

Carlos Alberto de Melo Filho

Discente de Medicina na Universidade Federal do Maranhão (UFMA),
Pinheiro-MA

Aline Ferreira Miranda

Discente de Medicina na Universidade Federal do Maranhão (UFMA),
Pinheiro-MA

Daise Costa Silva

Discente de Medicina na Universidade Federal do Maranhão (UFMA),
Pinheiro-MA

Filipe Henrique Soares Silva

Discente de Medicina na Universidade Federal do Maranhão (UFMA),
Pinheiro-MA

Franklin Fernandes Dias

Discente de Medicina na Universidade Federal do Maranhão (UFMA),
Pinheiro-MA

Marco Aurelio Gonçalves Sugita Furtado

Discente de Medicina na Universidade Federal do Maranhão (UFMA),
Pinheiro-MA

Yaline Sofia Almeida Pereira

Discente de Medicina na Universidade Federal do Maranhão (UFMA),
Pinheiro-MA

Willyanna Ravanielly Oliveira de Carvalho

Discente de Medicina na Universidade Federal do Maranhão (UFMA),
Pinheiro-MA

Rebeca Novais Brandão

Nutricionista pela Universidade de Cuiabá (UNIC),
Cuiabá-MT

Rafael Lima Soares

Médico pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA),
Pinheiro-MA

RESUMO

Introdução: A osteoartrite (OA) é uma doença degenerativa das articulações que envolve a deterioração progressiva da cartilagem articular. Como não há cura, o tratamento da OA visa controlar a progressão da doença. O colágeno hidrolisado (CH) tem demonstrado benefícios terapêuticos fortes para o manejo da AO. **Objetivo:** avaliar se o uso de CH melhora as dores em pacientes com osteoartrite. **Metodologia:** trata-se de uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, BVSAúde, SciELO, Embase e Scopus. A busca foi realizada utilizando-se os descritores “collagen hydrolysate”, “osteoarthritis” combinados com o operador booleano “AND”: (collagen hydrolysate) AND (osteoarthritis). Os dados então foram tabulados no Excel 2013 para a análise dos autores. **Resultados:** A busca nas bases dados resultou em 199 resultados, entretanto, apenas quatro atendiam ao

objetivo do estudo e foram incluídos. Todos eram ensaios clínicos randomizados e controlados. Os quatro estudos mostraram que houve redução significativa na escala de dor com o uso de colágeno hidrolisado em comparação com o placebo. Observou-se, também, que havia poucos dados. **Conclusão:** A literatura sugere que o uso de CH reduz as dores por AO. Entretanto, recomenda-se que os resultados sejam interpretados com cautela, uma vez que os dados sobre o assunto ainda são pequenos.

Palavras-chave: osteoartrite; dor; colágeno.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma doença degenerativa das articulações que envolve a deterioração progressiva da cartilagem articular. É a forma mais comum de artrite e afeta cerca de 4,14% da população brasileira e mais de 10% da população dos EUA. (LAWRENCE et al., 2008; SENNA et al., 2004).

Como não há cura, o tratamento da OA visa controlar a progressão da doença, controlar a dor, melhorar ou manter a amplitude de movimento e, finalmente, melhorar ou manter a função. Os tratamentos farmacológicos envolvem o uso de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para aliviar a dor. Essas intervenções, no entanto, não afetem a progressão da doença subjacente, apenas fornecem alívio parcial dos sintomas. Um dos pontos negativos dessa terapia, além de não afetar a progressão da AO, é que o uso de AINEs está associado a complicações gastrointestinais e cardiovasculares (RAHME & BERNATSKY, 2010; FITZCHARLES et al., 2010).

Estudos clínicos têm demonstrado benefícios terapêuticos mais fortes para o manejo da AO com o uso de colágeno hidrolisado (CH), podendo aumentar a síntese de macromoléculas na matriz extracelular e induzir a regeneração da cartilagem, provavelmente devido à sua maior absorção (KUMAR et al., 2014; SCHAUSS et al., 2012).

Em particular, o colágeno é um suplemento nutricional geralmente contido em alimentos como peixes e carnes. No entanto, sua absorção é baixa porque não é hidrolisado, razão pela qual o colágeno precisa ser hidrolisado para se tornar um suplemento fisiologicamente disponível (FIGUERES JUHER & BASÉS PÉREZ, 2015). Quando administrado por via oral, o CH é absorvido e se deposita nas cartilagens (BELLO & STEFFEN 2006). O estudo de Oesser e colaboradores (1999) também demonstrou que o CH por via oral se acumulou nas cartilagens dos camundongos.

