



Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Colágeno e pele: da estrutura às evidências de sua suplementação oral

Collagen and skin: from the structure to scientific evidence of oral supplementation

DOI: <https://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20221400110>

RESUMO

Durante o processo de envelhecimento, as rotas intracelulares que regulam a homeostase do colágeno são influenciadas pelo expossoma, resultando na sua degradação e diminuição de síntese, levando à flacidez da pele. As evidências atuais disponíveis apontam que a suplementação oral de colágeno poderia promover redução de rugas na região dos olhos, cicatrização de feridas, melhora da elasticidade e hidratação da pele, melhora da celulite, de algumas dermatites e da fragilidade das unhas. Ainda são necessários mais estudos em larga escala e metodologicamente mais robustos para afirmar que o uso do colágeno oral para tratamento adjuvante de diferentes condições dermatológicas seja realmente eficaz.

Palavras-chave: Colágeno; Pele; Suplementos nutricionais

ABSTRACT

In the aging process, the intracellular routes that regulate collagen homeostasis are influenced by the exposome, resulting in its degradation and decreased synthesis, leading to sagging skin. Current evidence indicates that oral collagen supplementation may promote wrinkles reduction in the eye area, wound healing, skin elasticity and hydration improvement, enhancement of cellulite, some dermatitis, and nails fragility. Large-scale and methodologically more robust studies are still needed to consider the use of oral collagen as an effective adjuvant treatment to different dermatological conditions.

Keywords: Collagen; Skin; Dietary supplements

Artigo de Revisão

Autores:

Francine Papaiordanou¹
Gabriela Pacheco de-Oliveira²
Doris Hexsel³
Antonio Carlos Amedeo Vattimo⁴

- ¹ Francine Papaiordanou
Dermatologia, Dermatologia,
São Paulo (SP), Brasil.
- ² Aché Laboratórios Farmacêuticos,
Departamento Científico,
São Paulo (SP), Brasil.
- ³ Clínica Hexsel de Dermatologia,
Centro de Estudos em
Dermatologia, Porto Alegre (RS),
Brasil.
- ⁴ Aché Laboratórios Farmacêuticos,
Departamento Médico, São Paulo
(SP), Brasil.

Correspondência:

Francine Papaiordanou
francinepapaiordanou@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 09/11/2021

Decisão Final: 22/11/2021

Como citar este artigo:

Papaiordanou F, Oliveira GP, Hexsel D, Vattimo ACA. Colágeno e pele: da estrutura às evidências de sua suplementação oral. Surg Cosm Dermatol. 2022;14:20220110.



INTRODUÇÃO

O colágeno representa uma família de 28 proteínas diferentes, que compõem cerca de 30% da massa total de todas as proteínas do corpo humano, desempenhando um papel fundamental na estrutura de vários tecidos, como pele e ossos, proporcionando rigidez, flexibilidade, tração, estrutura e integridade^{1,2} (Tabela 1).

A derme é composta por uma grande matriz extracelular rica em colágeno. O colágeno dérmico representa a proteína mais abundante da matriz extracelular e constitui a maior parte da pele, correspondendo a 90% de sua massa seca.³

O colágeno do tecido conjuntivo dérmico é essencialmente responsável pela resistência e integridade mecânica e estrutural da pele.³ As fibras de colágeno são formadas pelo complexo, em ordem: fibras, fibrilas, microfibrilas e moléculas de colágeno. As fibras colágenas são responsáveis por conferir elasticidade para a pele, e as fibras elásticas, por conferir tônus.⁴

Com o passar dos anos, mudanças profundas acontecem na estrutura da derme e da epiderme por meio de processos de envelhecimento intrínsecos e extrínsecos. A densidade do colágeno na derme reduz-se significativamente com a idade, sendo associada a uma redução da espessura dérmica. A rede de colágeno dérmica torna-se cada vez mais fragmentada, apresentando fibras mais curtas e menos organizadas, acumulando fragmentos de colágeno degradados, em grande parte ocasionados por um aumento da expressão de metaloproteinases da matriz. Em paralelo, a síntese de novos componentes da matriz extracelular pelos fibroblastos fica mais lenta, de forma que não ocorre uma substituição adequada da matriz degradada. As fibras elásticas da derme papilar perdem a integridade e passam a não alcançar a junção dermoepidérmica. Essa perda global de elasticidade e força leva à flacidez e ao enrugamento da pele.⁵

Além do papel estrutural na pele, o colágeno e seus fragmentos controlam diferentes funções celulares, incluindo diferenciação celular, migração e síntese de diversas proteínas.⁶ Há evidências de que o colágeno possui papel na regulação de genes como Gprc, Krt e Krtap, que codificam componentes estruturais da epiderme e anexos da pele, como cabelos, folículos pilosos e unhas.⁷

