

# **Suplementação oral de colagénio na idade adulta**

*Oral collagen supplementation in adulthood*

**Marta Mesquita Capela Costa**

**ORIENTADO POR: Dra Dília Maria Leal Pereira Soares**

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

# **TC**

**Porto, 2024**



## Resumo

O colagénio é uma das principais proteínas multifuncionais constituintes da matriz extracelular, cuja sua escassez é típica nas pessoas de idade mais avançada e pode comprometer toda a estrutura e funcionalidades dos tecidos. Dados recentes de estudos experimentais sugerem, devido à alta biocompatibilidade e biodisponibilidade, a sua suplementação oral não só para fins de estética, mas também como coadjuvante ao tratamento de diversas condições clínicas, considerando-o por isso como um nutracêutico.

Esta revisão narrativa explora assim, os potenciais efeitos do consumo de colagénio hidrolisado em péptidos, em idade adulta, tanto na regeneração e reparação cutânea assim como na melhoria da sintomatologia de patologias ósseas e articulares.

Em suma, verifica-se resultados muito positivos, podendo ser uma alternativa complementar a outros fármacos. Em particular, o consumo destes peptídeos ao estimular a atividade dos fibroblastos e células mesenquimais promoveu uma maior hidratação e fortalecimento da pele, poderá auxiliar na cicatrização das feridas e ainda nas lesões articulares. Contudo ainda há algum enviesamento e certas limitações nos estudos, sendo necessários mais ensaios clínicos de grande escala e qualidade para validar os resultados obtidos.

Palavras-chave: Colagénio; Suplementação oral; Péptidos de Colagénio

## **Abstract**

Collagen is one of the main multifunctional proteins that make up the extracellular matrix, and its scarcity (typical in older people) can compromise the entire structure and functionality of tissues. Recent data from experimental studies suggest, due to its high biocompatibility and bioavailability, its oral supplementation not only for aesthetic purposes, but also as an adjuvant to the treatment of several clinical conditions, considering it therefore as a nutraceutical.

This narrative review explores the potential effects of the consumption of hydrolyzed collagen in peptides, in adulthood, both in skin regeneration and repair as well as in the improvement of the symptomatology of bone and joint pathologies.

In summary, there are very positive results, and it can be a complementary alternative to other drugs. In particular, the consumption of these peptides, by stimulating the activity of fibroblasts and mesenchymal cells, promoted greater hydration and strengthening of the skin, and may help in the healing of wounds and also in joint injuries. However, there are still some biases and limitations in the studies, and more large-scale and high-quality clinical trials are needed to validate the results obtained.

**Keywords:** Collagen; Oral Supplementation; Collagen Peptides

**Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos**

**AH** - Ácido Hialurónico

**AR** - Artrite Reumatoide

**CF** - Cicatrização de Feridas

**CH** - Colagénio Hidrolisado

**CLG** - Colagénio

**CTI** - Colagénio do Tipo I

**CTII** - Colagénio do Tipo II

**CTIII** - Colagénio do Tipo III

**ECR** - Ensaio Clínico Randomizado

**G, P, HP** - Glicina, Prolina, Hidroxiprolina

**MEC** - Matriz Extracelular

**NJM** - Nutricional Journal Medicine

**OA** - Osteoartrite

**OP** - Osteoporose

**PC** - Péptidos de Colagénio

**PCM** - Péptidos de Colagénio Marinho

**SOC** - Suplementação Oral de Colagénio

**VAS** - *Visual Analogue Scale*

**UP** - Úlceras por Pressão

## Sumário

Resumo e Palavras-Chave.....	i
Abstract and Keywords.....	<b>Erro! Marcador não definido.</b>
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos .....	iii
Sumário.....	iv
Introdução .....	1
Objetivos.....	2
Metodologia.....	3
Desenvolvimento do tema .....	3
a) Colagénio - Fontes e biodisponibilidade.....	3
b) Utilização na dermatologia.....	4
c) Cicatrização de feridas .....	8
d) Saúde cartilagínea e óssea .....	9
Análise crítica e Conclusão .....	13
Referências .....	15

## Introdução

O colagénio (CLG) é a proteína estrutural que se encontra em maior abundância nos Animais<sup>(1)</sup>, correspondendo a 25-35% da massa proteica total nos mamíferos<sup>(2)</sup>. Apresenta três cadeias alfa ( $\alpha$ ), constituídas por 1014 aminoácidos maioritariamente, por glicina, prolina e hidroxiprolina (G,P,HP), que se cruzam originando a estrutura de tripla hélice, cujo conjunto forma as fibras de colagénio. Esta proteína é produzida pela família de células mesenquimais (fibroblastos, condroblastos ou osteoblastos), bem como células epiteliais, sendo uma das principais componentes da matriz extracelular<sup>(3)</sup>, possuindo por isso, um papel fundamental na determinação da funcionalidade dos vários tecidos, assim como no arranjo e na forma dos mesmos<sup>(4) (5)</sup>.

