



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES

SUPLEMENTAÇÃO DE COLÁGENO HIDROLISADO E SEU
IMPACTO NO TRATAMENTO DE OSTEOARTRITE E ARTRITE
REUMATOIDE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

KARL ALVES ADRIAENSSENS

Professor orientador: Antonio Felipe Correa Marangon

Brasília

2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família em primeiro lugar, por estar ao meu lado em minha caminhada e por me proporcionar a oportunidade deste aprendizado profissional. Ao meu orientador **Felipe Maragon**, por toda orientação no decorrer do trabalho e a todos os meus professores, em especial **Maria Cláudia** e **Daniela Lopes Gomes**, por terem me proporcionado um excelente aprendizado no decorrer da graduação.

RESUMO

A dor na articulação é um problema cada vez mais frequente na população mundial. Um dos tratamentos testados para resolução desse sintoma é a suplementação com colágeno. O colágeno possui uma importante função estrutural em vários órgãos do corpo, porém de forma mais acentuada nos ossos e cartilagens. O objetivo desta revisão é investigar informações concretas sobre a utilização e possíveis benefícios da ingestão do colágeno na sua forma hidrolisada via suplementação oral tanto para o tratamento de indivíduos com problemas articulares, como para prevenção. Um considerável número de trabalhos foi encontrado demonstrando redução de dores de pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide ao recorrerem a suplementação de colágeno, porém a falta da explicação do mecanismo utilizado pelo suplemento gera a necessidade de mais estudos.

Palavras-chave: Osteoartrite. Colágeno Hidrolisado. Dores. Pain. Joints. Hydrolysate Collagen. Collagen. Artrite Reumatóide. Arthritis. Osteoarthritis.

ABSTRACT

Joint pain is an increasingly usual problem worldwide. One of the tested treatments for the resolution of this problem is supplementation with collagen. Collagen has an important structural function in most organs of human body, but mostly in bones and cartilage. The objective of this review is to investigate concrete information on the use and possible benefits of orally collagen intake in form of hydrolyzed supplementation as for treatment of individuals with joint problems, as for prevention. Considerable amounts of papers were found showing pain reduction in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis that have recourse to supplementation with collagen. Therefore, the lack of explanation of the mechanism used by the supplement generates the need for more studies.

Keyword: Osteoartrite. Colágeno Hidrolisado. Dores. *Pain. Joints. Hydrolysate Collagen. Collagen. Artrite Reumatóide. Arthritis. Osteoarthritis.*

1- INTRODUÇÃO

A abrangência da artrite é de aproximadamente 43 milhões de americanos ou aproximadamente 16,6% da população americana, sendo o país com maior incidência da doença segundo a OMS (Organização mundial da saúde). O Brasil se encontra em segundo lugar no quesito. Os dois tipos mais prevalentes de artrite são osteoartrite (OA) e artrite reumatoide (AR) (BRAHAM, 2003). Dor na articulação, relacionada à artrite, é uma grande causa de invalidez em indivíduos, especialmente, naqueles com mais de 50 anos (BIRREL FN, 2004). Entre os dois tipos mais prevalentes de artrite a OA é a mais comum, sendo a causa mais frequente de invalidez entre adultos nos Estados Unidos (EUA). Em uma revisão da literatura epidemiológica pesquisadores estimaram que 26,9 milhões de adultos com a patologia, mais de 10% da população do país (EUA) (LAWRENCE et al, 2008).

O alívio da dor sintomática pode ser obtido com analgésicos como o paracetamol, ou anti-inflamatórios não esteroides (ZHANG et al, 2008). Esses tratamentos, enquanto geralmente seguros quando usados em dosagens pequenas e por curto período, podem resultar em sérias complicações (sangramento gastrointestinal, falha renal, doença arterial coronariana) quando usados por longos períodos a uma dosagem elevada, levando a uma redução de adesão ao tratamento (SCHAFFER et al, 2006; SINGH et al, 2006).

A OA é uma doença crônica, multifatorial que leva à incapacidade funcional progressiva, porém ao contrário da AR ela não é fruto de uma inflamação crônica e sistêmica. Segundo a definição do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (ALTMAN et al, 1990), a OA compreende:

“Um grupo heterogêneo de condições que levam a sintomas e sinais articulares que estão associados a defeitos da integridade da cartilagem articular, além de modificações no osso subjacente e nas margens articulares”.

Artrites em geral tratam-se de uma causa frequente de dor, limitação funcional e incapacidade na população idosa, ocasionando considerável perda de qualidade de vida do indivíduo acometido (BIRREL, 2004). Sua incidência tem aumentado nos últimos anos o que possivelmente está ligada ao envelhecimento, aumento de peso e/ou sedentarismo. O impacto

socioeconômico é mundialmente significativa, pois é uma das mais importantes causas de absenteísmo ao trabalho, além de gerar altos custos com tratamentos cirúrgicos, nas formas avançadas. Custo que fica ainda mais evidente se comparado com o valor de um trabalho preventivo (BITTON, 2009).

Em estudos sobre sintomas articulares como os provenientes da AO e AR, suplementos alimentares são comumente usados por pacientes buscando aliviar a dor e melhorar a condição física (SANTAGUIDA et al, 2009; LEE et al, 2011). Um desses suplementos é o colágeno, considerado como um dos novos nutracêuticos, associado a uma possível melhora dos sintomas com redução de efeitos colaterais se comparado com outras soluções mais populares, como anti-inflamatórios sintéticos. Esses fármacos possuem resultados insatisfatórios nos tratamentos por conta da necessidade de uso contínuo e efeitos colaterais consequentes desse uso. Como resultado disso abre espaço para tratamentos alternativos, como o uso de colágeno, por exemplo, que procuram tratar os sintomas de forma mais saudável, reduzindo seus efeitos colaterais (BARNETT et al, 1998; KRAEMER et al, 2006).

Várias pesquisas têm mostrado a importância do colágeno na manutenção e reconstituição da pele, ossos, tecidos cartilagosos e matriz extracelular (cujo principal componente é o colágeno) (OESSER et al, 1999; MOSKOWITZ, 2000; SEIFERT, 2003). Desta forma, são atribuídas propriedades terapêuticas no tratamento de doenças dos ossos e articulações, tais como OA, AR e osteoporose (doença metabólica que acomete todos os ossos por ser sistêmica) (MOSKOWITZ, 2000; BELLO; OESSER, 2006). Tornando relevante estudos sobre a suplementação de colágeno e seu impacto no tratamento de OA e AR para entender a importância desse nutracêutico.

2- OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário:

- Revisar se a suplementação de colágeno hidrolisado pode apresentar benefícios a articulação para pacientes com inflamação articular.

2.2. Objetivos secundários:

- Analisar os tipos de colágeno, dosagens, tempo de suplementação e resultados observados e obtidos em estudos prévios.

- Averiguar a capacidade da suplementação para redução de dores articulares em indivíduos com OA ou AR.

3- MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de estudos sobre o tema: colágeno hidrolisado e seu respectivo impacto no tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide. Foram consultadas informações a partir: de livros científicos; de periódicos ou revistas científicas e de sites de pesquisa científica na internet como BIREME, SCIELO, CAPES, Google Acadêmico, PUBMED, Science Direct e BONES. Para a busca das referências, foram utilizadas as palavras chaves: Osteoartrite; Colágeno Hidrolisado; Dores; *Pain*; *Joints*; *Hydrolysate Collagen*; *Collagen*; Artrite Reumatoide; *Arthritis* e *Osteoarthritis*. Após a busca ser realizada houve uma seleção dos artigos encontrados por período de publicação, de acordo com seus títulos e consequente relevância para o presente estudo. Com os títulos relevantes em mãos, seus respectivos resumos foram lidos e os que apresentaram informações importantes para este estudo foram separados para leitura do trabalho completo. Os critérios de inclusão foram de artigos que utilizaram algum tipo de colágeno em estudos *in vitro*, com animais e humanos procurando observar e demonstrar os efeitos da ingestão desse suplemento. Com isso, após o processo de seleção, foram revisadas e utilizadas aproximadamente 70 referências incluindo alguns livros para busca de conceitos e definições, tanto no idioma português como inglês.

4- REVISÃO DE LITERATURA

4.1- COLÁGENO: CONCEITO, TIPOS E BIOSÍNTESE

O termo “colágeno” é utilizado para denominar uma família de 27 proteínas isoformas encontradas nos tecidos conjuntivos do corpo (LEHNINGER, 2005; DAMODARAN et al, 2010). Em termos de quantidade é o composto mais importante do tecido conjuntivo sendo um elemento estrutural importante em organismos multicelulares (CAMPBELL, 2000; LINDEN et al, 2000 apud FERREIRA et al, 2012).

O colágeno é uma proteína fibrosa encontrada em todo o reino animal, contendo cadeias peptídicas dos aminoácidos glicina, prolina, lisina, hidroxilisina, hidroxiprolina e alanina. Essas cadeias são organizadas de forma paralela a um eixo, formando as fibras de colágeno, proporcionam resistência e elasticidade à formação estrutura presente (Fig.1). Essa estrutura proteica justifica as propriedades físicas e biológicas dos colágenos: rigidez, solidez e estabilidade (CAMPBELL, 2000; LINDEN et al, 2000; DAMODARAN et al, 2009 apud FERREIRA et al, 2012). Sendo assim, aminoácidos como a glicina e a prolina são essenciais para a estabilidade e a regeneração das cartilagens (WALRAND et al, 2008).

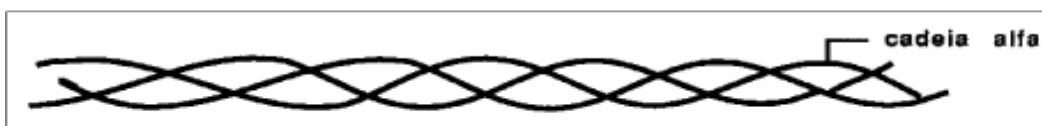


Fig. 1 — Molécula de colágeno: molécula em triplice hélice formada pelo entrelaçamento de três cadeias alfa.

Fonte: VARGAS et al, 1997

Nas células os colágenos são sintetizados como prócolágenos. Após a secreção dessas moléculas, seus fragmentos terminais são clivados por meio de enzimas extracelulares chamadas colagenases e liberados à circulação sanguínea (PROCKOP, 1979). Com a clivagem, são formadas as moléculas de colágeno que se polimerizam para formar fibrilas colágenas que, por sua vez, se agregam para constituir as fibras colágenas (Fig. 2) (VARGAS et al, 1997).

