



Recredenciamento Portaria MEC 278/2016 - D.O.U 19/04/2016

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Elaine Vanessa Glória

O USO DE COLÁGENO HIDROLISADO ORAL NA MELHORIA DÉRMICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Artigo Científico apresentado ao Curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para a conclusão do Curso de Especialização em Harmonização Orofacial.

Área de Concentração: Curso de Especialização em Harmonização Orofacial

Orientador(a): Geovana Lopes Gargiulo

BELO HORIZONTE
2021

O USO DE COLÁGENO HIDROLISADO ORAL NA MELHORIA DÉRMICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Elaine Vanessa Glória, Marcela Carvalho Espaladori

RESUMO

O colágeno é encontrado em grandes quantidades no corpo, especialmente na camada da derme. Suas fibras são responsáveis pelas propriedades mecânicas da pele e têm a função de contribuir com a resistência e elasticidade dos tecidos. O envelhecimento da pele é um processo complexo que envolve entre outros fatores, a perda de colágeno e elastina. Atualmente, o colágeno hidrolisado está sendo bastante utilizado como suplemento alimentar para ajudar a retardar e/ou reduzir esse processo. Extraído de várias fontes animais, pode ser facilmente absorvido através da administração oral. Dentre os ingredientes mais usados para o desenvolvimento de nutracêuticos, estão os peptídeos de colágeno hidrolisado bioativos. Vários estudos têm demonstrado que peptídeos resultantes da ingestão de colágeno hidrolisado são detectados na corrente sanguínea e possuem propriedades quimiotáticas para os fibroblastos cutâneos, auxiliando no processo de restauração da pele, melhorando suas propriedades e reduzindo os efeitos do envelhecimento como ressecamento, flacidez e rugas. O objetivo deste artigo é revisar estudos científicos e apresentar uma atualização sobre o uso do colágeno hidrolisado para a saúde da pele.

Palavras chaves: colágeno hidrolisado, peptídeos de colágeno, antienvelhecimento.

ABSTRACT

Collagen is found in large amounts in the body, especially in the dermis layer. Its fibers are responsible for the mechanical properties of the skin and have the function of contributing to tissue strength and elasticity. Skin aging is a complex process that involves other factors, the loss of collagen and elastin. Currently, hydrolyzed collagen is being used extensively as a food supplement to help reduce this process. Extracted from various animal sources, it can be easily absorbed through oral administration. Among the most used ingredients for the development of nutraceuticals are bioactive collagen hydrolyzed peptides. Several studies have shown that peptides that occur from the ingestion of hydrolyzed collagen are detected in the bloodstream and have chemotactic properties for cutaneous fibroblasts, helping in the skin restoration process, improving its properties and effecting the effects of aging such as dryness, sagging and wrinkles. The article aims to review scientific studies and present an update on the use of hydrolyzed collagen for skin health.

Key words: hydrolyzed collagen, collagen peptide, anti-aging.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento da pele é um fenômeno resultante de dois fatores sinérgicos: os intrínsecos e os extrínsecos. Dentre os fatores intrínsecos, destaca-se o metabolismo celular, genética, ação dos hormônios e a ação do tempo sobre os tecidos. Os fatores extrínsecos são determinados pela ação de luz ultravioleta, dieta inadequada, poluição, produtos químicos e toxinas (Elder, 1985; CIR, 2006).

Com o avanço da idade, fibras de colágeno, elastina e ácido hialurônico sofrem alterações estruturais e funcionais, resultando no aumento da fragilidade da pele e perda de elasticidade. Esses fatores são os principais responsáveis pela flacidez e aparecimento de rugas. Os fatores extrínsecos agravam ainda mais as alterações e a degradação dessas fibras, potencializando o processo de envelhecimento (Krutmann et al., 2016; Wong et al., 2016).

A redução da síntese de colágeno no processo de envelhecimento pode ser amenizada pela administração oral de peptídeos de colágeno específicos ou juntamente com outros nutrientes próprios da pele (Zague et al., 2011; Kim et al., 2018; Choiat et al., 2019). Os peptídeos de colágeno ativam fibroblastos, proporcionando a síntese de colágeno, elastina (Hevia et al., 1991), ácido hialurônico (Kligman et al., 1986) e outros componentes da matriz extracelular, como proteoglicanos (Postlethwaite et al., 1978; Shigemura et al., 2009; Ohara et al., 2010a).

A busca por tratamentos estéticos aumentou significativamente nos últimos anos e a suplementação oral de colágeno hidrolisado (CH) vem sendo cada vez mais utilizada como forma de retardar o envelhecimento. O CH apresenta excelente biocompatibilidade, fácil biodegradabilidade e baixa antigenicidade (Liu et al., 2015).

Em virtude do baixo peso molecular do CH, sua absorção sistêmica e distribuição nos diferentes tecidos torna-se facilitada. Os peptídeos de colágeno bioativos conseguem alcançar a derme para a restauração da síntese de colágeno, devido ao fato de atingir as camadas mais profundas, onde as moléculas do colágeno nativo, por causa do alto peso molecular, não conseguem penetrar topicamente (Banerjee et al., 2016; Buckley et al., 2016; Sato et al., 2017; Cole et al., 2018).

O objetivo do presente trabalho é revisar estudos científicos e apresentar uma atualização sobre a suplementação oral de colágeno hidrolisado para a saúde da pele.

2. METODOLOGIA

A presente Revisão de Literatura foi desenvolvida a partir de artigos científicos. Os critérios de inclusão foram artigos científicos completos disponíveis na língua portuguesa, inglesa, sendo considerados revisões de literatura, estudos clínicos, relatos de experiência, com abordagem direta no tema de estudo. Foram excluídos teses, dissertações, monografias, resumos, artigos repetidos ou sem contribuição para o objetivo desse estudo.

O levantamento de artigos científicos pertinentes ao tema foi realizada nas bases de dados Google acadêmico, Bireme, Scielo e PubMed, utilizando as seguintes palavras chaves: colágeno hidrolisado (hydrolyzed collagen), peptídeos de colágeno (collagen peptide), antienvhecimento (anti-aging).

3. REVISÃO

3.1. Envelhecimento dérmico

A pele é o maior órgão do corpo humano e sua principal função é atuar como um sistema de proteção do corpo contra influências indesejáveis do meio externo (Pullar et al., 2017) como radiação ultravioleta (UV), produtos químicos, mudanças de temperatura, patógenos e desidratação (Madison, 2003; Shindo et al., 1994; Pullar et al., 2017). É composta por três camadas: epiderme, derme e hipoderme (Katiyar et al., 2007).

A epiderme é um epitélio composto por multicamadas, consistindo principalmente de queratinócitos, que mantêm um equilíbrio dinâmico, proliferando da camada basal, onde estão ligados à membrana basal. Assim que se desprendem dessa membrana, param a sua proliferação e passam por uma fase terminal programada de diferenciação estabelecendo uma barreira intercelular que resulta em uma forma especializada de morte celular programada, conhecida como cornificação. Os queratinócitos cornificantes fornecem uma barreira eficiente e continuamente renovada delimitando o meio interno do meio extracorpóreo (Yousef et al., 2021).

A derme é a camada que confere resistência e elasticidade à pele e inclui os sistemas vascular, linfático e neuronal. Sua matriz extracelular (MEC), é composta principalmente por proteínas estruturais, especialmente fibras de colágeno tipo I e elastina, que são produzidas e secretadas pelos fibroblastos. Os fibroblastos são as principais células da derme e são responsáveis também pela síntese de outros componentes da MEC, como o ácido hialurônico (Labat-Robert, 2012; Kim et al., 2011) e os proteoglicanos (Fisher et al., 2008; Edgar et al., 2018). O colágeno representa a proteína mais abundante da pele e é responsável pela sua resistência à tração e por suas propriedades mecânicas (Quant and Fisher, 2015).