Com base no exposto, esta revisão sistemática da literatura teve como objetivo avaliar se o uso de colágeno hidrolisado melhora as dores em pacientes com osteoartrite.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que utilizou as bases de dados PubMed, BVSAúde, Scielo, Embase e Scopus. A busca foi realizada por um autor no período de 20 de janeiro de 2022 a 18 de fevereiro de 2022, utilizando-se os descritores “*collagen hydrolysate*”, “*osteoarthritis*” combinados com o operador booleano “AND”: (collagen hydrolysate) AND (osteoarthritis).

Como critérios de inclusão, utilizou-se: 1- estudos ensaios clínicos randomizados e controlados; 2- últimos 10 anos; 3- língua português ou língua inglesa. Excluiu-se: 1- revisões de literatura, relatos de caso, diretrizes e comentários; 2- artigos com animais, crianças e in vitro; 3- artigos que não estavam relacionados com os objetivos deste estudo.

Os resultados foram exportados para o site “Rayyan intelligent systematic review” para facilitar o processo de inclusão e exclusão dos artigos e os seguintes passos foram realizados: 1- leitura atenta dos títulos e resumos; 2- exclusão e inclusão de artigos; 3- leitura completa dos artigos incluídos; 4- extração de dados; 5- análise dos dados.

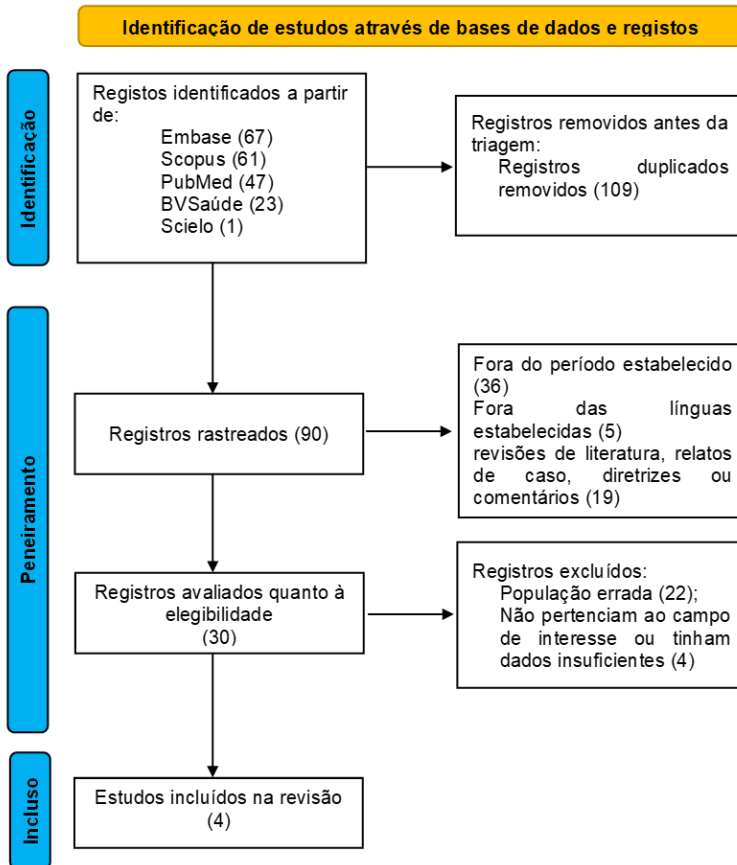
Extraíu-se: Autor/ano; Metodologia; Número de participantes do grupo placebo e do grupo intervenção; Idade; sexo; Redução na visual analogical scale (VAS) em porcentagem (%); conclusão. Os dados então foram tabulados no Excel 2013 para a análise dos autores.

Por se tratar de uma revisão sistemática de literatura, não houve a necessidade de aprovação por comitê de ética em pesquisa para realizar o presente estudo.

RESULTADOS

A pesquisa na base de dados resultou em 199 resultados, sendo 47 da base PubMed, 23 da BVSAúde, um da Scielo, 67 da Embase e 61 da Scopus. Desses 109 eram duplicados, 36 estavam fora do período estabelecido, cinco eram em outra língua que não o português e inglês, 19 eram revisões de literatura, relatos de caso, diretrizes ou comentários, 22 eram estudos com animais, crianças ou in vitro e foram excluídos. Oito artigos em texto completo foram examinados e quatro estudos não estavam relacionados com os objetivos deste estudo. Assim, apenas quatro artigos foram incluídos para análise (Imagem 1).

Imagem 1 Fluxograma do processo de inclusão dos estudos da revisão



Fonte: produzido pelos autores, 2022.