Durante o processo de cicatrização, o colágeno também participa de todas as etapas. Na etapa de hemostasia, as plaquetas se agregam em volta do colágeno exposto pela lesão e, então, secretam fatores que estimulam a cascata de coagulação. Durante a fase de inflamação, enzimas proteolíticas são secretadas por células inflamatórias que migraram para o local da lesão. A ação de enzimas proteolíticas nos constituintes da matriz extracelular (principalmente colágeno) dá origem a diversos peptídeos, que possuem efeito quimiotático para o recrutamento de outras células de defesa como, por exemplo, neutrófilos e macrófagos.⁸ Tais células, quando ativadas, secretam TNF- α e IL-1 β , que influenciam diretamente a deposição de colágeno na ferida, estimulando a sua síntese via fibroblastos e inibidores teciduais de metaloproteinases. Os produtos da síntese do colágeno também atuam estimulando a proliferação de fibroblastos e queratinócitos, propiciando a reepitelização e angiogênese.⁶

ESTRUTURA MOLECULAR E PROCESSO DE DEGRADAÇÃO DO COLÁGENO DA PELE

A estrutura molecular primária do colágeno (proteína) é formada por uma tripla hélice de polipeptídeos paralelos, na qual cada resíduo de um terceiro aminoácido é uma glicina (GLY), resultando em X-Y-GLY, em que X e Y são frequentemente prolina (PRO) e 4-hidroxiprolina (HYP - uma subunidade única ao colágeno), respectivamente, formando PRO-HYP-GLY, a cadeia tripla mais comum encontrada no colágeno. A estrutura de tripla hélice é característica dos colágenos.⁷

A taxa de turnover do colágeno em humanos adultos é extremamente baixa. A degradação intracelular é mais ligada a processos fisiológicos, enquanto a degradação extracelular é mais ligada a processos patológicos.⁹

As moléculas de colágeno possuem uma certa resistência a ações proteolíticas devido à sua estrutura helicoidal, porém existem enzimas proteolíticas com alta especificidade ao colágeno. Esse grupo de enzimas proteolíticas são as metaloproteinases (MMPs), com 23 tipos conhecidos. A maioria delas é produzida e secretada como pró-enzimas inativas.⁹

As MMPs responsáveis por degradação do colágeno fibrilar são: MMP-1 (colagenase 1); MMP-2 (gelatinase A); MMP-8 (colagenase 2); MMP-12 (colagenase 3); MT1-MMP e MT3M. A MMP-3, MMP-10 e MP (metaloproteinases da matriz associadas à membrana) são responsáveis pela degradação do colágeno tipo 3.⁹

COLÁGENO E O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

O envelhecimento consiste em um processo biológico que leva a mudanças graduais nas funções e na estrutura tecidual. Este processo é diretamente influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos, o que atualmente chamamos de expossoma. O expossoma está alicerçado em fatores internos (fisiologia, idade, morfologia corporal, genoma), fatores externos gerais (condição socioeconômica e sociodemográfica) e fatores externos específicos (dieta, exposições ambientais, ocupacionais, estilo de vida, entre outros)¹⁰ (Tabela 2).

As rotas intracelulares que regulam a homeostase do colágeno são influenciadas pelos fatores citados acima. O tempo e a radiação ultravioleta nos fibroblastos da derme levam a um aumento da atividade das MMPs, resultando na degradação de colágeno e diminuição de sua síntese. Além da produção de colágeno, processos biológicos, como a migração e proliferação celular e a neoangiogênese, diminuem com o passar dos anos. Com a passagem do tempo e com a ação do estresse oxidativo e formação de radicais livres, há um aumento na atividade de MMPs e citocinas, consequente aumento da quebra de colágeno e diminuição da sua síntese. Clinicamente, este processo pode ser observado como flacidez cutânea.¹⁰

As principais alterações histológicas da pele com flacidez são a redução na quantidade de fibras de colágeno bem como sua fragmentação e desorganização. As fibras elásticas também

TABELA 1: Principais tipos de colágeno encontrados em pele e anexos^{3,9}

Tipos de colágeno na estrutura da pele e anexos	
Tipo I	Mais abundante na pele, tendões, ossos. Composto por fibras flexíveis e de alta força tênsil (são os maiores componentes da MEC).
Tipo III	Associado ao tipo I. Possui redes mais finas. Presente na membrana basal e camada papilar.
Tipo IV	Presente na lâmina densa da camada basal.
Tipo VI	Formado por uma rede microfibrilar. Mediador da arquitetura e composição da matriz extracelular. Sugere-se sua participação no processo de cicatrização cutânea.
Tipo VII	Forma as fibrilas de ancoragem. É a estrutura-chave para a adesão dermoepidérmica.

TABELA 2. FATORES AGRAVANTES OU DESENCADEANTES DA FLACIDEZ CUTÂNEA^{11,12,13}

Fatores agravantes ou desencadeantes da flacidez cutânea
Envelhecimento
Frequentes variações de peso
Perda de peso rápida e excessiva
Lipoaspiração excessiva
Presença de estrias múltiplas e atróficas

sofrem degradação, com perda do padrão morfológico normal (fibrilar).^{11,12,13}

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO COLÁGENO DA PELE

Existem alguns métodos disponíveis para avaliação do colágeno da pele, frequentemente utilizados em estudos e pesquisa clínica. São métodos de avaliação direta (como, por exemplo, Cutometer, Ballistometer, SkinFibrometer) e de avaliação indireta (Dermascan e Ultrascan).