Qualquer modificação na camada dérmica, como aumento dos marcadores inflamatórios e diminuição do fluxo sanguíneo, promove alterações da matriz extracelular que levam ao envelhecimento da pele. (Proksch et al., 2014; Ilie et al., 2019)

O processo biológico do envelhecimento intrínseco ocorre devido a fatores naturais, como metabolismo celular, ação hormonal e genética. Mas são intensificados pela exposição à radiação solar (fotoenvelhecimento) e outros fatores externos, que determinam o envelhecimento extrínseco, como toxinas, produtos químicos, poluição e dieta inadequada (Elder, 1985; CIR, 2006). Sinais do envelhecimento já podem ser perceptíveis na segunda década de vida, embora no início as mudanças sejam dificilmente observáveis. Por volta da terceira década ocorrem importantes modificações na derme, induzidas por perda de coesão interna, ruptura e diminuição das fibras de colágeno e elastina. Isso acontece porque, com o passar do tempo, reduzimos a capacidade de sintetizar colágeno (Juher and Pérez, 2015; Aguirre-Cruz et al., 2020). Ocorre

então uma deterioração morfológica, estrutural e funcional da pele, promovendo a formação de linhas e rugas (Venkatesan et al., 2017; Wang et al., 2018; Czajka et al., 2018; Haydont et al., 2019). Isso pelo fato do colágeno ser o componente mais abundante da matriz extracelular da derme, mantendo sua estrutura, rigidez e integridade (Sato et al., 2017; Arseni et al., 2018; Cole et al., 2018).

Enquanto no envelhecimento cronológico (natural) ocorre principalmente a redução da síntese de colágeno e elastina, no fotoenvelhecimento acontece uma desorganização das fibras de colágeno e acúmulo desordenado de fragmentos de elastina na derme, causando a elastose. (Fisher et al., 1997). O envelhecimento natural afeta a estrutura dérmica, mas o fotoenvelhecimento agrava ainda mais esse processo. Ele gera espécies reativas de oxigênio (ROS) que ativam as metaloproteinases - MMPs (Madison, 2003), que são responsáveis pela degradação de proteínas da MEC (colágeno, elastina e proteoglicanas) (O'Grady et al., 2007; Quan et al., 2009; Kim et al., 2011). Com a diminuição do colágeno e ocorrência de elastose, ocorre uma atrofia da derme e a pele fica com a aparência envelhecida. (Juzeniene and Moan, 2012). O fenômeno da elastose ocorre principalmente nas áreas onde a pele fica exposta à radiação solar (Madison, 2003). O fotoenvelhecimento portanto, é caracterizado por um desequilíbrio na formação e degradação da MEC, fazendo com que a pele perca elasticidade, tenha uma pigmentação irregular, fique enrugada e ressecada (Naylor et al., 2011; Farage et al., 2008; Kammeyer and Luiten, 2015; Zouboulis and Makrantonaki, 2011; Anderson et al., 2014; Meadows et al., 2014; Quan et al., 2015; Gilchrist, 1989).

3.2. Colágeno

O termo colágeno é utilizado para denominar uma família de 27 isoformas de proteínas encontradas nos tecidos conjuntivos do corpo. O colágeno é a proteína mais importante produzida pelo corpo humano, sendo constituído principalmente pelos aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina em uma hélice tripla formada por três cadeias α . Cada cadeia alfa é composta por aproximadamente 1000 aminoácidos. O colágeno tipo I é o mais abundante e é o principal colágeno encontrado na pele (Gelse et al., 2003).

Devido ao seu alto peso molecular (aproximadamente 300 kDa) (Li et al., 2005), o colágeno em sua forma nativa possui baixa solubilidade em água, o que dificulta para ser utilizado na indústria cosmética e farmacêutica. No entanto, sua desnaturação em tratamento térmico acima de 40°C produz três cadeias α em sua forma enrolada aleatória (Ketnawa, 2017; Thuanthong, 2017; Hong, 2017; Cheung and Li-Chan, 2017). Esse tratamento, seguido por um processo enzimático (hidrólise) que quebra as cadeias de proteínas em pequenos peptídeos (proteínas segmentadas), produz o CH (figura 1) (Oshimura et al., 2017; Holmes et al., 2017; Langmaier et al., 2002).

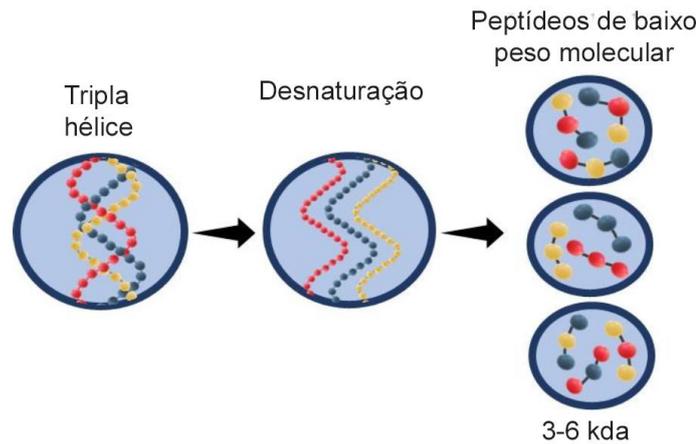


Figura 1: Desnaturação de colágeno nativo em peptídeos de baixo peso molecular (adaptado de León-Lopez, 2019).

Esses peptídeos de colágeno possuem cadeias curtas, com poucos aminoácidos e baixo peso molecular (3–6 KDa) (Ketnawa, 2017; Thuanthong, 2017; Hong, 2017; Cheung and Li-Chan, 2017). O peso molecular da cadeia peptídica, a sua solubilidade e atividade funcional (como capacidade antioxidante, atividade antimicrobiana e maior biodisponibilidade) estão relacionados à composição e à fonte de extração, bem como ao grau de hidrólise (Barzideh et al.,2014; Bilek and Bayram, 2015; Offengenden et al.,2018; Masuda et al.,2017). O CH pode ser extraído de diferentes fontes, como bovinos, por sua disponibilidade e biocompatibilidade (Ferraro et al.,2017; Darine et al.,2010; Santos et al.,2013; Paschou et al.,2018), ou suínos, pela grande semelhança com o colágeno humano e por não haver limitações alergênicas. É utilizado em diversas áreas da medicina como reforço de tendão (Lin et al.,2011, Rieu et al.,2017), reparo de hérnia (Abraham et al.,2000), cicatrização de pele e feridas, como material reconstrutivo de cirurgia plástica (Silvipriya et al.,2015). Porém, características biológicas e patológicas como a gripe suína (Dandagi et al.,2011) e a encefalopatia (Bradley, R.,1991), religiosas ou culturais, impossibilitam o uso do colágeno de origem animal. Pesquisas mostraram boas propriedades do CH encontradas em fontes marinhas, como peixes e outros invertebrados, tornando uma segunda alternativa de fonte de colágeno (Silvipriya et al.,2015; Felician et al.,2018; Pati et al.,2010). O colágeno obtido de fontes marinhas é de mais fácil absorção e é preferível à indústria devido às baixas reações inflamatórias e baixa contaminação (Vollmer et al.,2018). É semelhante em termos de biocompatibilidade e conteúdo de aminoácidos aos de origem bovina ou suína (Silva et al.,2014) tendo como única limitação a probabilidade de contaminação com metais pesados (Meghea et al.,2009; Vollmer et al.,2018).

3.2.1. Suplementação oral de colágeno hidrolisado

O termo “nutracêutico” foi estabelecido por Stephen DeFelice em 1989, como sendo derivado da combinação dos termos “nutrição” e “farmacêutico”, podendo ser definido como “um alimento (ou parte dele) que oferece benefícios médicos ou de saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de uma doença”. Os nutracêuticos são compostos alimentares biologicamente ativos,

administrados por via oral, que são usados para retardar a progressão dos sinais de envelhecimento (Genovese and Sibilla, 2016), melhorar a saúde, prevenir doenças crônicas como a obesidade e aumentar a expectativa de vida. Eles têm recebido grande interesse devido ao seu potencial nutricional, segurança e efeitos terapêuticos (Pérez-Sánchez et al., 2018). Podem ser classificados por diferentes critérios: fonte alimentar, mecanismo de ação, natureza química e benefício específico para a saúde. As fontes alimentares utilizadas são fontes naturais e podem ser categorizadas como: fibra alimentar, prebióticos, probióticos, ácidos graxos poliinsaturados, minerais, carotenóides, vitaminas, fitoquímicos, especiarias, aminoácidos e peptídeos (Das et al., 2012; Chavez-Mendoza and Sanchez, 2017).