O quadro 1 apresenta os estudos incluídos, as metodologias adotadas e as conclusões dos autores. Todos eram ensaios clínicos randomizados e controlados e utilizaram o instrumento visual analogical scale (VAS) para analisar a dor articular. A duração das pesquisas variou de dois a seis meses. Três dos quatro artigos apresentavam a quantidade de CH ou placebo ingeridos diariamente pelos participantes. Os quatro artigos concluíram que há melhora na escala da dor com o uso do CH.

Quadro 1. Resumo da revisão de artigos

| Autor/ ano | Metodologia | Conclusão |
|------------------------------|---|--|
| ANAAM MOHAM & SIRAN HE, 2021 | Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Realizado em 8 semanas com 2,5 g de suplemento de colágeno hidrolisado de frango tipo II da Avicenna (AVC-H2) diariamente. | Os resultados deste estudo mostram que o AVC-H2 é eficaz na redução da dor e rigidez nas articulações e na melhoria da mobilidade. |
| KUMAR et al., 2014 | Estudo duplo-cego, controlado por placebo, randomizado. 19 indivíduos receberam PCP; 19 receberam BCP e 22 receberam placebo por 13 semanas (91 dias). | Tanto o PCP quanto o BCP são suplementos eficazes para melhorar os problemas físicos gerais associados à OA e, assim, ajudar a melhorar a qualidade de vida. |
| SCHAUSS et al., 2012 | Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Cada participante foi instruído a tomar duas cápsulas (600 mg) de BCC ou placebo pela manhã e duas cápsulas à noite por 10 semanas (70 dias) | O BioCell Collagen, comparado ao placebo, levou a uma redução significativa da dor no joelho e/ou na articulação do quadril, conforme medido pela avaliação da dor VAS. |
| BRUYÈRE et al., 2012 | Ensaio clínico randomizado duplo-cego. Cada indivíduo tomou dose diária equivalente a 1.200 mg de CH por 6 meses | O HC é capaz de aumentar a proporção de respondedores clínicos, conforme definido por uma melhora de pelo menos 20% no escore VAS, em comparação com os pacientes que receberam placebo. |

Fonte: produzida pelos autores, 2022

Havia um total de 430 participantes nos quatro estudos analisados. A média de idade dos participantes foi de 59,9 anos nos três estudos que apresentaram esse dado. A média de idade foi maior no grupo placebo (60) que no grupo intervenção (59,8). Observou-se ainda predominância do sexo feminino entre as pessoas que participaram dos estudos, o qual representou 67,44%. (Tabela 1)

Tabela 1. Características gerais dos participantes nos estudos analisados

| Estudo | N | Grupo placebo | | | Grupo intervenção | | |
|---|-----|---------------|---------------|------------|-------------------|---------------|------------|
| | | n | Idade (média) | Sexo F (%) | n | Idade (média) | Sexo F (%) |
| ANAAM MOHAM & SIRAN HE, 2021 | 90 | 43 | 55,3 | 69,8 | 47 | 52,1 | 61,7 |
| KUMAR et al., 2014 | PCP | 30 | 11 | - | 90,9 | - | 89,5 |
| | BCP | 30 | 11 | - | 63,6 | - | 57,9 |

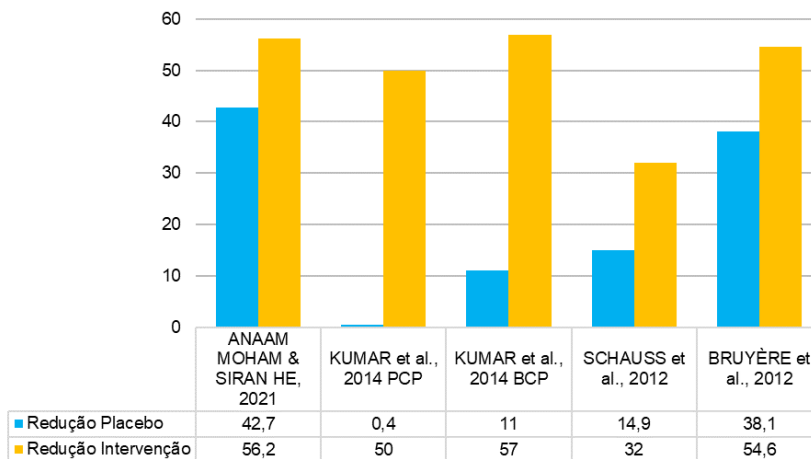
| | | | | | | | |
|-----------------------------|----|-----|------|----|-----|------|----|
| SCHAUSS et al., 2012 | 80 | 40 | 54,5 | 55 | 40 | 54,3 | 66 |
| BRUYÈRE et al., 2012 | 20 | 100 | 64,4 | 65 | 100 | 65,7 | 73 |

Nota: PCP - peptídeo de colágeno de origem da pele de porco; BCP - peptídeo de colágeno de origem do osso bovino.

