed, resultando, assim, em uma amostra final de 14 artigos distintos.

Os artigos selecionados foram organizados em dois grupos de acordo com os temas abordados: o primeiro grupo incluiu estudos que analisaram o impacto da suplementação de PC em parâmetros de pele, como hidratação, elasticidade, rugosidade, perda de água transepidermica (TEWL-*Transpepidermal Water Loss*), densidade e espessura. O segundo grupo abrangeu estudos que avaliaram a suplementação de PC em parâmetros relacionados à celulite, densidade óssea e saúde das juntas e articulações. Alguns artigos incluíram avaliações de ambos os tipos de parâmetros, sendo analisados em ambas as categorias conforme sua contribuição.

Tabela 1 - Bases de dados pesquisadas, descritores, população e amostra selecionada

| Base | Descritores | Filtro | Pop | Amostra |
|---------|------------------------------|---|-----|---------|
| Pubmed | Collagen AND Supplementation | clinical trial; randomized clinical trial | 16 | 14 |
| Medline | Collagen AND Supplementation | clinical trial; randomized clinical trial | 22 | 10* |
| Seleção | | | | 14 |

* os dez artigos selecionados na Medline estavam duplicados na Pubmed

Fonte: elaborada pelas autoras

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 2 estão listados os aparelhos utilizados nos artigos selecionados, juntamente com os seus mecanismos de ação.

Tabela 2 - Aparelhos utilizados para aferir os resultados nos diferentes estudos.

| Aparelhos | Finalidade | Mecanismo de ação | Ensaio clínico |
|---|--|---|--|
| Cutometer® MPA 580 (Courage & Khazaka - GER) | Elasticidade da pele | Sucção, resistência à sucção e capacidade de retornar à posição original | Proksch et al. (2014); Kim et al. (2018); Evans et al. (2020); Inoue et al. (2016); Choi et al. (2014) |
| Corneometer® CM 825 (Courage & Khazaka - GER) | Hidratação da pele | Baseado nas propriedades elétricas da pele, associadas ao seu teor de água | Asserin et al. (2015); Proksch et al. (2014); Choi et al. (2014); Kim et al. (2018); Inoue et al. (2016) |
| Tewameter® (Courage & Khazaka - GER) | Taxa de perda de água transepidérmica - TEWL | Mede o gradiente de densidade da evaporação da água da pele c/ sensores de temp e umidade | Asserin et al. (2015); Choi et al. (2014) |
| Skin Visiometer® (Courage & Khazaka) | Rugosidade da pele | Baseado na transmissão de réplicas das rugas em silicone | Kim et al. (2018) |
| PRIMOS® Compact (GFMesstechnik - GER) | Rugosidade da pele | Mede o relevo a partir de réplicas de silicone; semelhante ao Skin Visiometer | Proksch et al. (2014) |

| Aparelhos | Finalidade | Mecanismo de ação | Ensaio clínico |
|--|--|---|-----------------------|
| Dermcup® (Atys Medical - FRA) | Densidade do colágeno | Ultrassom de alta frequência | Asserin et al. (2015) |
| Vivascope3000® (MA VIG GmbH -) | Fragmentação do colágeno | Microscopia confocal de reflectância | Asserin et al. (2015) |
| VISIA® skin analysis system (Canfield Imaging System - US) | Rugosidade e aparência | Sistema de imagens que avalia o número de rugas visíveis segundo pontuação | Evans et al. (2020) |
| SkinLab Combo Série DermalLab® Hadsund - DN | Elasticidade, hidratação, densidade e espessura da derme, TEWL | Medida da tensão por sucção, hidratação por condutância, gradiente de difusão | Czajka et al. (2018) |

Fonte: elaborada pelas autoras

Efeitos da suplementação com colágeno hidrolisado nos parâmetros da pele.

A Tabela 3 resume, em ordem cronológica, os resultados dos ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia da suplementação de colágeno hidrolisado por via oral nos parâmetros de qualidade da pele.

Tabela 3 - Resultados de ensaios clínicos randomizados avaliando os efeitos da suplementação de colágeno hidrolisado (PC) nas características da pele.

| Artigo | Amostra e Período | Tratamento | Fabricante | Resultados |
|-----------------------|-----------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Choi et al. (2014) | n=32 MH, 30-48 anos 12 semanas | A - controle B - PC tripep 3g/dia C - PC 3g + vit C 0,5 g D - vit C 0,5 g/dia PM = 1,5 Kda | Jelice Co - JP Amorepacific Co KR | n.s. ↑ hidratação e elasticidade; ↓ TEWL n.s. diferente do B n.s. diferente do A |
| Proksch et al. (2014) | n=69 M, 35-55 anos 8 semanas | A - placebo B - PC suíno 2,5 g/dia C - PC suíno 5 g/dia PM = 2 Kda | VERISOL® GELITA-DE | n.s. ↑ somente elasticidade; TEWL n.s. ↑ somente elasticidade; TEWL n.s. n.s. diferença entre A e B |

| Artigo | Amostra e Período | Tratamento | Fabricante | Resultados |
|---------------------------|---|--|--|--|
| Asserin et al. (2015) | n=60 M, 40-59 anos 8 semanas - JP n=99 M, 40-65 anos 12 semanas - FR | A - placebo B - PC peixe 10g/dia C - PC suíno 10g/dia A - placebo B - PC peixe 10g/dia | PEPTAN@ Rousselot-BE | n.s. ↑ 12% hidratação; TEWL n.s. ↑ 28% hidratação; TEWL n.s. n.s. ↑ 8,93% densidade colágeno ↓ 31,2% fragmentação colágeno |
| Inoue et al. (2016) | n=85 M, 35-55 anos 8 semanas | A - placebo B - PC AC C - PC BC | Nitta Gelatin Inc - JP | n.s. ↑ hidratação; ↑ elasticidade; ↓ rugas ↑ hidratação; ↓ rugas |
| Czajka et al. (2018) | n=120 MF 21-70 anos 12 semanas | A - placebo B - PC peixe 4g/dia & (carnitina, glucosamina, condroitina) PM = 0,3-8 K da | GOLD COLLAGEN@ MINERVA Research Labs - UK | n.s. ↑ elasticidade; 10% menor e mais tardia nos idosos |
| Kim et al. (2018) | n=53 M, 40-70 anos 12 semanas | A - placebo B - PC tripep >15% 1g/dia; Baixo PM | Newtree - Korea | ↑ hidratação ↑↑ hidratação; ↑ elasticidade; ↓ rugas |
| Evans et al. (2020) | n=36 M, 45-60 anos 12 semanas | A - controle B - PC peixe 10 g/dia | VWC - Vihn Hoan Co - VN | n.s. melhora aparência geral: VAS ↑ elasticidade sub-grupo 45-54 |
| Žmitek et al. (2020) | n=34 M, 40-65 anos 12 semanas | A - placebo B - PC peixe 4 g/dia & (coenzima Q10, vitaminas) | VALENS Int. d.o.o. - SI Q10Vial@ | n.s. ↑ densidade derme; ↓ rugas melhora aparência de pele n.s. (viscoelasticidade, hidratação e TEWL) |
| Maia Campos et al. (2021) | n=43 M, 45-59 anos 12 semanas | A - placebo B - PC peixe 0,5g/dia Baixa dosagem | Carrigel@ NG Alves Ingredientes - FR | n.s. ↑ densidade e hidratação ↓ rugas periorbitais e nasolabiais n.s. (características morfológicas e estruturais da pele) ↑ espessura do estrato córneo |

Fonte: elaborada pelas autoras

TEWL: perda transepidérmica de água

VAS: escala visual analógica para qualidade da pele (0-10).