No corpo humano já foram descobertos 28 tipos de CLG, que diferem entre si na estrutura e função conforme a localização<sup>(3)</sup>, classificando-os, como colagénio formador de fibrilas, microfibrilares e pertencentes à membrana basal, entre outros<sup>(5)</sup>. Destacam-se, o colagénio formador de fibrilas devido à sua maior abundância: o colagénio do tipo I (CTI), cujas fibrilas são longas e espessas responsáveis por garantir resistência à tensão<sup>(6)</sup>, encontradas por isso no tecido cutâneo, ósseo, tendinoso, muscular e vascular e é o mais prevalente no organismo<sup>(3)</sup>; o colagénio tipo II (CTII), que se encontra em maior abundância em estruturas sujeitas a forças de pressão ou compressão como a matriz cartilaginosa e articular; e o colagénio do tipo III (CTIII), cujas fibras são curtas e finas, existente nos tecidos moles que possuem um certo grau de elasticidade<sup>(6)</sup>, tal como a pele, músculos, ligamentos e vasos sanguíneos<sup>(3, 7)</sup>.

A partir dos 25 anos da vida humana ocorrem diversas alterações fisiológicas que ocorrem de modo contínuo e inevitável em todos os tecidos, nomeadamente, a menor renovação celular, e por sua vez, menor capacidade de secreção dos constituintes da matriz extracelular (MEC) e uma expressão desregulada das metaloproteinases (enzimas que catalisam proteínas MEC) modificando toda a integridade e funcionalidade dos mesmos. Após os 40 anos de idade, o corpo humano pode vir a perder cerca de 1% de CLG por ano e, por volta dos 80 anos, a produção desta proteína pode diminuir 75% comparativamente com a dos adultos jovens<sup>(8)</sup>.

Devido a este desequilíbrio, a suplementação oral de colagénio (SOC) tem sido amplamente investigada, onde já se comprovou, que pode estimular as células a sintetizar de novo as proteínas constituintes da MEC e ainda, minimizar a expressão das metaloproteinases recuperando assim, as fibras degradadas<sup>(3)</sup>.

Por este motivo, os estudos têm proposto que este suplemento possa ser considerado um nutracêutico, devidos aos eventuais benefícios para saúde, nomeadamente na regeneração e reparação do tecido cutâneo, e ainda, na minimização da dor e inflamação das articulações. É de realçar que a *Food and Drug Administration* já o classificou como produto seguro para consumo, visto que não foram verificados efeitos secundários nem malefícios para os outros tecidos<sup>(9)</sup>.

## **Objetivos**

Considerando as propriedades e características do colagénio e a eventual relevância clínica da sua suplementação oral para a promoção da saúde, esta

revisão temática tem como objetivo verificar e analisar na literatura científica atual os potenciais efeitos benéficos do seu consumo na população adulta.

### **Metodologia**

Com intuito de elaborar a presente revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados científicas: *PubMed*, *Google Scholar* e *Scopus* utilizando as seguintes palavras-chave: “oral supplementation collagen”, “collagen AND skin”; “collagen AND wounds”; “collagen peptides”; “collagen beneficts”; “collagen AND joint”. Foram selecionados artigos publicados dos últimos 15 anos, que após a leitura do seu título, resumo e texto integral se encontravam dentro do tema em estudo. Para além disso, foram analisadas as suas referências e tido em conta o tipo de estudo, privilegiando ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas mais recentes (desde 2021). Por fim, as referências obtidas foram exportadas para o programa de gestão de referências bibliográficas, EndNote® X21, e foram eliminadas as que se encontravam em duplicado.

### **Desenvolvimento do tema**

#### a) Colagénio - Fontes e biodisponibilidade

Os suplementos de CLG utilizados nos estudos variam consoante o tecido animal de origem e a técnica de extração realizada, o que influencia a sua finalidade<sup>(3)</sup>. O CTI e CTIII são comumente extraídos de espécies bovinas ou suínas, enquanto o CTII é removido maioritariamente do frango. O CTI também é muitas vezes retirado da pele ou de escamas de espécies marinhas<sup>(3, 7)</sup>. Uma vez que não existe fonte vegetal, a indústria já tem vindo a produzir suplementos compostos por

aminoácidos que compõem a molécula (G, P, HP) retirados de extratos de plantas juntamente com nutrientes (como a vitamina C), de modo a estimular a formação de CLG no organismo<sup>(10)</sup>.