Os métodos diretos avaliam firmeza, relaxamento da pele após tração (retorno ao estado original) e propriedades elásticas da pele após sucção. Os métodos indiretos consistem em ultrasons de alta frequência com capacidade de medir a espessura da derme e de avaliar objetivamente as alterações na derme por meio de marcadores ultrassonográficos.¹⁴⁻¹⁸

SUPLEMENTAÇÃO COM COLÁGENO ORAL E SUPLEMENTAÇÃO PRÓ-COLÁGENO

A suplementação oral de colágeno na Dermatologia permanece um tema controverso devido à falta de controle regulatório de qualidade e quantidade de ingredientes no mercado de suplementos bem como à escassez de artigos científicos sobre o tema. No entanto, o interesse dos pesquisadores neste assunto vem crescendo ao longo dos anos.¹⁹

A gelatina, o colágeno hidrolisado e os peptídeos bioativos de colágeno são utilizados para suplementação oral. O colágeno pode ser extraído do tecido conectivo de diferentes formas; quando desnaturado pelo calor, o colágeno forma gelatina e, após nova hidrólise enzimática, é produzido o colágeno hidrolisado (CH), composto de peptídeos de diferentes comprimentos. O CH tem um peso molecular menor que o da gelatina, é mais hidrossolúvel e não endurece em ar ambiente, permitindo que possa ser formulado em líquidos para consumo oral. Esta proteína de baixo peso molecular tem sido amplamente utilizada devido à sua boa biocompatibilidade, excelente degradabilidade e fraca antigenicidade.²⁰ O CH pode ser novamente hidrolisado em peptídeos bioativos de colágeno, incluindo dipeptídeos e tripeptídeos, que são resistentes à hidrólise por peptidases e a enzimas hidrolíticas sistêmicas.¹⁹

O colágeno hidrolisado é capaz de atravessar a barreira intestinal e atingir a circulação sanguínea. Estes peptídeos são digeridos, absorvidos e transportados para a circulação sistêmica como peptídeos no intestino delgado.²⁰ Estudos de biodisponibilidade em humanos demonstram que dipeptídeos e tripeptídeos podem ser detectados na circulação sistêmica após a ingestão oral. Em complementação, estudos *in vitro* demonstraram que a ingestão oral de CH induz a colagênese em nível de transcrição de mRNA e translação proteica, promovendo atividade antioxidante e produzindo fibrilas de colágeno mais firmes. Estudos em modelo animal conduzidos com ratos demonstram que tri (Gly-Pro-Hyp) e dipeptídeos (Pro-Hyp) atingem a pele rapidamente após a ingestão oral, ocorrendo após 10 minutos e ficando retidos no tecido por até duas semanas.^{19,20}

Um estudo realizado em modelo animal controlado com placebo por Zague e colaboradores demonstrou um aumento significativo nos colágenos tipo I e IV na matriz extracelular da pele e uma diminuição da metaloproteinase 2.²¹ As propriedades antioxidantes do CH se devem principalmente à presença de aminoácidos hidrofóbicos no peptídeo; no entanto, o mecanismo de ação ainda não é completamente elucidado.²⁰

TABELA 3: Estudos randomizados controlados que avaliaram a suplementação com colágeno hidrolisado em desfechos relacionados a pele e anexos

Artigo	N.	Intervenção	Tempo	Resultados
Asserin, 2015 ⁵	106 mulheres saudáveis	- 10g/dia de peptídeo de CH (peixe) - Placebo	180 dias	Melhora da densidade e fragmentação do colágeno em comparação com o placebo
Genovese, 2017 ²³	120 voluntários saudáveis	- 5g/dia de peptídeo de CH (peixe) - blend com ácido hialurônico, óleo de borragem, n-acetilglicosamina e antioxidante - Placebo	90 dias	Melhora da elasticidade da pele em comparação com o placebo
Choi, 2014 ²⁴	40 voluntários saudáveis	- 3g/dia de CH (tripeptídeos) - 3g/dia de CH (tripeptídeos) + 500mg de vitamina C - Controle	84 dias + 28 dias	Melhora na hidratação e eritema pós-laser
Inoue, 2016 ²⁵	85 mulheres saudáveis	- 10g/dia de CH com 10 mg de dipeptídeos - 10g/dia de CH com 0,5mg de dipeptídeos - Placebo	56 dias	Colágeno hidrolisado de peixe com 10mg de dipeptídeos, significativamente superior ao placebo na melhora da hidratação, elasticidade e das rugas

TABELA 4: Estudos randomizados controlados que avaliaram a suplementação com colágeno hidrolisado composto de peptídeos bioativos de colágeno em desfechos relacionados a pele e anexos

Artigo	N.	Intervenção	Tempo	Resultados
Proksch, 2014 ³⁰	69 mulheres saudáveis	- 2,5g de CH (peptídeos bioativos de colágeno) - 5g de CH (peptídeos bioativos de colágeno) - Placebo	56 dias	Melhora da elasticidade da pele em comparação com o placebo
Proksch, 2013 ²⁹	114 mulheres saudáveis	- 2,5g de CH (peptídeos bioativos de colágeno) - Placebo	56 dias	Melhora do volume de rugas e do conteúdo pró-colágeno tipo I e elastina em comparação com o placebo
Schunck, 2015 ²⁶	105 mulheres saudáveis	- 2,5g de CH (peptídeos bioativos de colágeno) - Placebo	180 dias	Melhora do grau de celulite e da ondulação da pele e melhora da densidade dermal em mulheres com peso normal e com sobrepeso em comparação com placebo
Hexsel, 2017 ³¹	25 voluntários saudáveis	- HC 2,5g (bioactive collagen peptides) - Control	28 days	Aumento do crescimento das unhas e diminuição da quebra

