

Efeitos clínicos de oligopeptídeos de colágeno oral na aparência de rugas em mulheres de 45-60 anos: ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo

Clinical aesthetic effects of oral collagen oligopeptides on wrinkle appearance in women aged 45-60 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2026180573>

RESUMO

Introdução: A suplementação oral de colágeno tem sido investigada como estratégia para suporte à aparência da pele, embora os efeitos clínicos sejam geralmente modestos. Em dermatologia estética, a magnitude e o padrão temporal das alterações são relevantes.

Objetivo: Avaliar os efeitos da suplementação oral com oligopeptídeos de colágeno na aparência de rugas faciais em mulheres de 45-60 anos.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 102 mulheres. As participantes receberam oligopeptídeos de colágeno (2,5 g/dia) ou placebo durante 12 semanas. A intensidade das rugas foi o desfecho primário, avaliado por meio de imagens digitais padronizadas. A densidade dérmica e os sinais ópticos associados ao colágeno foram analisados como desfechos exploratórios.

Resultados: Observou-se redução significativa na intensidade das rugas no grupo ativo na semana 8. A redução já era observável na semana 4, sem significância, e os valores permaneceram numericamente inferiores na semana 12. O placebo apresentou variações discretas. Os parâmetros exploratórios apresentaram aumentos numéricos, sem significância estatística.

Conclusão: A suplementação com oligopeptídeos de colágeno associou-se à redução da intensidade das rugas, com efeito precoce e manutenção parcial ao longo do tempo, indicando benefício estético mensurável.

Palavras-chave: Envelhecimento da Pele; Colágeno; Suplementos Nutricionais; Peptídeos; Derme

ABSTRACT

Introduction: Oral collagen supplementation has been investigated as a strategy to support skin appearance, although clinical effects are generally modest. In aesthetic dermatology, both the magnitude and temporal pattern of changes are relevant.

Objective: To assess the effects of oral supplementation with collagen oligopeptides on facial wrinkle appearance in women aged 45-60 years.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted in 102 women. Participants received collagen oligopeptides (2.5 g/day) or a placebo for 12 weeks. Wrinkle intensity was the primary endpoint, assessed using standardized digital imaging. Dermal density and collagen-related optical signals were analyzed as exploratory outcomes.

Results: A significant reduction in wrinkle intensity was observed in the active group at week 8. A reduction was already apparent at week 4, although not statistically significant, and values remained numerically lower at week 12. The placebo group showed minor variations. Exploratory parameters showed numerical increases but were not statistically significant.

Conclusion: Collagen oligopeptide supplementation was associated with a reduction in wrinkle intensity, with an early effect that was partially maintained over time, indicating a measurable aesthetic benefit.

Keywords: Skin Aging; Collagen; Dietary Supplements; Peptides; Dermis

Artigo Original

Autores:

Vivian Zague¹
Ana Lúcia Tabarini Alves Pinheiro²
Juliana Rodrigues Pinto²
Viviane Cristina Albarici²
Gustavo Facchini²
Samara Eberlin²

- ¹ Genu-in - JBS S/A, Pesquisa e Desenvolvimento, São Paulo (SP), Brasil
² Kosmoscience Group, Pesquisa e Desenvolvimento, Valinhos (SP), Brasil

Correspondência:

Vivian Zague
E-mail: vivian.zague@genu-in.com / gustavo@kosmoscience.com

Fonte de financiamento: Nenhuma
Conflito de interesse: Nenhuma

Número CAAE de aprovação no Comitê de Ética: 70137923.4.0000.5514

Data de submissão: 29 de abril de 2026
Decisão final: 9 de julho de 2026

Como citar este artigo:

Zague V, Pinheiro ALTA, Pinto JR, Albarici VC, Facchini G, Eberlin S. Efeitos clínicos de oligopeptídeos de colágeno oral na aparência de rugas em mulheres de 45-60 anos: ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Surg. Cosmet Dermatol. 2026;18(3):e20260573.



INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é o produto de uma interação complexa entre mecanismos biológicos intrínsecos, como programação genética, flutuações hormonais e declínio cronológico, e estressores extrínsecos, incluindo exposição à radiação ultravioleta, poluição ambiental e fatores comportamentais. Em conjunto, esses fatores comprometem progressivamente a arquitetura dérmica, levando à redução da elasticidade, ao afinamento da derme e à formação de rugas clinicamente visíveis.¹ Entre as diversas manifestações do envelhecimento cutâneo, a aparência das rugas continua a ser um dos desfechos mais relevantes e perceptíveis na dermatologia estética, servindo como importante parâmetro para avaliar a eficácia das intervenções. Dada a natureza multifatorial do envelhecimento cutâneo, intervenções nutricionais e ingredientes alimentares funcionais capazes de modular a homeostase da matriz extracelular (MEC) têm recebido atenção crescente como estratégias complementares para a manutenção da saúde da pele. Nesse contexto, a capacidade dessas intervenções de produzir alterações mensuráveis na aparência da pele, particularmente sob condições clínicas controladas, representa um importante desafio translacional na área.¹⁻³

O colágeno, a proteína fibrilar predominante da MEC dérmica, desempenha papel estrutural central na manutenção da integridade mecânica e da firmeza da pele. Com o avanço da idade, a síntese de colágeno diminui, enquanto sua degradação enzimática se acelera, resultando na fragmentação das fibras de colágeno e na perda progressiva da resistência à tração. Essas alterações relacionadas à idade na dinâmica do colágeno estão estreitamente associadas à deterioração clinicamente observável da aparência da pele, contribuindo para a flacidez cutânea, a redução do tônus e a formação de rugas mais profundas.²

Entre as intervenções nutricionais voltadas à integridade da MEC, os peptídeos de colágeno (PCs) hidrolisado têm recebido atenção crescente. Derivados da clivagem enzimática do colágeno tipo I nativo, esses peptídeos possuem baixo peso molecular e são absorvidos eficientemente após a ingestão oral. Após a ingestão, peptídeos específicos derivados do colágeno podem ser detectados no plasma. Relatos indicam que são capazes de se acumular na derme, onde se acredita que atuem como mensageiros bioquímicos, potencialmente interagindo com a atividade dos fibroblastos e favorecendo processos relacionados à MEC, conforme sugerido por estudos experimentais e translacionais.³⁻⁶

Dados experimentais fornecem plausibilidade biológica para os mecanismos propostos. Estudos *in vitro* demonstraram que os peptídeos de colágeno podem aumentar a atividade dos fibroblastos, elevando a síntese de procolágeno tipo I e reduzindo a expressão ou a atividade das metaloproteinases da matriz (MMP-1 e MMP-2). Zague et al.⁷ demonstraram que os hidrolisados de colágeno promoveram a deposição de proteínas da MEC em fibroblastos provenientes tanto de pele protegida do sol quanto de pele fotoenvelhecida, com efeitos mais pronunciados sob estresse induzido por radiação UV, sustentando um possível papel modulador dos peptídeos derivados do colágeno em condições de

desafio dérmico. Peptídeos de baixo peso molecular que contêm hidroxiprolina são particularmente relevantes, pois demonstraram interagir com vias associadas aos fibroblastos e modular processos associados à MEC, fornecendo uma justificativa estrutura-função baseada principalmente em modelos experimentais, relevante para a interpretação de aplicações de alimentos funcionais.^{7,8}