Os peptídeos de colágeno possuem biodisponibilidade e solubilidade melhoradas em comparação com a proteína íntegra. Peptídeos de colágeno bioativos têm sido usados como suplemento alimentar em várias formulações nutracêuticas que reivindicam propriedades antiidade e reafirmadoras da pele (Pérez-Sánchez et al., 2018) devido à excelente biocompatibilidade, fácil biodegradabilidade e baixa antigenicidade (Liu et al., 2015).

A suplementação oral pode ser feita com peptídeos de colágeno específicos ou juntamente com outros nutrientes próprios da pele (Zague et al., 2011; Choiat et al., 2019; Kim et al., 2018), como por exemplo vitamina C, zinco e cobre. A vitamina C é um antioxidante natural, que estimula a produção de colágeno na pele atuando como um cofator essencial na hidroxilação de lisina e prolina, que são os dois principais aminoácidos que formam as fibras de colágeno (Tajima and Pinnell, 1996; Boyera et al., 1998).

3.2.2. Biodisponibilidade do colágeno hidrolisado

Segundo Richelle et al. (2006), a biodisponibilidade é a quantidade de um composto nutricional bioativo que atravessa a barreira intestinal para chegar à corrente sanguínea, sendo disponibilizado para um processo metabólico ou para ser armazenado no corpo (Richelle et al., 2006). As propriedades bioativas dos peptídeos de colágeno são baseadas em sua absorção direta, distribuição e ação nas células da pele (Watanabe-Kamiyama et al., 2010; Yazaki et al., 2017). Portanto, para atuar nas camadas profundas da pele, o colágeno hidrolisado deve cruzar a barreira intestinal e entrar na corrente sanguínea (Kohl et al., 2011).

Vários trabalhos demonstraram que os níveis de peptídeos derivados de colágeno na corrente sanguínea aumentaram significativamente após a administração oral de CH (Iwai et al., 2005; Ichikawa et al., 2010). Estudos in vivo detectaram no sangue, após ingestão de CH, concentrações significativamente altas de hidroxiprolina (Hpro), aminoácido (AA) específico da proteína de colágeno, além de oligopeptídeos, demonstrando que os derivados de CH ingeridos conseguem chegar até a pele (Oesser et al., 1999; Watanabe-Kamiyama et al., 2010).

Segundo alguns autores, os peptídeos bioativos possuem rápida absorção no trato gastrointestinal. Quando os peptídeos de CH são ingeridos, os dipeptídeos (por exemplo, prolil-hidroxiprolina e hidroxiprolil-glicina) e tripeptídeos, se direcionam para a circulação sanguínea e se acumulam na pele (Song et al., 2017). Os peptídeos contendo hidroxiprolina são absorvidos com

particular facilidade (Ohara et al., 2007). Como a hidroxiprolina é um aminoácido específico do colágeno e a prolil-hidroxiprolina e a hidroxiprolil-glicina não são derivadas de proteínas comumente consumidas, entende-se que o colágeno hidrolisado pode ser uma importante fonte para este aminoácido. Como esses peptídeos induzem o crescimento de fibroblastos (Ohara et al., 2007), sugere-se que esses peptídeos são os ingredientes ativos dos suplementos que melhoram a qualidade da pele (Iwai et al., 2005).

4. DISCUSSÃO

O envelhecimento da pele é um processo progressivo e complexo que leva a alterações funcionais e estéticas no tecido devido aos efeitos de vários fatores intrínsecos (genéticos) e extrínsecos (ambientais). Por ser um órgão exposto, a pele está sujeita aos danos ambientais, especialmente os causados pelas radiações ultravioletas (RUV) (Vostálová et al., 2019). Um dos fatores extrínsecos mais importantes que induz a alterações patológicas teciduais, levando a alteração de todo o tecido de revestimento, epiderme, derme e hipoderme. O resultado final é o desenvolvimento de rugas finas e sulcos profundos, textura grossa, alterações na pigmentação. A busca pela vida e juventude eterna é um tema comum que abrange várias culturas durante séculos. Embora ainda não tenhamos descoberto um método para a juventude eterna, fizemos grandes progressos na compreensão do processo de senescência e no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, técnicas cirúrgicas e tecnologias para ajudar no envelhecimento harmônico. O colágeno hidrolisado vem ganhando cada vez mais espaço como adjuvante na corrida contra o envelhecimento.

Bolke et al. (2019), em um estudo cego, randomizado e controlado por placebo, investigaram os efeitos do nutracêutico ELASTEN® (QUIRIS Healthcare, Gütersloh, Alemanha) no envelhecimento e na saúde da pele. Participaram deste estudo 72 mulheres com idade igual ou superior a 35 anos e pele saudável. O produto de teste é classificado como suplemento alimentar. As ampolas continham uma mistura especialmente desenvolvida de 2,5 g de peptídeos de colágeno, 666 mg de extrato de acerola, 80 mg de vitamina C, 3 mg de zinco, 2,3 mg de vitamina E e 50 µg de biotina. O estudo confirmou que o envelhecimento da pele pode ser tratado com nutrientes que são capazes de restaurar a hidratação, elasticidade e densidade da pele. Medidas dermatológicas objetivas, como cutometria e corneometria, provaram que os peptídeos de colágeno oral juntamente com outros dermonutrientes melhoram significativamente a hidratação, elasticidade, aspereza e densidade da pele após três meses de ingestão. Esses dados corroboram o estudo desenvolvido por Schlippe et al. (2015). Em um ensaio piloto não controlado com n=16, foi utilizada essa mesma medicação e tempo de tratamento. O teste clínico-dermatológico evidenciou que a ingestão de peptídeos de colágeno de cadeia curta (ELASTEN®) promoveu melhorias significativas e sustentáveis na hidratação, elasticidade e aspereza da pele.

Demonstrando que a ingestão oral de peptídeos de colágeno especiais por um período mais longo tem um efeito positivo na fisiologia da pele (Laing et al., 2020), esse mesmo suplemento alimentar (Elasten®, QUIRIS Healthcare, Alemanha) foi utilizado em outro ensaio randomizado, controlado por placebo e

triplo-cego em 60 mulheres voluntárias saudáveis, com idades entre 40 e 70 anos, por 12 semanas. Avaliando os efeitos cosméticos na qualidade da pele, os autores Laing et al. (2020) observaram uma melhora cosmeticamente relevante da pele facial e da estrutura do colágeno após a administração do suplemento de colágeno, através de microscopia confocal de varredura a laser.

O nutracêutico ELASTEN® (QUIRIS Healthcare, Gütersloh, Alemanha), foi considerado seguro e muito bem tolerado não apresentando nenhum efeito adverso, reportado nos estudos de Schlippe et al. (2015), Bolk et al (2019) e Laing et al. (2020). Com o nutracêutico administrado por via oral, os efeitos podem alcançar as camadas mais profundas da pele, permitindo uma regeneração de longa duração e cosmeticamente relevante, melhorando de forma sustentável a fisiologia e aparência da pele. Os autores concluíram também que a razão para as melhorias significativas dos parâmetros da pele pode ser a alta similaridade entre os peptídeos de colágeno fornecidos pelo complexo de colágeno bovino e aqueles do colágeno humano. A hidrólise do colágeno bovino produz peptídeos bioativos de cadeia curta específicos, que são caracterizados por uma alta cobertura de seu perfil de aminoácidos com a sequência de aminoácidos do colágeno humano.