Na sua extração, primeiramente ocorre uma desnaturação pelo calor, transformando-o em gelatina e, após nova hidrólise enzimática, é formado o Colagénio Hidrolisado (CH). Este é novamente catabolizado em dipeptídeos e tripeptídeos bioativos de CLG, tornando-se resistentes à hidrólise por peptidases e a enzimas hidrolíticas. Estes péptidos apresentam um peso molecular menor<sup>(7)</sup> e são mais hidrossolúveis que a gelatina, o que facilita a digestão e absorção na barreira intestinal atingindo rapidamente a circulação sanguínea e os tecidos alvo<sup>(6)</sup>.

#### b) Utilização na dermatologia

A pele é o maior órgão do corpo humano, na qual as fibras de CLG apresentam um papel importante na manutenção da sua estrutura e hidratação e consequentemente na funcionalidade da mesma<sup>(11)</sup>. Ao longo dos anos sofre uma deterioração gradual, influenciada por fatores intrínsecos (idade, características genéticas...) que podem ser acelerados por fatores externos, relacionados com o estilo de vida, como sejam hábitos tabágicos, ingestão frequente de álcool, exposição prolongada de radiações ultravioleta, *stress*, carência de sono e uma alimentação nutricionalmente pobre. Assim, dá-se uma progressiva fragmentação das fibras de CLG, que se tornam cada vez mais curtas e desorganizadas. Adicionado o facto de os fibroblastos possuírem menor capacidade de sintetizar de novo os vários componentes da matriz, verifica-se uma perda de flexibilidade, elasticidade e de retenção de água, tornando a pele cada vez mais fina,

desidratada e menos resistente a alterações mecânicas, o que conseqüentemente irá potenciar a flacidez e enrugamento<sup>(1, 6, 8)</sup>.

As evidências têm constatado que nem sempre as aplicações de produtos tópicos como cremes e loções são eficazes. De facto, quanto maior a molécula do produto, menor a probabilidade de este conseguir alcançar a derme, o que também acontece com o CLG. Sabe-se que a permeação das camadas externas da pele depende de diferentes fatores, tais como: propriedades físico-químicas da substância (tamanho molecular, estabilidade, afinidade de ligação, solubilidade); a escala de tempo de permeação; espessura da pele naquele local específico; metabolismo cutâneo e a duração da aplicação<sup>(12)</sup>. O objetivo da SOC é por isso, alcançar camadas mais profundas da derme, de modo a restaurar a síntese de CLG, podendo assim ser uma alternativa ou complemento aos tratamentos tópicos<sup>(1)</sup>. Há autores que defendem que, como a vitamina C possui propriedades antioxidantes e reparadoras do tecido cutâneo, pode auxiliar também na síntese das fibras de CLG, e por isso, o seu aporte deve ser assegurado, durante a SOC<sup>(13)</sup>. Para além disso, tem-se proposto que o CLG pode estimular a síntese de ácido hialurónico (AH) na pele, e por sua vez aumentar a hidratação da mesma<sup>(14, 15)</sup>.

Uma revisão sistemática de 2021 avaliou os possíveis efeitos clínicos da SOC<sup>(3)</sup>. Num dos ECR, placebo-controlado, duplo-cego com duração de 12 semanas, 101 mulheres foram aleatoriamente escolhidas para tomar por dia uma bebida com 10g de placebo (maltodextrina) ou 10g de peptídeos de colagénio marinho (PCM). No grupo experimental verificou-se um aumento gradual da densidade de CLG na derme e uma redução da sua fragmentação<sup>(3, 16)</sup>. Kim et al. no ECR duplo cego que

elaborou, reparou que, o consumo de 1g/dia de PCM, em mulheres, os valores de hidratação e elasticidade da pele aumentaram e o volume das rugas diminuiu, comparativamente com o grupo placebo. Este efeito foi visível após as 6 semanas e 12 semanas de estudo<sup>(3, 15)</sup>. Nesta revisão, os autores concluíram, que a SOC poderia ser interessante na população adulta, já que potencializaria a hidratação e elasticidade cutânea, mas seriam necessários futuros estudos que avaliassem estes efeitos numa população mais abrangente<sup>(3)</sup>.

A Nutrition Medicine Journal (NJM), em 2022 também publicou uma revisão sistemática relativamente à utilização de CLG na população adulta<sup>(1)</sup>. Foram analisados diversos ensaios clínicos realizados de modo randomizado duplo ou triplo cego, e outras meta-análises realizadas anteriormente e foram confirmados benefícios tanto para a estética como para saúde da pele. Precisamente numa das publicações abordadas, analisou 10 estudos, cujos resultados confirmaram que a SOC poderia aumentar a hidratação e elasticidade e reduzir o número de rugas da pele<sup>(1, 17)</sup>. Estes resultados são consistentes com os relatados por Evans, M., et al. (2021) no ECR triplo cego que efetuou em 2021, onde 50 mulheres foram suplementadas com 10g de PCM durante 12 semanas<sup>(1, 18)</sup>.