Mais recentemente, Zague et al.⁹ ampliaram esses achados ao integrar evidências moleculares e clínicas. Em um ensaio clínico randomizado que envolveu 85 mulheres, a ingestão diária de oligopeptídeos de colágeno (Col-OP, 2,5 g/dia) foi associada a melhorias na firmeza e na elasticidade da pele em comparação com o placebo, enquanto a hidratação apresentou melhora consistente, embora sem significância estatística. Análises complementares de expressão gênica indicaram a regulação positiva de componentes da matriz extracelular (procolágeno I, decorina e biglicano) e de TIMP-1, juntamente com regulação negativa de MMP-1 e versicano, fornecendo suporte em nível molecular para uma modulação coordenada de vias relacionadas à matriz dérmica, que pode contribuir para os efeitos clínicos observados.⁹

Em conjunto, esses resultados reforçam a plausibilidade biológica dos peptídeos de colágeno como potenciais moduladores da homeostase da MEC e da qualidade geral da pele. Ainda assim, inconsistências entre os estudos, decorrentes de diferenças nos perfis peptídicos, nos regimes de dosagem e nos desenhos metodológicos, têm levado a uma variabilidade substancial nos desfechos clínicos relatados. Meta-análises recentes enfatizam a necessidade de formulações padronizadas e de ensaios rigorosamente controlados para confirmar a eficácia e caracterizar mais detalhadamente, em vez de estabelecer de forma definitiva, a base molecular dos efeitos observados.⁹⁻¹¹

Diante da necessidade de avaliações objetivas baseadas em imagens e de biomarcadores dérmicos capazes de captar de forma sensível alterações relacionadas à MEC *in vivo*, este estudo testou a hipótese de que a suplementação oral diária com oligopeptídeos de colágeno (2,5 g/dia por 12 semanas) promoveria uma redução mensurável na intensidade das rugas faciais, com ênfase especial no padrão temporal da resposta, em comparação com o placebo. Variações na densidade dérmica e em marcadores ópticos relacionados ao colágeno foram avaliadas como desfechos complementares e exploratórios, com o objetivo de sustentar a plausibilidade biológica e fornecer uma avaliação integrada das alterações estruturais e ópticas relacionadas à pele, e não de estabelecer efeitos mecanísticos definitivos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Substância de Teste

O produto investigacional consistiu em oligopeptídeos de colágeno de grau alimentício (Col-OP; detalhes do fabricante omitidos para fins de revisão cega), fornecidos na forma de pó e derivados de colágeno bovino tipo I por meio de hidrólise enzimática controlada. O produto investigacional foi fornecido

em sachês de dose única, cada um contendo 2,5 g de Col-OP, a serem dissolvidos em água antes da ingestão oral. O placebo também foi fornecido na forma de pó, em sachês idênticos, e apresentava aparência, sabor e textura correspondentes para manter o cegamento. A mistura peptídica resultante apresentava peso molecular médio de aproximadamente 4 kDa, com cerca de 40% dos fragmentos abaixo de 1 kDa. O perfil peptídico do Col-OP foi caracterizado analiticamente, confirmando uma distribuição reprodutível de oligopeptídeos derivados do colágeno de baixo peso molecular, compatível com as especificações de um hidrolisado padronizado de colágeno bovino tipo I. Esse nível de caracterização físico-química foi considerado suficiente para os objetivos da presente investigação clínica. Embora as sequências de peptídeos individuais sejam proprietárias, estudos anteriores demonstraram que peptídeos derivados do colágeno de baixo peso molecular podem alcançar a corrente sanguínea após a ingestão oral¹² e têm sido associados à modulação de vias relacionadas à MEC, incluindo a atividade dos fibroblastos e o equilíbrio MMP/TIMP.^{7,9} Essas observações prévias fornecem plausibilidade biológica, mas não devem ser interpretadas como evidência mecanística direta no contexto do presente ensaio clínico.

O placebo consistiu em um pó isocalórico e organolepticamente idêntico, composto por maltodextrina e sem peptídeos de colágeno. O placebo apresentava aparência, sabor e textura correspondentes para assegurar o adequado cegamento das participantes e dos investigadores. Não foram incluídos compostos bioativos, aromatizantes ou outros excipientes funcionais com potencial atividade biológica.

Desenho do estudo e participantes

O protocolo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco, localizada em Bragança Paulista, São Paulo, Brasil (CAAE nº 70137923.4.0000.5514; parecer nº 6.123.303, emitido em 16 de junho). Todas as voluntárias forneceram consentimento informado por escrito antes da inclusão no estudo. O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas (GCP — Good Clinical Practice), em conformidade com todos os requisitos regulatórios nacionais aplicáveis. Este foi um ensaio clínico unicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Foram selecionadas e randomizadas 102 mulheres com idade entre 45 e 60 anos, representando os fototipos de Fitzpatrick II a V (49 para o grupo Col-OP e 53 para o grupo placebo). A sequência gerada por computador utilizou probabilidade igual de alocação (1:1), sem blocos ou balanceamento forçado do tamanho final dos grupos; portanto, ocorreu por acaso um pequeno desequilíbrio numérico, com 49 participantes alocadas ao grupo Col-OP e 53 ao grupo placebo. As avaliações clínicas iniciais foram realizadas antes da randomização para confirmar a comparabilidade entre os grupos de tratamento.

Os critérios de exclusão incluíram gestação ou lactação, qualquer condição dermatológica ativa ou a realização de pro-

cedimentos médicos ou estéticos em curso que pudessem afetar os desfechos. Foi proibido o uso de retinoides tópicos, *peelings* químicos ou intervenções semelhantes nas 4 semanas anteriores à avaliação inicial. Durante todo o ensaio, as participantes foram instruídas a evitar exposição excessiva à radiação UV, bronzear artificial e produtos dietéticos ou tópicos destinados a efeitos antienvhecimento. Foi permitido o uso dos produtos básicos de cuidados com a pele utilizados habitualmente pelas participantes, limitado a limpadores, hidratantes e filtros solares, desde que esses produtos já fizessem parte de sua rotina antes da inclusão e permanecessem inalterados durante todo o estudo. As participantes também foram orientadas a manter hábitos alimentares, métodos contraceptivos e rotinas de cuidados com a pele consistentes durante o período do estudo. A adesão a essas restrições foi monitorada em cada visita do estudo, e o não cumprimento foi definido prospectivamente como critério para exclusão do estudo.