Genovese et al. (2017) investigaram a capacidade de promover benefícios para o tecido cutâneo de um suplemento líquido oral contendo peptídeos de colágeno bioativos e antioxidantes, GOLD COLLAGEN® FORTE (MINERVA Londres, Reino Unido). Foi realizado um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, em 120 voluntários saudáveis, por 90 dias. Este nutracêutico contém um complexo patenteado europeu, que inclui os seguintes ingredientes bioativos: colágeno hidrolisado tipo I (5.000 mg), com peso molecular de 0,3–8 kDa, ácido hialurônico, óleo de borragem e N-acetilglucosamina. O produto também contém vitaminas e minerais para a pele e uma mistura de antioxidantes (L-carnosina, resveratrol, licopeno, coenzima Q10, romã, Açaí). No geral, foi verificado um aumento significativo na elasticidade da pele (+ 7,5%; $p \leq 0,001$) e uma melhora na textura após consumo oral diário do nutracêutico. Obteve-se feedback positivo dos pacientes por meio dos questionários de autoavaliação. Os autores evidenciaram que a suplementação diária de peptídeos de colágeno juntamente com antioxidantes ativos pode ter efeitos fotoprotetores e ajudar a melhorar a saúde da pele.

Em outro estudo, Borumand e Sibilla (2014) avaliaram os efeitos do mesmo suplemento nutricional Pure Gold Collagen® nas propriedades da pele, em 294 indivíduos. A suplementação com 50 mL de Colágeno Pure Gold foi realizada diariamente por 60 dias, levando a uma redução notável na secura da pele, rugas e profundidade da dobra nasolabial. Foi observado aumento significativo na densidade do colágeno e firmeza da pele após 12 semanas. Os dados desse estudo sugerem que a ingestão do Pure Gold Collagen pode reduzir os sinais de envelhecimento, aumentando o conteúdo de colágeno e alterando o equilíbrio entre a produção e a degradação do colágeno nos fibroblastos dérmicos humanos.

Proksch et al. (2014), em um ensaio duplo-cego controlado por placebo, investigaram a eficiência de um composto de peptídeos específicos derivados de uma hidrólise especial de colágeno do tipo suíno, sobre parâmetros biofísicos da pele, relacionados ao envelhecimento cutâneo, como hidratação e elasticidade da pele. O produto foi fornecido pela GELITA AG (Eberbach, Alemanha), disponível comercialmente com o nome VERISOL®. Um total de 69

mulheres com idade entre 35 e 55 anos foram randomizadas para receber 2,5 g ou 5,0 g de CH ou placebo uma vez ao dia durante 8 semanas. O suplemento alimentar com peptídeos de colágeno especiais demonstrou efeitos positivos na qualidade da pele e estrutura do colágeno. A tolerância em relação aos produtos testados foi avaliada positivamente por todos os participantes do ensaio e nenhum efeito adverso foi reportado.

Kim et al. (2018) e Inoue et al. (2015) conduziram ensaios clínicos para investigar os benefícios de peptídeos de colágeno hidrolisado para a saúde da pele humana. O peptídeo de colágeno de baixo peso molecular (LMWCP) é um hidrolisado de colágeno tipo I, derivado de peixe (obtido de Newtree, Seongnam, Coreia), com conteúdo de tripeptídeo >15%, incluindo 3% de Gly-Pro-Hyp. Esse produto foi usado em uma dosagem oral diária de 1g de LMWCP, por 12 semanas, em 64 mulheres voluntárias com idade entre 40 e 60 anos e diagnóstico de pele fotoenvelhecida. Os autores evidenciaram melhora significativa na hidratação da pele logo após 6 semanas de ingestão e no enrugamento e na elasticidade da pele após 12 semanas de ingestão. Resultados sugerem que o LMWCP pode ser usado como um ingrediente alimentar funcional saudável para melhorar a hidratação, a elasticidade e o enrugamento da pele humana.

Yazaki et al., (2017) avaliaram a concentração plasmática de peptídeos derivados de colágeno após a ingestão de tripeptídeo de colágeno hidrolisado. Observaram que a ingestão de Gly-Pro-Hyp promove aumento de Gly-Pro-Hyp e Pro-Hyp no sangue e na pele, sugerindo assim, que o Pro-Hyp detectado na pele é derivado do Gly-Pro-Hyp. Como o Pro-Hyp foi detectado no sangue 15 minutos após a administração de Gly-Pro-Hyp puro, entende-se que uma fração de Gly-Pro-Hyp pode ser hidrolisada em 15 minutos. Os autores avaliaram, usando diferentes concentrações de tripeptídeos de colágeno hidrolisado, as alterações das suas composições incorporadas no sangue e na pele. Foram usados dois tipos de hidrolisados de colágeno também fornecidos por Jellice, Miyagi, Japão, HACP-01 que possui altas concentrações de tripeptídeos (Gly-X-Y), (HTC-col) e CPAH-5 com baixas concentrações de tripeptídeos (LTC-col), ambos feitos de colágeno de pele suína por hidrólise enzimática. Foi demonstrado que a ingestão de HTC-col, que contém altas concentrações de Gly-Pro-Hyp, leva à incorporação transitoriamente alta de Gly-Pro-Hyp no plasma, sendo que o mesmo não foi observado com o LTC-col. A explicação estaria no método de preparação do colágeno hidrolisado, sendo que isso provavelmente influenciaria seus efeitos no corpo. Descobriram que não apenas o Pro-Hyp, mas também outros peptídeos derivados do colágeno, foram transportados para a pele pela ingestão de HTC-col e que, sendo assim, a ingestão de HTC-col aumenta os níveis de peptídeos derivados do colágeno no sangue e na pele. Esse estudo é consistente também com outros estudos sobre biodisponibilidade dos peptídeos de CH, pois demonstram que a ingestão oral de colágeno hidrolisado eleva os níveis de peptídeos derivados de colágeno no sangue e na pele. Após a ingestão de colágeno hidrolisado, foi observado aumento desses peptídeos, especialmente de Pro-Hyp (Ohara et al., 2007; Ichikawa et al., 2010) no sangue (Wang et al., 2015) e na pele (Ohara, 2014), sugerindo que o Pro-Hyp provavelmente é um peptídeo chave derivado do colágeno.

A adição de Pro-Hyp em um meio rico em fibroblastos dérmicos, resultou na estimulação, proliferação celular e aumento da síntese de ácido hialurônico

por essas células (Ohara et al., 2010a; Ohara et al., 2010b; Shigemura et al., 2009). A relação de fibroblastos e a ingestão de colágeno foram explanadas em vários estudos, onde demonstraram *in vitro* que os peptídeos encontrados no sangue, após a ingestão de colágeno hidrolisado, têm propriedades quimiotáticas para fibroblastos cutâneos, promovendo a migração e proliferação de fibroblastos murinos (Shigemura et al., 2009; Ohara et al., 2010b). Esses achados foram corroborados por Song et al. (2017), que observaram que esses peptídeos podem permanecer na derme por alguns dias, ajudando a reparar a elastina endógena e as fibras de colágeno. Observaram que a administração oral de colágeno hidrolisado bovino aumentou a quantidade de colágeno cutâneo em ratos idosos e reduziu a flacidez da pele envelhecida (Song et al., 2017).

Em 2015, Campos e colaboradores também realizaram um estudo com peptídeos de colágeno hidrolisado, um produto composto por uma combinação de aminoácidos (glicina, prolina e hidroxiprolina), suplementado com vitaminas hidrossolúveis A, C, E e zinco. Testaram a eficácia do tratamento por meio de técnicas biofísicas e de imagem da pele. Foi observado, após 3 meses de suplementação, redução visível das rugas e poros dilatados, boa elasticidade da pele e uma melhor estrutura da derme. Os autores concluíram que um produto de colágeno hidrolisado suplementado com vitaminas e zinco é muito mais eficaz na melhoria das condições de envelhecimento da pele e que, ao combinar os três tipos de aminoácidos (glicina, prolina e hidroxiprolina) com vitaminas e zinco, que possuem efeito antioxidante, ocorre a proteção contra espécies reativas de oxigênio. Corroborando o estudo anterior, Borumandi e colaboradores, no mesmo ano de 2015, testaram um produto de colágeno hidrolisado que também continha vitamina C, além de ácido hialurônico, em um grupo de 18 mulheres na menopausa. Após o consumo oral por 9 semanas, houve melhora dos mesmos parâmetros avaliados no estudo anterior.