A partir destas análises, os autores concluíram que poderá haver benefício no consumo de PC simples ou em combinação com outros produtos dermatológicos, já que auxiliam na estimulação dos fibroblastos a produzir de novo colagénio, elastina e AH<sup>(1, 19, 20)</sup>. Estes efeitos foram observados com doses de CLG tão baixas quanto 500µg a 10g por dia, com resultados aparentes a partir de 6 semanas, podendo-se perpetuar a longo prazo<sup>(1)</sup>.

A Sociedade Brasileira de Dermatologia também publicou uma revisão sistemática com o mesmo intuito de estudar as evidências que existem da SOC<sup>(6)</sup>. Num ECR, duplo cego com 114 pessoas, verificou-se que o grupo que consumiu 2,5g/dia de PC apresentou uma redução de rugas oculares, comparativamente com o grupo placebo, após 4 semanas, com melhores resultados ao fim de 8 semanas. Para além disso, houve um aumento de 65% no pro-colágeno da pele tipo I e de 18% na elastina. Um segundo ensaio com o consumo de 2,5g/dia e 5 g/dia demonstrou melhoria da elasticidade e humidade da pele após 8 semanas em ambos os grupos, no entanto, as medidas da função cutânea não obtiveram significância estatística<sup>(6, 21)</sup>. Em 2021 realizou-se um ECR duplo-cego placebo-controlado, para avaliar a suplementação de 1g a 5g de PC na qualidade da pele, em 99 mulheres saudáveis (35-50 anos). Ao fim das 4, 8 e 12 semanas de estudo, o conteúdo de água no estrato córneo e na epiderme aumentou, e, pelo contrário, a perda de água transepidérmica diminuiu, no entanto, a elasticidade e a espessura do tecido permaneceram inalteradas<sup>(6, 22)</sup>.

Lin, Y.-K., *et al.* efetuou um ECR duplo cego com objetivo de verificar os efeitos do consumo de CLG de origem vegetal na pele ao fim de 8 semanas. Para isso, 90 indivíduos foram divididos aleatoriamente em 3 grupos: um grupo placebo (n = 30), um grupo com CLG de origem vegetal (n = 30) e um grupo com CPM (n = 30). O suplemento vegano continha aminoácidos, Vitamina C e 2 extratos de plantas. Os 2 grupos que receberam colagénio demonstraram uma melhoria na densidade de colagénio cutânea, na elasticidade, textura, rugas, poros e na hidratação<sup>(10)</sup>.

Até à data, os estudos disponíveis ainda são heterogêneos apresentando várias limitações, sendo por isso difícil de os analisar. Contudo, os resultados da SOC para a saúde da pele são muito positivos e promissores, sendo mais eficaz nos adultos com idade superior a 50 anos, já que nos adultos jovens (idade inferior a 50 anos) a elasticidade cutânea basal é mais elevada e por isso não apresentam uma resposta tão visível<sup>(6)</sup>.

### c) Cicatrização de feridas

Diferentes tipos de feridas, como úlceras por pressão (UP) e queimaduras, podem influenciar seriamente a qualidade de vida dos pacientes<sup>(3)</sup>. A UP é definida como “um dano localizado na pele e tecido mole subjacente, usualmente, sobre uma proeminência óssea ou associado a um dispositivo médico ou outro”<sup>(23)</sup>.

A fibronectina é uma glicoproteína que auxilia a adesão das células no processo de cicatrização, interagindo com as integrinas (proteínas presentes na superfície celular), com as fibras de CLG e com a heparina (proteína com função anticoagulante, hemorrágica e antitrombótica). Deste modo, quando há uma degradação destes componentes pela expressão desregulada das metaloproteinases, a cicatrização das feridas (CF) pode realmente ficar comprometida<sup>(24)</sup>. O CLG já tem sido utilizado em feridas sobre a forma de pensos, géis ou outros materiais. Recentemente, estudos com animais e em humanos têm demonstrado que a administração oral de PC pode ser uma alternativa também eficiente<sup>(3)</sup>.

