

Suplementação com colágeno como terapia complementar na prevenção e tratamento de osteoporose e osteoartrite: uma revisão sistemática

Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review

Elisângela Porfírio¹
Gustavo Bernardes Fanaro¹

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Resumo

Introdução: O colágeno hidrolisado é reconhecido como um nutracêutico seguro, cuja combinação de aminoácidos estimula a síntese de colágeno nas cartilagens e na matriz extracelular de outros tecidos. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a ação do colágeno hidrolisado no tecido ósseo e cartilaginoso e suas finalidades terapêuticas na osteoporose e osteoartrite. **Método:** A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed; MEDLINE; LILACS; SciELO. Foram considerados artigos publicados no período de 1994 a 2014, nos idiomas inglês e português. **Resultados:** A amostra final foi composta por nove artigos experimentais com modelos *in vivo* (animais e humanos) e *in vitro* (células humanas), que descrevem a utilização de diferentes doses de colágeno hidrolisado associadas à manutenção da composição e resistência óssea e proliferação e crescimento celular da cartilagem. **Conclusão:** O colágeno hidrolisado tem função terapêutica positiva na osteoporose e osteoartrite com potencial aumento da densidade mineral óssea, efeito protetor da cartilagem articular e principalmente no alívio sintomático em quadros de dor.

Palavras-chave: Colágeno; Osteoartrite; Osteoporose; Envelhecimento.

Abstract

Introduction: Collagen hydrolysate is recognized as a safe nutraceutical, whose combination of amino acids stimulates the synthesis of collagen in the extracellular matrix of cartilage and other tissues. **Objective:** to conduct a systematic review of literature on the action of collagen hydrolysate in bone and cartilaginous tissue and its therapeutic use against osteoporosis and osteoarthritis. **Method:** a study of the PubMed, MEDLINE, LILACS, and SciELO databases was performed. Articles published in English and Portuguese in the period of 1994 to 2014 were considered. **Results:** the sample comprised nine experimental articles with *in vivo* (animals and humans) and *in vitro* (human cells) models, which found that the use of different doses of collagen hydrolysate were associated with the maintenance of bone composition and strength, and the proliferation and cell growth of cartilage. **Conclusion:** hydrolyzed collagen has a positive therapeutic effect on osteoporosis and osteoarthritis with a potential increase in bone mineral density, a protective effect on articular cartilage, and especially in the symptomatic relief of pain.

Key word: Collagen; Osteoarthritis; Osteoporosis; Elderly.

¹ Universidade Estácio de Sá, Programa de Pós-graduação em Nutrição Clínica: metabolismo, prática e terapia nutricional. São José dos Campos, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O organismo humano passa por diversas fases: a infância, a puberdade, a maturidade ou estabilização e o envelhecimento. O envelhecimento é marcado por várias mudanças já a partir da segunda década de vida. No início, essas mudanças são pouco perceptíveis, porém, ao final da terceira década apresenta alterações funcionais e/ou estruturais importantes.¹

Evidências indicam que muitas doenças crônicas resultam da interação de fatores genéticos, ambientais e estilo de vida, sendo classificadas como modificáveis, destacando tabagismo, ingestão de álcool, hábitos alimentares, sedentarismo, estresse, e não modificáveis, como hereditariedade, gênero e idade.²

A osteoporose (OP) constitui na enfermidade do esqueleto uma causa multifatorial, caracterizada pela redução de massa óssea e deterioração da integridade anatômica e estrutural do osso, levando ao aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas. O grupo mais afetado pela OP são as mulheres idosas cuja diminuição da produção de estrógeno após a menopausa acelera a perda óssea.³

Entre as doenças articulares, a osteoartrite (OA) é a mais prevalente e evolui lentamente ao longo de décadas com episódios de dor até chegar à perda de função da articulação. Estudos não conclusivos indicam que alterações ósseas podem iniciar ou influenciar a degradação da cartilagem. Apesar de muitos esforços, até o momento não há cura para a OA e os tratamentos disponíveis, farmacológicos e não farmacológicos, atuam na redução dos sintomas, principalmente dor, inflamação e imobilidade.^{4,5}

Nutracêuticos são substâncias que podem atuar como adjuvantes na prevenção e tratamento de doenças crônicas, em especial a OA. O termo nutraceutico vem da combinação das palavras “nutrição” e “farmacêutica”. Corresponde ao alimento ou produto que proporcionam benefícios à saúde e por leis de definição e regulamentação são desprovidos de efeitos adversos. O colágeno

hidrolisado (CH) é reconhecido como alimento seguro com efeitos adversos mínimos, cuja composição de aminoácidos apresenta níveis elevados de glicina e prolina, que, quando bem digerido, acumula-se, preferencialmente, na cartilagem.⁴

Tanto o envelhecimento quanto a má alimentação podem afetar a demanda de colágeno no corpo. Essas alterações não são perceptíveis nos primeiros estágios da vida, mas vão ficando evidentes na maturidade, fase na qual a ingesta alimentar não supre as necessidades recomendadas tanto de energia, quanto de macro e micronutrientes.⁶ Também nessa fase as possibilidades de desenvolver disfunções ósseas e articulares são maiores. Nutrição balanceada é essencial não só para prevenir doenças crônicas, mas também para manter a saúde do corpo e garantir seu funcionamento adequado.⁷

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a ação do colágeno hidrolisado no tecido ósseo e cartilaginoso e suas finalidades terapêuticas na osteoporose e osteoartrite.