Portanto, vários estudos analisados no presente estudo, concluem que a ingestão de colágeno hidrolisado tem a capacidade de melhorar os sinais de envelhecimento. Os autores ressaltam que são produtos bem tolerados e sem efeitos colaterais significativos.

5. CONCLUSÃO

O controle do processo de envelhecimento é um desafio para a indústria cosmética e farmacêutica. Mas devido à sua biocompatibilidade, biodisponibilidade, segurança e benefícios para a saúde da pele, o colágeno hidrolisado tem se destacado dentre os nutracêuticos disponíveis no mercado. Na presente revisão pode-se concluir que a ingestão de colágeno hidrolisado, mostrou-se eficaz na redução das rugas finas, melhoria da hidratação, elasticidade, firmeza e densidade dérmica. A suplementação de colágeno hidrolisado pode ser indicada em casos de elastose solar, fotoenvelhecimento e para prevenção do envelhecimento dérmico. No entanto, deve-se ressaltar que a melhoria clínica para esses casos compreende uma somatória de fatores, que vão desde a hábitos saudáveis, fotoproteção e o uso de suplementos alimentares.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, G.A.; MURRAY, J.; BILLIAR, K.; SULLIVAN, S.J. Evaluation of the porcine intestinal collagen layer as a biomaterial. **J. Biomed. Mater. Res.**, v.51, 442-452, 2000.

AFAQ, F.; ADHAMI, V.M.; MUKHTAR, H. Photochemoprevention of ultraviolet B signaling and photocarcinogenesis. **Mutat. Res.**, v.571, p.153-173. 2005,

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**, v.9, n.2, p.181, 2020. <https://doi.org/10.3390/antiox9020181>

ANDERSON, A.; BOWMAN, A.; BOULTON, S.J.; MANNING, P.; BIRCHMACHIN, M.A. A role for human mitochondrial complex II in the production of reactive oxygen species in human skin. **Redox Biol.**, v.2, p.1016-1022, 2014.

ARSENI, L.; LOMBARDI, A.; ORIOLI, D. From Structure to Phenotype: Impact of Collagen Alterations on Human Health. **Int. J. Mol. Sci.**, v.19, p.407, 2018. doi: 10.3390/ijms19051407.

BANERJEE, P.; SHANTHI, C. Cryptic Peptides from Collagen: A Critical Review. **Protein Pept. Lett.**, v.23, p.664-672, 2016. doi: 10.2174/0929866522666160512151313.

BARZIDEH, Z.; LATIFF, A.A.; GAN, C.-Y.; ABEDIN, M.Z.; ALIAS, A.K. ACE inhibitory and antioxidant activities of collagen hydrolysates from the ribbon jellyfish (*Chrysaora sp.*). **Food Technol. Biotechnol.**, v.52, p.495-504, 2014.

BILEK, S.E.; BAYRAM, S.K. Fruit juice drink production containing hydrolyzed collagen. **J. Funct. Foods**, v.14, p.562-569, 2015.

BOLKE, L.; SCHLIPPE, G.; GERß, J.; VOSS, W. A collagen supplement improves skin hydration, elasticity, roughness, and density: Results of a randomized, placebo-controlled, blind study. **Nutrients**, v.11, p.2494, 2019.

BORUMAND, M.; SIBILLA, S. Daily consumption of the collagen supplement Pure Gold Collagen® reduces visible signs of aging. **Clin. Interv. Aging**, v.9, p.1747-1758, 2014. <https://doi.org/10.2147/CIA.S65939>

BORUMAND, M.; SIBILLA, S. Effects of a nutritional supplement containing collagen peptides on skin elasticity, hydration and wrinkles. **J. Medical Nutrition Nutraceuticals**, v.4, p.47-53, 2015.

BOWDEN, G.T. Prevention of non-melanoma skin cancer by targeting ultraviolet-B-light signalling. **Nat. Rev. Cancer**, v.4, p.23-35, 2004.

BOYERA, N.; GALEY, I.; BERNARD, B.A. Effect of vitamin C and its derivatives on collagen synthesis and cross-linking by normal human fibroblasts. **Int. J. Cosmet. Sci.**, v.20, p.151-158, 1998.

BRADLEY, R. Bovine spongiform encephalopathy (BSE): The current situation and research. **Eur. J. Epidemiol.**, v.7, p.532–544, 1991.

BUCKLEY, M. Species Identification of Bovine, Ovine and Porcine Type 1 Collagen; Comparing Peptide Mass Fingerprinting and LC-Based Proteomics Methods. **Int. J. Mol. Sci.**, v.17, p.445, 2016. doi: 10.3390/ijms17040445.

CAMPOS, P.M.B.G.; MELO, M.O.; CALIXTO, L.S.; FOSSA, M.M. An oral supplementation based on hydrolyzed collagen and vitamins improves skin elasticity and dermis echogenicity: A clinical placebo-controlled study. **Clin. Pharmacol. Biopharm**, v.4, p.1000142, 2015.

CHAVEZ-MENDOZA, C.; SANCHEZ, E. Bioactive compounds from mexican varieties of the common bean (*Phaseolus vulgaris*): Implications for health. **Molecules**, v.22, p.1360, 2017.

CHEUNG, I.W.Y.; LI-CHAN, E.C.Y. Enzymatic production of protein hydrolysates from steelhead (*Oncorhynchus mykiss*) skin gelatin as inhibitors of dipeptidyl-peptidase IV and angiotensin-I converting enzyme. **J. Funct. Foods**, v.28, p.254-264, 2017

CHOI, F.D.; SUNG, C.T.; JUHASZ, M.L.; MESINKOVSK, N.A. Oral Collagen Supplementation: A Systematic Review of Dermatological Applications. **J. Drugs. Dermatol.**, v.18, p.9–16, 2019.

CIR. Annual review of cosmetic ingredient safety assessments-2004/2005. **Int. J. Toxicol.**, v.25, p.1-89, 2006.

COLE, M.A.; QUAN, T.; VOORHEES, J.J.; FISHER, G.J. Extracellular Matrix Regulation of Fibroblast Function: Redefining Our Perspective on Skin Aging. **J. Cell Commun. Signal.**, v.12, p.35-43, 2018. doi: 10.1007/s12079-018-0459-1.

CZAJKA, A.; KANIA, E.M.; GENOVESE, L.; CORBO, A.; MERONE, G.; LUCI, C.; SIBILLA, S. Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial effect on joint and general wellbeing. **Nutr. Res.**, v.7, p.97-108, 2018.

DANDAGI, G.L.; BYAHATTI, S.M. An insight into the swine-influenza A (H1N1) virus infection in humans. **Lung India**, v.28, p.34-38, 2011.

DARINE, S.; CHRISTOPHE, V.; GHOLAMREZA, D. Production and functional properties of beef lung protein concentrates. **Meat Sci.**, v.84, 315-322, 2010.

DAS, L.; BHAUMIK, E.; RAYCHAUDHURI, U.; CHAKRABORTY, R. Role of nutraceuticals in human health. **J. Food Sci. Technol.**, p.49, 173-183, 2012.

ELDER, R.L. Final Report on the Safety Assessment of Hydrolyzed Collagen. **JACT**, v.4, n.5, p.199-221, 1985.

FARAGE, M.A.; MILLER, K.W.; ELSNER, P.; MAIBACH, H.I. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: A review. **Int. J. Cosmet. Sci.**, v.30, p.87-95.

FELICIAN, F.F.; XIA, C.; QI, W.; XU, H. Collagen from marine biological sources and medical applications. **Chem. Biodivers.**, v.15, e1700557, 2018.

FERRARO, V.; GAILLARD-MARTINIE, B.; SAYD, T.; CHAMBON, C.; ANTON, M.; SANTÉ-LHOUELLIER, V. Collagen type I from bovine bone. Effect of animal age, bone anatomy and drying methodology on extraction yield, self-assembly, thermal behaviour and electrokinetic potential. **Int. J. Biol. Macromol.**, v.97, p.55-66, 2017.