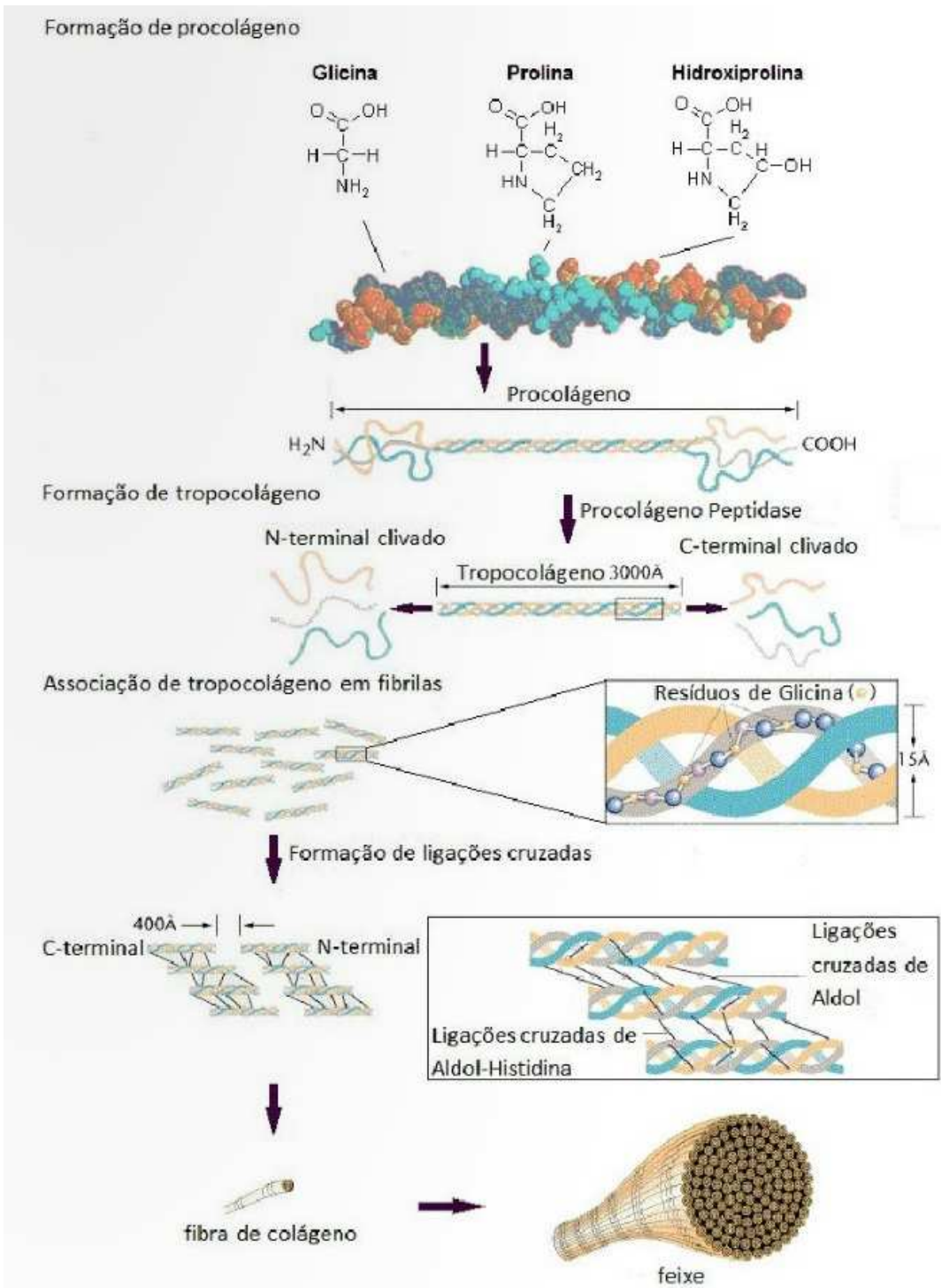


Figura 2. Processo de formação, organização e estrutura de colágeno (adaptado de Damodaran; Parkin; Fenema²; Klug e Cumming⁹ apud Saeidi, 2009).

Fonte: DAMODARAN et al, 2009 apud FERREIRA et al, 2012

Estão classificados pelo menos 19 tipos de colágenos e suas subunidades (cadeias alfa) são codificadas por genes diferentes. Os colágenos tipo I, II e III são os mais abundantes do organismo. O tipo I está presente na pele, tendão e osso; o tipo II, em cartilagem e humor vítreo (encontrado nos olhos); e o tipo III, pele e músculos (VARGAS et al, 1997).

Tipos de colágeno e suas funções, 2005.

Tipos de colágeno	Genes	Encontrados
I	COLA1, COLA2	Quase todos os tecidos conjuntivos, inclusive osso
II	COL2A1	Cartilagem, humor vítreo
III	COL3A1	Tecidos conjuntivos extensíveis, como pele, pulmões e sistema vascular
IV	COL4A1-COL4A6	Membranas basais
V	COL5A1-COL5A3	Componente menor nos tecidos que contêm colágeno I
VI	COL6A1-COL6A3	Quase todos os tecidos conjuntivos
VII	COL7A1	Fibrilas de ancoramento (fixação)
VIII	COL8A1-COL8A2	Endotélio, outros tecidos
IX	COL9A1-COL9A3	Tecidos que contêm colágeno II
X	COL10A1	Cartilagem hipertrófica
XI	COL11A1, COL11A2, COL2A1	Tecidos que contêm colágeno II
XII	COL12A1	Tecidos que contêm colágeno I
XIII	COL13A1	Muitos tecidos
XIV	COL14A1	Tecidos que contêm colágeno I
XV	COL15A1	Muitos tecidos

XVI	COL16A1	Muitos tecidos
XVII	COL17A1	Hemisdemossomas cutâneos
XVIII	COL18A1	Muitos tecidos (Fígado, rins)
XIX	COL19A1	Células tumorais

Fonte: Adaptado pelo autor; PROCKOP et al, 1995 apud LEHNINGER, 2005.

4.2- OBTENÇÃO DO COLÁGENO

O colágeno pode ser obtido de diversas espécies animais (bovinos, suínos, peixes, etc.). No Brasil, o colágeno é proveniente, na sua maior parte, dos subprodutos da indústria de carne, em função da elevada produção brasileira de carne para exportação.

O colágeno nativo insolúvel é um subproduto do couro de curtume obtido dos resíduos da derme e do tecido subcutâneo, devendo ser pré-tratado antes que possa ser convertido em uma forma adequada para a extração. Esses materiais são previamente submetidos ao tratamento químico para a remoção de gordura e para a eliminação do cálcio. Em seguida, sofrem um aquecimento em água em temperaturas superiores a 45 °C. O pré-tratamento químico vai hidrolisar as ligações não covalentes, de modo a desorganizar a estrutura da proteína, produzindo um adequado inchaço e solubilização do colágeno. O material resultante é submetido à secagem em estufa a uma temperatura amena e moído. Durante a última etapa, duas frações são geradas de acordo com o tamanho da partícula: o mais fino é classificado como colágeno em pó, enquanto o mais grosso corresponde às fibras de colágeno (NICOLETI et al, 2009; WOLF et al, 2009; STAINSBY et al, 2011 apud FERREIRA et al, 2012).

O colágeno em sua forma bruta, na forma de fibras ou pó, pode ser submetido à reação de hidrólise, que leva à produção da gelatina e do colágeno hidrolisado (WALRAND et al, 2008; WOLF et al, 2009 apud FERREIRA et al, 2012).

A biodisponibilidade do colágeno hidrolisado digerido e absorvido em camundongos foi demonstrada por meio de um estudo realizado em 1999

(OESSER et al, 1999). O colágeno foi administrado via oral e marcado com ¹⁴C. Passadas 6 horas após a ingestão 90% do colágeno foi absorvido, com quantidades mensuráveis acumuladas na pele e cartilagem. Em 2005, um estudo identificou os derivados de colágeno na corrente sanguínea em forma de peptídeos após a ingestão de gelatina hidrolisada. Indivíduos saudáveis ingeriram gelatina hidrolisada (9,4-23g) provenientes de pele de porco, pé e cartilagem de frango após 12 horas de jejum. Foi demonstrado com o estudo que o colágeno hidrolisado digerido é absorvido na forma de pequenos peptídeos (di e tripeptídeos, como a hidroxiprolina) na corrente sanguínea (IWAI et al, 2005).

4.3- DOENÇAS REUMÁTICAS ARTICULARES: ARTRITE E OSTEOATRITE

Doenças reumáticas são caracterizadas pela inflamação (vermelhidão e/ou calor, inchaço e dor) e perda da função de uma ou mais estruturas conectoras ou de suporte do corpo (MAURICE et al, 2003).