MÉTODO

Realizou-se revisão sistemática da literatura, com busca por artigos científicos que tinham como objeto de estudo a ação do colágeno hidrolisado sobre cartilagem e osso, além do possível suporte terapêutico em casos de osteoartrite e osteoporose. Foram consultadas as bases PubMed, MEDLINE; LILACS e SciELO, e os descritores utilizados para pesquisa foram *colágeno hidrolisado*, combinado a *osteoporose*, *osteoartrite*, *osso*, *cartilagem*, *envelhecimento*, *ingestão* e *suplemento*. O período de busca foi de janeiro de 1994 a maio de 2014. A revisão foi realizada nos meses de janeiro a maio de 2014.

Os critérios de inclusão foram: artigos experimentais, nos idiomas inglês e português, publicados entre janeiro de 1994 e maio de 2014, tendo como objeto de estudo a ação do colágeno hidrolisado no tecido ósseo e cartilaginoso, bem

como suas finalidades terapêuticas em osteoporose e osteoartrite. Foram excluídos artigos de meta-análise, notas, relatos de casos clínicos, teses; que envolveram outras etiologias de doenças ósseas e/ou articulares; que associaram fármacos à suplementação oral de colágeno; e artigos duplicados, indexados em mais de uma das bases de dados selecionadas.

O processo para inclusão dos artigos no estudo foi feito a partir da leitura dos títulos e dos resumos, por dois revisores independentes, que aplicaram os critérios de inclusão e exclusão. Em caso de discordância, o estudo era selecionado para avaliação do texto na íntegra.

RESULTADOS

A busca inicial baseada na combinação de termos identificou 187 artigos. Após a verificação

da existência de duplicidade, excluíram-se 57. Considerando os títulos e resumos para a seleção ampla de prováveis trabalhos de interesse, foram excluídos 62 artigos, restando 68 registros identificados, sendo 47 na base PubMed e 21 nas bases MEDLINE, LILACS e SciELO. Os artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram recuperados para leitura do texto completo, visando à nova avaliação. Nesta etapa houve a exclusão de mais 59 publicações que não contemplavam o objetivo desta pesquisa.

Foi definido, então, como base para discussão desta revisão, nove artigos experimentais, sendo cinco pesquisas com modelos humanos, três com modelos animais e um artigo que avaliou, respectivamente, modelos *in vitro* (células humanas) e modelos animais.

Na tabela 1, apresentam-se os dados experimentais dos artigos incluídos nesta revisão sistemática.

Tabela 1. Distribuição dos artigos segundo autor, amostra, método, resultados e conclusão. Maio, 2014.

Autor	Amostra	Método	Resultados	Conclusão
Hays et al. ²⁴	Humanos nove mulheres idosas (entre 65-85 anos)	<i>Whey protein</i> (0,85 g/kg/peso/dia) 15 dias CH (0,81 g/kg/ peso/dia) 15 dias	Grupo <i>Whey protein</i> : Menor peso; maior excreção de nitrogênio Grupo CH: Manutenção de peso; menor excreção de nitrogênio	Manutenção de peso e massa muscular
Guillerminet et al. ²⁶	<i>In vivo</i> Camundongos	CH 10 ou 25 g/ kg/peso/dia 4-12 semanas Densidade mineral óssea	Maior crescimento e diferenciação de osteoblastos; maior crescimento e diferenciação de osteoclastos	Ação osteoprotetora
Jackix et al. ²⁷	Ratos, seis grupos	CH 50 mg; 100 mg, controle (gelatina) Amostra do fêmur e coluna vertebral	Suportou carga quatro vezes maior; maior percentual de proteína óssea; maior mineralização óssea	Maior conservação da composição e resistência óssea

Autor	Amostra	Método	Resultados	Conclusão
Kim et al. ²⁸	<i>In vitro</i> Células humanas	Gene COL1A1	Aumento da diferenciação osteoblástica pela expressão do gene	Ação osteoprotetora
	<i>In vivo</i> Ratos	CH 150; 500 mg/kg/peso/dia 12 semanas Vértebras lombares	Aumento da densidade mineral óssea	
Clark et al. ³⁴	Humanos 147 atletas	CH 10 g placebo (goma xantana) Inflamação, mobilidade e dores articulares	Melhora significativa à dor (artralgia de joelho)	Redução da dor e proteção da cartilagem
Sugihara et al. ³⁷	Humanos cinco indivíduos	CH 8 g Amostras de sangue 0,5; 1; 2; 4 horas Pro-Hyp; Hyp-Gly	Aumento de AA, di e tripeptídeos no sangue periférico	Proliferação e crescimento celular e proteção da cartilagem
Hartog et al. ³⁸	Ratos	CH 12,5; 25; 50 mg Três dias consecutivos Inflamação induzida na orelha Amostra de sangue	Maior concentração de glicina no plasma; redução de edema; citocinas pró-inflamatórias	Potencial redução de dor (quadril e joelho)
Shigemura et al. ³⁹	Humanos voluntários saudáveis n= 4	Diferentes doses de CH/kg/peso (30,8; 153,8; 384,6 mg/kg/peso Amostra de sangue antes, 15, 30, 60, 120, 240, 360 minutos após ingestão	Aumento dose-dependente de 6,43; 20,17; 32,84 nmol/ml na concentração de Hyp no plasma, respectivamente.	Aumento de Hyp no plasma e potencial de absorção de aminoácidos
Bruyère et al. ⁴⁰	Humanos 200 pacientes maiores de 50 anos	CH 12 g Placebo (cápsulas de gel)	6º mês de tratamento, melhora nos sintomas de acordo com a escala EVA-D; tolerabilidade	Eficácia e segurança da suplementação