As participantes foram randomizadas, com probabilidade de alocação planejada de 1:1, para receber Col-OP ou placebo durante 12 semanas, utilizando uma sequência de randomização gerada por computador. A distribuição desigual de 49:53 refletiu o uso de randomização simples e não resultou de exclusões segundo critérios de elegibilidade predefinidos. Ambos os materiais de teste foram fornecidos em sachês idênticos, cada um contendo uma dose diária única (2,5 g), a ser dissolvida em água e consumida pela manhã. A randomização foi gerada por computador utilizando uma sequência aleatória predefinida, e tanto as participantes quanto os investigadores permaneceram cegos quanto à alocação dos grupos durante todo o estudo. A ocultação de alocação foi assegurada pelo uso de sachês idênticos e numerados sequencialmente, preparados por um farmacêutico independente, e a conformidade foi monitorada em cada visita por meio da contagem sistemática dos sachês e do uso de questionários de adesão padronizados. As visitas do estudo foram realizadas na avaliação inicial e nas semanas 4, 8 e 12, sob condições ambientais controladas.

Avaliações

As visitas do estudo foram realizadas no momento inicial e nas semanas 4, 8 e 12. Todas as avaliações instrumentais foram realizadas sob condições ambientais padronizadas, seguindo procedimentos operacionais predefinidos.

A intensidade das rugas foi quantificada por meio de imagens digitais de alta resolução padronizadas, associadas a software de análise específico (ImageJ 1.47v, National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA). Todas as fotografias foram obtidas sob iluminação controlada, a uma distância fixa da câmera e com posicionamento facial padronizado, utilizando um imobilizador mecânico de cabeça. O processamento das imagens foi realizado por meio de uma macro predefinida, que quantificou o parâmetro Rq (raiz quadrada média da rugosidade — *root-mean-square roughness*). A Rq corresponde à raiz quadrada média dos desvios de altura do perfil dentro da área de análise e foi utili-

zado como principal descritor quantitativo da intensidade das rugas e como desfecho clínico primário do estudo. A densidade dérmica foi avaliada utilizando um equipamento de ultrassom de alta frequência de 22 MHz, o Ultrascan UC22 (Courage + Khazaka Electronic GmbH, Colônia, Alemanha). Foram obtidas três medidas consecutivas em cada sítio anatômico, sendo posteriormente calculada a média, a fim de minimizar a variabilidade técnica e dependente do operador.

Em paralelo, os sinais ópticos relacionados ao colágeno foram estimados indiretamente por espectroscopia de reflectância difusa (ERD, também conhecida como DRS), utilizando o espectrofluorímetro FluoroMax-4 (HORIBA Scientific, Edison, NJ, EUA). O comprimento de onda de excitação foi definido em 290 nm, os espectros de emissão foram registrados entre 300 e 500 nm e todos os espectros foram normalizados em relação ao pico máximo de fluorescência do triptofano antes do cálculo da razão. Os espectros foram obtidos em triplicata em cada sítio anatômico e posteriormente calculada a média, a fim de minimizar a variabilidade relacionada ao instrumento. A razão colágeno/triptofano foi calculada como um marcador óptico exploratório e não invasivo associado a sinais dérmicos relacionados ao colágeno e não deve ser interpretada como uma medida direta da biossíntese de colágeno ou da remodelação estrutural. Com

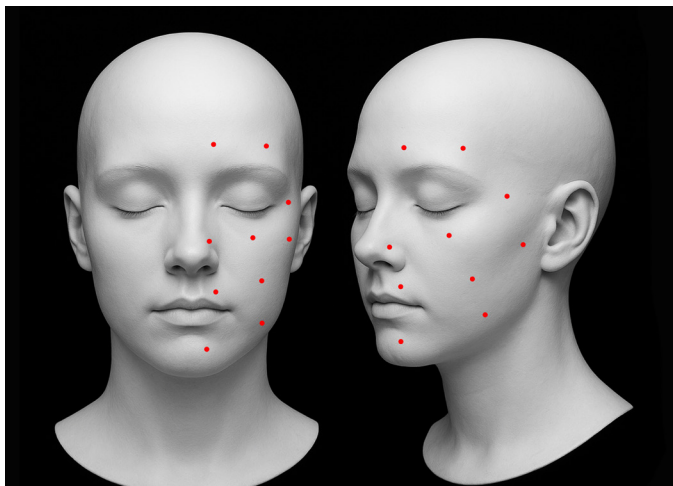


FIGURA 1: Regiões faciais anatômicamente definidas para espectroscopia de reflectância difusa (ERD). Foram selecionadas 10 regiões faciais padronizadas para captar a variabilidade na formação de rugas e na remodelação dérmica em diferentes zonas anatômicas distintas. Espectros de fluorescência normalizados para colágeno e triptofano foram obtidos em cada sítio sob condições padronizadas. Foram coletados espectros em triplicata e calculada a média para reduzir a variabilidade local e melhorar a consistência das medições. A razão colágeno/triptofano resultante foi utilizada como marcador óptico exploratório e serviu de base para a geração do mapa de envelhecimento facial apresentado na Figura 4.

base nos valores da razão colágeno/triptofano obtidos em 10 regiões faciais anatômicas definidas (Figura 1), foi gerado um mapa de envelhecimento exploratório. O mapa resultante (Figura 4) foi apresentado como uma imagem codificada por cores, com uma escala variando de 0,0 (indicando sinal relacionado ao colágeno muito baixo, representado em branco) a 3,0 (indicando sinal relacionado ao colágeno muito alto, representado em azul-escuro).

A intensidade das rugas foi definida como o desfecho clínico primário do estudo, com ênfase especial em sua evolução temporal ao longo do período de intervenção. A densidade dérmica e a razão colágeno/triptofano obtida por ERD foram definidas como desfechos secundários exploratórios, com a intenção de fornecer contexto biológico complementar e uma interpretação integrada dos achados instrumentais, e não evidências mecanísticas definitivas.

Todos os avaliadores foram treinados antes do início do estudo e seguiram procedimentos operacionais padronizados durante todo o período do estudo. Os procedimentos de calibração dos instrumentos e de controle de qualidade foram realizados de acordo com as recomendações dos fabricantes.

Análise Estatística

Os dados foram analisados por meio de análise de covariância (ANCOVA) e modelos lineares de efeitos mistos, incorporando grupo, tempo e sua interação (grupo $\times$ tempo) como fatores fixos e o participante como efeito aleatório. A estrutura de efeitos mistos foi utilizada para avaliar a trajetória temporal geral das respostas ao longo das visitas do estudo, permitindo a avaliação dos efeitos do tempo e de possíveis interações grupo $\times$ tempo, além das comparações entre os grupos em cada ponto temporal. Os contrastes entre os grupos foram expressos como médias ajustadas e estimativas de mudança em relação ao basal, acompanhadas de intervalos de confiança de 95% e tamanhos de efeito padronizados (g de Hedges), a fim de facilitar a interpretação da magnitude dos efeitos juntamente com sua significância estatística, com ênfase especial no desfecho primário. Os valores de p foram corrigidos para comparações múltiplas dentro de cada desfecho nos diferentes pontos temporais pelo método de Holm-Bonferroni. Todos os modelos incluíram os valores basais como covariáveis, quando apropriado.