Fonte: produzida pelos autores, 2022

Nos quatro estudos analisados, os dados mostraram uma redução maior na escala VAS do grupo que fez uso do colágeno hidrolisado em comparação com o placebo. Observou-se uma redução em média de 21,42% no grupo placebo, enquanto a média de redução no grupo intervenção foi de 49,96%, isto é, duas vezes a mais que o placebo. O estudo de Kumar e colaboradores (2014) foi o que mostrou maior redução no grupo intervenção em relação ao placebo, o qual usou colágeno isolados de fontes de pele de porco (PCP) e osso bovino (BCP). A menor diferença entre as reduções no grupo controle e intervenção foi observada no estudo de Anaam Moham & Siran He (2021) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Redução em porcentagem da pontuação no instrumento VAS do grupo placebo e grupo intervenção de acordo com as pesquisas incluídas na revisão.



Fonte: produzido pelos autores, 2022

DISCUSSÃO

O nosso objetivo foi revisar sistematicamente as evidências sobre o uso colágeno hidrolisado para melhorar as dores na osteoartrite. Nossa busca na literatura indica que existem relativamente poucos estudos clínicos sobre o uso de colágeno hidrolisado para dores na osteoartrite, provavelmente por ser um interesse relativamente recente.

A fim de avaliar a dor articular global em pacientes com osteoartrite e

sua melhora, utilizamos o instrumento visual analogical scale (VAS) como parâmetro em nossa revisão, visto que é um escore que apresenta maior sensibilidade para avaliar a dor, além de ser o mais recomendado para analisar esse parâmetro (SALEH & AILEEN DAVIS, 2016; COSTA et al., 2021). Assim, todos os estudos incluídos nesta revisão utilizaram a VAS para avaliar a dor.

Nossa revisão indica que a maioria das pesquisas publicadas até agora, sem levar em conta sua qualidade, mostra redução significativa da VAS em pacientes que fizeram o uso de colágeno hidrolisado em comparação com os que utilizaram placebo. Esse achado vai ao encontro dos resultados de outros estudos que também mostraram melhoras significativas das dores no grupo de pacientes com AO tratados com colágeno hidrolisado (GARCÍA-CORONADO et al., 2018; HONVO et al., 2020; BENITO-RUIZ et al., 2009). Esses dados sugerem que o CH pode ter algum potencial para servir como uma nova e relevante opção de suplemento usado para pacientes com osteoartrite.

Embora tenha sido observado que a suplementação de colágeno melhora as dores, o mecanismo envolvido nesse impacto positivo do CH nos sintomas da OA não é totalmente conhecido (COSTA et al., 2021). Acredita-se que esse processo envolve a sinóvia e a cartilagem articular, uma vez que a ingestão de colágeno leva ao aparecimento de derivados, como o Pro-Hyp, que estimulam a produção de sinóvia in vitro. Ademais, estudos in vitro demonstraram que o CH estimula os condrócitos, que são responsáveis pela síntese e manutenção da matriz cartilaginosa, a produzirem colágeno do tipo 2 (SCHAUSS et al., 2012; IWAI et al., 2005; OHARA et al., 2010; OESSER & JÜRGEN, 2003).

Em relação a diferença na redução da escala VAS nos estudos analisados, acredita-se que esteja relacionado principalmente a dosagem, ao tempo e a origem do HC, que eram diferentes nos quatro trabalhos. No estudo de Anaam Moham & Siran He (2021), que teve a menor diferença da redução da VAS entre controle e intervenção, durou apenas oito semanas.

Em relação à fonte de CH, observou-se que diferentes fontes de CH podem ter composição peptídica diferente e exibir efeitos diferentes na cartilagem articular (GARCÍA-CORONADO et al., 2018). Simons e colaboradores (2018) demonstraram que dois lotes da mesma preparação de CH podem ser diferentes em suas composições bioquímicas. No estudo de Kumar et al (2014), que também foi incluído em nossa revisão, as reduções da VAS foram diferentes para os pacientes que usaram colágenos isolados de fontes de pele de porco (PCP) e osso bovino (BCP). Nesse estudo, a redução foi maior no grupo BCP, que reduziu em o escore VAS em 57%. Assim, é difícil apontar sobre eficácia, segurança e mecanismo de ação sobre esse composto. Isso reforça a ideia de que a origem do CH influencia em seu efeito, necessitando-se, desse modo, de mais estudos sobre origem do HC, dosagem e tempo adequado de terapia.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Em primeiro lugar, poucos trabalhos foram encontrados e

selecionados para esta revisão e estes incluíram um número limitado de participantes, isto é, a população total do estudo foi pequena. Em segundo lugar, os estudos incluídos usaram diferentes formulações e doses de colágeno hidrolisado, o que pode ter afetado os resultados. Finalmente, os três trabalhos foram realizados durante um período de tratamento igual ou inferior a 13 semanas, o que pode ser insuficiente para alcançar o efeito terapêutico da suplementação de colágeno nos sintomas da OA.