DISCUSSÃO

Devido à diminuição progressiva das respostas adaptativas do corpo do idoso em relação a fatores ambientais, é possível que o envelhecimento venha acompanhado de doenças crônicas, que geralmente exigem tratamentos contínuos, limitações funcionais e algum nível de dependência. Em vários países o envelhecimento populacional recebe atenção a partir de novas formas de tratamento, além de cuidados preventivos que se ajustem ao perfil do idoso, de forma a evitar internações desnecessárias com consequente elevação de gastos com a saúde.⁸ Alves et al.⁹ ressaltam que o processo de envelhecimento não está diretamente relacionado a doenças incapacitantes, mas doenças crônico-degenerativas são frequentemente associadas aos efeitos da idade.

A OP, por ser assintomática, muitas vezes é subdiagnosticada e subtratada. As consequências de fraturas osteoporóticas incluem o aumento da morbidade e mortalidade e causam impacto na qualidade de vida, social, emocional e financeira. Dentre as fraturas com maior impacto na mobilidade, a de quadril é considerada o tipo mais devastador de fratura osteoporótica, pois, além da perda de mobilidade, aumenta a necessidade de cuidados em longo prazo. Outros tipos de fraturas também podem ocasionar impacto na qualidade de vida, como múltiplas ou severas fraturas vertebrais, associadas à dor significativa, redução da função pulmonar, diminuição da estatura e cifose, o que pode restringir o movimento e aumentar o risco de novas quedas e fraturas.¹⁰ O osso é um tecido mineralizado e complexo, cuja principal função é resistir às forças mecânicas. Para tanto, apresenta características específicas, não só na quantidade de tecido ósseo, mas também na sua qualidade, especificamente pela geometria e forma, microarquitetura trabecular, deposição de minerais e a qualidade do colágeno na matriz orgânica.¹¹

A OA é uma doença articular degenerativa, caracterizada, principalmente, por uma destruição lenta e progressiva da cartilagem com estreitamento

do espaço articular, formação de osteófitos, esclerose óssea e sinovite^{12,13} e sua causa exata ainda é desconhecida.¹⁴ Geralmente, afeta adultos de meia-idade e embora esteja entre uma das principais causas de incapacidade crônica, os tratamentos terapêuticos convencionais ainda são limitados, pois os resultados são mínimos e o uso prolongado dessas drogas pode causar toxicidade. Por conta disso, as indústrias de suplementos dietéticos vêm investindo cada vez mais no desenvolvimento de suplementos com o objetivo de retardar a doença, fornecendo diretamente os componentes naturais para inibir ou reforçar o papel dos mediadores biológicos para preservar a integridade estrutural da articulação.¹⁵

A molécula de colágeno é composta basicamente por uma sequência repetida de três aminoácidos (Gly-X-Y), em que Gly é o aminoácido glicina; X, quase sempre é prolina e Y, hidroxiprolina ou hidroxilisina. Em geral, o colágeno contém cerca de 30% de glicina, 12% de prolina, 11% de alanina, 10% de hidroxiprolina e 1% de hidroxilisina. Do ponto de vista nutricional, o colágeno é considerado uma proteína de qualidade inferior, pois há predominância dos aminoácidos descritos e quantidade mínima ou ausente da maioria dos aminoácidos essenciais, como triptofano, metionina, cistina e tirosina.¹⁶ Apesar disso, sua importância nutricional torna-se estabelecida por seu perfil atípico de aminoácidos que estimula a síntese de colágeno nas cartilagens e na matriz extracelular de outros tecidos.¹⁷

O colágeno, assim como as demais proteínas ingeridas, não é absorvido como colágeno. A maior parte da digestão proteica, cerca de 80%, ocorre no duodeno e jejuno pela ação do suco pancreático e apenas 10-20% no estômago pela ação do ácido clorídrico e da pepsina. No intestino delgado ocorre a hidrólise luminal de proteínas e polipeptídeos em aminoácidos (AA) livres e pequenos peptídeos pela ação da enteropeptidase, que, em pH neutro, ativa o tripsinogênio e a tripsina, que, por sua vez, promove a ativação das outras propeptidases do suco pancreático. Os AA e pequenos peptídeos

são hidrolisados pelas peptidases da borda em escova a AA, di e tripeptídeos, que são absorvidos principalmente pelo jejuno proximal por difusão simples, difusão facilitada ou transferência ativa por co-transporte. Os AA são destinados a inúmeras funções, inclusive para a síntese do próprio colágeno.¹⁸ Experimentos com ratos realizados por Oesser et al.,¹⁹ para quantificar a distribuição de peptídeos de colágeno radioativo, indicaram que após a absorção intestinal, os peptídeos provenientes do CH acumulam-se, preferencialmente, na cartilagem e nos ossos.