Knefeli, H.-C. and B. Durani avaliaram ao longo de 12 semanas o impacto do consumo de PC na CF. O estudo acompanhou 22 pacientes com feridas pós-

cirúrgicas (12 receberam 5g de PC e 10 placebo-5g de maltodextrina) e 20 pacientes com feridas não cicatrizadas (10 ingeriram 10g/dia de PC e a outra metade 10g do placebo). Em ambos os grupos, os pacientes que receberam PC apresentaram uma melhoria da cicatrização relativamente aos pacientes que receberam placebo<sup>(3, 25)</sup>.

A NMJ na sua revisão sistemática também avaliou estudos sobre a utilização de PC para ajudar na CF<sup>(1)</sup>. Um ECR duplo-cego de 16 semanas em 120 indivíduos que apresentavam UP demonstraram que a ingestão de 10 g/dia de PC de pele suína, melhorava na CF e no controlo da dor em comparação com o placebo<sup>(1, 26)</sup>. Um outro ensaio duplo-cego com 31 homens com queimaduras que envolviam mais de 20-30% da superfície corporal constatou que, a toma de 36g/dia de CLG melhorou significativamente a CF em comparação com placebo, apesar da duração da hospitalização não ter sido significativamente menor<sup>(1, 27)</sup>.

No Japão realizou-se um estudo multicêntrico duplo cego, onde os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos: grupo placebo, grupo com SOC e grupo com suplementação de arginina. Os resultados mostraram que houve uma melhoria na CF em todos os grupos, contudo no grupo que recebeu SOC esta foi 2 semanas mais rápida, indicando a eficácia deste composto na CF<sup>(28)</sup>.

#### d) Saúde cartilágnea e óssea:

Entre as doenças articulares, a osteoartrite (OA) é a mais prevalente e evolui lentamente ao longo do tempo<sup>(2)</sup>. Está associada ao desconforto articular, incluindo dor, rigidez e inchaço nas articulações afetadas culminando na perda da

função. As articulações mais frequentemente afetadas são as dos joelhos, ancas, mãos e coluna vertebral<sup>(2, 5, 29)</sup>.

A regulação da atividade dos condrócitos, assim como das células ósseas, é diretamente afetada pelos níveis sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias, principais responsáveis pela modulação da sinalização celular, que promovem a diminuição da síntese de componentes da MEC e o catabolismo cartilaginoso<sup>(29)</sup>. Os fatores de risco mais comuns para OA incluem idade, sexo, lesão articular prévia, obesidade, predisposição genética e fatores mecânicos como o desalinhamento e forma articular anormal<sup>(29-32)</sup>.

Esta patologia por ser bastante complexa e dinâmica, pode variar muito entre indivíduos, conforme a origem, os estádios e as localizações anatómicas<sup>(29)</sup>. Por esta razão, apesar das diversas pesquisas, ainda não foi descoberto uma cura para a OA. Dado que os tratamentos convencionais, farmacológicos ou não farmacológicos, utilizados para reduzir a dor podem ser de toma crônica, e uma vez que estão associados a efeitos adversos, há uma maior necessidade de encontrar suplementos de origem natural mais seguros e eficazes<sup>(33)</sup>. Como referido anteriormente, o CTII é o principal componente do tecido cartilaginoso, sendo por isso um nutracêutico que poderia ajudar a manter a estrutura da articulação danificada<sup>(3, 33)</sup>. Pesquisas recentes têm revelado que o CLG aumenta significativamente a biossíntese de CTII e manutenção e organização da MEC em culturas de células bovinas e humanas<sup>(33)</sup>.

Na revisão sistemática da NJM de 2022 foram analisados os efeitos da SOC na saúde articular e óssea. Na maioria dos estudos, o diagnóstico e os critérios avaliados

focam-se na gravidade dos sintomas auto-relatados, recorrendo, como base, às ferramentas *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index* e *Visual Analogue Scale* (VAS), ambas universalmente reconhecidas<sup>(1, 34)</sup>.

Duas meta-análises analisadas incluíram 5 estudos sobre a aplicação da SOC na OA, nas quais foram observadas melhorias significativas na dor a curto, médio e longo prazo, mas não na funcionalidade, quando comparadas com o grupo placebo<sup>(35, 36)</sup>. Um ECR com indivíduos que apresentavam OA do joelho não demonstrou alívio dos sintomas com 10g/dia SOC, no entanto conseguiram detetar, com recurso à ressonância magnética, alterações na concentração de proteoglicanos da cartilagem<sup>(37)</sup>. Em 2019 realizou-se um ECR com a participação de 250 pacientes, cuja SOC de 10g/dia durante 6 meses demonstrou uma melhoria significativa nos dois parâmetros (dor e funcionalidade), resultados observados em todos os estadios da OA<sup>(1, 38)</sup>. Foram também avaliados estudos entre os quais os participantes não possuíam OA, mas continham lesões nas articulações, pelo que o consumo de 1,2g/dia de CLG auxiliou a reduzir a dor, mas somente se toma fosse pelo menos 6 meses<sup>(1, 39, 40)</sup>.