Essas doenças em geral afetam articulações, tendões, ligamentos, ossos e músculos, produzindo sintomas como dor, inchaço e enrijecimento. As principais doenças reumáticas envolvendo a articulação são artrite infecciosa, psoriásica, reumatoide e OA (MAURICE et al, 2003).

Tanto a artrite quanto a OA são frutos de alterações nos reguladores neuroendócrinos, imunológicos e no metabolismo que afetam o processo inflamatório. O processo inflamatório ocorre para proteger e reparar o tecido lesado por infecções, dano, toxicidade ou feridas via acúmulo de líquido e células. A inflamação proveniente desse processo é a causa predominante de dor, componente mais debilitante de todas as formas de doença articular (MAURICE et al, 2003).

OA é uma doença degenerativa, forma mais prevalente de artrite. Envolve perda de cartilagem articular, resultando em dor, edema, perda de mobilidade e alterações na forma da articulação (crescimento ósseo anormal e esporões ósseos) (MAURICE et al, 2003).

AR é uma doença relacionada a crônica desordem sistêmica da inflamação que afeta primariamente as articulações. Pode resultar em

deformidade e dores nas articulações, o que pode levar a perda da função. A doença também pode apresentar sinais e sintomas em outros locais do corpo, como órgãos (SHAH, 2011).

A principal diferença para a artrite reumatoide (AR) é que a OA não é uma doença sistêmica nem de origem autoimune, mas cursa com destruição da cartilagem, proveniente de estresse na articulação, que resulta em inflamação articular. (MAURICE et al, 2003).

Articulações interfalangianas distais, do polegar, dos joelhos, dos quadris, dos tornozelos e da coluna vertebral são mais suscetíveis a OA, pois suportam maior parte do peso corporal (MAURICE et al, 2003).

A OA pode ser classificada em primária e secundária, sendo subclassificadas, de acordo com o número de articulações acometidas, em localizadas (menos de três grupos articulares) ou generalizadas (três ou mais). Nas formas primárias, não se identificam fatores predisponentes; já nas formas secundárias, distinguem-se claramente fatores locais ou sistêmicos (metabólicos, anatômicos, traumáticos, inflamatórios) que modificam características articulares necessárias para o adequado desempenho funcional (ALTMAN et al, 1990).

4.4- ALGUNS EFEITOS TERAPÊUTICOS DO COLÁGENO

A biodisponibilidade do colágeno hidrolisado digerido e absorvido em camundongos foi demonstrada por meio de um estudo realizado em 1999 (OESSER et al, 1999). O colágeno foi administrado via oral e marcado com ¹⁴C. Passadas 6 horas após a ingestão 90% do colágeno foi absorvido, com quantidades mensuráveis acumuladas na pele e cartilagem. Em 2005, um estudo identificou os derivados de colágeno na corrente sanguínea em forma de peptídeos após a ingestão de gelatina hidrolisada. Indivíduos saudáveis ingeriram gelatina hidrolisada (9,4-23g) provenientes de pele de porco, pé e cartilagem de frango após 12 horas de jejum. Foi demonstrado com o estudo que o colágeno hidrolisado digerido é absorvido na forma de pequenos peptídeos (di e tripeptídeos, como a hidroxiprolina) na corrente sanguínea (IWAI et al, 2005).

Ao quebrar o colágeno em aminoácidos obtém-se glicina, prolina, lisina, hidroxiprolina, hidroxilisina e alanina, com ausência da maioria dos aminoácidos essenciais como o triptofano, resultando no fato do colágeno ser considerado pobre como fonte proteica para a dieta dos seres humanos (DAMODARAN et al, 2009). Todavia, essa proteína é um exemplo claro do relacionamento da estrutura proteica e função biológica, por fornecer resistência e elasticidade nas estruturas anatômicas nas quais está presente. Logo, a falta de aminoácidos essenciais no colágeno não o torna inutilizável, pois suas frações de aminoácidos apresentam um importante papel na dieta humana por serem consideradas fontes de fibras nutritivas e por constituírem uma fonte de proteína animal (NEKLYUDOV, 2003).

Foi observado em diversos estudos alguns possíveis benefícios que a ingestão de colágeno hidrolisado pode vir a trazer para o organismo. Dentre esses benefícios é possível observar melhoria no tratamento da osteoporose, proteção contra danos às articulações, melhoria da pele, prevenção do envelhecimento, anti-hipertensivo e proteção contra úlcera gástrica (WALRAND et al, 2008; FARIA et al, 2008; FISHER et al, 2008; ZAGUE, 2008; CASTRO et al, 2010; ZAGUE et al, 2011).

GUILLERMINET et al (2012) observaram a influência do uso de colágeno hidrolisado e seu impacto na melhora do estado dos ossos e na prevenção de perda óssea em ratas ovariectomizadas de idades diferentes. O grupo controle do estudo recebeu raloxifeno, substância usada para prevenção de osteoporose em mulheres (pós-menopausa) por ligar-se a receptores selecionados de estrogênio modulando seus efeitos assemelhando-se aos dos estrogênios e com isso gera aumento da densidade óssea, diminui colesterol total e o LDL-colesterol. Ou seja, esse composto é efetivo na prevenção de mudanças induzidas nos ossos de ratas ovariectomizadas. A ingestão de colágeno hidrolisado apresentou redução dos fatores de reabsorção óssea e restauração da densidade mineral óssea de ratas ovariectomizadas.

Com a comparação do estudo foi possível concluir que a ingestão de colágeno na dieta pode impedir a redução da densidade mineral óssea de forma tão eficiente quanto o raloxifeno. Logo, o colágeno hidrolisado foi demonstrado, por meio do estudo, como um complemento nutricional para prevenir a perda óssea. Entretanto, mais trabalhos sobre a aplicação clínica

são necessários para avaliar os possíveis benefícios associados com a suplementação de colágeno hidrolisado para mulheres pós-menopausa com alto risco de perda óssea (GUILLERMINET et al, 2012).

Um dos efeitos terapêuticos relacionados ao colágeno hidrolisado estudados é a potencial melhoria de doenças articulares após administração oral da substância que vem recebendo atenção crescente. Estudos de décadas atrás já davam base para essa atenção. ADAM (1991) e SEELIGMULLER (1993) por meio de investigações clínicas com animais demonstraram um efeito terapêutico positivo após a ingestão da gelatina no tratamento de osteoartrite. Alguns estudos clínicos reportaram que a ingestão oral de colágeno hidrolisado reduz as dores articulares, sendo que o efeito terapêutico é mais notável em casos de gravidade elevada (MOSKOWITZ, 2000; RUIZ et al, 2009). Essa ação benéfica possivelmente está ligada ao acúmulo de colágeno hidrolisado nas articulações (OESSER et al, 1999) e produção estimulada de colágeno pelos condrócitos, células da cartilagem (OESSER; SEIFERT, 2003). Vários estudos mostraram que ingestão diária de colágeno hidrolisado aumenta a massa e densidade óssea, pois aparentemente seus peptídeos estimulam a diferenciação de osteoblastos (células que constroem o osso) em detrimento dos osteoclastos (células que destroem o osso) (NOMURA et al, 2005; FRICKE et al, 2008).