As premissas dos modelos, incluindo normalidade, homoscedasticidade e independência dos resíduos, foram avaliadas por meio de procedimentos diagnósticos convencionais, como a inspeção das distribuições dos resíduos, a avaliação da homogeneidade das variâncias e a identificação de observações influentes. Para os desfechos expressos em porcentagem (razão colágeno/triptofano), as distribuições dos resíduos também foram avaliadas quanto à assimetria; não foram identificados desvios substanciais das premissas dos modelos. Os dados ausentes foram tratados sob a premissa de ausência aleatória (MAR — *missing at random*). Os modelos lineares de efeitos mistos foram estimados pelo método da máxima verossimilhança restrita, permitindo a inclusão de

todas as observações disponíveis sem necessidade de imputação de dados. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, com nível de significância predefinido de $\alpha = 0,05$. As análises primárias seguiram o princípio da intenção de tratar, utilizando análise dos casos disponíveis no âmbito da estrutura de efeitos mistos. Foram realizadas análises de sensibilidade utilizando modelos de efeitos mistos para confirmar a robustez dos principais achados da ANCOVA. Todos os procedimentos estatísticos foram definidos a priori, antes do desvendamento dos dados, e aplicados de forma consistente a todos os desfechos. Todas as análises foram realizadas utilizando o software R, versão 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

Foi realizada uma análise de poder post hoc utilizando o tamanho de efeito observado para a intensidade das rugas na semana 8 (g de Hedges $\approx 0,28$). Com base no tamanho amostral final ($n = 49$ no grupo ativo e $n = 53$ no grupo placebo), $\alpha = 0,05$ e em um desenho de ANCOVA bicaudal, o poder estatístico alcançado foi estimado em aproximadamente 65% para o tamanho de efeito observado. Esse nível de poder estatístico reflete a capacidade de detectar efeitos de tratamento modestos dentro das limitações impostas pelo tamanho da amostra e é consistente com as magnitudes de efeito relatadas tipicamente em estudos de intervenções nutricionais e estéticas. No entanto, o valor permanece abaixo do limiar convencional de 80%, indicando sensibilidade limitada para detectar pequenas diferenças entre grupos, particularmente nos desfechos secundários exploratórios e nas comparações realizadas em pontos temporais mais tardios, devendo, portanto, ser interpretado nesse contexto.¹²

Os tamanhos de efeito esperados para o planejamento foram derivados de ensaios clínicos randomizados anteriores que avaliaram peptídeos de colágeno, incluindo Proksch et al.,¹³ As-serin et al.¹⁴ e Zague et al.,⁹ que relataram tamanhos de efeito entre 0,25 e 0,45 para desfechos relacionados a rugas e elasticidade, utilizando doses diárias de 2,5–5 g. Supondo um tamanho de efeito esperado conservador de 0,30, $\alpha = 0,05$ e poder estatístico de 80%, estimou-se a necessidade de um mínimo de 45–50 participantes por grupo. O tamanho amostral final do presente estudo situou-se dentro dessa faixa recomendada para a detecção de efeitos modestos no desfecho primário, embora se reconheça a menor sensibilidade para os desfechos secundários exploratórios e para pequenas diferenças entre grupos em pontos temporais mais tardios.

RESULTADOS

População do Estudo

Das 102 mulheres randomizadas, 49 foram alocadas ao grupo Col-OP e 53 ao grupo placebo. Essa distribuição de 49:53 refletiu o uso de randomização simples gerada por computador, com igual probabilidade de alocação e sem balanceamento forçado por blocos, e não exclusões após a randomização com base em critérios de elegibilidade. Quatro participantes (2 de cada grupo) suspenderam a participação antes da visita de 12 semanas, todas por motivos pessoais não relacionados ao tratamento ou a eventos adversos. Não foram relatados eventos adversos relacionados ao tratamento que levassem à suspensão e não foram observados eventos adversos graves durante o período do estudo.

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PARTICIPANTES

Característica	Ativo (n = 49)	Placebo (n = 53)	Valor de p
Idade, anos	53 (4)	53 (4)	NS
Intensidade das rugas (basal)	8,78 (2,09)	8,41 (2,40)	NS
Densidade dérmica (basal)	9,63 (3,38)	10,04 (2,48)	NS

Todos os valores são apresentados como média (desvio-padrão). NS = não significativo.

TABELA 2: Variações na intensidade das rugas (ANCOVA, MMQ $\pm$ IC 95%)

Ponto temporal	Ativo (média dos mínimos quadrados e $\Delta \pm$ IC 95%)	Placebo (média dos mínimos quadrados e $\Delta \pm$ IC 95%)	Δ entre grupos (IC 95%)	Valor de p	g de Hedges (IC 95%)
Semana 4	−0,066 (−0,15 a 0,01)	−0,002 (−0,09 a 0,08)	−0,066 (−0,15 a 0,01)	0,08	−0,17 (−0,40 a 0,06)
Semana 8	−0,110 (−0,17 a −0,05)	−0,025 (−0,09 a 0,04)	−0,085 (−0,141 a −0,028)	0,046	−0,28 (−0,51 a −0,05)
Semana 12	−0,095 (−0,16 a −0,03)	−0,040 (−0,10 a 0,02)	−0,055 (−0,14 a 0,02)	0,09	−0,19 (−0,42 a 0,04)

ANCOVA: análise de covariância; IC: intervalo de confiança; MMQ: média dos mínimos quadrados. Todos os modelos foram ajustados pelos valores iniciais; valores de Δ entre grupos negativos indicam uma maior redução da intensidade das rugas no grupo ativo em comparação com o placebo.