A seleção dos trabalhos analisados teve como condicionantes o fato de serem ensaios clínicos randomizados duplo ou triplo cegos, controlados por placebo e realizados com seres humanos. Em condições ideais, neste tipo de estudo, os grupos tratamento e controle deveriam ser idênticos, de modo que as diferenças nos resultados entre os grupos seriam devidas unicamente ao efeito do tratamento, ou seja, à suplementação com peptídeos de colágeno hidrolisado (PC). Na prática, no entanto, essas condições ideais são difíceis ou até mesmo impossíveis de serem cumpridas, uma vez que são muitas as fontes de variação individual entre os participantes que podem se refletir na resposta ao tratamento.

Em primeiro lugar, destaca-se a ampla faixa etária intra-grupo nos grupos controle e tratamento. Na maioria dos ensaios os participantes dos grupos são mulheres, nas fases de pré-menopausa, menopausa e pós-menopausa, fases essas em que o conteúdo de colágeno da derme é altamente variável. O conteúdo de colágeno da derme diminui em média 1% ao ano, e após os 20 anos e se acelera na menopausa e pós-menopausa (Zague et al., 2011; Wiegand et al., 2017).

Isto acontece, principalmente por causa do grande aumento das metaloproteínases (MMPs), que são endopeptidases que degradam o colágeno, utilizando o zinco como cofator. As MMPs são cruciais para a renovação e remodelamento da MEC da derme humana (Baumann et al., 2009, p. 12) e, quando atuam de forma desordenada, levam à desorganização e perda da estrutura da MEC, gerando os sinais do envelhecimento cutâneo. A atividade das MMPs é regulada por proteínas endógenas que atuam como inibidores, os TIMPs; o equilíbrio entre a atividade das MMPs e sua inibição pelos TIMPs leva à adequada remodelação da derme (Baumann et al., 2009). Na pele jovem, há um equilíbrio entre a síntese de colágeno pelos fibroblastos

e a degradação do colágeno pelas MMPs, fazendo com que haja uma remodelação constante dos tecidos. Porém, durante o processo de envelhecimento, há um desequilíbrio entre a síntese e degradação do colágeno, uma vez que ocorre uma redução no número e na capacidade de biossíntese de colágeno pelos fibroblastos, um aumento da fragmentação de colágeno e da degradação pelas MMPs (Varani et al., 2006; Baumann et al. 2009, p.11; Sárdy, 2009).

Em segundo lugar, a dieta e o estado de saúde geral dos participantes também influenciam a quantidade de colágeno da derme. A dieta é a principal fonte exógena dos chamados produtos de glicação avançada ou AGEs (*Advanced Glycation Products*), responsáveis pelo processo de glicação da MEC, que envolve a ligação de moléculas de açúcares às proteínas da MEC, incluindo o colágeno. Os AGEs se acumulam nas fibras de colágeno, fazendo com que estas percam a capacidade de contração, se tornem mais rígidas e resistentes a remodelação, o que contribui para a formação de rugas, linhas finas e outros sinais de envelhecimento da pele (Baumann et al. 2009, p. 8; Araújo et al., 2011). Além disso, a glicação também pode estimular a produção de MMPs e diminuir a atividade dos inibidores das MMPs - os TIMPs (*Tissue Inhibitors of Metaloproteínases*), levando à degradação excessiva do colágeno e à alteração do equilíbrio entre a sua síntese e degradação, contribuindo ainda mais para o envelhecimento da pele (Baumann et al. 2009, p. 8; Araújo et al., 2011). Acrescente-se às fontes de variação supra mencionadas, as diferenças com relação a duração do estudo, ao tamanho da amostra, ao tipo de colágeno utilizado, às áreas do corpo onde foi feita a avaliação e às técnicas e aparelhos utilizados para a medição dos resultados, que fazem com que os estudos reportados não sejam comparáveis.

Nos ensaios clínicos de Choi et al. (2014), Proksch et al. (2014), Inoue et al. (2016) e Kim et al. (2018), destaca-se a utilização de peptídeos de colágeno de baixo peso molecular (PCBPM), o que se reflete na composição do colágeno, que possui uma maior concentração de dipeptídeos e tripeptídeos compostos de aminoácidos de peso molecular (PM) relativamente mais baixos, como glicina, prolina e hidroxiprolina. Ensaios com ratos confirmam a hipótese de que o menor PM do colágeno favorece a sua biodisponibilidade e absorção (Watanabe-Kamiyama et al., 2010; Feng, 2018; León-López et al., 2019). Por essa razão, esforços consideráveis de pesquisa têm sido dedicados ao desenvolvimento de tratamentos que diminuam o PM, como por exemplo, diferentes tipos de hidrólise enzimática (Baehaki, 2015; Feng, 2018) e de modificações químicas (Moradi, 2016).

A composição em aminoácidos dos peptídeos ingeridos também é um fator importante no tempo de permanência desses peptídeos no sangue. Duas horas após a ingestão Ichikawa et al., (2010) encontraram como principal constituinte do plasma o dipeptídeo prolina-hidroxiprolina e Shigemura et al., (2011), utilizando o mesmo tipo de colágeno e outra metodologia, observaram uma maior concentração de prolina-hidroxiprolina e uma concentração importante de hidroxiprolil-glicina no sangue dos indivíduos testados. No entanto, embora esses dipeptídeos sejam importantes componentes do colágeno e a presença deles no sangue duas horas após a ingestão de colágeno seja um indicativo de absorção pelo organismo, isto não significa necessariamente que eles serão transformados em colágeno. O processo de síntese e renovação do colágeno é complexo e envolve outros fatores além da disponibilidade de dipeptídeos específicos. Isso inclui a atividade das células produtoras de colágeno, a presença de outros aminoácidos, vitaminas e minerais importantes e o

estado geral de saúde do indivíduo (Kadler et al., 1996; Baumann et al., 2009).

Proksch et al. (2014), analisaram os efeitos da suplementação com PCBPM em duas dosagens (2,5 e 5 g/dia) durante oito semanas, na hidratação, elasticidade, TEWL e rugosidade da pele. O único parâmetro que mostrou melhora significativa foi a elasticidade da pele, sendo que não houve diferença significativa entre as dosagens, demonstrando a eficácia de uma menor dosagem de PC. O aumento médio na elasticidade considerando os dois grupos foi igual a 7% e significativo ($p < 0,05$) e uma análise por grupos de faixa etária mostrou um impacto aparentemente mais pronunciado na elasticidade nos dois subgrupos de mulheres com idade ≥ 50 anos. O mesmo ocorreu com os parâmetros de hidratação e TEWL nestes subgrupos, que apresentaram alterações positivas maiores do que a média da amostra como um todo. Porém, o tamanho reduzido dos subgrupos, com apenas 9 e 8 mulheres, respectivamente, para as dosagens de 2,5 e 5 g/dia, diminuiu o poder estatístico dos testes de comparação de médias, impossibilitando a detecção de efeitos estatísticos significativos. Em avaliação conduzida 4 semanas após o término do tratamento, um aumento da elasticidade da pele em até 30% foi observado em algumas mulheres, sugerindo um efeito de longa duração na elasticidade da pele. Os autores ressaltam que a eficácia demonstrada é devida à composição específica dos peptídeos utilizados no estudo (ver Tabela 3).

Os resultados deste estudo chamam atenção para o fato de que a faixa etária dos participantes é um fator importante na resposta à suplementação. Além disso, o pequeno tamanho das amostras e a grande heterogeneidade intragrupo pode afetar os resultados das análises estatísticas. O aumento da variabilidade intragrupo, diminui o poder dos testes estatísticos (de diferença de médias) e aumenta o risco de ocorrência de erros do

tipo II, ou seja, não conseguir rejeitar a hipótese nula de que não existe diferença significativa entre os grupos analisados, quando ela deveria ter sido rejeitada (Casella; Berger, 2002).