Foi descoberto que um excesso de aminoácidos contidos no colágeno poderia ajudar na síntese de cartilagem e se acredita que uma suplementação com dosagem diária de 10g de colágeno hidrolisado teria um efeito direto na cartilagem de pacientes com articulações comprometidas (MOSKOWITZ, 2000; BELLO, 2006). Isso poderia realmente reverter a OA, ao contrário de apenas um tratamento sintomático. Poderia ajudar também com a prevenção de degeneração de cartilagem e possivelmente assistir o corpo na reparação de todo o dano cartilaginoso. Isso significaria que a cartilagem retornaria a sua aparência fenotípica (baixo coeficiente de fricção, flexível e suave), assim levando a uma redução de dores nas articulações (DEAL et al, 1999).

Células tratadas com o nutracêutico a uma dosagem de 0.5 mg/mL durante 11 dias, mostram um aumento significativo na síntese de colágeno tipo II pelos condrócitos comparadas com as células não tratadas (BELLO, 2006). Um estudo com camundongos onde um grupo recebeu colágeno com rádio-

marcação e o outro prolina, quando ingerido na forma oral, o colágeno atingiu concentrações suficientes no plasma por ser facilmente absorvido pelos intestinos e alcançou concentração plasmática máxima após 6 horas (BELLO, 2006; MOSKOWITZ, 2000). Na cartilagem dos camundongos que receberam colágeno hidrolisado, houve uma maior concentração de radioatividade em suas cartilagens quando comparadas com os camundongos que receberam prolina. O colágeno hidrolisado absorvido estava na forma de alto peso molecular (1000-10000). O aminograma da gelatina pode ser o responsável pelo acúmulo na cartilagem e efeito clínico de regeneração. *In vitro*, é visto que colágeno hidrolisado I ou II aumentam a síntese de colágeno II pelos condrócitos (MOSKOWITZ, 2000). Em estudos com camundongos, foi notado que o colágeno preferencialmente se acumula na cartilagem articular. Esses achados mostram que colágeno hidrolisado é adequado a administração oral para humanos e descobertas anteriores mostram um possível efeito positivo na regeneração de cartilagens (AMEYE et al, 2006).

4.5- ENSAIOS CLÍNICOS: PACIENTES COM OA / AR X COLÁGENO

Há um número considerável de estudos na literatura científica relacionando pacientes com AO e AR ao consumo de colágeno.

Em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, SCHAUSS et al (2012) avaliaram a tolerância e eficácia de um suplemento alimentar de baixo peso molecular composto por extrato hidrolisado de cartilagem de frango (colágeno) no tratamento dos sintomas da OA. 80 pacientes com OA avançada foram divididos em dois grupos: um grupo em que foi administrado 2 g de colágeno e o outro com placebo, durante 70 dias. O colágeno foi bem tolerado e proporcionou redução significativa dos sintomas em pacientes que sofrem de AO por meio das escalas VAS e WOMAC. O colágeno, de acordo com a avaliação, pode ser considerado uma forma segura e eficaz para complementar as atuais opções médicas e de alimentação para o controle dos sintomas da OA.

Noutro estudo (BENITO-RUIZ, 2009), 250 pessoas com OA no joelho foram separadas de forma randômica recebendo ou 10g de colágeno hidrolisado, ou um placebo diariamente por 6 meses. Os que receberam

colágeno reportaram uma maior redução da dor. Contudo, alguns efeitos colaterais foram reportados, sendo os mais frequentes dores de cabeça, enxaquecas e distúrbios gastrointestinais, porém apesar disso o estudo considerou a suplementação segura e efetiva. Pacientes com maior deterioração das articulações, e com menor consumo de proteína animal em suas dietas habituais, beneficiaram-se mais.

Usando dosagens de 10g/dia por 24 semanas em 147 atletas (72 mulheres e 75 homens), que competiam no time escolar ou clube esportivo, CLARK et al (2008) investigaram o efeito da suplementação de colágeno por meio de estudo randomizado, prospectivo, duplo-cego com placebo no grupo controle. Quando as informações foram avaliadas, 6 parâmetros mostraram diferenças estaticamente significativas entre a suplementação e o placebo. Dor articular em repouso, dor articular ao caminhar, dor articular ficando em pé, dor articular correndo em linha reta, dor articular ao carregar objetos e dor articular ao levantar foram os parâmetros da comparação, sendo o primeiro avaliado por médicos e os outros 5 pelos próprios atletas participantes. O estudo concluiu que apesar de seu tamanho e limitações os resultados sugeriram que atletas consumindo colágeno hidrolisado podem reduzir parâmetros (como a dor) que tem impacto negativo no desempenho atlético, além disso o estudo considerou a suplementação segura já que não houve diferença na aparição de colaterais entre os dois grupos.

Alguns estudos mostraram que colágeno desnaturado tipo 2 (UC-II) é eficaz no tratamento de AR (TRENTHAM et al, 1993; BARNETT et al, 1998), e ensaios preliminares com humanos (BAGCHI et al, 2002) e animais (DEPARLE et al, 2005; FARIA et al, 2005) mostraram ser eficaz no tratamento de OA. Cães obesos com artrite receberam 4mg ou 40mg de UC-II/dia durante 90 dias. Redução significativa da dor geral, dor durante a manipulação dos membros e claudicação após esforço físico foram notados, sendo que uma maior melhoria foi observada com a dose de 40mg. Nem efeitos colaterais ou mudanças significativas na química do soro (creatinina, ureia, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) foram notados (FARIA et al, 2005). No ensaio preliminar de BAGCHI et al (2002) indivíduos com OA, tomando uma dose oral diária de 40mg de UC-II com estômago vazio próximos da hora de dormir por 42 dias consecutivos, uma redução média de 26% nas dores foi sentida por 4

dos 5 indivíduos do estudo. Além disso, nenhum efeito colateral foi associado ao tratamento.