Até o momento, mais de 30 peptídeos foram identificados no sangue após a ingestão de colágeno hidrolisado, sendo principalmente Pro-Hyp. Estes peptídeos podem exercer diversas funções no organismo como, por exemplo, a proliferação de fibroblastos.²⁰ No entanto, sequências peptídicas específicas têm demonstrado efeitos benéficos mais específicos.^{1,2} Quando

a proteína colagênica é hidrolisada por meio de um processo específico com enzimas conhecidas, ocorrem clivagens em pontos específicos que levam à formação de peptídeos bioativos com funcionalidade no tecido cutâneo.²²

São sugeridos três diferentes possíveis mecanismos pelos quais a ingestão de colágeno oral pode trazer benefícios para a

pele: (a) fragmentos de colágeno podem ser precursores para a síntese de colágeno na pele; (b) fragmentos de colágeno podem estimular a produção de colágeno e proteoglicanos na pele; e (c) o colágeno e seus fragmentos podem aumentar a renovação da pele por indução de células T reguladoras (Tregs) e macrófagos M2.²²

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DO COLÁGENO HIDROLISADO E PEPTÍDEOS BIOATIVOS DE COLÁGENO

Em uma recente revisão sistemática publicada, foi realizada a análise de ensaios clínicos randomizados controlados utilizando colágeno oral e avaliando sua eficácia na melhora da qualidade da pele, benefícios anti-aging e potencial uso em patologias dermatológicas. Foram incluídos 11 estudos, totalizando 805 pacientes, sendo 699 mulheres, 17 homens e 89 participantes não especificados. A média de tempo dos estudos foi de 69,2 semanas (aproximadamente 17 meses). Houve relato de oito estudos realizados com colágeno hidrolisado, dois estudos conduzidos com tripeptídeos e um estudo conduzido com dipeptídeos de colágeno.²³ Os resultados deste trabalho demonstram que a utilização de suplemento de colágeno é promissora para curto e longo prazos na cicatrização de feridas e envelhecimento da pele. Os suplementos de colágeno demonstraram melhorar a elasticidade, hidratação e densidade de colágeno (nos métodos avaliados)¹⁹ (Tabela 3 e 4).

O CH foi utilizado para tratar uma variedade de condições dermatológicas, incluindo úlceras de pressão, xerose e envelhecimento. Foi observada marcada melhora da elasticidade da pele com o uso de CH. Um estudo realizado com 106 mulheres caucasianas de 40-65 anos (por 12 semanas) demonstrou que a ingestão oral de 10g/dia de colágeno hidrolisado de peixe levou a um aumento de 8,83% na densidade do colágeno (versus 0% com placebo, $p < 0,01$), e 31,2% de redução na fragmentação do colágeno (versus aumento da fragmentação com placebo, $p < 0,05$).⁵ Os mesmos autores avaliaram 33 mulheres com baixa hidratação da pele que receberam 10g/dia de peptídeos de colágeno de peixe, 10g/dia de peptídeos de colágeno porcino e placebo por 56 dias e verificaram que o colágeno de peixe e o porcino levaram a um aumento de 12 e 28%, respectivamente, da hidratação da pele em comparação com o placebo.⁵

Outro estudo realizado com 120 pacientes, com idade entre 40-60 anos, por 90 dias, consumindo um nutricosmético contendo 5g de CH, ácido hialurônico, óleo de borragem, n-acetilglucosamina e antioxidantes, apresentou um aumento significativo na elasticidade da pele (7,5% em relação ao basal versus placebo $p < 0,01$).^{24,25}

Foram realizados dois estudos com tripeptídeos de colágenos, totalizando 40 pacientes (32 mulheres e oito homens), utilizando 3g/dia por quatro ou 12 semanas. Oito pacientes (33-44 anos) foram submetidos a um procedimento com laser não ablativo fracionado 1150nm. Os que receberam suplementação com peptídeos bioativos obtiveram uma melhora significativa na hidratação da pele no terceiro dia ($p < 0,05\%$) e na elasticidade da pele no 14º dia ($p < 0,05\%$) em relação ao grupo que recebeu

placebo. O uso do colágeno no pós-procedimento demonstrou também uma melhora no eritema pós-laser.²⁶

Houve relato de apenas um estudo com dipeptídeos de colágeno. Este estudo incluiu 85 mulheres chinesas de 25-57 anos por oito semanas. O consumo de suplementos com dipeptídeos de colágeno melhorou a hidratação da pele e a elasticidade, assim como diminuiu o número, a profundidade e a aspereza das rugas, avaliadas pelo VisioFace (Courage-Khazaka, Germany), em comparação com participantes que receberam placebo ($p < 0,05\%$).²⁷

Resultados preliminares a respeito do uso do CH no tratamento da xerose, envelhecimento, celulite e úlceras de pressão são promissores. Os efeitos incluem melhora na hidratação, elasticidade cutânea, densidade dérmica do colágeno, níveis de pró-colágeno tipo 1 e elastina bem como diminuição da fragmentação de colágeno, perda de água transepidermica (TEWL) e expressão de MMPs 1 e 12.¹⁹

O uso do colágeno pode ser útil em outras questões não relacionadas à estética. Uma boa indicação para seu uso são as dermatites alérgicas de contato e dermatite atópica (DA).