No tecido conjuntivo, o colágeno tipo I ou tropocolágeno é o mais abundante e a partir dele são obtidos o colágeno parcialmente hidrolisado (gelatina) e o colágeno hidrolisado. A diferença entre o colágeno hidrolisado e a gelatina é que o colágeno hidrolisado dissolve-se em água ou salmoura tornando fácil a digestão e absorção, bem como a produção de colágeno pelo organismo a partir dos aminoácidos livres.²⁰ A característica mais importante do colágeno hidrolisado é a prevalência da glicina e prolina em sua composição. Esses aminoácidos são essenciais para a estabilidade e a regeneração das cartilagens.²¹

Embora OA e OP sejam doenças relacionadas a disfunções esqueléticas, inquéritos epidemiológicos raramente associam uma doença à outra. Ao contrário, a presença de uma pode ser considerada fator de proteção à outra, pois a conformidade óssea aumentada em OP manteria a cartilagem articular preservada. Existem poucos relatórios sobre OA em fase inicial, entretanto, investigações recentes têm relatado graves alterações microscópicas no osso da cartilagem em estágios avançados na OA, como aumento no volume de osso subcondral, baixa mineralização óssea e rigidez mecânica, bem como deteriorações consideráveis na cartilagem articular, sugerindo desenvolvimento de OA em pacientes com OP e que o tratamento da OP pode ajudar a prevenir a progressão de OA.^{22,23}

Estudo realizado por Hays et al.²⁴ testou a suplementação de mulheres com idades entre 65 e 85 anos. Foi comparado o balanço nitrogenado a partir da suplementação de dois compostos

proteicos: “*whey protein*” e colágeno hidrolisado. Embora a quantidade de proteína tenha sido a mesma para os dois suplementos, para as mulheres que consumiram o suplemento à base de soro de leite houve redução do peso sem alterações no perfil corporal, sugerindo perda de massa magra. Para as mulheres que ingeriram o suplemento de colágeno não houve alterações significativas no peso corporal; além disso, a excreção de nitrogênio foi menor para o colágeno hidrolisado que para o soro do leite, mantendo o balanço nitrogenado e a massa magra. Ainda segundo Hays et al.,²⁴ os dados do referido estudo, combinados a estimativas anteriores de exigências de proteína na dieta de pessoas mais velhas, indicam fortemente que a ingestão dietética recomendada (RDA) atual pode estar inadequada ou marginal, mesmo em dietas normocalóricas. Também observaram que, embora o colágeno hidrolisado seja deficiente em aminoácidos essenciais, associado a uma dieta com quantidades adequadas de proteína poderia promover um equilíbrio nitrogenado.

Segundo Takeda et al.,²⁵ o colágeno tipo I representa 25% da proteína total do corpo e 80% do tecido conjuntivo em humanos. A síntese de colágeno tipo I também desempenha importante papel na diferenciação osteoblástica, melhorando a densidade mineral óssea, o conteúdo mineral ósseo e o aumento da quantidade de colágeno tipo I na matriz óssea.

A perda óssea é decorrente de um desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea, especialmente em mulheres na pós-menopausa. Esse desequilíbrio é caracterizado pela atividade excessiva dos osteoclastos sobre os osteoblastos, induzindo ao aumento da remodelação óssea. Segundo Guillerminet et al.,²⁶ para que o efeito da administração de colágeno seja positivo o colágeno precisa ser hidrolisado. Em seus estudos *in vivo* com camundongos, observaram que as proteínas são essenciais para a saúde óssea e prevenção da OP. O colágeno modula a formação óssea e mineralização da matriz óssea com aumento no crescimento e diferenciação de células osteoblásticas e redução de células osteoclasticas. Todos os colágenos testados foram capazes de aumentar a atividade

dos osteoblastos. Esses resultados, bem como observações anteriores, mostram que a estrutura e a quantidade de peptídeos provenientes de colágenos após administração oral dependem, não somente da origem do colágeno, mas do tamanho molecular do colágeno hidrolisado, sugerindo que nem toda molécula de colágeno interage com células ósseas.

Jackix et al.²⁷ notaram que o colágeno hidrolisado contribuiu para uma maior conservação, composição e resistência óssea. Esse estudo²⁷ avaliou o resultado da aplicação de colágeno para neutralizar os efeitos da ovariectomia sobre a massa óssea, força biomecânica, teor de proteína e níveis de osteocalcina sérica em seis grupos de oito ratas: três grupos ovariectomizados, um grupo controle negativo submetido à cirurgia simulada e dois intactos. Um mês após a cirurgia as ratas receberam dieta suplementada com gelatina (controle) ou CH em dois níveis, (1) quantidade equivalente a cinco vezes ao recomendado para humanos (10g/dia), e outro (2) com nível (dez vezes) maior, de acordo com os seguintes critérios: dois grupos intactos, gelatina e CH (dez vezes); três grupos ovariectomizados, gelatina, CH (cinco vezes) e CH (dez vezes); um grupo com cirurgia simulada CH (dez vezes). Após oito semanas, foram avaliadas amostras do fêmur, coluna vertebral e sangue. O grupo que recebeu a maior dosagem de CH suportou uma carga quatro vezes maior, além de apresentarem maior percentual de proteína óssea, conteúdo mineral e teor de osteocalcina que os demais grupos. O grupo com maior nível de suplementação (OVX-CH10) apresentou divergência nos níveis de osteocalcina. Em relação aos resultados da fosfatase alcalina, identificou-se aumento neste grupo, mas a relevância neste experimento foi limitada, pois o aumento da fosfatase alcalina pode estar associado à atividade enzimática como reação compensatória à cirurgia.