CROWLEY et al (2009) com base nesses e outros estudos decidiram fazer um estudo comparativo entre UC-II e glucosamina + condroitina (G + C). 52 pessoas participaram e foram divididas em 2 grupos (G + C e UC-II). O grupo de G + C foi instruído a consumir 1500 mg de glucosamina e 1200 mg de condroitina diariamente por 3 meses. O grupo de UC-II foi instruído a consumir 40mg de UC-II contendo 10mg de colágeno tipo 2 bioativo desnaturado. Os dois tratamentos indicaram uma redução na pontuação WOMAC (pontuação utilizada para medir dificuldades nas funções físicas, rigidez e dores no joelho). Porém, o tratamento com UC-II demonstrou ser mais efetivo reduzindo a pontuação WOMAC em 33% comparado a 14% com o tratamento de G + C. O *Lesquesne's functional index* foi usado para determinar o efeito dos dois tratamentos nas dores durante atividades do cotidiano. O tratamento com UC-II apresentou uma maior melhora reduzindo o *Lequesene's functional index* em 20,1%, sendo que o tratamento com G + C apresentou uma redução de apenas 5,9%. O estudo concluiu que a suplementação de UC-II mostrou uma melhora nas atividades diárias sugerindo uma conseqüente melhora na qualidade de vida dos pacientes que a receberam.

MCLINDON et al (2011) tentaram determinar se duas formas diferentes de ressonância magnética (dGEMRIC e T2 *Mapping*) poderiam detectar mudanças a curto prazo na cartilagem hialina do joelho em indivíduos consumindo uma fórmula de colágeno hidrolisado. O ensaio incluiu 29 pacientes com suave a moderada OA no joelho. Os participantes ingeriram diariamente ou uma fórmula líquida de colágeno (Fortigel®) contendo 10g de colágeno hidrolisado ou um placebo com as mesmas características (aparência, odor, sabor) sem colágeno durante 24 semanas. Ao final do estudo, não foi reportada diferenças entre os grupos nos quesitos: dor, rigidez, funcionalidade e caminhar. Ou seja, a suplementação não teve o efeito esperado.

A capacidade do colágeno de reduzir dor em pacientes com OA nos joelhos foi testada por MOSKOWITZ (2000) em 389 pacientes de 3 países (Inglaterra, Estados Unidos e Alemanha). Pacientes 10g de colágeno hidrolisado ou placebo. Tratamento durou 24 semanas e os participantes foram

acompanhados por mais 8 semanas. Não houve diferenças, no geral, em dor e funções físicas. Porém avaliando apenas o grupo alemão (grupo que apresentou maior adesão ao estudo/tratamento) o colágeno foi superior. Pacientes com sintomas mais graves apresentaram uma maior melhoria com a suplementação. Houve aproximadamente números iguais de participantes com efeitos adversos nos dois grupos e a maioria das reclamações foi de incômodos gastrointestinais (suave a moderado).

BRUYERE et al (2012) realizaram um estudo comparativo randomizado e duplo-cego. 200 pacientes de ambos os gêneros com pelo menos 50 anos de idade e dores articulares avaliadas em maior ou igual a 30 na escala visual analógica (VAS, questionário para medir instrumentalmente a efetividade do tratamento). A intervenção foi de 1200mg diárias de colágeno para um grupo e placebo para o outro durante 6 meses. Para definir se o paciente respondeu ou não ao tratamento uma redução de 20% ou mais deveria ser notada usando a pontuação VAS. Aos 6 meses de estudo, a proporção clínica de pacientes que responderam ao tratamento, de acordo com a pontuação VAS, foi significativamente maior no grupo do colágeno (51,6%), comparado ao grupo do placebo (36,5) ($p < 0.05$). Porém, não houve diferença significativa entre os grupos no final do terceiro mês de estudo. Nenhuma diferença significativa em termos de segurança e tolerabilidade foi notada entre os grupos. Os autores concluíram que mais estudos são necessários para confirmar o interesse clínico nesse suplemento alimentar, apesar do resultado positivo sem colaterais.

Todos os estudos que não se vincularam a fórmulas prontas/comercializadas e se preocuparam apenas em testar o colágeno, em nível de tratamento, administraram 10g/dia por pelo menos 5 meses para notarem os resultados positivos aqui descritos, sendo essa a recomendação de dosagem para o presente trabalho.

Apesar de resultados promissores apresentando na maioria dos ensaios uma redução nas dores articulares superior nos pacientes consumindo colágeno, fica claro que há necessidade de renovação dos métodos de aferição dessa redução e benefícios reais do tratamento já que os pacientes com placebo também tiveram resultados positivos. Inferiores, porém positivos.

Ensaio clínicos apresentados e seus resultados resumidos:

Estudo	Dose utilizada	Impacto
BRUYERE, 2012	1,2g/dia – 6 meses	Positivo
MOSKOWITZ, 2000	10g/dia – 6 meses	Positivo
MCLINDON, 2011	10g/dia – 6 meses	Nulo
CROWLEY, 2009	40mg UC-II – 3 meses	Positivo
CLARK, 2008	10g/dia – 6 meses	Positivo
SCHAUSS,	10g/dia – 80	
BENITO-RUIZ, 2009	10g/dia – 6 meses	Positivo
BAGCHI, 2002	40mg UC-II – 1,5 meses	Positivo

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ensaio sobre o papel do colágeno no tratamento de OA apresentam resultados variados, porém a grande maioria apresenta resultados positivos na redução de dor. Estudos sobre o papel do UC-II no tratamento de AR sugerem que não há um efeito significativo na redução de dor e inflamação articular pelo fato da origem autoimune, todavia isso não foi achado e reproduzido de forma consistente nos ensaios clínicos apresentando resultados promissores em alguns e nenhum em outros.

Apesar da necessidade de mais estudos sobre como esses benefícios são gerados ou não, não parece haver contraindicações para o uso de colágeno hidrolisado já que vários estudos, apresentados nessa revisão, demonstraram a ausência de colaterais e quando presente mínimos. Além disso foi possível observar nessa revisão a efetividade na redução de dores e consequente melhoria na qualidade de vida dos pacientes com ambas as patologias em ensaios clínicos.

Logo, estudos independentes e de alta qualidade são necessários para confirmar os efeitos terapêuticos do colágeno e seus derivados, encontrados no presente estudo, nos problemas de OA e AR provendo evidências suficientes para explicação do mecanismo de ação dessa suplementação e recomendação generalizada do uso diário em tratamento para estas patologias.