A dermatite atópica é uma doença que apresenta alteração na função de barreira cutânea. Embora nenhum placebo tenha sido utilizado, um estudo realizado por 12 semanas com pacientes com DA (13 participantes no total: seis recebendo 3,9g de tripeptídeos e sete recebendo 3,9g de colágeno comum) demonstrou um déficit na produção de quimiocinas expressadas por macrófagos bem como de linfopoetina tímica estromal. Após 12 semanas, as lesões, o índice de severidade (SCORAD), a hidratação qualitativa, PTA e prurido melhoraram significativamente no grupo que recebeu tripeptídeos. É possível que a diferente resposta a diferentes tipos de colágeno na DA ocorra de forma análoga em outras doenças com função de barreira alterada.¹⁹

Peptídeos bioativos de colágeno

Embora geralmente se acredite que os peptídeos de colágeno sejam hidrolisados em aminoácidos no trato gastrointestinal antes de serem absorvidos pela circulação sanguínea, existem evidências consideráveis que mostram que os peptídeos podem ser absorvidos parcialmente intactos. Vários estudos de biodisponibilidade em animais e humanos com peptídeos do colágeno administrados oralmente demonstram que estes são absorvidos como aminoácidos livres, mas também como peptídeos.²⁶ A biodisponibilidade dos peptídeos de colágeno é 99%, ou seja, na ingestão de 2,5 gramas de peptídeos bioativos, são absorvidos 2,25 gramas.²⁹

Os peptídeos de colágeno ingeridos são capazes de atravessar a barreira intestinal e, por meio do receptor de membrana integrina, ocorre uma sinalização dos fibroblastos para estimular a biossíntese de colágeno tipo I, proteoglicanos e elastina na matriz extracelular dérmica.²⁸ Dentro do tecido conjuntivo alvo, os peptídeos conseguem exercer sua ação nos processos metabólicos da pele.²⁸

Elasticidade, hidratação e perda transepidermica de água

A efetividade do colágeno hidrolisado composto pelos

peptídeos bioativos de colágeno foi avaliada em parâmetros biofísicos da pele relacionados ao envelhecimento cutâneo em estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Um total de 69 mulheres entre 35-55 anos foi randomizado para receber 2,5 ou 5g de colágeno hidrolisado composto por peptídeos específicos ou placebo, uma vez ao dia, por oito semanas. A elasticidade, hidratação e rugosidade da pele, e a perda de água transepidérmica foram mensuradas objetivamente antes da primeira administração do produto (t0) e após quatro (t1) e oito (t2) semanas de ingestão regular. A elasticidade da pele também foi avaliada após quatro semanas da última ingestão do produto. Os resultados demonstraram que, ao final do estudo, ambas as doses de colágeno hidrolisado propiciaram uma melhora nos parâmetros avaliados em comparação com o placebo. Na avaliação da elasticidade da pele por meio de cutometria, houve uma melhora estatisticamente significativa em ambas as dosagens com relação ao placebo. Após quatro semanas da última ingestão dos peptídeos, foi demonstrada elasticidade da pele significativamente superior no subgrupo de pacientes idosos, com cerca de 98% de efeito positivo após término da ingestão do colágeno hidrolisado. Na avaliação da hidratação da pele por corneometria, foi demonstrado um aumento de 11-14% da hidratação em mulheres acima de 50 anos. Com relação à perda de água transepidérmica, houve uma redução de 6-7% da evaporação de água em mulheres acima de 50 anos. Não foram demonstradas diferenças com relação à rugosidade da pele. Os resultados deste estudo demonstram que a ingestão oral dos peptídeos bioativos de colágeno promovem uma diferença significativa na elasticidade da pele. Além disso, foi demonstrado que os efeitos parecem ser de longa duração, especialmente em mulheres acima de 50 anos.^{30,31}

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a eficácia da ingestão de 5g de colágeno hidrolisado via oral em 36 mulheres pós-menopausa. As participantes foram avaliadas quanto à elasticidade da pele das bochechas por meio de cutometria no início do estudo, duas e quatro semanas após a randomização e quatro semanas após a descontinuação do tratamento. A elasticidade da pele das participantes que receberam CH aumentou em comparação com o placebo ($p=0,006$ e $0,03$, respectivamente). Após quatro semanas de descontinuação do tratamento (semana oito), a elasticidade da pele das bochechas permaneceu superior no grupo de CH em comparação com o grupo placebo ($p=0,01$ e $0,004$, respectivamente).³² Mais recentemente, Miyanaga *et al.* (2021) conduziram estudo duplo-cego, randomizado e controlado para avaliar a suplementação de 1 a 5g de peptídeos de colágeno versus placebo com relação à qualidade da pele. Foram avaliados o conteúdo de água da pele, a perda de água transepidérmica (TEWL), a elasticidade e a espessura da pele antes do tratamento e após quatro, oito e 12 semanas em 99 pacientes saudáveis. O nível de fator de hidratação natural também foi quantificado antes do tratamento e após 12 semanas. Os resultados demonstraram que a ingestão oral de peptídeos de colágeno aumentou o teor de água no estrato córneo e na epiderme e diminuiu a perda de água transepidérmica. O nível de fator de hidratação

natural no estrato córneo também foi aumentado. A elasticidade da pele e a espessura da pele permaneceram inalteradas.³³