Kim et al.²⁸ consideram a perda óssea um processo não uniforme, pois o osso esponjoso, principal componente das vértebras, representa maior risco que osso cortical, principal componente do fêmur. Portanto, as vértebras lombares desempenham um papel fundamental no monitoramento da OP. Em seu estudo, demonstraram efeitos funcionais

do colágeno hidrolisado *in vitro* e *in vivo*. No teste *in vitro*, observaram que CH aumenta a diferenciação osteoblástica em células humanas pela expressão do gene COL1A1 envolvido na síntese de colágeno; no *in vivo*, constataram aumento significativo da densidade mineral óssea nas vértebras lombares, bem como em todo o corpo de ratos ovariectomizados (OVX) tratados por 12 semanas com dietas contendo 0,3% e 1% de CH, 150mg/kg e 500mg/kg, respectivamente. Esses resultados sugerem que o CH exerce ação osteoprotetora, podendo ser alternativa terapêutica para o tratamento e prevenção da OP. Os níveis elevados de marcadores ósseos em ratos OVX podem mascarar efeitos adicionais de tratamento com CH. Além disso, medições realizadas em ponto de tempo único podem não determinar efeitos sutis entre tratamento e respostas dos marcadores ósseos.

O efeito positivo da proteína com a constituição óssea está relacionado à composição, ou seja, 50% do osso é formado por colágeno e a outra metade, por cálcio. Portanto, uma dieta inadequada, não apenas em cálcio, mas também em proteína limitaria a reconstrução óssea.²⁹

Rezende & Gobbi³⁰ e Rezende & Campos³¹ destacam em suas pesquisas um conceito de causa diferente à do envelhecimento para a OA, cuja proposta terapêutica deve abranger todos os aspectos da doença. A patogênese da OA resulta de fatores inflamatórios e mecânicos: inflamatória, em respostas mediadas por condrócitos e sinoviócitos; mecânica, associada ao movimento e força física concentrada principalmente nas articulações. A OA seria o resultado da inflamação da articulação na tentativa de corrigir o estresse mecânico anormal. Ainda, para Rezende & Gobbi³⁰ e Rezende & Campos,³¹ as respostas inflamatórias são maiores em pacientes com OA e aumentadas no envelhecimento, enquanto os mecânicos compõem uma combinação de fatores entre fisiológicos e genéticos, e em ambos a obesidade seria fator agravante. A obesidade eleva a carga sobre a articulação e ativa produção de adipocinas pró-inflamatórias em receptores presentes na superfície dos condrócitos, osteoblastos, membrana sinovial e subcondral.³²

Segundo Zague et al.,³³ existe um consenso de que os efeitos promovidos pela ingestão de peptídeos de colágeno estão relacionados à sua forma hidrolisada. Para os autores,³³ a suplementação alimentar e a farmacológica de CH são justificadas porque apresentam funções biológicas benéficas muito além da redução da dor em pacientes com OA. Além de estarem envolvidos na síntese de matriz de cartilagem, alguns peptídeos de colágeno exibem atividade anti-hipertensiva e cardioprotetora, por meio da regulação do óxido nítrico e da molécula de adesão intercelular e inibição da enzima conversora de angiotensina I, além de atividades antioxidantes em diferentes sistemas oxidativos.

Clark et al.³⁴ acompanharam por 24 semanas 147 atletas. Embora não houvesse evidência de doença articular, era um grupo considerado de alto risco. Os indivíduos foram divididos em dois grupos, um grupo recebeu uma formulação de 25ml de líquido contendo 10g de colágeno hidrolisado, e outro grupo recebeu um placebo composto por 25ml de líquido com goma xantana. Foram avaliados parâmetros incluindo inflamação, mobilidade e dores articulares; sendo dor ao andar, quando em pé, em repouso articular, carregando objetos e ao levantar. Constatou-se melhora significativa do grupo suplementado com colágeno hidrolisado quanto à dor, em todos os parâmetros avaliados, principalmente no subgrupo com artralgia de joelho.

Oesser & Seifert³⁵ sugerem que o colágeno hidrolisado estimula a biosíntese de colágeno em condrócitos, células articulares responsáveis pela síntese, organização e manutenção da matriz extracelular MEC. Mudanças na composição da MEC provocam *turnover* de colágeno que estimula a atividade de condrócitos, induzindo a síntese e o remodelamento contínuo. Com base em seus experimentos e revisão da literatura, Bello & Oesser³⁶ concluíram que o colágeno hidrolisado administrado por via oral poderia acumular-se na cartilagem, além de estimular aumento significativo na síntese de macromoléculas da MEC pelos condrócitos.

Com a hipótese de que alguns aminoácidos desempenham papéis ativos no tecido ósseo, Sugihara et al.³⁷ avaliaram os níveis de hidroxiprolina (Pro-Hyp) e hidroxiglicina (Hyp-Gly) presentes no sangue de cinco indivíduos saudáveis após ingestão oral de CH. Os voluntários ingeriram 8g de CH dissolvido em 100ml de água e as amostras de sangue foram coletadas antes; 30 minutos, 1, 2 e 4 horas após a ingestão. A concentração de Hyp-Gly e Pro-Hyp no plasma atingiu seu pico após uma hora, numa proporção de 6,3% a 22,1%, respectivamente. Após a ingestão oral de CH, não apenas aminoácidos, mas di e tripeptídeos são assimilados e permanecem por um período relativamente longo no sangue periférico humano. Estima-se que estes peptídeos promovam proliferação e crescimento celular, síntese de ácido hialurônico em cultura de fibroblastos dérmicos e células sinoviais, além de efeito condroprotetor na cartilagem articular. Uma limitação desse estudo refere-se à falta de padronização em relação às atividades esportivas. Resultados mais confiáveis poderiam ser obtidos com a inclusão de atletas envolvidos em esportes semelhantes, por exemplo, futebol ou basquetebol.