REFERÊNCIAS

- ADAM, M. Therapie der Osteoarthrose, Welche Wirkung haben Gelatinepräparate. **Therapiewoche**, v.41, p.2456-2461, 1991.
- ALTMAN, R et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. **Arthritis Rheum.**, v.33, p.1601—1610, 1990.
- AMEYE L.G. ; W.S.S. CHEE, "Osteoarthritis and Nutrition. From Nutraceuticals to Functional Foods: A Systematic Review of the Scientific Evidence," **Arthritis Research & Therapy**, v.8, R127, 2006.
- BAGCHI D, MISNER B, BAGCHI M, KOTHARI SC, DOWNS BW, FAFARD RD, PREUSS HG. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. **Int J Clin Pharmacol Res.**, v.22, p.101—110, 2002.
- BARNETT ML, KREMER JM, ST CLAIR EW, CLEGG DO, FURST D, WEISMAN M, FLETCHER MJ, CHASAN-TABER S, FINGER E, MORALES A, LE CH, TRENTHAM DE. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum.**, v.41, p.290—297, 1998.
- BELLO, A. E.; OESSER, S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. **Current Medical Research and Opinion**, v.22, p.2221—2232, 2006.
- BIRRELL, F.N. Patterns of joint pain: lessons from epidemiology. **Rheumatology**, Oxford, v.43, p.408—409, 2004.
- BITTON, R. The economic burden of osteoarthritis. **Am J Manag Care**, v.15, p.230-235, 2009.
- BRAHAM, R; DAWSON, B; GOODMAN, C. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. **Br J Sports Med.**, v.37, p.45-49, 2003.
- BRUYÈRE, O; ZEGELS, B; LEONORI, L; RABENDA, V; JANSSEN, A; BOURGES, C. REGINSTER, J.Y. Effect of collagen hydrolysate in articular pain: A 6-month randomized, double-blind, placebo controlled study. **Complementary Therapies in Medicine**, v.20, p.124-130, 2012.
- C.L. DEAL ; R.W. MOSKOWITZ, "Nutraceuticals as Therapeutic Agents in Osteoarthritis. The Role of Glucosamine, Chondroitin Sulfate and Collagen Hydrolysate," **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, v.25, p.379-395, 1999.
- CAMPBELL, M.K. **Bioquímica**. Porto Alegre: Artmed, 2000.

CANTY, E.G; KADLER, K.E. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. **J Cell Sci.**, v.118, p.1341-1353, 2005.

CASTRO, G.A; CARVALHO, J.E; TINTI, S.V; POSSENTI, A; SGARBIERI, V.C. Anti-ulcerogenic effect of a whey protein isolate and collagen hydrolysates against ethanol ulcerative lesions on oral administration to rats. **J Med Food.**, v.13, p.83-90, 2010.

CLARK, K.L; SEBASTIANELLI, W; FLECHSENHAR, K.R; AUKERMANN, D.F; MEZA, F; MILLARD, R.L; DEITCH, J.R; SHERBONDY, P.S; ALBERT, A. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. **Current Medical Research and Opinions**, v.24, p.1485-1496, 2008.

CROWLEY, D.C; LAU, F.C; SHARMA, P; EVANS, M; GUTHRIE, M; BAGCHI, M; BAGCHI, D; DEY, D.K; RAYCHAUDHURI, S.P. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. **International Journal of Medical Sciences**, v.6, p.312–321, 2009.

DAMODARAN, S; PARKIN, K.L; FENNEMA, O.R. **Química de alimentos de Fennema**. Porto Alegre: Artmed, 2009.

DEPARLE, L.A; GUPTA, R.C; CANERDY, T.D; GOAD, J.T; D'ALTILIO, M; BAGCHI, M; BAGCHI, D. Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. **J Vet Pharmacol Ther.**, v.28, p.385-390, 2005.

FARIA, A.M; WEINER, H.L. Oral tolerance. **Immunol Rev.**, v.206, p.232–259, 2005.

FARIA, M; COSTA, E.L; GONTIJO, J.A.R; NETTO, F.M. Evaluation of the hypotensive potential of bovine and porcine collagen hydrolysates. **J Med Food.**, v.11, p.560-567, 2008.

FERREIRA DA SILVA, Tatiane; BARRETTO PENNA, Ana Lúcia. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. **Rev. Inst. Adolfo Lutz (Impr.)**, São Paulo, v.71, n.3, p.530-539, 2012.

FISHER, G.J; VARANI, J; VOORHEES, J.J; Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. **Arch Dermatol Res.**, v.144, p.666-672, 2008.

FRICKE, O; BAECKER, N; HEER, M; TUTLEWSKI, B; SCHOENAU, E. "The effect of L-arginine administration on muscle force and power in postmenopausal women". **Clinical physiology and functional imaging**, v.28, p.307–311, 2008.

GÓMEZ-GUILLÉN, M.C; GIMÉNEZ, B; LÓPEZ-CABALLERO, M.E; MONTERO, M.P. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. **Food Hydrocoll.**, v.25, p.1813-1827, 2011.

GUILLERMINET, F; FABIEN-SOULÉ, V; EVEN, P.C; TOMÉ, D; BENHAMOU, C.L; ROUX, C et al. Hydrolyzed collagen improves bone status and prevents bone loss in ovariectomized C3H/HeN mice. **Osteoporosis Int.**, v.23, p.1909-1919, 2012.

IWAI, K; HASEGAWA, T; TAGUCI, 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.

KRAEMER W.J., et al., "Effect of a Cetylated Fatty Acid Topical Cream on Functional Mobility and Quality of Life of Patients with Osteoarthritis," **Journal of Rheumatology**. v.31, p.767—774, 2004.

LAWRENCE R.C, FELSON D.T, HELMICK C.G, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. **Arthritis Rheum.**, v.58, p.26-35, 2008.

LEE F.H.; RAJA S.N. Complementary and alternative medicine in chronic pain. **Pain**, v.152, p.28—30, 2011.

LEHNINGER, A.L. **Princípios de bioquímica**. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 2005.

LINDEN, G; LORIENT, D. New ingredients in food processing: biochemistry and agriculture. **CRC Press**, p.201, 2000.

MATSUDA, N.; KOYAMA, Y.; HOSAKA, Y.; UEDA, H.; WATANABE, T.; ARAYA, T.; IRIE, S.; TAKEHANA, K. Effects of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in the dermis. **Journal of Nutrition Science Vitaminology**, v.52, p. 211—215, 2006.