Rugas

No que diz respeito a rugas, um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo avaliou 114 mulheres entre 35-55 anos que foram randomizadas para receber 2,5g de peptídeos bioativos de colágeno ou placebo, uma vez ao dia, durante oito semanas. As rugas foram objetivamente avaliadas em todas as participantes antes do início do tratamento, após quatro e oito semanas de tratamento, e quatro semanas após a última ingestão. Um subgrupo foi estabelecido para realização de biópsias por bolha de sucção, que analisaram pró-colágeno I, elastina e fibrilina no início do tratamento e após oito semanas. A ingestão dos peptídeos bioativos de colágeno promoveu uma redução estatisticamente significativa (7,2%) no volume de rugas na região dos olhos em comparação com o placebo após quatro semanas de tratamento. O efeito foi ainda mais pronunciado após oito semanas de tratamento, com uma redução média de 20,1% em relação ao placebo ($p<0,01$). Quatro semanas após a última ingestão do produto, o grupo que recebeu os peptídeos bioativos do colágeno continuou a demonstrar uma redução significativa de 11,5% do volume de rugas da região dos olhos. Após oito semanas de administração, foi detectada uma quantidade significativamente maior de conteúdo de pró-colágeno tipo I (65%) e elastina (18%) no grupo tratado com peptídeos bioativos em comparação com o grupo que recebeu placebo. Para a fibrilina, foi detectado um aumento de 6%.³²

Celulite

Os peptídeos bioativos de colágeno também demonstraram relação com melhora clínica no tratamento da celulite moderada, em um estudo realizado com 105 mulheres saudáveis com idade entre 24-50 anos, fototipos 1-3. A suplementação foi realizada com 2,5g/dia por 180 dias, resultando em diminuição estatisticamente significativa no grau de celulite e ondulação da pele ($p<0,05$) em mulheres com peso normal. Os dados revelaram uma redução de 5,3% do escore de celulite, após três meses, e de 9% após seis meses em comparação com o placebo. Com relação à ondulação da pele, houve uma redução significativa de 11% em mulheres com peso normal. Além disso, a densidade dérmica foi significativamente melhorada ($p<0,05$) em comparação ao placebo. A eficácia dos peptídeos também foi observada em mulheres com excesso de peso, embora o impacto tenha sido menos pronunciado em comparação com mulheres com peso normal.²⁸

Unhas frágeis

A eficácia dos peptídeos do colágeno também foi avaliada em 25 pacientes com síndrome das unhas frágeis, em um estudo aberto. Os pacientes receberam 2,5g de peptídeos bioativos de colágeno, uma vez ao dia, durante 24 semanas, seguidas de um período de quatro semanas sem tratamento. Os peptídeos bioativos

do colágeno promoveram um aumento de 12% na taxa de crescimento das unhas e uma redução de 42% da frequência de unhas quebradas. Adicionalmente, 64% dos participantes atingiram uma melhora clínica nas unhas frágeis e 88% tiveram melhora nas quatro semanas após o tratamento. O estudo demonstra que a ingestão diária de peptídeos bioativos de colágeno aumenta o crescimento das unhas e melhora a síndrome das unhas frágeis, com uma redução notável da frequência de unhas quebradas.³³

Cicatrização de feridas e reepitelização

Estudos em animais apontam para um efeito positivo do uso oral de peptídeos de colágeno na epitelização e redução do tempo de cicatrização de feridas, com melhora da angiogênese. Neste sentido, um estudo observacional foi conduzido para avaliar o impacto dos peptídeos bioativos de colágeno na cicatrização de feridas. Um total de 22 pacientes com feridas pós-cirúrgicas (Grupo A - 12 recebendo os peptídeos e 10 recebendo placebo) e 20 pacientes com feridas não cicatrizadas (Grupo B - 10 recebendo os peptídeos e 10 recebendo o placebo) foi acompanhado. Em ambos os grupos, foi demonstrado que os pacientes que receberam peptídeos bioativos de colágeno tiveram uma cicatrização significativamente superior aos pacientes tratados com placebo, que tiveram resultados ruins ou subótimos na maioria dos casos. Os resultados desta investigação demonstram um impacto positivo do uso do colágeno na cicatrização de feridas, mesmo em casos em que uma cicatrização normal é esperada, para obtenção de resultados estéticos. O efeito positivo na pele ocorre principalmente pelo impacto direto no turnover da matriz extracelular dérmica, com um aumento significativo na síntese de colágeno e elastina.³⁴

DISCUSSÃO

Existem evidências crescentes que mostram diferentes benefícios da suplementação oral com peptídeos de colágeno para a pele. Os estudos disponíveis na literatura até o presente momento são heterogêneos e apresentam fragilidades metodológicas, o que torna os resultados muitas vezes não comparáveis entre si, de forma que as evidências sobre a suplementação de colágeno ainda permanecem controversas.