O estudo de Inoue *et al.* (2016) comparou os efeitos nos parâmetros da pele de dois tipos diferentes de peptídeos de colágeno, com alta (AC) e baixa concentração (BC) dos dipeptídeos de menor peso molecular, prolina-hidroxiprolina e glicina-hidroxiprolina. Embora os dois grupos tenham mostrado um aumento na hidratação e uma diminuição na rugosidade da pele, os resultados foram muito mais pronunciados no grupo que recebeu o PC com AC dos dipeptídeos de peso molecular mais baixo. Além disso, o grupo AC mostrou um aumento na elasticidade, parâmetro que não foi significativo no BC. Efeitos positivos e significativos nos parâmetros da pele de mulheres com a utilização de PCBPM, também foram obtidos por Kim *et al.* (2018) em ensaio clínico realizado na Coreia do Sul. Os efeitos positivos foram observados na hidratação, elasticidade e na diminuição das rugas. Para os autores a ingestão de PCBPM pode ter afetado favoravelmente o conteúdo de colágeno e fibras elásticas na pele através da diminuição das metaloproteinases, que degradam os componentes MEC, incluindo o colágeno. De fato, estudos *in vitro* e *in vivo* com camundongos, têm mostrado que PCBPM têm efeitos positivos na recuperação das fibras de colágeno e elastina degradadas pela ação da radiação UVB (Pyun *et al.*, 2012). Esses efeitos benéficos são atribuídos à redução nos níveis de expressão das metaloproteinases, com consequente inibição da degradação do colágeno dérmico, resultando em diminuições significativas no enrugamento da pele e na TEWL e em aumentos na elasticidade e hidratação da pele. Os PCBPM, em geral contém 15% de tripeptídeos, o que os torna diferentes de outros PC que raramente contêm tripeptídeos

(Kim *et al.*, 2018). Na faixa etária das participantes do estudo, entre 40 e 70 anos, já se pode prever a ocorrência de um desequilíbrio entre a síntese e a degradação de colágeno. Este desbalanço é causado, por um lado, pela redução no número e na capacidade de biosíntese dos fibroblastos e, por outro lado, pelo aumento da degradação de colágeno pelas MMPs (Varani *et al.*, 2006; Baumann *et al.*, 2009, p 11; Sárdy, 2009). Consequentemente, uma diminuição de MMPs poderia potencialmente retardar ou amenizar o processo de degradação do colágeno, causando um aumento no conteúdo de colágeno da derme.

No ensaio de Choi *et al.* (2014), além do PCBPM, foram investigados também os possíveis efeitos sinérgicos da utilização concomitante do PC e da vitamina C. Os autores observaram aumentos significativos na hidratação e elasticidade da pele, além de uma diminuição significativa na TEWL dos participantes. Ao contrário do esperado, a ingestão concomitante de baixas doses de vitamina C não potencializou o efeito dos PC nas propriedades da pele. Os autores ressaltam que os resultados podem ser devidos às doses baixas de vitamina C utilizadas no estudo e que doses maiores deveriam ser consideradas para avaliar adequadamente os efeitos sinérgicos entre a vitamina C e os PC. Realmente, estudos como os de Shaw *et al.* (2017) e Lis & Baar, (2019), que apontam benefícios da associação entre a gelatina e vitamina C, utilizaram doses muito maiores de vitamina C, de 5 e 15 gramas ao dia.

Asserin *et al.* (2015), em ensaio realizado no Japão utilizou PC de duas origens diferentes, porco e peixe. O colágeno de origem porcina teve um efeito duas vezes mais acentuado na hidratação da pele em relação ao PC oriundo de peixe, indicando que a origem do colágeno pode ter efeito na intensidade da resposta na pele. Porém, os resultados não mostraram diferenças significativas na TEWL entre os dois tipos de colágeno, indicando que

a melhora na hidratação ocorreu sem afetar a TEWL. Na segunda parte do estudo, realizada na França, os autores avaliaram a densidade da camada de colágeno através da ecogenicidade, medida por meio de um ultrassom de baixa frequência. A ingestão oral de PC de peixe resultou em um aumento significativo da ecogenicidade dérmica em relação aos valores basais, a partir da 4ª semana de tratamento, persistindo após as 12 semanas do estudo, indicando um aumento consistente na densidade de colágeno na derme ao longo do tempo. Os autores realizaram também experimentos ex-vivo com explantes de coxoplastia de uma participante para observar os efeitos dos PC na morfologia geral da pele e nas quantidades de glicosaminoglicanos e colágeno da derme. Embora a incubação com os PC não tenha afetado a morfologia geral dos explantes de pele, o nível de glicosaminoglicanos e o conteúdo de colágeno da derme aumentaram significativamente em relação ao controle. Os autores concluíram que esses efeitos podem estar no cerne do aumento da hidratação e da densidade de colágeno da pele observado nos estudos clínicos. De fato, um dos principais glicosaminoglicanos da derme é o ácido hialurônico, o qual, com sua enorme capacidade de retenção de água, é o principal responsável pelo turgor da derme (Farage et al., 2017).

O ensaio de Žmitek et al. (2020) utilizou PC combinados com coenzima Q10 e diversas vitaminas durante 12 semanas em mulheres caucasianas com idade entre 40 a 65 anos, com sinais visíveis de envelhecimento da pele. Os resultados mostraram melhora significativa na densidade da derme, nas rugas e na suavidade da pele, mas não houve diferença significativa na viscoelasticidade, hidratação e TEWL da pele. Os autores atribuem seus achados a variações sazonais, uma vez que o estudo foi realizado no outono-inverno, período normalmente mais seco na região.

No estudo de Evans et al. (2020) as participantes, mulheres entre 45 e 60 anos com sinais visíveis de envelhecimento intrínseco e extrínseco no rosto, relataram um efeito benéfico do PC em parâmetros da aparência autoavaliada, como rugas, elasticidade, hidratação, firmeza e radiância da pele, ao final do tratamento de 12 semanas. Quando considerada a amostra como um todo, as análises realizadas com aparelhos (ver Tabela 1) mostraram melhoras em todos os parâmetros, porém não significativas. O grupo tratamento teve uma melhora de 11% na elasticidade, medida na bochecha, na 6ª semana de tratamento ($p=0,032$). No entanto, este resultado não foi mantido, pois houve uma redução de 6% na elasticidade entre a 6ª e 12ª semana. Em análise de subgrupos, as participantes entre 45 e 54 anos mostraram uma melhora significativa de 20% e 10% na elasticidade da pele da bochecha, até a 6ª e 12ª semana respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas no grupo de mulheres entre 55 e 60 anos. Esses resultados contrastam com o estudo de Proksch et al. (2014) no qual as melhorias na elasticidade da pele foram mais pronunciadas em mulheres com mais de 50 anos em comparação com mulheres com menos de 50 anos. Uma possível explicação para essa observação é que a suplementação oral de colágeno pode afetar áreas distintas do corpo de maneira diferente e pode ter maior eficácia em determinadas regiões do corpo. Proksch et al. (2014) realizaram as suas medidas na região interna do antebraço, enquanto em Evans et al. (2020) as medidas foram realizadas nas bochechas.