Com o objetivo de avaliar o potencial anti-inflamatório da glicina, Hartog et al.³⁸ administraram CH em diferentes quantidades, induzindo inflamação na orelha de camundongos. O CH foi administrado diariamente por sonda oral nas seguintes quantidades: controle (0); 12,5, 25 e 50mg por três dias consecutivos, e a inflamação foi induzida no terceiro dia por injeção intra-dérmica de zymosan. O nível plasmático de glicina, nas amostras de sangue coletadas, aumentou de acordo com a concentração de CH aplicada, sugerindo sua capacidade de neutralizar a inflamação induzida localmente, de acordo com a redução do edema de orelha, bem como a redução da produção de IL-6 e Lipopolissacarídeo (LPS). A glicina é um aminoácido não essencial encontrado em muitas proteínas diferentes e é uma das principais unidades estruturais do colágeno, totalizando cerca de 30% dos aminoácidos. Os efeitos da glicina na inibição da expressão de citocina pró-inflamatória vêm sendo estudados *in vitro* e confirmados em diferentes modelos animais, principalmente para

efeitos benéficos na redução da dor na OA de quadril e joelho.³⁸

Além da glicina, existe uma relação entre a ingestão de colágeno e os níveis de hidroxiprolina no plasma humano. A hidroxiprolina é um aminoácido presente especificamente no colágeno, e estudos³⁹ demonstraram que sua presença no plasma inibe a mineralização de condrócitos e modula a expressão dos genes Runx1 (runt-related transcription factor 1) e osteocalcina, estimula a produção de ácido hialurônico em culturas de células sinoviais e aumenta a produção de fibroblastos de pele em ratos.

Para estimar uma dose efetiva para efeitos benéficos sobre a saúde humana, Shigemura et al.³⁹ dosaram a concentração de Hyp no plasma humano a partir de diferentes doses de CH com intervalo de uma semana entre cada ingestão. Quatro adultos saudáveis, com idade média de 27 anos, ingeriram 2, 10, e 25g por 65kg de peso corporal de CH e amostras de sangue venoso foram coletadas antes, 15, 30, 60, 120, 240 e 360 minutos após a administração. De acordo com as análises, a concentração de peptídeos de Hyp aumentou de forma dose-dependente a partir de 30 minutos da ingestão e atingiu nível máximo após duas horas, e, embora o nível de Hyp tenha reduzido para dois terços do seu máximo seis horas após a ingestão, ainda era significativamente maior que antes da administração do CH. Os resultados mostraram que doses maiores de CH provocam aumento da concentração de Hyp no plasma e do potencial de absorção desses aminoácidos.

Bruyère et al.⁴⁰ avaliaram a eficácia e segurança da suplementação de CH em estudo duplo-cego randomizado com 200 pacientes de ambos os sexos, com 50 anos de idade ou mais e que apresentavam dores nas articulações. Por seis meses metade do grupo de indivíduos recebeu uma dose diária equivalente a 1.200mg de CH e outra metade recebeu placebo (cápsulas de gel). Em termos de segurança e tolerabilidade, não foi observada diferença entre o grupo placebo e o grupo CH. Quanto à resposta clínica, ao terceiro mês de tratamento não houve diferença

significativa, entretanto, ao sexto mês, a melhora foi significativamente maior no grupo que ingeriu as cápsulas de CH.

Apesar da grande expectativa quanto aos resultados positivos de estudos como os de Bello & Oesser,³⁶ Schadow et al.,⁴¹ concluíram em seus ensaios clínicos com prolina radioativa em modelos *in vitro*, que o colágeno, mesmo em doses altas (10mg/ml), não exerce efeito estimulatório na biossíntese de colágeno pela cartilagem humana, independente do grau de alteração da OA. Resultados divergentes podem ocorrer entre estudos devido a diferenças nos métodos analíticos aplicados, espécie, idade e a saúde das articulações. Além disso, a determinação da taxa de incorporação de prolina radioativa sem separação específica de proteínas totais não reflete a verdadeira taxa de síntese de colágeno, uma vez que o enriquecimento de prolina no colágeno em comparação com outras proteínas não é atribuído. No entanto, Schadow et al.⁴¹ afirmam que pode haver preparações de hidrolisado de colágeno com peptídeos terapeuticamente ativos, mas estudos exaustivos são necessários, bem como ensaios clínicos, antes de ser aplicados como nutracêuticos.