A resposta ao colágeno oral é dependente de diversos fatores. A idade do paciente pode ter influência direta nos resultados: pacientes acima de 50 anos apresentam uma melhora maior da elasticidade comparadas a pacientes jovens, uma vez que as pacientes mais jovens possuem uma elasticidade basal mais alta e é esperado que obtenham uma resposta mais branda.¹⁹

Outros fatores como gênero, etnia, tipo de pele, estilo de vida, comorbidades e condição de pele do paciente também podem ter influência. Assim, estudos mais longos são necessários para avaliar a eficácia em diferentes nichos de pacientes bem como para determinar o tempo mais adequado de resposta ao tratamento.

A dose adequada ainda permanece indefinida. Doses altas de colágeno oral (15g 3x/dia) demonstraram melhora em processos de cicatrização, porém doses de 2,5g de peptídeos bioativos já demonstraram ser eficazes para a melhora de rugas perior-

bitais.¹⁹ A maior parte dos estudos foi realizada com mulheres saudáveis, o que leva a uma preocupação em relação à eficácia do uso do colágeno em pacientes portadores de comorbidades.

Vale pontuar que os pacientes que procuram o uso de suplementos à base de colágeno oral, em geral, apresentam uma expectativa alta em relação aos resultados que podem obter, na maior parte das vezes por falta de esclarecimento adequado.

Os resultados relatados nos estudos apresentados são altamente dependentes de ferramentas de aferição (perda transepidermica, hidratação e elasticidade da pele, densidade de colágeno etc.). Porém, a satisfação do paciente também é um importante indicador da melhora da qualidade de vida, e os participantes incluídos nos estudos citados relataram um feedback positivo após o uso do colágeno oral.

CONCLUSÃO

As evidências disponíveis até o momento indicam que a suplementação com colágeno oral pode ter um papel adjuvante no tratamento das seguintes condições:

- Melhora da elasticidade da pele
- Redução de rugas na região dos olhos
- Cicatrização de feridas (incluindo úlceras de pressão)
- Melhora da celulite
- Melhora da hidratação cutânea
- Melhora dos quadros de dermatite atópica e dermatites de contato alérgicas
- Melhora da fragilidade e aumento no crescimento das unhas

Os estudos demonstraram também que, em pacientes saudáveis, o uso do colágeno oral é seguro mesmo em doses mais altas, sem relatos de evento adverso relacionado ao seu uso. A satisfação dos pacientes com o tratamento também tem demonstrado bons resultados nos estudos disponíveis.

No entanto, a eficácia do colágeno oral permanece controversa devido à falta de estudos controlados em larga escala e com metodologia reconhecida. Estudos que comprovem de forma robusta a superioridade da ingestão de colágeno versus a ingestão de outras fontes de proteínas e aminoácidos são recomendados bem como estudos que comprovem que o colágeno ingerido via oral pode ser aproveitado preferencialmente na derme.

Estudos adicionais também precisam ser conduzidos para elucidar o papel do colágeno na função de barreira, em doenças como a dermatite atópica, para determinar a dose mais adequada para cada condição e para definir o paciente ideal baseado na idade, no gênero, no tipo de pele, na etnia e na presença de comorbidades.

Desta forma, comparando-se os resultados que temos na literatura atual com os disponíveis há alguns anos, é possível concluir que o uso do colágeno oral tem demonstrado crescentes evidências de sua eficácia no tratamento adjuvante de diferentes condições dermatológicas para os pacientes no consultório. Dada a alta procura e boa aceitação, os prescritores precisam estar cientes das evidências disponíveis para orientarem corretamente os pacientes sobre os benefícios esperados. ●

REFERÊNCIAS:

1. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens - structure, function and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(12):1531-46.
2. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(1):a004978.
3. Quan T, Fisher GJ. Role of age-associated alterations of the dermal extracellular matrix microenvironment in human skin aging: a mini-review. *Gerontology.* 2015;61(5):427-34.
4. Tang M, Li T, Gandhi NS, Burrage K, Gu Y. Heterogeneous nanomechanical properties of type I collagen in longitudinal direction. *Biomech Model Mechanobiol.* 2017;16(3):1023-33.
5. 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. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(4):291-301.
6. Brett D. A review of collagen and collagen-based wound dressings. *Wounds.* 2008;20(12):347-56.
7. Hexsel D, Zague V, Schunck M, Siega C, Camozzato FO, Oesser S. Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(4):520-6.
8. Nedelec B, Forget NJ, Hurtubise T, Cimino S, Muszka F, Legault *et al.* Skin characteristics: normative data for elasticity, erythema, melanin, and thickness at 16 different anatomical locations. *Skin Res Technol.* 2016;22(3):263-75.
9. Sprangers S, Everts V. Molecular pathways of cell-mediated degradation of fibrillar collagen. *Matrix Biol.* 2019;75-76:190-200.
10. Olympio KPK, Salles FJ, Ferreira APSS, Pereira EC, Oliveira AS, Leroux IN, *et al.* O exossoma humano desvendando o impacto do ambiente sobre a saúde: promessa ou realidade? *Rev Saúde Pública.* 2019;53. Epub jan 18.
11. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, *et al.* Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2126.
12. Ortolan MCAB, Biondo-Simões MLP, Baroni ERV, Auersvald A, Auersvald LA, Netto MRM, *et al.* Influência do envelhecimento na qualidade da pele de mulheres brancas: o papel do colágeno, da densidade de material elástico e da vascularização. *Rev Bras Cir Plást.* 2013;28(1):41-8.
13. Wang H, Shyr T, Fevola MJ, Cula GO, Stamatias GN. Age-related morphological changes of the dermal matrix in human skin documented in vivo by multiphoton microscopy. *J Biomed Opt.* 2018;23(3):1-4.
14. Nedelec B, Forget NJ, Hurtubise T, Cimino S, Muszka F, Legault A, *et al.* Skin characteristics: normative data for elasticity, erythema, melanin, and thickness at 16 different anatomical locations. *Skin Res Technol.* 2016;22(3):263-75.
15. Bonaparte JP, Ellis D, Chung J. The effect of probe to skin contact force on Cutometer MPA 580 measurements. *J Med Eng Technol.* 2013;37(3):208-12.
16. Kim MA, Kim EJ, Lee HK. Use of SkinFibrometer® to measure skin elasticity and its correlation with Cutometer® and DUB® Skinscanner. *Skin Res Technol.* 2018;24(3):466-71.
17. Woo MS, Moon KJ, Jung HY, Park SR, Moon TK, Kim NS, *et al.* Comparison of skin elasticity test results from the Ballistometer(®) and Cutometer(®). *Skin Res Technol.* 2014;20(4):422-8.
18. Crisan M, Badea R, Cattani C, Crisan D. Senescence: imagistic noninvasive assessment of skin aging and anti-aging therapies. In: Nagata T, editor. *Senescence.* Rijeka: Intech; 2012. p. 773-96.
19. Choi FD, Sung CT, Juhasz ML, Mesinkovsk NA. Oral collagen supplementation: a systematic review of dermatological applications. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(1):9-16.
20. 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 (Basel).* 2020;9(2):181.
21. Zague V, de Freitas V, da Costa Rosa M, de Castro GÁ, Jaeger RG, Machado-Santelli GM. Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity. *J Med Food.* 2011;14(6):618-24.
22. Barati M, Jabbari M, Navekar R, Farahmand F, Zeinalian R, Salehi-Sahlabadi A, *et al.* Collagen supplementation for skin health: a mechanistic systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(11):2820-29.
23. Gelita do Brasil LTDA. Peptídeos de Colágeno. Available from: <https://www.gelita.com/pt-pt/peptideos-de-colageno>.
24. Pawlaczyk M, Lelonkiewicz M, Wieziorowski M. Age-dependent biomechanical properties of the skin. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(5):302-06.
25. Genovese L, Corbo A, Sibilla S. An insight into the changes in skin texture and properties following dietary intervention with a nutraceutical containing a blend of collagen bioactive peptides and antioxidants. *Skin Pharmacol Physiol.* 2017;30(3):146-58.
26. Choi SY, Ko EJ, Lee YH, Kim BG, Shin HJ, Seo DB, *et al.* Effects of collagen tripeptide supplement on skin properties: a prospective, randomized, controlled study. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;16(3):132-7.
27. Inoue N, Sugihara F, Wang X. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial ageing signs in a randomized double-blind placebo-controlled clinical study. *J Sci Food Agric.* 2016;96(12):4077-81.
28. 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. *J Med Food.* 2015;18(12):1340-8.
29. Ziegler FF, Sgarbieri VC. Caracterização químico-nutricional de um isolado protéico de soro de leite, um hidrolisado de colágeno bovino e misturas dos dois produtos. *Rev Nutr.* 2009;22(1):61-70.
30. Siebert HC, Burg-Roderfeld M, Eckert T, Stötzel S, Kirch U, Diercks T, *et al.* Interaction of the $\alpha 2A$ domain of integrin with small collagen fragments. *Protein Cell.* 2010;1(4):393-405.
31. 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 Pharmacol Physiol.* 2014;27(1):47-55.
32. Sangsuwan W, Asawanonda P. Four-weeks daily intake of oral collagen hydrolysate results in improved skin elasticity, especially in sun-exposed areas: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2020;9:1-6.
33. Miyanaaga 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 cor-

- neum: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Skin Pharmacol Physiol.* 2021;34(3):115-27.
34. 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 Pharmacol Physiol.* 2014;27(3):113-9.
35. Hexsel D, Zague V, Schunck M, Siega C, Camozzato FO, Oesser S. Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(4):520-6.
36. Knefeli HC, Duran B. Improved wound healing after oral application of specific bioactive collagen peptides. *Nutrafoods.* 2017;16:9-12.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Francine Papaiordanou  ORCID 0000-0003-0138-8361

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Gabriela Pacheco de-Oliveira  ORCID 0000-0001-5464-3501

Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Doris Hexsel  ORCID 0000-0002-0615-9026

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Antonio Carlos Amedeo Vattimo  ORCID 0000-0002-1976-7434

Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.