O ensaio de Czajka et al. (2018) utilizou colágeno tipo I de peixe com uma maior variação no PM (0,3 a 8 kDa), associado a vitaminas, antioxidantes e outros ingredientes ativos como L-carnitina, glucosamina e sulfato de condroitina, durante 12 semanas. Entre os resultados, destaca-se um aumento linear significativo de 24% ($p < 0,05$) na elasticidade da pele do grupo

tratamento, sendo que de 60 a 90 dias o aumento foi ainda mais expressivo. A pele dos idosos teve uma resposta mais tardia no estudo (após 60 dias de suplementação) e os efeitos na elasticidade foram 10% menores do que os participantes mais jovens. Czajka et al. (2018) também realizaram biópsias da pele do antebraço de 4 voluntários com características de fotoenvelhecimento da pele como, ortoceratose, hiperqueratose, acantose irregular, ectasias vasculares, degeneração das fibras elásticas (elastose), desarranjo das fibras de colágeno e achatamento das papilas dérmicas. As biópsias, seguidas de análises histológicas foram realizadas no início e no final do período de estudo e os resultados mostraram uma melhora na estrutura e estratificação das camadas epidérmicas e na organização das fibras de colágeno, um aumento na espessura da derme papilar e no número de fibrócitos (formas inativas dos fibroblastos que podem se converter em fibroblastos) e uma redução da elastose.

Avaliações histopatológicas microscópicas em biópsias de pele como as realizadas por Asserin et al. (2015) e Czajka et al. (2018) são consideradas metodologias ideais para avaliar o envelhecimento da pele. Porém, ensaios com biópsia são muito invasivos e não são factíveis em áreas esteticamente críticas, como a face, por exemplo. Em virtude dessas restrições, ensaios clínicos mais recentes têm utilizado a microscopia confocal de reflectância como uma ferramenta que possui uma resolução considerada como “quase histológica”. A microscopia confocal de reflectância é uma técnica de imagem não invasiva que permite a visualização de imagens de alta resolução da pele em várias profundidades.

Longo et al. (2012) utilizaram a microscopia confocal de reflectância para descrever aspectos morfológicos focais distintos na pele facial, correlacionando-os com os homólogos histopatológicos, com o objetivo de propor um método de pontuação para avaliar o processo

de envelhecimento da pele. O sistema de pontuação atribui valores numéricos a características histopatológicas específicas associadas ao envelhecimento da pele, como espessura epidérmica, densidade dérmica, organização do colágeno, presença de elastose, padrões irregulares “favo de mel” entre outros, fornecendo um método padronizado para avaliar o envelhecimento da pele e monitorar a eficácia das intervenções anti-envelhecimento. Os estudos de Asserin et al. (2015) e Maia Campos et al., (2021) utilizaram a microscopia confocal de reflectância para avaliar os efeitos da suplementação oral com peptídeos de colágeno.

Asserin et al. (2015) avaliaram a fragmentação do colágeno em explantes de pele de dois participantes do estudo e observaram uma redução significativa na fragmentação do colágeno do grupo tratamento em relação aos valores basais. O estudo de Maia Campos et al. (2021) foi desenvolvido no Brasil e avaliou os efeitos da suplementação oral com baixa dosagem de PC (500 mg/dia). O estudo foi realizado com mulheres entre 45 e 59 anos, durante 12 semanas. As imagens do micro relevo cutâneo antes e depois não apresentaram mudanças significativas nas características morfológicas e estruturais da pele, porém a espessura do estrato córneo aumentou significativamente no grupo tratamento. Além disso, a razão de ecogenicidade diminuiu significativamente em relação ao início do estudo sugerindo um aumento na densidade da derme. Observou-se também um aumento significativo da espessura da derme, o que está associado a uma melhora na hidratação. As imagens de alta resolução da pele mostraram uma diminuição no número de poros na pele da face, uma redução não significativa (de 14%) das rugas na região frontal e significativa nas regiões nasolabial (de 31%) e periorbital (de 26%). Os autores também observaram uma diminuição estatisticamente significativa em alterações que são características do envelhecimento e/ou

fotoenvelhecimento, como o padrão em “favo de mel irregular”, a refletância dos queratinócitos, as estruturas de colágeno aglomerado e a elastose (Farage et al., 2017).

Os ensaios clínicos randomizados recensados na Tabela 3 são considerados padrão-ouro, e fornecem esclarecimentos importantes sobre a eficácia e os benefícios potenciais da suplementação oral com PC hidrolisado nos parâmetros de qualidade da pele. Os benefícios relatados nos estudos incluem o aumento da densidade da derme, da elasticidade e hidratação da pele, a redução das rugas e a melhora da aparência geral da pele. Aparentemente, efeitos mais pronunciados são obtidos com a suplementação com peptídeos de colágeno de baixo peso molecular, cuja composição em aminoácidos é um fator importante no tempo de permanência dos peptídeos de colágeno no plasma sanguíneo. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para entender completamente a eficácia e os benefícios específicos da suplementação de peptídeos de colágeno para diferentes tipos e condições de pele.

No entanto, mais pesquisas são necessárias para entender completamente a eficácia e os benefícios específicos da suplementação de peptídeos de colágeno, uma vez que os ensaios clínicos disponíveis até o momento, apresentam limitações importantes que precisam ser superadas. Em primeiro lugar, os ensaios são de relativamente curta duração, no máximo 24 semanas, e são necessários ainda estudos de longo prazo para avaliar a sustentabilidade dos possíveis benefícios observados e os riscos potenciais associados ao uso prolongado. Em segundo lugar, há uma grande heterogeneidade entre os estudos no que se refere aos tipos de colágeno utilizados, aos equipamentos e metodologias de avaliação dos resultados, à composição dos grupos de tratamento e controle, que diferem quanto

ao sexo, idade, tipos de pele, regiões de origem, hábitos alimentares, estilo de vida, entre outros. Essa heterogeneidade torna difícil a comparação entre os estudos e a generalização dos seus achados, o que pode afetar a validade externa e a aplicabilidade dos resultados a indivíduos diferentes ou subgrupos específicos. Acrescenta-se a isso, as incertezas ainda existentes sobre o tipo de colágeno mais eficaz, as dosagens mais adequadas e os protocolos ideais de utilização.

Em terceiro lugar, os ensaios recensados têm, em geral, tamanhos de amostra relativamente pequenos, o que limita o poder dos testes estatísticos, sobretudo daqueles feitos em subgrupos da amostra principal, e a generalização dos resultados. Tamanhos de amostra pequenos também podem aumentar o risco de erros do tipo II, tornando mais difícil detectar efeitos sutis ou avaliar o impacto em subgrupos específicos. Finalmente, a maioria dos estudos utiliza colágenos fabricados em escala industrial e muitos são patrocinados pelos fabricantes ou comerciantes de suplementos de colágeno. Embora muitos autores declarem a inexistência de conflitos de interesse, na prática existe um potencial para conflito de interesses, o que pode introduzir viés ou influenciar o desenho do estudo, a análise dos dados ou a interpretação dos resultados. Estudos de replicação independentes são necessários para validar os resultados e garantir transparência e objetividade.

Efeitos da suplementação com colágeno hidrolisado na celulite, nos ossos e nas juntas e articulações

A Tabela 4 apresenta, em ordem cronológica, os resultados dos principais ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia da suplementação de colágeno hidrolisado por via oral na saúde das juntas e articulações, na densidade óssea e na celulite.