Os autores concluíram assim que, já há evidências na literatura que apoiam o consumo de 5-10mg/dia de CLG, para o alívio a longo prazo dos sintomas da OA, especialmente em casos mais graves<sup>(37)</sup>, e esses benefícios até podem ser iguais ou superiores aos fármacos mais comumente utilizados, como a glucosamina e condroitina<sup>(11, 41, 42)</sup>, sugerindo o seu consumo combinado com estas substâncias<sup>(1, 43)</sup>.

Em 2016 foi realizado um ECR em 39 pacientes com diagnóstico de OA no joelho distribuídos aleatoriamente em dois grupos: um com paracetamol e outro com

paracetamol mais 10g CH, por 3 meses. Os autores revelaram uma diferença significativa na dor ao caminhar (pela pontuação de VAS) no grupo com SOC em comparação com o grupo controlo<sup>(44)</sup>.

Uma meta-análises recente de maio de 2024, com 35 ECR, concluiu que já há evidências fortes a apoiar a eficácia e segurança da SOC em pacientes com OA, podendo ser utilizados tanto para minimizar a dor como para melhorar toda a funcionalidade da articulação. No entanto, os autores alertam para o curto período de tempo que estes ensaios foram efetuados sugerindo por isso, realizarem-se mais estudos no futuro para validar os efeitos a longo prazo<sup>(45)</sup>.

A artrite reumatoide (AR) é considerada uma doença autoimune caracterizada pela infiltração em excesso das células imunológicas nas articulações, o que pode desencadear uma inflamação e dor crónica. O CLG tem demonstrado, em modelos de animais atuar como um auto-antigénio, suprimindo a patologia. Alguns ensaios clínicos realizados em humanos demonstraram que, quando comparado com o tratamento padrão (metotrexato), a SOC não é tão eficaz. No entanto, como apresenta menos eventos adversos, os autores da NJM sugerem a combinação das 2 substâncias, metotrexato e CH<sup>(1, 46)</sup>.

Algumas investigações recentes têm proposto a utilização do CLG em pacientes com osteoporose, já que o CTI é um dos principais constituintes do osso. Esta patologia é caracterizada pela progressiva perda da massa óssea provocando danos na microestrutura óssea, que conseqüentemente aumentará o risco de fraturas.

Estima-se que, em todo o mundo, uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens com mais de 50 anos sofrerão uma fratura óssea osteoporótica<sup>(47)</sup>.

Em 2018 realizou-se um ECR duplo cego, controlado por placebo, com intuito de avaliar os efeitos de PC em mulheres com idade média de 63 anos e que apresentavam uma densidade mineral óssea reduzida na coluna vertebral e no fêmur. Ao fim de 12 meses depararam com um aumento da densidade mineral óssea da coluna lombar e do colo do fêmur, bem como dos níveis sanguíneos do marcador ósseo, no grupo que ingeriu 5g de PC, sugerindo assim que este suplemento conseguiria aumentar a formação óssea e reduzir a sua degradação<sup>(48)</sup>.

Os autores do NJM concluíram que, a suplementação de 5g/dia de CH combinado com vitamina D e cálcio, em mulheres com osteoporose, pode diminuir a perda de densidade da massa óssea<sup>(49, 50)</sup>, provavelmente por aumentar a biodisponibilidade de iões de cálcio<sup>(51)</sup>. Devido à escassez de estudos nesta área, é sugerido que a SOC seja combinada com o atual tratamento desta patologia<sup>(1)</sup>.

### **Análise Crítica e Conclusão**

A procura de suplementos de origem natural, que sejam eficazes e seguros, tanto para a saúde quanto para a estética, tem crescido significativamente. A vasta investigação do CLG é um exemplo proeminente deste aumento. A partir dos resultados obtidos, conclui-se que a SOC pode ser uma opção interessante, especialmente na população adulta. Esta suplementação poderá representar uma vantagem na prática clínica, nomeadamente na regeneração da pele envelhecida,

na cicatrização de feridas e na atenuação da sintomatologia de lesões articulares. Porém, amostras pequenas e períodos de observação curtos são algumas das limitações encontradas nestes estudos. Para além disso, certas abordagens conciliam mais do que uma substância no grupo teste, o que nem sempre se consegue confirmar se o efeito obtido foi apenas do CLG. É de realçar ainda que, os produtos a testar nos diversos ensaios analisados variam bastante, relativamente à sua composição - tecido animal de origem, método de extração e dosagem a utilizar. Assim, devido à heterogeneidade e aos resultados conflitantes dos estudos, o regime da SOC, nestas condições clínicas, por si só, ainda é incerto. As evidências existentes apoiam o seu consumo aliado a outros fármacos orais ou tópicos. Relativamente à sua utilização na AR e OP, serão necessários estudos mais robustos para confirmar a sua eficácia.