CONCLUSÃO

O colágeno hidrolisado tem função terapêutica positiva na osteoporose e osteoartrite, com potencial aumento da densidade mineral óssea, efeito protetor da cartilagem articular e principalmente no alívio sintomático em quadros de dor. Embora não exista na literatura científica pesquisada consenso sobre a dosagem de colágeno hidrolisado a ser administrada, com a suplementação de 8g diária observa-se aumento da concentração de glicina e prolina no plasma e doses equivalentes a 12g diária promovem melhora significativa nos sintomas de osteoartrite e osteoporose. Entretanto, mais estudos são necessários para determinar os fatores patogênicos envolvidos na osteoporose e osteoartrite, seu diagnóstico precoce, e a partir de que estágio da vida seria recomendado o início da suplementação e a dosagem adequada para alcançar significativo potencial terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Gottlie MG, Carvalho D, Schneider RH, Cruz IBM. Aspectos genéticos do envelhecimento e doenças associadas: uma complexa rede de interações entre genes e ambiente. *Rev Bras Geriatr Gerontol* [Internet] 2007 [acesso em 19 fev. 2014];10(3): 273-83. Disponível em: http://revista.unati.uerj.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232007000300002&lng=pt&nrm=iso
2. Casado I, Vianna IM, Thulerl CS. Fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Bras Cancerol* [Internet] 2009 [acesso em 5 mar. 2014];55(4):379-88. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_55/v04/pdf/379_revisao_literatura1.pdf
3. Inderjeeth CA, Poland KE. Management of osteoporosis in older people. *J Pharm Pract Res* [Internet] 2010 [acesso em 16 fev. 2014];40(3):229-34. Disponível em: http://jppr.shpa.org.au/lib/pdf/2010_09/C_Inderjeeth_GT.pdf
4. Henrotin Y, Lambert C, Couchourel D, Ripoll C, Chiotelli E. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? A narrative review from the lessons taken with five products. *Osteoarthr Cartil* [Internet] 2011 [acesso em 16 fev. 2014];19(1):1-21. Disponível em: [http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(10\)00358-4/fulltext](http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(10)00358-4/fulltext)
5. Tonge DP, Pearson MJ, Jones SW. The hallmarks of osteoarthritis and the potential to develop personalised disease-modifying pharmacological therapeutics. *Osteoarthr Cartil* [Internet] 2014 [acesso em 16 fev. 2014];22(5): 609-21. Disponível em: [http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(14\)00996-0/fulltext](http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(14)00996-0/fulltext)
6. Franzen JM, Santos JMSR, Zancanaro V. Colágeno: uma abordagem para a estética. *Rev Interdiscipl Estud Saúde* [Internet] 2013 [acesso em 5 mar. 2014];2(2):49-61. Disponível em: <http://www.uniarp.edu.br/periodicos/index.php/ries/article/view/161/171>
7. Cosgrove MC, Franco OH, Granger SP, Murray PG, Mayes AE. Dietary nutrient intakes and skin-aging appearance among middle-aged American women. *Am J Clin Nutr* [Internet] 2007 [acesso em 8 jan. 2014];86(4):1225-31. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/86/4/1225.long>
8. Carneiro IAF, Campino ACC, Leite F, Rodrigues CG, Santos GMM, Silva ARA. Envelhecimento populacional e os desafios para o sistema de saúde brasileiro [Internet]. São Paulo: IESS; 2013. Disponível em: http://www.ibedess.org.br/imagens/biblioteca/939_envelhementopop2013.pdf
9. Alves IC, Leimann BCQ, Vasconcelos MEL, Carvalho MS, Vasconcelos AGG, Fonseca TCO, et al. A influência das doenças crônicas na capacidade funcional dos idosos do Município de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet] 2007 [acesso em 19 jan 2014];23(8):1924-30. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000800019
10. Lewiecki EM. Current and emerging pharmacologic therapies for the management of postmenopausal osteoporosis. *J Women's Health* [Internet] 2009 [acesso em 22 fev 2014];18(10):1615-26. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/jwh.2008.1086>
11. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis* [Internet] 2013 [acesso em 1 maio 2014];72(11):1756-63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3812859>
12. Staines KA, Pollard AS, McGonnell IM, Farquharson C, Pitsillides AA. Cartilage to bone transitions in health and disease. *J Endocrinol* [Internet] 2013 [acesso em 15 maio 2014];219(1):1-12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769078/>
13. Suantawee T, Tantavisut S, Adisakwattana S, Tanavalee A, Yuktanandana P, Anomasiri W, et al. Oxidative stress, vitamin E, and antioxidant capacity in knee osteoarthritis. *J Clin Diagn Res* [Internet] 2013 [acesso em 30 de maio 2014];7(9):1855-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809620/>
14. Vermeij EA, Koenders ML, Blom AB, Arntz OJ, Bennink MB, Van Den Berg WB, et al. In vivo molecular imaging of cathepsin and matrix metalloproteinase activity discriminates between arthritic and osteoarthritic processes in mice. *Mol Imaging* 2014;13(2):1-10.
15. Vista ES, Lau CS. What about supplements for osteoarthritis?: A critical and evidenced-based review. *Int J Rheum Dis* 2011;14(2):152-8.
16. Prestes RC. Colágeno e seus derivados: características e aplicações em produtos cárneos. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde* [Internet] 2013 [acesso em jan. 2014];15(1):65-74. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=661307&indexSearch=ID>