FISHER, G. J.; WANG, Z. Q.; DATTA, S.C.; VARANI, J.; KANGT, S.; VOORHEES, J.J. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. **The New England Journal of Medicine**, vol. 337, no. 20, p. 1419–1428, 1997.

GELSE, K.; PÖSCHL, E.; AIGNER, T. Collagens—structure, function, and biosynthesis. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.55, p.1531-1546, 2003.

GENOVESE, L.; CORBO A.; SIBILLA, S. An Insight into the Changes in Skin Texture and Properties following Dietary Intervention with a Nutricosmeceutical Containing a Blend of Collagen Bioactive Peptides and Antioxidants. **Skin Pharmacol Physiol**, v.30, p.146-158, 2017. <https://doi.org/10.1159/000464470>

GENOVESE, L.; SIBILLA, S. Innovative nutraceutical approaches to counteract the signs of aging. In: Farage ML, Miller KW, Maibach HI, editors. **Textbook of aging skin**. Berlin: Springer-Verlag, p.1-25, 2016.

GILCHREST, B.A. Skin ageing and photoageing: An overview. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.21, p.610-613, 1989.

HAYDONT, V.; BERNARD, B.A.; FORTUNEL, N.O. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. **Mech. Ageing Dev.**, v.177, p.150-156, 2019.

HOLMES, R.; KIRK, S.; TRONCI, G.; YANG, X.; WOOD, D. Influence of telopeptides on the structural and physical properties of polymeric and monomeric acid-soluble type I collagen. **Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.**, v.77, p.823-827, 2017.

HONG, H.; CHAPLOT, S.; CHALAMAIAH, M.; ROY, B.C.; BRUCE, H.L.; WU, J. Removing cross-linked telopeptides enhances the production of low-molecular-weight collagen peptides from spent hens. **J. Agric. Food Chem.**, v.65, p.7491-7499, 2017.

ICHIKAWA, S.; MORIFUJI, M.; OHARA, H.; MATSUMOTO, H.; TAKEUCHI, Y.; SATO, K. Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. **Int. J. Food Sci. Nutr.**, v.61, p.52-60, 2010.

ILIE, M.A.; CARUNTU, C.; LIXANDRU, D.; TAMPA, M.; GEORGESCU, S.R.; CONSTANTIN, M.M.; CONSTANTIN, C.; NEAGU, M.; ZURAC, S.A.; BODA, D. In vivo confocal laser scanning microscopy imaging of skin inflammation: Clinical applications and research directions. **Exp. Ther. Med.**, v.17, p.1004–1011, 2019.

INOUE, N.; SUGIHARA, F.; WANG, X. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial ageing signs in a randomised double-blind placebo-controlled clinical study **J. Sci. Food Agric.**, v.96, p.4077-4081, 2016. DOI: 10.1002/jsfa.7606

INOUE, N.; SUGIHARA, F.; WANG, X. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial ageing signs in a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. **J. Sci. Food Agric.**, v.96: p.4077-4081, 2016. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7606>

IWAI, K.; HASEGAWA, T.; TAGUCHI, Y.; MORIMATSU, F.; SATO, K.; NAKAMURA, Y.; HIGASHI, A.; KIDO, Y.; NAKABO, Y.; OHTSUKI, K. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. **J. Agric. Food Chem.**, v.53, p.6531-6536, 2005.

IWAI, K.; HASEGAWA, T.; TAGUCHI, Y.; MORIMATSU, F.; SATO, K.; NAKAMURA, Y.; HIGASHI, A.; KIDO, Y.; NAKABO, Y.; OHTSUKI, K. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. **J. Agric. Food Chem.**, v.53, p.6531-6536, 2005.

JUHER, T.F.; PÉREZ, E.B. Revisión de los efectos beneficiosos de la ingesta de colágeno hidrolizado sobre la salud osteoarticular y el envejecimiento dérmico [An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen intake on joint and bone health and on skin ageing]. **Nutr. Hosp.**, v.32 Suppl 1, p.62-66, 2015. doi: 10.3305/nh.2015.32.sup1.9482. PMID: 26267777.

JUZENIENE, A.; MOAN, J. Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production. **Dermatoendocrinol.**, v.4, 109-117, 2012.

KAMMEYER, A.; LUITEN, R.M. Oxidation events and skin ageing. **Ageing Res. Rev.**, v.21, p.16-29, 2015.

KATIYAR, S.; ELMETS, C.A.; KATIYAR, S.K. Green tea and skin cancer: Photoimmunology, angiogenesis and DNA repair. **J. Nutr. Biochem.**, v.18, p.287-296, 2007.

KETNAWA, S.; BENJAKUL, S.; MARTÍNEZ-ALVAREZ, O.; RAWDKUEN, S. Fish skin gelatin hydrolysates produced by visceral peptidase and bovine trypsin: Bioactivity and stability. **Food Chem.**, v.215, p.383-390, 2017.

KIM, D.U.; CHUNG, H.C.; CHOI, J.; SAKAI, Y.; LEE, B.Y. Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Nutrients**, v.10, n.7, p.826, 2018. doi: 10.3390/nu10070826.

KIM, D.U.; CHUNG, H.C.; CHOI, J.; SAKAI, Y.; LEE, B.Y. Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Nutrients**, v.10, n.7, p.826, 2018. doi: 10.3390/nu10070826.

KIM, J.; LEE, C.W.; KIM, E.K.; LEE, S.J.; PARK, N.H.; KIM, H.S.; KIM, H.K.; CHAR, K.; JANG, Y.P.; KIM, J.W. Inhibition effect of gynura procumbens extract on UV-B-induced matrix-metalloproteinase expression in human dermal fibroblasts. **J. Ethnopharmacol.**, v.137, p.427-433, 2011.

KIM, S.H.; TURNBULL, J.; GUIMOND, S. Extracellular matrix and cell signalling: The dynamic cooperation of integrin, proteoglycan and growth factor receptor. **J. Endocrinol.**, v.209, p.139-151. 2011.

KOHL, E.; STEINBAUER, J.; LANDTHALER, M.; SZEIMIES, R.M. Skin ageing. **J Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v.25, p.873–884, 2011.

KRUTMANN, J.; BOULOC, A.; SORE, G.; BERNARD, B.A.; PASSERON, T. The Skin Aging Exposome. **J. Dermatol. Sci.**, v.85, p.152-161, 2017. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.015.

LABAT-ROBERT, J. Information exchanges between cells and extracellular matrix. Influence of ageing. **Biol. Aujourd'hui**, v.206, p.103–109, 2012.

LAINING, S.; BIELFELDT, S.; EHRENBERG, C.; WILHELM, K. A Dermonutrient Containing Special Collagen Peptides Improves Skin Structure and Function: A Randomized, Placebo-Controlled, Triple-Blind Trial Using Confocal Laser Scanning Microscopy on the Cosmetic Effects and Tolerance of a Drinkable Collagen Supplement. **J. Med. Food**, v.23, n.2, p.147-152, 2020. doi: 10.1089/jmf.2019.0197.

LANGMAIER, F.; MLÁDEK, M.; KOLOMAZNÍK, K.; SUKOP, S. Isolation of elastin and collagen polypeptides from long cattle tendons as raw material for the cosmetic industry. **Int. J. Cosmet. Sci.**, v.24, p.273-279, 2002.

LEÓN-LÓPEZ A, MORALES-PEÑALOZA A, MARTÍNEZ-JUÁREZ VM, VARGAS-TORRES A, ZEUGOLIS DI, AGUIRRE-ÁLVAREZ G. Hydrolyzed Collagen—Sources and Applications. **Molecules**, v.24, n.22, p.4031, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24224031>

LI, G.Y.; FUKUNAGA, S.; TAKENOUCI, K.; NAKAMURA, F. Comparative study of the physiological properties of collagen, gelatin and collagen hydrolysate as cosmetic materials. **Int. J. Cosmet. Sci.**, v.27, p.101-106, 2005.