Tabela 4 - Resultados de ensaios clínicos randomizados avaliando os efeitos da suplementação com peptídeos de colágeno hidrolisado (PC) nas juntas, articulações, densidade óssea e celulite.

| Artigo | Amostra e Período | Tratamento | Fabricante | Resultados |
|-----------------------|--|--|---|--|
| Schunck et al. (2015) | n=97 M, 24-50 anos, c/ peso normal e sobrepeso 24 semanas | A - placebo B - PC suíno 2,5 g/dia PM = 2 Kda | VERISOL @ GELITA - DE | n.s.↓ aparência celulite, IMC < 25 n.s. em IMC > 25 ↑ densidade da derme |
| Cúneo et al. (2010) | n=71 M, 45-65 anos, c/ baixa densidade mineral óssea. pós-menopausa 24 semanas | A - placebo B - PC bovino 10 g/dia PM = 2 Kda | VERISOL @ GELITA - DE | BAP não significativo ↑ CTX e OSCAL nos dois grupos. n.s. entre os grupos. |
| Lugo et al. (2016) | n=191 MH, 40-75 anos, c/ osteoartrite moderada ou severa nos joelhos. 24 semanas | A - placebo B - 40 mg UC-II frango C -1500 mg Glucosamina & 1200 mg Condroitina | InterHealth Nutraceut. & All American Pharm. - US | n.s. ↓ escore WOMAC n.s. |
| Czajka et al. (2018) | n=18 MH, 51-70 anos problemas articulares, joelhos e quadril. 12 semanas | A - placebo B - PC peixe 4g/dia & (carnitina, glucosamina condroitina); PM = 0,3-8 Kda | GOLD COLLAGEN@ MINERVA Res Labs - UK | n.s. ↓ dor nas articulações ↑ flexibilidade e mobilidade ↓ rigidez nas articulações |
| König et al. (2018) | n=131 M, 46-80 anos pós-menopausa 12 meses | A - placebo B - PC 5g/dia & (Ca e vit D) PM = 5 Kda | FORTIBONE@ GELITA - DE | ↑ densidade mineral óssea da coluna e colo do fêmur ↑ P1NP |
| Argyrou et al. (2020) | n=52 M, 46-80 anos baixa densidade de mineral óssea. pós-menopausa 12 semanas | A - PC 5g/dia & Ca e vit D) B -500 mg Ca e 400 UI vit D PM = 5 Kda | FORTIBONE@ GELITA - DE Colabone@ Vivapharm SA | ↓ CTX (ganho massa óssea) ~P1NP |

Fonte: elaborada pelas autoras.

n.s.: não significativo; BAP: fosfatase alcalina óssea; CTX: c-telo-peptídeo; produto da degradação da molécula do colágeno tipo 1; OSCAL: osteocalcina; WOMAC: questionário de qualidade de vida para avaliar pacientes com osteoartrite; P1NP: pro-peptídeo amino-terminal do pró-colágeno tipo 1.

Os ensaios clínicos têm, em geral, uma maior duração do que os descritos na tabela 3, sendo que, dos cinco estudos reportados, um tem a duração de 12 semanas, três de 24 semanas e um de 12 meses. O ensaio de Schunck et al. (2015), encontrou efeitos benéficos de um PCBPM na melhora da celulite. Os resultados sugerem que a ingestão prolongada de peptídeos de colágeno levou a uma melhora na aparência da celulite, porém, o grau de melhora, avaliado pelo chamado “teste do beliscão”, foi influenciado pelo IMC (Índice de Massa Corporal) das participantes do ensaio. Participantes com $IMC \leq 25$ obtiveram uma diminuição no escore de celulite de cerca de 9% em comparação ao grupo com $IMC > 25$, que apresentou uma melhora menos pronunciada ao final dos seis meses de tratamento. Medidas realizadas na superfície da pele com instrumento de medição ótica, mostraram uma redução média estatisticamente significativa ($p < 0,05$) de 8% na ondulação da pele. Porém, a significância foi devida sobretudo à redução mais pronunciada e significativa de 11,1% no subgrupo com $IMC \leq 25$, uma vez que no subgrupo com $IMC > 25$, a redução observada não foi estatisticamente significativa. A densidade da derme, medida com aparelho de ultrassom, mostrou um aumento médio estatisticamente significativo ($p < 0,05$), ao final do período. Embora esse ensaio aponte para potenciais efeitos benéficos dos PC no tratamento de celulite, mais pesquisas são necessárias para estabelecer sua eficácia e entender completamente os mecanismos subjacentes. Entretanto, a partir dos resultados obtidos por estudos não específicos para a celulite, pode-se inferir que os efeitos benéficos na celulite podem ser devidos às melhoras observadas nos parâmetros da pele, em geral.

O colágeno é um componente importante da MEC da derme, fornecendo suporte estrutural e elasticidade à pele. A suplementação

oral com PC, estimulando a produção de colágeno na pele, pode atuar na reparação e remodelação do tecido conjuntivo, reduzindo a visibilidade das ondulações e melhorando a aparência da celulite. Além disso, a melhora na hidratação observada na maioria dos estudos, através do aumento da capacidade de retenção de água da pele, pode ajudar a reduzir a aparência da celulite.

O Estudo de Cúneo et al. (2010) foi conduzido no Brasil e utilizou o mesmo PCBPM utilizado por Schunck et al., (2015), porém em uma dose quatro vezes maior, para avaliar os efeitos nos níveis séricos de alguns marcadores do metabolismo ósseo em mulheres na pós-menopausa, com baixa densidade mineral óssea. Os marcadores medidos foram o BAP (Fosfatase Alcalina Óssea), o CTX (c-telopeptídeo do colágeno de tipo I) e a OSCAL (osteocalcina). Após 24 semanas de uso do PCBPM, níveis de BAP não se alteraram significativamente ($p=0,05$) o final do período de estudo, enquanto os níveis de CTX e OSCAL mostraram um aumento estatisticamente significativo nos dois grupos, tratamento e controle, sendo que não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Os autores atribuíram a falta de significância dos resultados ao pequeno número de mulheres nos grupos, ao curto período de uso do suplemento e ao tempo prolongado transcorrido desde a menopausa das participantes.

Sabe-se que a variância é inversamente proporcional ao tamanho da amostra, ou seja, pequenas amostras têm uma maior variabilidade, o que faz com que as estimativas dos parâmetros populacionais sejam geralmente menos precisas devido à quantidade limitada de dados disponíveis. Este problema é chamado por Goldberger (1964) de micro-numerosidade. A maior variabilidade amostral pode tornar mais difícil detectar efeitos estatisticamente significativos nos testes de significância, cujos valores são inversamente

proporcionais à variância, uma vez que as diferenças observadas podem ser influenciadas por flutuações aleatórias em vez de diferenças populacionais verdadeiras.

Nesses casos, os pesquisadores deveriam considerar o ajuste do nível de significância para levar em consideração o aumento da incerteza associada a tamanhos de amostra pequenos. Ao usar um nível de significância mais alto (por exemplo, aumentando o alfa de 0,05 para 0,10), se permite uma maior tolerância para variabilidade e flutuações nos dados. Esse ajuste pode ajudar a proteger contra critérios excessivamente rigorosos que podem resultar na falha na detecção de efeitos reais.

O experimento de Argyrou *et al.* (2020) que foi realizado na Grécia e investigou os efeitos da suplementação com PC associados ao cálcio e vitamina D3 nos níveis séricos dos marcadores do metabolismo ósseo, P1NP e CTX em mulheres na pós-menopausa, com baixa densidade mineral óssea. Os resultados mostraram que, nas comparações dentro dos grupos, houve uma diminuição estatisticamente significativa de 13,1% no P1NP e uma diminuição nos níveis do CTX em 11,4%, no limite da significância ($p = 0,058$), no grupo que recebeu o PC associados ao cálcio e vitamina D3. Não houve alteração significativa dos biomarcadores no grupo que recebeu apenas cálcio e vitamina D. A diminuição nos níveis de P1NP sugere uma diminuição na remodelação óssea e no contexto de mulheres na pós-menopausa, pode indicar um efeito benéfico dos PC na diminuição da perda óssea. A diminuição dos níveis de CTX, por sua vez, sugere uma redução na reabsorção óssea e consequente manutenção da densidade óssea. Por outro lado, König *et al.* (2018) em estudo realizado na Alemanha, observaram um aumento significativo da densidade óssea da coluna e do colo do fêmur no grupo tratamento com PC, acompanhado de um aumento

significativo no nível plasmático do biomarcador de formação óssea, P1NP. Nenhuma alteração significativa foi observada no CTX-1.