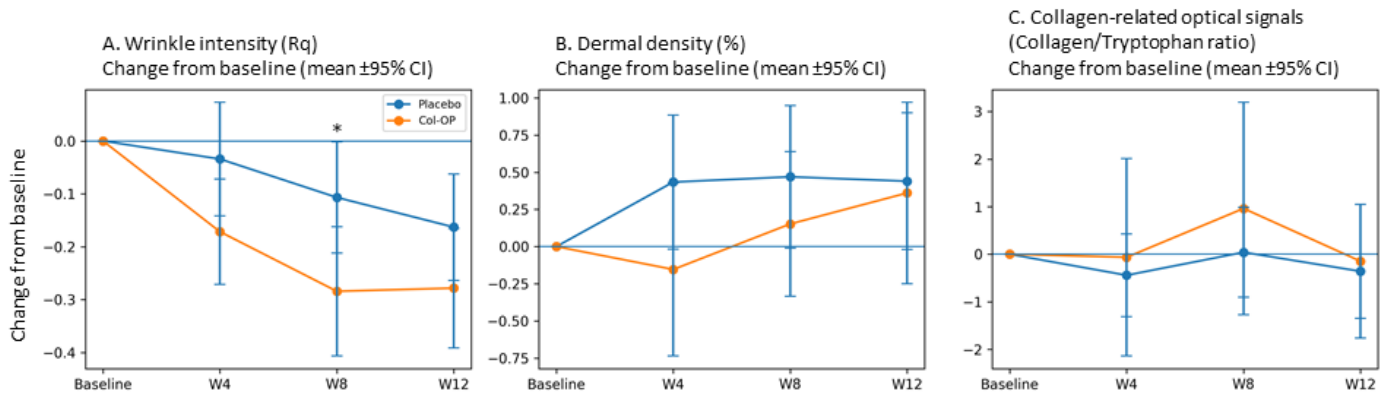


FIGURA 2: Variações temporais na intensidade das rugas, na densidade dérmica e nos sinais ópticos relacionados ao colágeno durante 12 semanas de suplementação. A intensidade das rugas (parâmetro Rq), a densidade dérmica avaliada por ultrassonografia de alta frequência e os sinais ópticos relacionados ao colágeno, expressos como a razão colágeno/triptofano obtida por espectroscopia de reflectância difusa (ERD), são apresentados como variação média em relação ao valor inicial com intervalos de confiança de 95% nas semanas 4, 8 e 12 para as participantes que receberam oligopeptídeos de colágeno (Col-OP, 2,5 g/dia) ou placebo. Os valores de mudança em relação ao basal são apresentados para reduzir a influência da variabilidade basal e ilustrar os padrões de resposta temporal entre as visitas; valores negativos indicam redução da intensidade das rugas em relação ao basal, sendo que valores menores de Rq correspondem a uma melhora na topografia da superfície cutânea. A intensidade das rugas foi o desfecho primário predefinido e apresentou a maior separação entre grupos na semana 8, quando foi observada uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$, corrigido pelo método de Holm-Bonferroni). Uma redução já era evidente na semana 4, e os valores permaneceram numericamente menores na semana 12, sugerindo manutenção parcial da resposta ao longo do tempo. A densidade dérmica e os sinais ópticos relacionados ao colágeno foram desfechos exploratórios pré-especificados; embora as diferenças entre grupos para esses parâmetros não tenham atingido significância estatística, ambas as medidas apresentaram padrões temporais numericamente consistentes e alinhados ao desfecho clínico primário. Em conjunto, esses achados proporcionam uma visão integrada da trajetória da resposta ao longo do tempo, com significância estatística observada para a intensidade das rugas e achados exploratórios nas medidas instrumentais complementares.

Não foram relatados desvios de protocolo relacionados à ingestão do produto ou ao uso de tratamentos concomitantes proibidos. Os parâmetros demográficos e clínicos basais, incluindo idade, fototipo de Fitzpatrick e gravidade das rugas, foram, de modo geral, comparáveis entre os grupos, indicando equilíbrio adequado entre eles (Tabela 1). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, no início do estudo, para as principais variáveis demográficas ou clínicas. A amostra por protocolo incluiu 98 mulheres, e todas as análises seguiram o princípio da intenção de tratar, com análise dos casos disponíveis no âmbito da estrutura de efeitos mistos para medidas repetidas. A retenção geral no estudo foi alta, com suspensões equilibradas entre os braços de tratamento, corroborando a validade interna do ensaio.

Intensidade das Rugas

Foi observada uma diferença entre grupos estatisticamente significativa na mudança da intensidade das rugas em relação ao valor basal na semana 8, quando a suplementação com Col-OP esteve associada a uma redução da intensidade das ru-

gas em comparação com o placebo. Esse ponto temporal representou a maior separação entre os grupos durante o período de intervenção. Detalhes das mudanças médias ajustadas e das estimativas dos tamanhos de efeito são apresentados na Tabela 2. No grupo ativo, uma tendência de redução já era evidente na semana 4, e os valores permaneceram numericamente mais baixos na semana 12, enquanto as participantes que receberam placebo apresentaram redução principalmente na avaliação final. Esse padrão temporal é compatível com um início precoce da resposta, seguido por uma diferença máxima entre os grupos no ponto temporal intermediário e manutenção parcial do efeito ao longo do tempo. A Figura 2A apresenta a tendência temporal média e a Figura 3, imagens representativas de uma participante, ilustrando o padrão qualitativo de redução na profundidade das rugas e na rugosidade da superfície, de forma consistente com os achados observados no grupo.

Embora o tamanho de efeito padronizado tenha sido pequeno (g de Hedges), os valores negativos de Δ entre grupos indicam maior redução da intensidade das rugas no grupo ativo em comparação com o placebo. A consistência dos efeitos di-

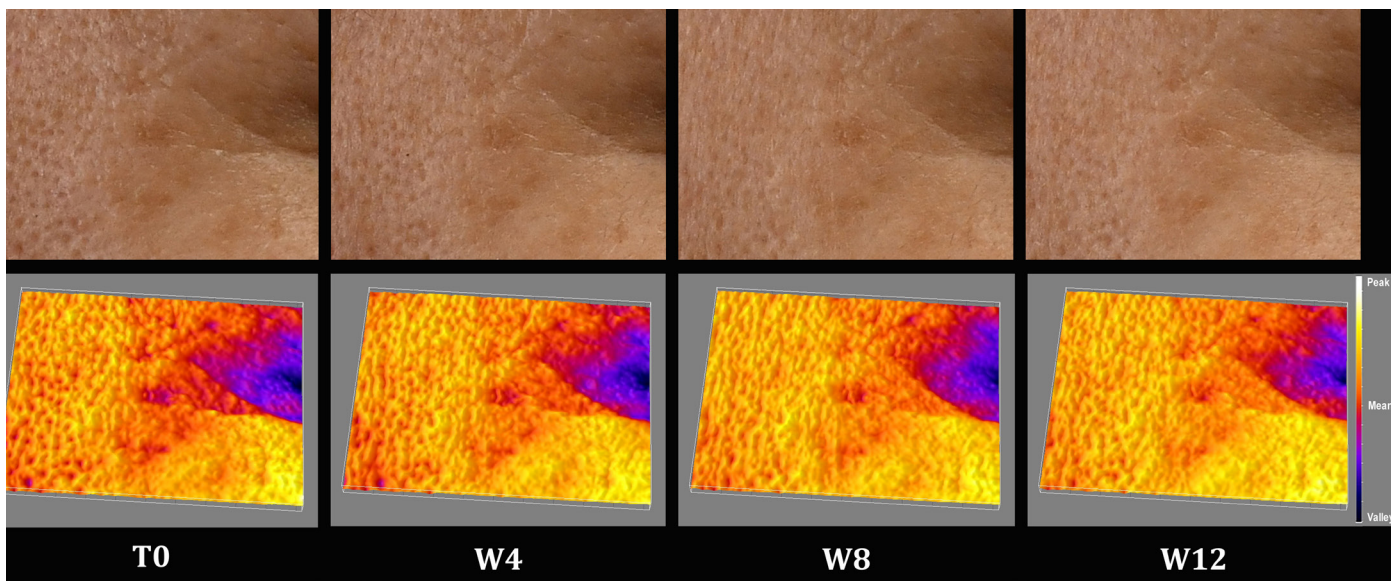


FIGURA 3: Imagens representativas da intensidade das rugas de uma participante suplementada com Col-OP. Imagens digitais de alta resolução de uma participante representativa na visita inicial (T0) e após 4, 8 e 12 semanas de suplementação. A participante foi selecionada com base em uma trajetória de resposta próxima à mediana do grupo para as variações na intensidade das rugas. As imagens foram adquiridas em condições padronizadas e processadas utilizando uma macro predefinida do ImageJ para calcular o parâmetro Rq. A representação tridimensional da superfície é apresentada com uma escala topográfica codificada por cores (amarelo indica elevações e azul-escuro indica vales mais profundos), proporcionando uma representação qualitativa das alterações na rugosidade da superfície cutânea ao longo do tempo. Essas imagens têm como objetivo ilustrar padrões morfológicos consistentes com os achados em nível de grupo e não representam uma comparação quantitativa.