LIN, P.; HUA, N.; HSU, Y.C.; KAN, K.W.; CHEN, J.H.; LIN, Y.H.; LIN, Y.H.; KUAN, C.M. Oral Collagen Drink for Antiaging: Antioxidation, Facilitation of the Increase of Collagen Synthesis, and Improvement of Protein Folding and DNA Repair in Human Skin Fibroblasts. **Oxid. Med. Cell Longev.**, Article ID 8031795, 2020. doi: 10.1155/2020/8031795. PMID: 32454944; PMCID: PMC7238338.

Lin, Y.-K.; Lin, T.-Y.; Su, H.-P. Extraction and characterisation of telopeptide-poor collagen from porcine lung. *Food Chem.* 2011, 124, 1583–1588.

LIU, D.; NIKOO, M.; BORAN, G.; ZHOU, P.; REGENSTEIN, J.M. Collagen and gelatin. **Annu. Rev. Food Sci. Technol.**, v.6, p.527-557, 2015.

LUPU, M.; Pircalabioru, G.G., CHIFIRIUC, M.; ALBULESCU, R.; TANASE, C. Beneficial effects of food supplements based on hydrolyzed collagen for skin care (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, v.20, n.1, p.12-17, 2020. <https://doi.org/10.3892/etm.2019>.

MADISON, K.C. Barrier function of the skin: 'la raison d'être' of the epidermis. **J Invest Dermatol.**, v.121, p.231-241. 2003.

MADISON, K.C. Barrier function of the skin: "La raison d'être" of the epidermis. **J. Investig. Dermatol.**, v.121, p.231-241, 2003.

MASUDA, R.; DAZAI, Y.; MIMA, T.; KOIDE, T. Structure-activity relationships and action mechanisms of collagen-like antimicrobial peptides. **Pept. Sci.**, v.108, e22931, 2017.

MEADOWS, C.; MORRE, D.J.; MORRE, D.M.; DRAELOS, Z.D.; KERN, D. Age-related NADH oxidase (arNOX)-catalyzed oxidative damage to skin proteins. **Arch. Dermatol. Res.**, v.306, p.645–652, 2014.

MEGHEA, A.; MURARIU, A.; TANASE, C.; CODOREAN, E. Heavy metals contamination of commercial fish foodstuff - potential health risks on human consumers. **EEMJ**, v.8, p.233–236, 2009.

NAYLOR, E.C.; WATSON, R.E.; SHERRATT, M.J. Molecular aspects of skin ageing. **Maturitas**, v.69, p.249-256, 2011.

O'GRADY, A.; DUNNE, C.; O'KELLY, P.; MURPHY, G.M.; LEADER, M.; KAY, E. Differential expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in non-melanoma skin cancer: Implications for tumour progression. **Histopathology**, v.51, p.793-804, 2007.

OESSER, S.; ADAM, M.; BABEL, W.; SEIFERT, J. Oral Administration of ¹⁴C Labelled Gelatin Hydrolysate Leads to an Accumulation of Radioactivity in Cartilage of Mice (C57/BL). **American Society for Nutritional Sciences**, v.129, n.10, p.1891-1895, 1999. <https://doi.org/10.1093/jn/129.10.1891>

OFFENGENDEN, M.; CHAKRABARTI, S.; WU, J. Chicken collagen hydrolysates differentially mediate anti-inflammatory activity and type I collagen synthesis on human dermal fibroblasts. **Food Sci. Hum. Wellness**, v.7, p.138-147, 2018.

OHARA, H.; IIDA, H.; ITO, K.; TAKEUCHI, Y.; NOMURA, Y. Effects of Pro-Hyp, a collagen hydrolysate-derived peptide, on hyaluronic acid synthesis using in vitro cultured synovium cells and oral ingestion of collagen hydrolysates in a guinea pig model of osteoarthritis. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, v.74, p.2096-2099, 2010a. DOI: 10.1271/bbb.100193

OHARA, H.; ICHIKAWA, S.; MATSUMOTO, H.; AKIYAMA, M.; FUJIMOTO, N.; KOBAYASHI, T.; TAJIMA, S. Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. **J. Dermatol.**, v.37, p.330-338, 2010b. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00827.x

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.**, v.55, 1532-1535, 2007.

OHARA, H.; MATSUMOTO, H.; ITO, K.; IWAI, K.; SATO, K. Comparison of quantity and structures of hydroxy-proline-containing peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates from different sources. **J. Agric. Food Chem.**, v.55, p.1532-1535, 2007.

OHARA, H.; SAITO, S.; MATSUMOTO, H.; et al. Effect of collagen-derived hydroxyproline containing peptides in cultured human dermal fibroblast. **J Dermatol Sci.**, v.47, p.102, 2007.

OHARA, S.I.H. Improvement of extracellular matrix (ECM) in the skin by oral ingestion of collagen hydrolysate. **Foods Food Ingredients J. Jpn.**, v.219, p.216-223, 2014.

OSHMURA, E.; SAKAMOTO, K. Chapter 19 - Amino Acids, Peptides, and Proteins. In: Sakamoto, K., Lochhead, R.Y., Maibach, H.I., Yamashita, Y. (Eds). **Cosmetic Science and Technology**, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands; pp. 285–303. 2017.

PASCHOU, A.M.; KATSIKINI, M.; CHRISTOFILOS, D.; ARVANITIDIS, J.; VES, S. High pressure Raman study of type-I collagen. **Febs J.**, v.285, p.2641-2653, 2018.

PATI, F.; ADHIKARI, B.; DHARA, S. Isolation and characterization of fish scale collagen of higher thermal stability. **Bioresour. Technol.**, v.101, p.3737–3742, 2010.

PÉREZ-SÁNCHEZ, A.; BARRAJÓN-CATALÁN, E.; HERRANZ-LÓPEZ, M.; MICOL, V. Nutraceuticals for Skin Care: A Comprehensive Review of Human Clinical Studies. **Nutrients**, v.10, n.4, p.403, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10040403>

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.**, v.27, n.3, p.113-119, 2014. doi: 10.1159/000355523. PMID: 24401291

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.**, v.27, p.113-119, 2014.

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.**, v.27, p.47-55, 2014.

PULLAR, J.M.; CARR, A.C.; VISSERS, M.C.M. The roles of vitamin C in skin health. **Nutrients**, v.9, p.866, 2017.

QUAN, C.; CHO, M.K.; PERRY, D.; QUAN, T. Age-associated reduction of cell spreading induces mitochondrial DNA common deletion by oxidative stress in human skin dermal fibroblasts: Implication for human skin connective tissue ageing. **J. Biomed. Sci.**, v.22, p.62, 2015.

QUAN, T.; FISHER, G.J. Role of age-associated alterations of the dermal extracellular matrix microenvironment in human skin ageing: A mini-review. **Gerontology**, v.61, 427-434, 2015.

QUAN, T.; QIN, Z.; XIA, W.; SHAO, Y.; VOORHEES, J.J.; FISHER, G.J. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. **J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.**, v.14, p.20-24, 2009.

RICHELLE, M.; SABATIER, M.; STEILING, H.; WILLIAMSON, G. Skin bioavailability of dietary vitamin E, carotenoids, polyphenols, vitamin C, zinc and selenium. **Br. J. Nutr.**, v.96, n.2, p.227-238, 2006.

RIEU, C.; PICAUT, L.; MOSSER, G.; TRICHET, L. From tendon injury to collagen-based tendon regeneration: Overview and recent advances. **Curr. Pharm. Des.**, v.23, p.3483-3506, 2017.

SANTOS, M.H.; SILVA, R.M.; DUMONT, V.C.; NEVES, J.S.; MANSUR, H.S.; HENEINE, L.G.D. Extraction and characterization of highly purified collagen from bovine pericardium for potential bioengineering applications. **Mater. Sci. Eng.**, v.33, 790-800, 2013,

SATO, K. The Presence of Food-Derived Collagen Peptides in Human Body-Structure and Biological Activity. **Food Funct.**, v.8, p.4325-4330, 2017. doi: 10.1039/C7FO01275F.