Esses resultados sugerem que a suplementação com PC peptídeos de colágeno pode ter um impacto positivo na manutenção da densidade óssea em mulheres na menopausa. No entanto, a variação observada nas respostas evidenciam que mais pesquisas são necessárias para avaliar corretamente os impactos da suplementação nos marcadores séricos e os mecanismos específicos envolvidos.

No estudo de Czajka *et al.* (2018) citado anteriormente, os autores também avaliaram a eficácia clínica da suplementação com PC nas juntas e articulações. A avaliação da eficácia do tratamento foi conduzida através de um questionário de pontuação para a *Saúde Articular* e do Índice de *Lysholm*, ambos preenchidos por todos os indivíduos que sofriam de dor ou desconforto nas articulações e/ou osteoartrite leve sob a supervisão de profissionais qualificados. No final do período desse estudo, o grupo tratamento relatou efeitos benéficos do tratamento nas duas medidas avaliadas, sendo que nenhuma alteração significativa foi observada no grupo placebo.

O ensaio clínico conduzido por Lugo *et al.* (2016) avaliou as alterações no índice WOMAC, no índice funcional de Lequesne (LFI) e na Escala Visual Analógica (VAS) para a intensidade da dor. A análise das subescalas do WOMAC mostrou que as reduções em todas as três subescalas do WOMAC contribuíram para a melhora no escore geral do WOMAC observado em indivíduos suplementados com UC-II. Em contraste, a suplementação com GC não induziu uma melhora estatisticamente significativa nos escores WOMAC, VAS ou LFI versus o grupo placebo. Os estudos recenseados mostram que a suplementação com PC pode ter benefícios potenciais na redução da dor e da rigidez nas

articulações, no aumento da flexibilidade e da densidade mineral óssea. Entretanto, vale a pena notar que, embora essas descobertas sejam promissoras, ainda são necessárias mais pesquisas para entender completamente os mecanismos de ação, a dosagem ideal e os efeitos a longo prazo dos PC na saúde das articulações. Entre os ensaios que obtiveram resultados significativos, os de Lugo *et al.* (2016) e Czajka *et al.* (2018), utilizaram escalas analógicas visuais (VAS) e os índices de WOMAC e LFI.

Embora sejam ferramentas comumente utilizadas para avaliar a saúde das articulações, esse tipo de metodologia de avaliação se baseia nas percepções individuais de dor, desconforto, mobilidade ou outras medidas subjetivas, as quais podem ser influenciadas por vários fatores, como as expectativas de melhora dos pacientes, o estado psicológico, o ato de participar de um estudo, entre outros. Estes aspectos podem afetar a precisão e a confiabilidade dos resultados e dificultar a comparação entre estudos. A complementação dessas ferramentas com outras medidas objetivas, como técnicas de imagem ou biomarcadores, pode fornecer uma avaliação mais abrangente da saúde das articulações e dos resultados da suplementação com PC.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os ensaios clínicos revisados neste trabalho fornecem evidências de efeitos positivos da suplementação com PC nos parâmetros de qualidade da pele, melhora da celulite, da densidade óssea e da saúde das juntas e articulações, efeitos observados na forma de redução da dor, da rigidez articular e melhora da flexibilidade. Alguns estudos ressaltam os potenciais benefícios dos peptídeos de colágeno de baixo peso molecular, com maior concentração de dipeptídeos e tripeptídeos,

no aumento da densidade da derme, da elasticidade e hidratação da pele e diminuição das rugas. Os efeitos benéficos são atribuídos principalmente à redução nos níveis de expressão das metaloproteinases, que degradam o colágeno dérmico, resultando em melhorias na estrutura da pele. Ressalta-se, porém, que os resultados dos estudos não são comparáveis devido a diferenças no tipo de colágeno utilizado, na duração do estudo, no tamanho da amostra e nos métodos de avaliação dos resultados, entre outras.

No que se refere à densidade óssea, os estudos também apresentaram resultados heterogêneos, com alguns indicando um aumento na densidade óssea e outros não mostrando diferenças significativas. No entanto, tanto a diminuição da remodelação óssea quanto a redução na reabsorção óssea sugerem um efeito benéfico dos peptídeos de colágeno na manutenção da densidade óssea, especialmente em mulheres na pós-menopausa. Quanto às juntas e articulações, os estudos mostraram efeitos positivos da suplementação na redução da dor e rigidez e na melhora da flexibilidade, embora as medidas utilizadas para avaliar esses efeitos tenham sido baseadas em percepções individuais e, portanto, influenciadas por fatores subjetivos. Assim, embora os estudos revisados apresentem resultados promissores, é importante observar que mais pesquisas são necessárias para entender melhor os eventuais benefícios da suplementação com colágeno hidrolisado e estabelecer diretrizes mais precisas para sua utilização.”

Embora os estudos revisados apresentem resultados promissores, é importante observar que mais pesquisas são necessárias para entender melhor os benefícios da suplementação com colágeno hidrolisado e estabelecer diretrizes mais precisas para sua utilização. Entre os novos problemas de pesquisa que poderiam ser explorados, destacam-se: (1)

estudos comparativos sobre a eficácia de diferentes fontes de colágeno (como bovino, marinho e suíno) nos parâmetros de qualidade da pele, saúde articular e densidade óssea, buscando identificar potenciais diferenças entre essas fontes; (2) pesquisas que investiguem os efeitos da suplementação em grupos de diferentes faixas etárias, condições fisiológicas e grupos de risco, como indivíduos com osteoporose ou artrite, para compreender melhor a variabilidade dos resultados; (3)

ensaios de longo prazo que avaliem a manutenção dos benefícios do colágeno após a interrupção da suplementação, ajudando a determinar se seus efeitos são duradouros; e (4) estudos que examinem os mecanismos de ação dos peptídeos de colágeno em nível molecular, especialmente no contexto da expressão de enzimas como as metaloproteínas, para esclarecer como essa suplementação pode impactar a integridade dos tecidos.