MATSUMOTO, H.; OHARA, H.; ITO, K.; NAKAMURA, Y.; TAKAHASHI, S. Clinical effects of fish type I collagen hydrolysate on skin properties. ITE Battery Letters on Batteries, **New Technologies & Medicine**, v. 7, n. 4, p. 386—390, 2006.

MCALINDON T. E, NUITE M, KRISHNAN N, RUTHAZER R, PRICE L. L, BURSTEIN D, GRIFFITH J, FLECHSENHAR K. Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomised controlled trial. **Osteoarthritis and Cartilage**, v.19, p.399–405, 2011.

McARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Nutrição para o desporto e o exercício**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

MORETTI B. R. **Efeito da suplementação do leite com proteína de diferentes fontes (soro de leite, soja e colágeno) e da composição de cultura láctica em iogurtes**.2009.Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, 2009.

MOSKOWITZ, R. W. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 30, p. 87—88, 2000.

MURPHY, M.; HELMICK, C. G. The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective: A population-based review of the fourth most common cause of hospitalization in U.S. adults. **American Journal of Nurse**, v.112, p.13—19, 2012.

NEKLYUDOV, A. D. Nutritive fibers of animal origin: collagen and its fractions as essential components of new and useful food products. **Appl Biochem Microbiol.**, v.39, p.229-238, 2003.

NICOLETI, J.F; TELIS V.R.N. Viscoelastic and thermal properties of collagen–xanthan gum and collagen–maltodextrin suspensions during heating and cooling. **Food Biophys.** , v.4, p.135-146, 2009.

OESSER, S.; ADAM, M.; BABEL, W.; SEIFERT, J. Oral Administration of ¹⁴C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). **Journal of Nutrition**, v.129, p.1891—1895, 1999.

OESSER, S.; SEIFERT, J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. **Cell Tissue Research**, v.311, p.393—399, 2003.

OHGUCHI, K.; BANNO, Y.; AKAO, Y.; NOZAWA, Y. Involvement of phospholipase D1 in collagen type I production of human dermal fibroblasts. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.348, p.1398—1402, 2006.

PROCKOP, D.J; KIVIRIKKO, K.I; TUDERMAN, L.; GUZMAN, N.A. The biosynthesis of collagen and its disorders. **New Engl J Med**, v.301, p.1323, 1979.

PROCKOP, D.J; KIVIRRIKO, K.I. Collagens: molecular biology diseases, and potentials for therapy. **Annu Ver Biochem**, v.64, p.503, 1995.

RUIZ-BENITO, P.; CAMACHO-ZAMBRANO, M.M.; CARRILLO-ARCENTALES, J.N.; MESTANZA-PERALTA, M.A.; VALLEJO-FLORES, C.A., VARGAS-LOPEZ, S.V.; VILLACIS-TAMAYO, R.A.; ZURITA-GAVILANES, L.A. "A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort". **International journal of food science and nutrition**, v.60, p.99-113, 2009.

SANTAGUIDA, P.L; GROSS, A; BUSSE, J; GAGNIER,J; WALKER, K; BHANDARI M, et al. Complementary and alternative medicine in back pain utilization report. **Evid Rep Technol Assess**, v.177, p.1—221, 2009.

SCHAFFER ,D; FLORIN, T; EAGLE, C; MARSCHNER, I; SINGH, G; GROBLER, M et al. Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. **Med J**, v.185, p.501—506, 2006.

SCHAUSS, A.G; STENEHJEM, J; PARK, J; ENDRES, J.R; CLEWELL, A. Effect of the novel low molecular weight hydrolyzed chicken sternal cartilage extract, BioCell Collagen, on improving osteoarthritis-related symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **J Agric Food Chem.**, v.60, p.4096-4101, 2012.

SEELIGMÜLLER, K; HAPPEL, K. H. Dem Knorpel auf die Sprünge helfen. **Therapiewoche**, v.43, p.1810-1813, 1993.

SHAH, Ankur. **Harrison's Principle of Internal Medicine**.18° ed. United States: McGraw Hill, 2011.

SHILS, Maurice E; OLSON, James A; SHIKE, Moshe. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**.9°ed.São Paulo: Manole, 2003.

SHIN'ICHIRO, N.; NOZOMI, H.; RYOICHI, S.; KAZUYUKI, S.; RYUJI, A. Effect of oral administration of gelatin and collagen peptides on the hydroxyproline content of rats skin. **Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology**, v.49, n. 3, p. 199—202, 2002.

SINGH G, WU O; LANGHORNE, P; MADHOK, R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. **Arthritis Research & Therapy**, v.8, R153, 2006.

STAINSBY G. Gelatin gels. In: PEARSON AM, DUTSON TR & BAILEY AJ, eds. **Advances in meat research, collagen as a food**, v.4, p. 209-222.Nova York: Van Nostrand Reinhold Company Inc., 1987.

STRYER, L. **Bioquímica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

TRENTHAM, D.E; DYNESIUS-TRENTHAM, R.A; ORAV, E.J; COMBITCHI, D; LORENZO, C; SEWELL, K.L; HAFLER, D.A; WEINER, H.L. Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. **Science**, v.261, p.1727–1730, 1993.

VARGAS, D.M.; AUDI, L.; CARRASCOSA, A. Peptídeos derivados do colágeno: novos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. **Ver. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v.43, n.4, p.267-370, Dec. 1997.

WALRAND, S; CHIOTELLI, E; NOIRT, F; MWEWA, S; LASSEL, T. Consumption of a functional fermented milk containing collagen hydrolysate improves the concentration of collagen-specific amino acids in plasma. **J Agric Food Chem.**, v.56, p.7790–7795, 2009.

WOLF, K.L; SOBRAL, P.J.A; TELIS, V.R.N. Physicochemical characterization of collagen fibers and collagen powder for self-composite film production. **Food Hydrocoll.**, v.23, p.1886-1894, 2009.

WOLF, K.L. **Propriedades físico-químicas e mecânicas de biofilmes elaborados a partir de fibra e pó de colágeno.**2007.Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, 2007.

ZAGUE, V; FREITAS, V; ROSA, M.C, CASTRO, G.A, JAEGER, R.G, MACHADO-SANTELLI GM. Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity. **J Med Food.**, v.14, p.618-624, 2011.

ZAGUE, V. A new view concerning the effects of collagen hydrolysate intake on skin properties. **Arch Dermatol Res.**, v.300, p479-483, 2008.

ZHANG, W; MOSKOWITZ, R.W; NUKI, G; ABRAMSON, S; ALTMAN, R.D, ARDEN, N et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert con-sensus guidelines. **Osteoarthritis Cartilage**, v.16, p.137—162, 2008.