17. Roman JA, Sgarbieri VC. Caracterização físico-química do isolado protéico de soro de leite e gelatina de origem bovina. *Braz J Food Technol* [Internet] 2007 [acesso em 19 jan. 2014];10(2):137-43. Disponível em: <http://www.snscsalvador.com.br/artigos/caracterizaco-fisico-quimica-isolado-proteico-soro-de-leite-gelatina-bovina.pdf>
18. Frenhani PB, Burini RC. Mecanismos de absorção de aminoácidos e oligopeptídios. Controle e implicações na dietoterapia humana. *Arq Gastroenterol* [Internet] 1999 [acesso jan. 2014];36(4):227-37. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&id=S0004-28031999000400011
19. 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). *J Nutr* [Internet] 1999 [acesso em 19 de jan. 2014];129(10):1891-5. Disponível em: <http://jn.nutrition.org/content/129/10/1891.full.pdf+htm>
20. Prestes RC, Golunski SM, Toniazzo G, Kempka AP, DiLuccio M. Caracterização da fibra de colágeno, gelatina e colágeno hidrolisado. *Rev Bras Prod Agroindustr* [Internet] 2013 [acesso em 5 maio 2014];15(4):375-82. Disponível em: <http://www.deag.ufcg.edu.br/rbpa/rev154/Art1546.pdf>
21. Silva TF, Penna ALB. Colágeno: características químicas e propriedades funcionais. *Rev Inst Adolfo Lutz* [Internet] 2012 [acesso em 3 maio 2014];71(3):530-9. Disponível em: <http://revistas.bvs-vet.org.br/rialutz/article/view/5336/4600>
22. Bobinac D, Marinovic M, Bazdulj E, Cvijanovic O, Celic T, Maric I, et al. Microstructural alterations of femoral head articular cartilage and subchondral bone in osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoarthr Cartil* [Internet] 2013 [acesso em 16 maio 2014];21(11):1724-30. Disponível em: [http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(13\)00866-2/fulltext](http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(13)00866-2/fulltext)
23. Kamimura M, Nakamura Y, Ikegami S, Mukaiyama K, Uchiyama S, Kato K. The pathophysiology of primary hip osteoarthritis may originate from bone alterations. *Open Rheumatol J* [Internet] 2013 [acesso em 15 maio 2014];7: 112-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866704/>
24. Hays NP, Kim H, Wells AM, Kajkenova O, Evans WJ. Effects of whey and fortified collagen hydrolysate protein supplements on nitrogen balance and body composition in older women. *J Am Diet Assoc* 2009;109(6):1082-87.
25. Takeda S, Jong-Hoon P, Kawashima E, Ezawa I, Omi N. Hydrolyzed collagen intake increases bone mass of growing rats trained with running exercise. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet] 2013 [acesso em 6 maio 2014];10(35). Disponível em: <http://www.jissn.com/content/pdf/1550-2783-10-35.pdf>
26. Guillerminet F, Beaupied H, Fabien-Soulé V, Tomé D, Benhamou CL, Roux C, et al. A. Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: an in vitro and in vivo study. *Bone* 2010;46(3):827-34.
27. Jackix EA, Cúneo F, Amaya-Farfan J, Assunção JV, Quintaes KD. A food supplement of hydrolyzed collagen improves compositional and biodynamic characteristics of vertebrae in ovariectomized rats. *J Med Food* 2010;13(6):1-6.
28. Kim HK, Kim MG, Leem KH. Osteogenic activity of collagen peptide via ERK/MAPK pathway mediated boosting of collagen synthesis and its therapeutic efficacy in osteoporotic bone by back-scattered electron imaging and microarchitecture analysis. *Molecules* [Internet] 2013 [acesso em 15 maio 2014];18(12):15474-89. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1420-3049/18/12/15474>
29. Montilla RNG, Aldrighi JM, Marucci MFN. Relação cálcio/proteína da dieta de mulheres no climatério. *Rev Assoc Med Bras* [Internet] 2004 [acesso em 5 maio 2014];50(1):52-4. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302004000100035&script=sci_arttext
30. Rezende MU, Gobbi RG. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. *Rev Bras Ortop* [Internet] 2009 [acesso em 8 maio 2014];44(1):14-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-36162009000100002&script=sci_arttext
31. Rezende UM, Campos GC. A osteoartrite é uma doença mecânica ou inflamatória? *Rev Bras Ortop* [Internet] 2013 [acesso em 1 maio 2014];48(6):471-4. Disponível em: <http://www.rbo.org.br/PDF/48-6-port/07-87.pdf>
32. King IK, March I, Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res* [Internet] 2013 [acesso em 15 maio 2014];138(2):185-93. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3788203/>
33. Zague V, Freitas V, Rosa MC, Castro GA, Jaeger RG, Santelli GM. Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity. *J Med Food* [Internet] 2011 [acesso em 6 maio 2014];14(6):618-24. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2010.0085>
34. Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, Aukermann DF, Meza F, Millard RL, et al. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24(5):1485-96.

35. Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 2003;311(3):393-9.
36. Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2221-32.
37. Sugihara F, Inoue N, Kuwamori M, Taniguchi M. Quantification of hydroxyprolyl-glycine (Hyp-Gly) in human blood after ingestion of collagen hydrolysate. *J Biosci Bioeng* 2012;113(2):202-3.
38. Hartog A, Cozijnsen M, Vrij G, Garssen J. Collagen hydrolysate inhibits zymosan-induced inflammation. *Exp Biol Med* 2013;238(7):798-802.
39. Shigemura Y, Kubomura D, Sato Y, Sato K. Dose dependent changes in the levels of free and peptide forms of hydroxyproline in human plasma after collagen hydrolysate ingestion. *Food Chem* [Internet] 2014 [acesso em 16 maio 2014];159:328-32. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814614002763>
40. Bruyère O, Zegels B, Leonori I, Rabenda V, Janssen A, Bourges C, Reginster JY. Effect of collagen hydrolysate in articular pain: A 6-month randomized, double-blind, placebo controlled study. *Complement Ther Med* [Internet] 2012 [acesso em 16 maio 2014];20(3):124-30. Disponível em: [http://www.complementarytherapiesinmedicine.com/article/S0965-2299\(12\)00002-7/fulltext](http://www.complementarytherapiesinmedicine.com/article/S0965-2299(12)00002-7/fulltext)
41. Schadow S, Siebert HC, Lochnit G, Kordelle J, Rickert M, Steinmeyer J. Collagen metabolism of human osteoarthritic articular cartilage as modulated by bovine collagen hydrolysates. *PLoSOne* [Internet] 2013 [acesso em 1 maio 2014];8(1). Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0053955>

Recebido: 30/9/2014

Revisado: 28/5/2015

Aprovado:05/8/2015