CONCLUSÕES

Os resultados desta revisão mostraram que o uso de colágeno hidrolisado na osteoartrite pode reduzir as dores e, dessa forma, ser utilizado como uma alternativa para o tratamento da doença. Entretanto, havia poucos dados na literatura e ainda são necessários mais estudos sobre doses ideais, fonte de HC e tempo adequado de terapia. Assim, recomenda-se que os resultados sejam interpretados com cautela.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELLO, Alfonso E.; OESSER, Steffen. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. **Current medical research and opinion**, v. 22, n. 11, p. 2221–2232, nov. 2006.

BENITO-RUIZ, Pedro et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. **Jornal Internacional de Ciências Alimentares e Nutrição**, v. 60, n. SUPPL. 2, p. 99–113, 2009.

BRUYÈRE, O. et al. Effect of collagen hydrolysate in articular pain: A 6-month randomized, double-blind, placebo controlled study. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 20, n. 3, p. 124–130, 1 jun. 2012.

DA COSTA, B. R. et al. Visual Analogue Scale has higher assay sensitivity than WOMAC pain in detecting between-group differences in treatment effects: a meta-epidemiological study. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 29, n. 3, p. 304–312, 1 mar. 2021.

FITZCHARLES, Mary Ann; LUSSIER, David; SHIR, Yoram. Management of Chronic Arthritis Pain in the Elderly. **Drugs & Aging** 2010 27:6, v. 27, n. 6, p. 471–490, 21 set. 2012.

GARCÍA-CORONADO, Juan Mario et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **International Orthopaedics**, v. 43, n. 3, p. 531–538, 14 mar. 2019.

HONVO, Germain et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. **Rheumatology and Therapy**, v. 7, n. 4, p. 703, 1 dez. 2020.

JUHER, Teresa Figueres; PÉREZ, Esther Basés. An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen intake on joint and bone health and on skin ageing. **Nutricion Hospitalaria**, v. 32, p. 62–66, 2015.

KUMAR, Suresh et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 95, n. 4, p. 702–707, 15 mar. 2015.

LAWRENCE, Reva C. et al. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States, Part II. **Arthritis and Rheumatism**, v. 58, n. 1, p. 26, jan. 2008.

MOHAMMED, Anaam; HE, Siran. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of a hydrolyzed chicken collagen type ii supplement in alleviating joint discomfort. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2454, 1 jul. 2021.

OESSER, Steffen et al. Oral Administration of ¹⁴C Labeled Gelatin Hydrolysate Leads to an Accumulation of Radioactivity in Cartilage of Mice (C57/BL). **The Journal of Nutrition**, v. 129, n. 10, p. 1891–1895, 1 out. 1999.

OESSER, Steffen; SEIFERT, Jürgen. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. **Cell and Tissue Research**, v. 311, n. 3, p. 393–399, 1 mar. 2003.

OHARA, Hiroki et al. 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. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 74, n. 10, p. 2096–2099, 23 out. 2010.

RAHME, Elham; BERNATSKY, Sasha. NSAIDs and risk of lower gastrointestinal bleeding. **The Lancet**, v. 376, n. 9736, p. 146–148, 17 jul. 2010.

SALEH, Khaled J.; DAVIS, Aileen. Measures for Pain and Function Assessments for Patients with Osteoarthritis. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 24, n. 11, 1 nov. 2016.

SENNA, Erika Rodrigues et al. Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil: A Study Using the COPCORD Approach. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 594–7, 2004.

SCHAUSS, Alexander G. et al. 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. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, n. 16, p. 4096–4101, 25 abr. 2012.

SIMONS, Viktor S. et al. Comparative Analysis of Peptide Composition and Bioactivity of Different Collagen Hydrolysate Batches on Human Osteoarthritic Synoviocytes. **Scientific Reports** 2018 8:1, v. 8, n. 1, p. 1–10, 7 dez. 2018.

TAGA, Yuki et al. 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. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, n. 43, p. 9514–9521, 1 nov. 2017.