R E F E R Ê N C I A S

- ARAÚJO, R. V. de S.; SILVA, F. O.; MELO-JÚNIOR, M. R.; PORTO, A. L. F.** Metaloproteínas: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 10, n. 1, p. 82-88, 2011.
- ARGYROU, C.; KARLAFTI, E.; LAMPROPOULOU-ADAMIDOU, K.; TOURNIS, S.; MAKRI, K.; TROVAS, G.; DONTAS, I.; TRIANTAFYLLOPOULOS, I. K.** Effect of calcium and vitamin D supplementation with and without collagen peptides on bone turnover in postmenopausal women with osteopenia. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**, v. 20, n. 1, p. 12-17, 2020.
- ASSERIN, J.; LATI, E.; SHIOYA, T.; PRAWITT, J.** The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 14, p. 291-300, 2015.
- BAEHAKI, A.; NOPIANTI, N.; ANGGRAENI, S.** Antioxidant activity of skin and bone collagen hydrolyzed from striped catfish (*Pangasius pangasius*) with papain enzyme. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 11, p. 131-135, 2015.
- BAUMANN, L.; SAGHARI, S.; WEISBERG, E.** **Cosmetic Dermatology: Principles and Practice**. 2. ed. McGraw Hill, 2009. p. 11.
- BOUILLY-GAUTHIER, D.; JEANNES, C.; MAUBERT, Y.; DUTEIL, L.; QUEILLE-ROUSSEL, C.; PICCARDI, N.; MONTASTIER, C.; MANISSIER, P.; PIERARD, G.; ORTONNE, J. P.** Clinical evidence of benefits of a dietary supplement containing probiotic and carotenoids on ultraviolet-induced skin damage. **British Journal of Dermatology**, v. 163, n. 3, p. 536-543, 2010. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09888.x.
- CASELLA, G.; BERGER, R. L.** **Statistical Inference**. 2nd ed. Pacific Grove: Duxbury Press, 2002.
- CHIU, A. E.; CHAN, J. L.; KERN, D. G.; KOHLER, S.; REHMUS, W. E.; KIMBALL, A. B.** Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Green Tea Extracts in the Clinical and Histologic Appearance of Photoaging Skin. **Dermatologic Surgery**, v. 31, p. 855-860, 2006. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2005.31731.
- CHOI, S. Y.; KO, E. J.; LEE, Y. H.; KIM, B. G.; SHIN, H. J.; SEO, D. B.; LEE, S. J.; KIM, B. J.; KIM, M. N.** Effects of collagen tripeptide supplement on skin properties: A prospective, randomized, controlled study. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 16, p. 132-137, 2014.
- COSGROVE, M.C.; FRANCO, O. H.; GRANGER, S. P.; MURRAY, P. G.; MAYES, A. E.** Dietary nutrient intakes and skin-aging appearance among middle-aged American women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 86, n. 4, p. 1225-1231, 2007. DOI: 10.1093/ajcn/86.4.1225.
- CÚNEO, F.; COSTA-PAIVA, L.; PINTO-NETO, A. M.; MORAIS, S. S.; AMAYA-FARFAN, J.** Effect of dietary supplementation with collagen hydrolysates on bone metabolism of postmenopausal women with low mineral density. **Maturitas**, v. 65, p. 253-257, 2010.
- CZAJKA, A.; KANIA, E. M.; GENOVESE, L.; CORBO, A.; MERONE, G.; LUCI, C.; SIBILLA, S.** Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial effect on

- joint and general wellbeing. **Nutrition Research**, v. 57, p. 97-108, 2018.
- DAYAN, S. H.; ARKINS, J. P.; SHARMA, V.; PATERSON, E.; BARNES, D. A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of a novel nutritional supplement product to promote healthy skin. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 10, n. 10, p. 1106-1114, 2011.
- EVANS, M.; LEWIS, E. D.; ZAKARIA, N.; PELIPYAGINA, T.; GUTHRIE, N. A randomized, triple-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy of a freshwater marine collagen on skin wrinkles and elasticity. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, p. 825-834, 2020. DOI: [10.1111/jocd.13676](https://doi.org/10.1111/jocd.13676).
- FARAGE, M. A.; MILLER, K. W.; MAIBACH, H. I. Degenerative Changes in Aging Skin. In: FARAGE, M. A.; MILLER, K. W.; MAIBACH, H. I. (ed.). **Textbook of Aging Skin**. Berlin Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2017. p. 15-30. DOI: [10.1007/978-3-662-47398-6_90](https://doi.org/10.1007/978-3-662-47398-6_90).
- FENG, M. **Improving the bioavailability of collagen-derived peptides: studies in cell culture models**. 2018. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Departamento de Ciências Agrícolas, Alimentares e Nutricionais, Universidade de Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá, 2018.
- GARNERO, Patrick et al. Biochemical Markers of Bone Turnover, Endogenous Hormones and the Risk of Fractures in Postmenopausal Women: The OFELY Study. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 15, n. 8, 2000.
- GOLDBERGER, Arthur S. **Econometric Theory**. New York: John Wiley and Sons, Inc., 1964. 399 p. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nav.3800110213>. DOI: [10.1002/nav.3800110213](https://doi.org/10.1002/nav.3800110213). Acesso em: 11 ago. 2022.
- GUPTA, M. A. Aging Skin: Some Psychosomatic Aspects. In: FARAGE, Miranda A.; MILLER, Kenneth W.; MAIBACH, Howard I. (ed.). **Textbook of Aging Skin**. Berlin Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2017. p. 1657-1674. DOI: [10.1007/978-3-662-47398-6_90](https://doi.org/10.1007/978-3-662-47398-6_90).
- ICHIKAWA, S.; MORIFUJI, M.; OHARA, H.; MATSUMOTO, H.; TAKEUCHI, Y.; SATO, K. Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, Londres, v. 61, n. 1, p. 52-60, fev. 2010. DOI: [10.3109/09637480903257711](https://doi.org/10.3109/09637480903257711).
- INOUE, N.; SUGIHARA, F.; WANG, X. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial ageing signs in a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. **J Sci Food Agric**, 2016. DOI [10.1002/jsfa.7606](https://doi.org/10.1002/jsfa.7606).
- KADLER, K. E.; HOLMES, D. F.; TROTTER, J. A.; CHAMPAN, J. A. Collagen fibril formation. **Biochem. J.**, v. 316, p. 1-11, 1996. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1217307/> DOI: [10.1042/bj3160001](https://doi.org/10.1042/bj3160001). Acesso em: 11 ago. 2022.
- KIM, D.-U.; CHUNG, H.-C.; CHOI, J.; SAKAI, Y.; LEE, B.-Y. Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Nutrients**, v. 10, p. 826, 2018. DOI: [10.3390/nu10070826](https://doi.org/10.3390/nu10070826).
- LEINNIJENHUIS, A. J. et al. Non-targeted and targeted analysis of collagen hydrolysates during the course of digestion and absorption. **Anal Bioanal Chem**, v. 412, p. 973-982, 2020. DOI: [10.1007/s00216-019-02323-x](https://doi.org/10.1007/s00216-019-02323-x).
- KÖNIG, D.; OESSER, S.; SCHARLA, S.; ZDZIEBLIK, D.; GOLLHOFER, A. Specific Collagen Peptides Improve Bone Mineral Density and Bone Markers in Postmenopausal Women—A Randomized Controlled Study. **Nutrients**, v. 10, p. 97, 2018. DOI: [10.3390/nu10010097](https://doi.org/10.3390/nu10010097).
- LEÓN-LÓPEZ, A.; MORALES-PEÑALOZA, A.; MARTÍNEZ-JUÁREZ, V. M.; VARGAS-TORRES, A.; ZEUGOLIS, D. I.; AGUIRRE-ÁLVAREZ, G. Hydrolyzed Collagen-Sources and Applications. **Molecules**, v. 24, n. 22, p. 4031, nov. 2019. DOI: [10.3390/molecules24224031](https://doi.org/10.3390/molecules24224031).
- LI, P.; WU, G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. **Amino Acids**, v. 50, n. 1, p. 29-38, jan. 2018. DOI: [10.1007/s00726-017-2490-6](https://doi.org/10.1007/s00726-017-2490-6).
- LIS, D. M.; BAAR, K. Effects of Different Vitamin C-Enriched Collagen Derivatives on Collagen Synthesis. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 29, n. 5, p. 526-531, 2019. DOI: [10.1123/ijsnem.2018-0385](https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0385).
- LONGO, C.; CASARI, A.; DE PACE, B.; SIMONAZZI, S.; MAZZAGLIA, G.; PELLACANI, G. Proposal for an in vivo histopathologic scoring system for skin aging by means of confocal microscopy. **Skin Research and Technology**, v. 0, p. 1-7, 2012. DOI: [10.1111/j.1600-0846.2012.00623](https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2012.00623).
- LUGO, J. P.; SAIYED, Z. M.; LANE, N. E. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen

- supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Nutrition Journal**, v. 15, p. 14, 2016. DOI: 10.1186/s12937-016-0130-8.
- MAIA CAMPOS, P. M. B. G.** Oral Supplementation with Hydrolyzed Fish Cartilage Improves the Morphological and Structural Characteristics of the Skin: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. **Molecules**, v. 26, n. 16, p. 4880, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26164880>. Acesso em: 11 ago. 2022.
- MAKRANTONAKI, E.; BEKOU, V.; ZUBOULIS, C. C.** Genetics and skin aging. **Dermato-Endocrinology**, v. 4, n. 3, p. 280-284, 2012. DOI: 10.4161/derm.22372.
- MIDENA, K.** Are collagen supplements beneficial for your skin, or should you take something else? **ABC Health & Wellbeing**, 24 set. 2021. Disponível em: <https://www.abc.net.au/news/health/2021-09-24/collagen-skin-care-what-is-it-how-good-is-it/100431694>. Acesso em: 11 ago. 2022.
- MORADI, S. V.; HUSSEIN, W. M.; VARAMINI, P.; SIMERSKA, P.; TOTH, I.** Glycosylation, uma estratégia sintética eficaz para melhorar a biodisponibilidade de peptídeos terapêuticos. **Chem. Sci.**, v. 7, n. 4, p. 2492-2500, 2016.
- PEZDIRC, K.; HUTCHESON, M.; WHITEHEAD, R.; OZAKINCI, G.; PERRETT, D.; COLLINS, C. E.** Can dietary intake influence perception of and measured appearance? A systematic review. **Nutrition Research**, v. 35, n. 3, p. 175-197, 2015. DOI: 10.1016/j.nutres.2014.12.002.
- PIKE, A.** Collagen Supplementation: Is It All Hype? **Food Insight: Your Nutrition and Food Safety Resource**, 11 jun. 2019. Disponível em: <https://foodinsight.org/collagen-supplementation-is-it-all-hype/>. Acesso em: 11 ago. 2022.
- PROKSCH, E.; SEGGER, D.; DEGWERT, J.; SCHUNCK, M.; ZAGUE, V.; OESSER, S.** Oral Supplementation of Specific Collagen Peptides Has Beneficial Effects on Human Skin Physiology: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Skin Pharmacology and Physiology**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 47-55, 2014. DOI 10.1159/000351376.
- PYUN, H.-B.; KIM, M.; PARK, J.; SAKAI, Y.; NUMATA, N.; SHIN, J.-Y.; SHIN, H.-J.; KIM, D.-U; HWANG, J.-K.** Effects of Collagen Tripeptide Supplement on Photoaging and Epidermal Skin Barrier in UVB-exposed Hairless Mice. **Prev Nutr Food Sci**, v. 17, p. 245-253, 2012. DOI: 10.3746/pnf.2012.17.4.245.
- REILLY, D. M.; LOZANO, J.** Skin collagen through the lifestages: importance for skin health and beauty. **Plast Aesthet Res**, v. 8, n. 2, 2021. DOI: 10.20517/2347-9264.2020.153.
- SÁRDY, M.** Role of Matrix Metalloproteinases in Skin Ageing. **Connective Tissue Research**, v. 50, n. 2, p. 132-138, 2009. DOI: 10.1080/03008200802585622.
- SCHUNCK, M.; ZAGUE, V.; OESSER, S.; PROKSCH, E.** Dietary Supplementation with Specific Collagen Peptides Has a Body Mass Index-Dependent Beneficial Effect on Cellulite Morphology. **Journal of Medicinal Food**, [S. l.], v. 18, n. 12, p. 1340-1348, 2015. DOI 10.1089/jmf.2015.0022.
- SHAW, G.; LEE-BARTHEL, A.; ROSS, M. L.; WANG, B.; BAAR, K.** Vitamin C-enriched gelatin supplementation before intermittent activity augments collagen synthesis. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 105, p. 136-143, 2017.
- SHIGEMURA, Y.; AKABA, S.; KAWASHIMA, E.; PARK, E. Y.; NAKAMURA, Y.; SATO, K.** Identification of a novel food-derived collagen peptide, hydroxypropyl-glycine, in human peripheral blood by pre-column derivatisation with phenyl isothiocyanate. **Food Chemistry**, v. 129, p. 1019-1024, 2011. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.05.066.
- SILVA, T. F.; PENNA, A. L. B.** Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 71, n. 3, p. 530-539, 2012.
- SUGIHARA, F.; INOUE, N.; KUWAMORI, M.; TANIGUCHI, M.** Quantification of hydroxypropyl-glycine (Hyp-Gly) in human blood after ingestion of collagen hydrolysate. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 113, n. 2, p. 202-203, 2012. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2011.09.024.
- UNITED NATIONS.** World population prospects, the 2022 revision. 2022. Disponível em: <http://esa.un.org/unpd/wpp/>. Acesso em: 11 ago. 2022.
- VARANI, J.; DAME, M. K.; RITTIE, L.; FLIGIEL, S. E. G.; KANG, S.; FISHER, G. J.; VOORHEES, J. J.** Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. **American Journal of Pathology**, v. 168, n. 6, p. 1861-1868, 2006. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051302.
- WATANABE-KAMIYAMA, Mari et al.** Absorption and Effectiveness of Orally Administered Low Molecular Weight Collagen Hydrolysate in Rats. **J. Agric. Food Chem.**, v. 58, p. 835-841, 2010. DOI: 10.1021/jf9031487.
- WIEGAND, C.; RASCHKE, C.; ELSNER, P.** Skin Aging: A Brief Summary of Characteristic Changes. In: FARAGE, Miranda A.; MILLER, Kenneth W.; MAIBACH, Howard I. (ed.). **Textbook of Aging Skin**. Berlin

- Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2017. p. 55-65. DOI: [10.1007/978-3-662-47398-6_90](https://doi.org/10.1007/978-3-662-47398-6_90).
- WU, M.; CRONIN, K.; CRANE, J. S. Biochemistry, Collagen Synthesis. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507709/> Acesso em: 11 ago. 2022.
- ZAGUE, V.; DE FREITAS, V.; COSTA ROSA, M.; ALVARES DE CASTRO, G.; JAEGER, R.G.; MACHADO-SANTELLI, G.M. A ingestão de hidrolisado de colágeno aumenta a expressão de colágeno da pele e suprime a atividade da metaloproteinase 2 da matriz. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 6, p. 618-624, 2011. DOI: [10.1089/jmf.2010.0085](https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0085).
- ŽMITEK, K.; ŽMITEK, J.; ROGL BUTINA, M.; POGACNIK, T. Effects of a Combination of Water-Soluble Coenzyme Q10 and Collagen on Skin Parameters and Condition: Results of a Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. **Nutrients**, v. 12, p. 618, 2020. DOI: [10.3390/nu12030618](https://doi.org/10.3390/nu12030618).

Notas

Conflito de interesse: Não há conflitos de interesse financeiros ou de outra natureza por parte dos autores.

Contribuição dos autores: SUELI MORO, ADRIANA DOS SANTOS, JUSSARA JÚLIA CAMPOS.

Informar se a publicação é oriunda de uma dissertação ou tese: TRATA-SE DE TCC DO CURSO DE BIOMEDICINA DA UNIVERSIDADE FUMEC.

Aprovação Ética: NÃO SE APLICA.

Agradecimentos: NÃO HÁ.