FIGURA 4: Mapa de envelhecimento facial derivado dos valores da razão colágeno/triptofano (obtidos por espectroscopia de reflectância difusa [ERD]). O mapa de envelhecimento foi gerado a partir dos valores médios da razão colágeno/triptofano obtidos nas dez regiões faciais anatomicamente definidas apresentadas na Figura 1 para as participantes do grupo Col-OP. A visualização representa uma integração espacial dos sinais ópticos relacionados ao colágeno, com escala de cores variando de 0,0 (sinal muito baixo, branco) a 3,0 (sinal muito alto, azul-escuro). Os valores foram normalizados apenas para fins de visualização, a fim de permitir a comparação entre as regiões faciais. O mapa tem como objetivo ilustrar padrões de distribuição espacial dos sinais ópticos relacionados ao colágeno e não representa uma comparação estatística nem uma medida direta do conteúdo de colágeno ou da remodelação estrutural. Dada a natureza exploratória desse marcador óptico, a figura deve ser interpretada apenas como uma representação qualitativa, complementando as tendências temporais observadas na Figura 2C.

TABELA 3: Variações na densidade dérmica (ANCOVA, MMQ $\pm$ IC 95%)

Ponto temporal	Ativo (média dos mínimos quadrados e $\Delta \pm$ IC 95%)	Placebo (média dos mínimos quadrados e $\Delta \pm$ IC 95%)	Δ entre grupos (IC 95%)	Valor de p	g de Hedges (IC 95%)
Semana 4	+0,42 (-0,18 a +1,02)	+0,25 (-0,32 a +0,82)	+0,17 (-0,65 a +0,99)	0,62	+0,05 (-0,15 a +0,25)
Semana 8	+0,48 (-0,10 a +1,06)	+0,33 (-0,25 a +0,91)	+0,15 (-0,70 a +1,00)	0,71	+0,04 (-0,16 a +0,24)
Semana 12	+0,44 (-0,16 a +1,04)	+0,36 (-0,22 a +0,94)	+0,08 (-0,76 a +0,92)	0,82	+0,02 (-0,18 a +0,22)

ANCOVA: análise de covariância; ERD: espectroscopia de reflectância difusa; IC: intervalo de confiança; MMQ: média dos mínimos quadrados. Todos os modelos foram ajustados pelos valores iniciais; valores de Δ entre grupos negativos indicam um maior sinal óptico relacionado ao colágeno no grupo ativo em comparação com o placebo.

TABELA 4: Variações na razão colágeno/triptofano (ERD, ANCOVA, MMQ $\pm$ IC 95%)

Ponto temporal	Ativo ($\Delta\%$ da MMQ $\pm$ IC 95%)	Placebo ($\Delta\%$ da MMQ $\pm$ IC 95%)	$\Delta\%$ entre grupos (IC 95%)	Valor de p	g de Hedges (IC 95%)
Semana 4	+18% (-5% a +41%)	+6% (-12% a +24%)	+12% (-15% a +39%)	0,22	+0,12 (-0,10 a +0,34)
Semana 8	+24% (-2% a +50%)	+9% (-10% a +28%)	+15% (-14% a +44%)	0,18	+0,14 (-0,08 a +0,36)
Semana 12	+30% (-5% a +65%)	+12% (-8% a +32%)	+18% (-13% a +49%)	0,16	+0,18 (-0,05 a +0,41)

ANCOVA: análise de covariância; ERD: espectroscopia de reflectância difusa; IC: intervalo de confiança; MMQ: média dos mínimos quadrados. Todos os modelos foram ajustados pelos valores iniciais; valores de Δ entre grupos negativos indicam um maior sinal óptico relacionado ao colágeno no grupo ativo em comparação com o placebo.

regionais em múltiplas abordagens analíticas reforça a robustez do padrão temporal observado, apesar da magnitude modesta das mudanças. Esses achados apresentaram direção consistente nas análises de sensibilidade realizadas com modelos lineares de efeitos mistos, que reproduziram o padrão temporal geral observado nos resultados da ANCOVA. A magnitude modesta do efeito provavelmente reflete a variabilidade interindividual nas características basais das rugas e na cinética de resposta. Essa variabilidade costuma ser observada em ensaios clínicos na área de dermatologia estética que envolvem perfis heterogêneos de envelhecimento cutâneo. Não foram relatados eventos adversos relacionados aos procedimentos de imagem nem desconforto das participantes.

Densidade Dérmica

As avaliações ultrassonográficas revelaram pequenos aumentos na densidade dérmica após a ingestão de Col-OP (Figura 2B). Embora o grupo ativo tenha apresentado valores numericamente mais elevados em todas as visitas após a inicial, essas alterações não alcançaram significância estatística, uma vez que

os intervalos de confiança de 95% incluíram zero em todos os pontos temporais (Tabela 3). Ambos os grupos apresentaram pequenas flutuações numéricas ao longo do tempo, sem um padrão direcional consistente que favorecesse claramente o tratamento ativo. O tamanho de efeito correspondente foi desprezível, indicando um efeito detectável limitado sobre a densidade dérmica durante o período de intervenção de 12 semanas. As análises por ANCOVA e de sensibilidade em modelos de efeitos mistos produziram resultados consistentes e não significativos. Observou-se variabilidade intragrupo entre as visitas, permanecendo dentro da faixa esperada para medidas de densidade dérmica baseadas em ultrassonografia. Sabe-se que a ultrassonografia de alta frequência está sujeita a variabilidade dependente do operador e do sítio avaliado, o que pode contribuir para a variabilidade das medidas nas avaliações dérmicas. De modo geral, os dados ultrassonográficos não indicaram alterações estatisticamente significativas na densidade dérmica durante o período do estudo.

Sinais Ópticos Relacionados ao Colágeno Avaliados por Espectroscopia de Reflectância Difusa

As medidas obtidas por ERD, utilizada neste estudo como um marcador óptico indireto e não invasivo de sinais relacionados ao colágeno, e não como uma medida direta da biossíntese de colágeno ou da remodelação estrutural, indicaram aumento numérico das razões colágeno/triptofano no grupo Col-OP em comparação com o placebo (Figura 2C). A razão colágeno/triptofano aumentou progressivamente durante toda a intervenção, atingindo aproximadamente 30% acima do valor inicial na semana 12 no grupo Col-OP, enquanto o grupo placebo apresentou aumento de aproximadamente 12%. Embora as diferenças entre grupos não tenham alcançado significância estatística, o padrão temporal permaneceu consistentemente favorável em todas as visitas após a inicial (Tabela 4). Ambos os grupos apresentaram pequena variabilidade entre as visitas, embora o grupo ativo tenha demonstrado um padrão numericamente mais consistente ao longo do tempo. O tamanho de efeito padronizado foi pequeno, indicando um sinal detectável limitado nas condições deste estudo. As análises de sensibilidade que utilizaram modelos de efeitos mistos produziram padrões semelhantes e não significativos, confirmando a consistência dos perfis temporais observados entre as diferentes abordagens analíticas.