Por fim, é necessário aprofundar e investigar mais esta área, de modo a esclarecer com forte evidência científica qual a melhor extração do produto - tecido animal de origem, tamanho molecular, entre outros, qual a dosagem mais adequada e qual a duração da toma ideal. Assim, será relevante elaborar ensaios clínicos de maior escala e com população alvo diferente, de modo a esclarecer em que situações faz mais sentido a utilização, dependendo do sexo e faixa etária do cliente. De futuro poderá ser alargada a investigação da utilização destes PC na profilaxia e/ou tratamento de outras patologias dermatológicas ou reumatológicas.

## Referências

1. Steele C. Collagen: A Review of Clinical Use and Efficacy. *Nutr Med J.* 2022; 1(2):12-36.
2. Campos LD, Junior VdAS, Pimentel JD, Carregã GLF, Cazarin CBB. Collagen supplementation in skin and orthopedic diseases: A review of the literature. *Heliyon.* 2023
3. Wang H. A review of the effects of collagen treatment in clinical studies. *Polymers.* 2021; 13(22):3868.
4. Larder CE, Iskandar MM, Kubow S. Collagen Hydrolysates: A Source of Bioactive Peptides Derived from Food Sources for the Treatment of Osteoarthritis. *Medicines.* 2023; 10(9):50.
5. Martínez-Puig D, Costa-Larrión E, Rubio-Rodríguez N, Gálvez-Martín P. Collagen supplementation for joint health: The link between composition and scientific knowledge. *Nutrients.* 2023; 15(6):1332.
6. Papaïordanou<sup>1</sup> F, de-Oliveira GP, Hexsel D, Vattimo ACA. Collagen and skin: from the structure to scientific evidence of oral supplementation. *Surgical & Cosmetic Dermatology.* 2022; 14:e20220110.
7. León-López A, Morales-Peñaloza A, Martínez-Juárez VM, Vargas-Torres A, Zeugolis DI, Aguirre-Álvarez G. Hydrolyzed Collagen—Sources and Applications. *Molecules.* 2019; 24(22):4031.
8. Miranda T, Lopes C. Bioestimuladores no Rejuvenescimento Facial. *Enciclopédia Biosfera.* 2023; 20(43):41-55.
9. Kviatkovsky SA, Hickner RC, Ormsbee MJ. Collagen peptide supplementation for pain and function: is it effective? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* 2022; 25(6):401-06.
10. Lin Y-K, Liang C-H, Lin Y-H, Lin T-W, Vázquez JJ, van Campen A, et al. Oral supplementation of vegan collagen biomimetic has beneficial effects on human skin physiology: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Functional Foods.* 2024; 112:105955.
11. Trč T, Bohmová J. Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs. glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). *International orthopaedics.* 2011; 35:341-48.
12. Aguirre-Cruz G, León-López A, Cruz-Gómez V, Jiménez-Alvarado R, Aguirre-Álvarez G. Collagen hydrolysates for skin protection: Oral administration and topical formulation. *Antioxidants.* 2020; 9(2):181.
13. Jadach B, Mielcarek Z, Osmatek T. Use of Collagen in Cosmetic Products. *Current Issues in Molecular Biology.* 2024; 46(3):2043-70.
14. Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H, Akiyama M, Fujimoto N, Kobayashi T, et al. Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *The Journal of dermatology.* 2010; 37(4):330-38.
15. 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.* 2018; 10(7):826.