SCHLIPPE, G.; BOLKE, L.; VOSS, W. Einfluss oraler Einnahme von Kollagen-Peptiden auf relevante Parameter der Hautalterung: Hautfeuchtigkeit, Hautelastizität und Hautraugigkeit. **Aktuelle Dermatol.**, v.41, p.529-534, 2015. doi: 10.1055/s-0034-1393066.

SHIGEMURA, Y.; IWAI, K.; MORIMATSU, F.; IWAMOTO, T.; MORI, T.; ODA, C.; TAIRA, T.; PARK, E. Y.; NAKAMURA, Y.; SATO, K. Effect of prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp), a food-derived collagen peptide in human blood, on growth of fibroblasts from mouse skin. **J. Agric. Food Chem.**, v.57, p.444-449, 2009. DOI: 10.1021/jf802785h

SHIGEMURA, Y.; IWASAKI, Y.; TATENNO, M.; SUZUKI, A.; KUROKAWA, M.; SATO, Y.; SATO, K. A Pilot Study for the Detection of Cyclic Prolyl-Hydroxyproline (Pro-Hyp) in Human Blood after Ingestion of Collagen Hydrolysate. **Nutrients**, v.10, p.356, 2018. doi: 10.3390/nu10101356.

SHINDO, Y.; WITT, E.; HAN, D.; EPSTEIN, W.; PACKER, L. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. **J. Investig. Dermatol.**, v.102, p.122–124, 1994.

SILVA, T.H.; MOREIRA-SILVA, J.; MARQUES, A.L.; DOMINGUES, A.; BAYON, Y.; REIS, R.L. Marine origin collagens and its potential applications. **Mar. Drugs**, v.12, p.5881–5901, 2014.

SILVIPRIYA, K.; KUMAR, K.K.; BHAT, A.; KUMAR, B.D.; JOHN, A.; LAKSHMANAN, P. Collagen: Animal sources and biomedical application. **J. Appl. Pharm. Sci.**, v.5, p.123-127, 2015.

SONG, H.; ZHANG, S.; ZHANG, L., LI, B. Effect of orally administered collagen peptides from bovine bone on skin aging in chronologically aged mice. **Nutrients**, v.9, p.1209, 2017.

TAGA, Y.; KUSUBATA, M.; OGAWA-GOTO, K.; HATTORI, S. Identification of Collagen-Derived Hydroxyproline (Hyp)-Containing Cyclic Dipeptides with High Oral Bioavailability: Efficient Formation of Cyclo(X-Hyp) from X-Hyp-Gly-Type Tripeptides by Heating. **J. Agric. Food Chem.**, v.65, p.9514–9521, 2017. doi: 10.1021/acs.jafc.7b03714.

TAJIMA, S.; PINNELL, S.R. Ascorbic acid preferentially enhances type I and III collagen gene transcription in human skin fibroblasts. **J. Dermatol. Sci.**, v.11, p.250-253, 1996.

THUANHONG, M.; DE GOBBA, C.; SIRINUPONG, N.; YOURAVONG, W.; OTTE, J. Purification and characterization of angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptides from Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) skin gelatine produced by an enzymatic membrane reactor. **J. Funct. Foods**, v.36, p.243–254. 2017.

VENKATESAN, J.; ANIL, S.; KIM, S.-K.; SHIM, M. Marine fish proteins and peptides for cosmeceuticals: A review. **Mar. Drugs**, v.15, p.143, 2017.

VOLLMER, D.L.; WEST, V.A.; LEPHART, E.D. Enhancing skin health: By oral administration of natural compounds and minerals with implications to the dermal microbiome. **Int. J. Mol. Sci.**, v.19, p.3059, 2018.

VOSTÁLOVÁ, J.; TINKOVÁ, E.; BIEDERMANN, D.; KOSINA, P.; ULRICHOVÁ, J.; RAJNOCHOVÁ SVOBODOVÁ, A. Skin Protective Activity of Silymarin and its Flavonolignans. **Molecules**, v.14, p.24, n.6, p.1022, 2019. PMID: 30875758; PMCID: PMC6470681.

WANG, L.; JIANG, Y.; WANG, X.; ZHOU, J.; CUI, H.; XU, W.; HE, Y.; MA, H.; GAO, R. Effect of oral administration of collagen hydrolysates from Nile tilapia on the chronologically aged skin. **J. Funct. Foods**, v.44, p.112-117, 2018.

WANG, L.; WANG, Q.; LIANG, Q.; HE, Y.; WANG, Z.; HE, S.; XU, J.; MA, H. Determination of bioavailability and identification of collagen peptide in blood after oral ingestion of gelatina. **J. Sci. Food Agric.**, v.95, p.2712-2717, 2015. DOI: 10.1002/jsfa.7008

WATANABE-KAMIYAMA, M.; SHIMIZU, M.; KAMIYAMA, S.; TAGUCHI, Y.; SONE, H.; MORIMATSU, F.; SHIRAKAWA, H.; FURUKAWA, Y.; KOMAI, M.

Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. **J. Agric. Food Chem.**, v.58, p.835-841, 2010.

WATANABE-KAMIYAMA, M.; SHIMIZU, M.; KAMIYAMA, S.; YASUKI TAGUCHI, SONE, H.; MORIMATSU, F.; SHIRAKAWA, H.; FURUKAWA, Y., KOMAI, M. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. **J. Agric. Food Chem.**, v.58, n.2, p.835-841, 2010.

WONG, R.; GEYER, S.; WENINGER, W.; GUIMBERTEAU, J.C.; WONG, J.K. The Dynamic Anatomy and Patterning of Skin. **Exp. Dermatol.**, v.25, p.92-98. 2016. doi: 10.1111/exd.12832.

YAZAKI, M.; ITO, Y.; YAMADA, M.; GOULAS, S.; TERAMOTO, S.; NAKAYA, M.A.; OHNO, S.; YAMAGUCHI, K. Oral Ingestion of Collagen Hydrolysate Leads to the Transportation of Highly Concentrated Gly-Pro-Hyp and Its Hydrolyzed Form of Pro-Hyp into the Bloodstream and Skin. **J. Agric. Food Chem.**, v.65, p.2315-2322, 2017. doi: 10.1021/acs.jafc.6b05679.

YAZAKI, M.; ITO, Y.; YAMADA, M.; GOULAS, S.; TERAMOTO, S.; NAKAYA, M.A.; OHNO, S.; YAMAGUCHI, K. Oral ingestion of collagen hydrolysate leads to the transportation of highly concentrated Gly-pro-Hyp and its hydrolyzed form of pro-Hyp into the bloodstream and skin. **J. Agric. Food Chem.**, v.65, p.2315-2322, 2017.

YAZAKI, M.; ITO, Y.; YAMADA, M.; GOULAS, S.; TERAMOTO, S.; NAKAYA, M.A.; OHNO, S.; YAMAGUCHI, K. Oral Ingestion of Collagen Hydrolysate Leads to the Transportation of Highly Concentrated Gly-Pro-Hyp and Its Hydrolyzed Form of Pro-Hyp into the Bloodstream and Skin. **J. Agric. Food Chem.**, v.65, n.11, p.2315-2322, 2017. doi: 10.1021/acs.jafc.6b05679. PMID: 28244315.

YOUSEF, H.; ALHAJJ, M.; SHARMA, S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. 2021 Jul 26. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29262154.

ZAGUE, V.; FREITAS, V.; ROSA M.C.; CASTRO, G.A.; JAEGER, R.G.; MACHADO-SANTELLI, G.M. Collagen Hydrolysate Intake Increases Skin Collagen Expression and Suppresses Matrix Metalloproteinase 2 Activity. **J. Med. Food.**, v.14, p.618-624, 2011. doi: 10.1089/jmf.2010.0085.

ZOUBOULIS, C.C.; MAKRANTONAKI, E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin ageing. **Clin. Dermatol.**, v.29, p.3-14., 2011.