A Figura 4 ilustra o mapa de envelhecimento gerado a partir dos valores médios da razão colágeno/triptofano no grupo Col-OP, fornecendo uma representação visual complementar da variação espacial dos sinais ópticos relacionados ao colágeno; a escala de cores foi normalizada para fins de visualização. Essa representação foi incluída para facilitar a interpretação qualitativa dos padrões espaciais e não para permitir comparações quantitativas. O mapa reflete os valores médios dentro do grupo ativo e não representa uma comparação estatística formal. Considerando a natureza exploratória desse biomarcador óptico, esses achados devem ser interpretados como exploratórios e complementares, e não como evidência conclusiva de alterações associadas à MEC.

DISCUSSÃO

Neste ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a suplementação diária com oligopeptídeos de colágeno padronizados (2,5 g/dia) atingiu o desfecho clínico primário predefinido por meio da redução estatisticamente significativa da intensidade das rugas em comparação com o placebo na semana 8. Melhoras já eram evidentes na semana 4 e permaneceram numericamente favoráveis na semana 12, sugerindo início precoce seguido de manutenção parcial da resposta. A densidade dérmica não apresentou alterações detectáveis, enquanto os sinais ópticos relacionados ao colágeno demonstraram aumentos numéricos consistentes ao longo da suplementação, fornecendo suporte complementar para o padrão geral dos achados clínicos.

Embora o tamanho de efeito observado para a redução das rugas tenha sido modesto, a variação correspondente na Rq da rugosidade reflete uma modificação mensurável da topografia da superfície cutânea. No contexto da dermatologia

nutricional e cosmética, variações dessa magnitude são relatadas com frequência e podem estar associadas a melhoras perceptíveis na aparência de rugas finas em condições controladas. O perfil temporal observado, com alterações precoces seguidas por uma diferença entre grupos mais evidente na semana 8, é compatível com um padrão de resposta gradual tipicamente associado à suplementação oral. Esses achados sugerem que mudanças quantitativas relativamente pequenas podem refletir mudanças dinâmicas nas características da superfície cutânea que não são plenamente capturadas por desfechos estruturais secundários em um período de 12 semanas.

Os achados do presente estudo são, de modo geral, consistentes com estudos experimentais e clínicos anteriores que investigaram peptídeos derivados do colágeno. Evidências provenientes de modelos *in vitro* indicam que esses peptídeos podem modular vias relacionadas à MEC, incluindo a síntese de colágeno e a atividade das metaloproteinases da matriz.^{7,8} Estudos clínicos também relataram melhoras em parâmetros como elasticidade, hidratação e aparência das rugas após 8 a 12 semanas de suplementação.^{13,14} No entanto, a magnitude desses efeitos geralmente é modesta, refletindo a natureza progressiva e cumulativa das intervenções nutricionais em comparação com abordagens procedimentais ou tópicas.

Por exemplo, Proksch et al. relataram melhoras na elasticidade da pele com doses entre 2,5 e 5 g/dia, além de efeitos residuais observados após a suspensão da suplementação.¹³ Em uma análise subsequente, foram observadas reduções no volume das rugas periorbitárias nas semanas 4 e 8, acompanhadas por aumento dos níveis de procólgeno I e elastina. De forma semelhante, Asserin et al. descreveram melhoras na hidratação da pele, na densidade dérmica e na organização da rede de colágeno, corroboradas por achados *ex vivo*.¹⁴ Em conjunto, esses estudos sugerem um padrão temporal no qual mudanças precoces podem surgir durante o primeiro mês e tornar-se mais evidentes entre as semanas 8 e 12, o que é consistente com o perfil temporal observado no presente estudo.

Evidências adicionais provenientes de outros contextos clínicos reforçam a relevância mais ampla da suplementação com colágeno. Um ensaio clínico randomizado de maior duração sobre celulite identificou melhoras na ondulação da pele e na densidade dérmica, particularmente em indivíduos com menor IMC.¹⁵ Mais recentemente, a suplementação com cartilagem de peixe hidrolisada foi associada a melhoras em parâmetros relacionados às rugas e na ecogenicidade dérmica.¹⁶ Esses achados indicam que os efeitos dos peptídeos derivados do colágeno podem se estender a diferentes regiões anatômicas e desfechos estruturais, embora a variabilidade entre os estudos permaneça substancial.

Nesse contexto, os resultados do presente estudo estão, de modo geral, alinhados com a literatura, embora a magnitude das mudanças tenha sido comparativamente menor. Diversos fatores podem contribuir para essa diferença, incluindo variações na composição dos peptídeos, na dose, nas características basais

das participantes e nas metodologias analíticas. Em especial, a ausência de efeitos estatisticamente significativos sobre a densidade dérmica contrasta com alguns relatos anteriores.^{14,15}

Entretanto, deve-se considerar que o presente estudo não foi especificamente dimensionado para detectar diferenças nos desfechos secundários, em especial aqueles relacionados a desfechos estruturais. Além disso, a duração de 12 semanas pode não ter sido suficiente para capturar dinâmicas mais lentas de remodelação da MEC.

Os achados espectroscópicos devem ser interpretados como exploratórios, mas, ainda assim, fornecem contexto biológico complementar para os desfechos clínicos. Os sinais ópticos relacionados ao colágeno apresentaram aumento numérico progressivo durante a suplementação, atingindo aproximadamente 30% acima do valor inicial após 12 semanas no grupo ativo, enquanto o aumento foi de aproximadamente 12% no grupo placebo. Embora as diferenças entre os grupos não tenham atingido significância estatística, o padrão temporal consistente observado em todas as visitas após a inicial sugere que alterações sutis relacionadas à MEC podem acompanhar a redução observada na intensidade das rugas. Dada a variabilidade inerente às medições ópticas, são necessários estudos maiores, que incorporem biomarcadores moleculares complementares, como procólágeno I, TIMP-1 e MMPs, para caracterizar melhor a relevância biológica desses achados.

Os pontos fortes deste estudo incluem seu desenho randomizado e duplo-cego, o uso de desfechos objetivos baseados em imagens e a aplicação de um modelo estatístico predefinido que combina ANCOVA e modelos de efeitos mistos. A integração de múltiplas modalidades de avaliação, incluindo imagens, ultrassonografia e espectroscopia, também proporciona uma perspectiva mais ampla sobre as alterações relacionadas à pele. No entanto, algumas limitações devem ser reconhecidas. Estas incluem o tamanho amostral moderado para os desfechos secundários, o desenho unicêntrico e o uso de métodos proprietários de processamento de imagens, que podem limitar a comparabilidade entre estudos. Além disso, a ausência de validação por biomarcadores diretos restringe a interpretação mecanística, enquanto a população do estudo, limitada a mulheres de 45–60 anos, pode limitar a generalização dos achados.