16. 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*. 2015; 14(4):291-301.
17. Barati M, Jabbari M, Navekar R, Farahmand F, Zeinalian R, Salehi-Sahlabadi A, et al. Collagen supplementation for skin health: A mechanistic systematic review. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020; 19(11):2820-29.
18. Evans M, Lewis ED, 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*. 2021; 20(3):825-34.
19. Maia Campos PM, Melo MO, Siqueira César FC. Topical application and oral supplementation of peptides in the improvement of skin viscoelasticity and density. *Journal of cosmetic dermatology*. 2019; 18(6):1693-99.
20. Genovese L, Corbo A, Sibilla S. An insight into the changes in skin texture and properties following dietary intervention with a nutricosmeceutical containing a blend of collagen bioactive peptides and antioxidants. *Skin pharmacology and physiology*. 2017; 30(3):146-58.
21. Proksch E, Schunck M, Zague V, Segger D, Degwert J, Oesser S. Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis. *Skin pharmacology and physiology*. 2014; 27(3):113-19.
22. Miyanaga M, Uchiyama T, Motoyama A, Ochiai N, Ueda O, Ogo M. Oral supplementation of collagen peptides improves skin hydration by increasing the natural moisturizing factor content in the stratum corneum: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2021; 34(3):115-27.
23. European Pressure Ulcer Advisory Panel NPIAPaPPPIA, editor. *Prevenção e tratamento de lesões / úlceras por pressão. Guia de consulta rápida. portuguesa ed.*; 2019.
24. Ruivo AP. *Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação*. Universidade Fernando Pessoa (Portugal); 2014.
25. Knefeli H-C, Durani B. Improved wound healing after oral application of specific bioactive collagen peptides. *International Journal on Nutraceuticals, Functional Foods and Novel Foods*. 2017
26. Sugihara F, Inoue N, Venkateswarathirukumara S. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhanced pressure ulcer healing in a randomized double-blind placebo-controlled clinical study. *Scientific reports*. 2018; 8(1):11403.
27. Miyab KB, Alipoor E, Vaghardoost R, Isfeedvajani MS, Yaseri M, Djafarian K, et al. The effect of a hydrolyzed collagen-based supplement on wound healing in patients with burn: A randomized double-blind pilot clinical trial. *Burns*. 2020; 46(1):156-63.
28. Yamanaka H, Okada S, Sanada H. A multicenter, randomized, controlled study of the use of nutritional supplements containing collagen peptides to facilitate the healing of pressure ulcers. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*. 2017; 8:51-59.
29. Porfírio E, Fanaro GB. Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a

- systematic review. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. 2016; 19:153-64.
30. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Annals of internal medicine*. 2000; 133(8):635-46.
31. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan K. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010; 18(1):24-33.
32. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis and rheumatism*. 2012; 64(6):1697.
33. Schadow S, Simons VS, Lochnit G, Kordelle J, Gazova Z, Siebert H-C, et al. Metabolic response of human osteoarthritic cartilage to biochemically characterized collagen hydrolysates. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(1):207.
34. Saleh KJ, Davis A. Measures for pain and function assessments for patients with osteoarthritis. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2016; 24(11):e148-e62.
35. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2018; 52(3):167-75.
36. García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omaña RE, Acosta-Olivo CA, Vilchez-Cavazos F, Simental-Mendía LE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *International orthopaedics*. 2019; 43:531-38.
37. McAlindon T, Nuite M, Krishnan N, Ruthazer R, Price L, Burstein D, et al. Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011; 19(4):399-405.
38. Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano M, Carrillo-Arcenales J, Mestanza-Peralta M, Vallejo-Flores C, Vargas-López S, et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *International journal of food sciences and nutrition*. 2009; 60(sup2):99-113.
39. Bruyère O, Zegels B, Leonori L, Rabenda V, Janssen A, Bourges C, et al. Effect of collagen hydrolysate in articular pain: A 6-month randomized, double-blind, placebo controlled study. *Complementary therapies in medicine*. 2012; 20(3):124-30.
40. Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, Aukermann DF, Meza F, Millard RL, et al. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. *Current medical research and opinion*. 2008; 24(5):1485-96.
41. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. 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*. 2015; 15:1-15.

42. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *International journal of medical sciences*. 2009; 6(6):312.
43. Czajka A, Kania EM, Genovese L, Corbo A, Merone G, Luci C, et al. 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*. 2018; 57:97-108.
44. Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, Tascioglu F, Bolluk O, Alatas O. Effects of native type II collagen treatment on knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *The Eurasian journal of medicine*. 2016; 48(2):95.
45. Liang C-W, Cheng H-Y, Lee Y-H, Liao C-D, Huang S-W. Efficacy and safety of collagen derivatives for osteoarthritis: A trial sequential meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024
46. Zhang LL, Wei W, Xiao F, Xu JH, Bao CD, Ni LQ, et al. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of chicken type II collagen in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008; 59(7):905-10.
47. Zhang J, Hu Y, Cai W. Bone metabolism factors in predicting the risk of osteoporosis fracture in the elderly. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024; 25(1):1-8.
48. 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*. 2018; 10(1):97.
49. Elam ML, Johnson SA, Hooshmand S, Feresin RG, Payton ME, Gu J, et al. A calcium-collagen chelate dietary supplement attenuates bone loss in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial. *Journal of medicinal food*. 2015; 18(3):324-31.
50. Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Current medical research and opinion*. 2006; 22(11):2221-32.
51. Pal GK, Suresh P. Sustainable valorisation of seafood by-products: Recovery of collagen and development of collagen-based novel functional food ingredients. *Innovative food science & emerging technologies*. 2016; 37:201-15.