Do ponto de vista translacional, a convergência entre melhoras clínicas modestas e a plausibilidade biológica existente justifica investigações adicionais em populações maiores e mais diversificadas. Estudos futuros se beneficiariam de períodos de seguimento mais longos, de metodologias de aquisição de imagens padronizadas e da inclusão de desfechos estruturais e moleculares validados. Essas abordagens podem ajudar a definir melhor a relação entre alterações biológicas mensuráveis e desfechos clinicamente perceptíveis.

Em suma, a suplementação diária com oligopeptídeos de colágeno por 12 semanas esteve associada a uma redução pequena, porém mensurável, da intensidade das rugas, atingindo significância estatística na semana 8. Não foram observadas alterações

significativas na densidade dérmica, enquanto os sinais ópticos relacionados ao colágeno apresentaram aumento numérico consistente, sem significância estatística.

Esses achados são consistentes com um perfil de resposta modesto e dependente do tempo e devem ser interpretados à luz do tamanho de efeito limitado e da natureza exploratória dos desfechos secundários. É importante destacar que esses achados complementam nosso estudo clínico randomizado anterior, que utilizou o mesmo ingrediente à base de oligopeptídeos de colágeno e encontrou melhoras na firmeza e elasticidade da pele e na expressão gênica relacionada à MEC, ampliando, assim, as evidências clínicas para diferentes desfechos complementares relacionados ao envelhecimento cutâneo. São necessários estudos adicionais para definir melhor a magnitude, a durabilidade e a relevância clínica desses efeitos.

CONCLUSÃO

A suplementação diária com um oligopeptídeo de colágeno padronizado (Col-OP; 2,5 g/dia por 12 semanas) esteve associada a uma redução estatisticamente significativa da intensidade das rugas na semana 8 em comparação com o placebo. Embora a magnitude da variação tenha sido limitada, o padrão temporal é consistente com uma resposta precoce seguida de manutenção parcial ao longo do tempo. Não foram observados efeitos significativos em relação à densidade dérmica, enquanto os sinais ópticos relacionados ao colágeno apresentaram um aumento numérico consistente que não atingiu significância estatística. Esses achados devem ser interpretados como exploratórios e de suporte.

De modo geral, os resultados indicam que a suplementação oral de colágeno pode contribuir para melhorias mensuráveis, embora modestas, na aparência da pele nas condições deste estudo. São necessárias pesquisas adicionais para definir melhor a magnitude, a durabilidade e a relevância biológica desses efeitos.

Declaração sobre o uso de IA generativa e tecnologias assistidas por IA no processo de redação

Durante a preparação deste manuscrito, os autores utilizaram o ChatGPT (OpenAI, GPT-4 ou versão posterior) como ferramenta de assistência por IA para auxiliar no aprimoramento linguístico e na clareza da expressão. A ferramenta foi utilizada exclusivamente para fins de edição, incluindo correção gramatical, reestruturação de frases e melhoria da legibilidade do texto em inglês. Nenhuma ferramenta de IA foi utilizada para análise de dados, geração de dados, interpretação dos resultados ou geração de conteúdo científico. Todas as saídas foram revisadas e editadas criticamente pelos autores, que assumem total responsabilidade pela precisão, integridade e originalidade do manuscrito final. ●

Agradecimentos

Os autores agradecem a todas as participantes do estudo e à equipe clínica por suas contribuições.

REFERÊNCIAS:

1. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*. 2002;138:1462–70.
2. Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligiel SEGG, Kang S, Fisher GJ, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol*. 2006;168:1861–8.
3. Ohara H, Matsumoto H, Ito K, Iwai K, Sato K. Comparison of quantity and structures of hydroxyproline-containing peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates from different sources. *J Agric Food Chem*. 2007;55:1532–5.
4. Mari WK, Muneshige S, Shin K, Yasuki T, Hideyuki S, Fumiki M, et al. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *J Agric Food Chem*. 2010;58:835–41.
5. Taga Y, Iwasaki Y, Shigemura Y, Mizuno K. Improved in vivo tracking of orally administered collagen hydrolysate using stable isotope labeling and LC-MS techniques. *J Agric Food Chem*. 2019;67:4671–8.
6. Virgilio N, Schoen C, Steen B van der, Kleinnijenhuis AJ, Holthoon FL van, Vlemminckx S, et al. Unravelling the bioavailability of amino acids and bioactive peptides from collagen hydrolysate in coffee in healthy volunteers. *Food Res Int*. 2025;211:116478.
7. Zague V, Amaral JB, Rezende Teixeira P, Oliveira Niero EL, Lauand C, Machado-Santelli GM. Collagen peptides modulate the metabolism of extracellular matrix by human dermal fibroblasts derived from sun-protected and sun-exposed body sites. *Cell Biol Int*. 2018;42:95–104.
8. Fisher GJ, Quan T, Purohit T, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin. *Am J Pathol*. 2009;174:101–14.
9. Zague V, Pinheiro ALTA, Pinto JR, Facchini G, Eberlin S. Oral Collagen oligopeptides as a modulator of skin health: a Comprehensive Evaluation of Clinical and Molecular Effects. *J Med Food*. 2025;28:869–76.
10. Brueckheimer PJ, Silva TC, Rodrigues L, Zague V, Filho CI, Silva C. The effects of type I collagen hydrolysate supplementation on bones, muscles, and joints: a systematic review. *Orthop Rev (Pavia)*. 2025;17:129086.
11. Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2021;60:1449–61.
12. Iwai K, Hasegawa T, Taguchi Y, Morimatsu F, Sato K, Nakamura Y, et al. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *J Agric Food Chem*. 2005;53:6531–6.
13. 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;27:113–9.
14. 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;14:291–301.
15. 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;18:1340–8.
16. Franco PMBGM, Barboza CRS, Kakuda L, Cadioli GF, Costa GMD, Bouvret E. Oral supplementation with hydrolyzed fish cartilage improves the morphological and structural characteristics of the skin: a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Molecules*. 2021;26:1134.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Vivian Zague  ORCID [0009-0001-1958-0207](https://orcid.org/0009-0001-1958-0207)

Análise estatística, Aprovação da versão final do manuscrito, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Ana Lúcia Tabarini Alves Pinheiro  ORCID [0000-0002-0226-2544](https://orcid.org/0000-0002-0226-2544)

Análise estatística, Concepção e planejamento do estudo, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura

Juliana Rodrigues Pinto  ORCID [0000-0002-6387-7243](https://orcid.org/0000-0002-6387-7243)

Análise estatística, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Viviane Cristina Albarici  ORCID [0000-0001-6181-8859](https://orcid.org/0000-0001-6181-8859)

Análise estatística, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Gustavo Facchini  ORCID [0000-0003-0111-7596](https://orcid.org/0000-0003-0111-7596)

Análise estatística, Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Samara Eberlin  ORCID [0000-0001-7001-801X](https://orcid.org/0000-0001-7001-801X)

Análise estatística, Aprovação da versão final do manuscrito, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito