

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA**

**COLÁGENO ORAL EM BENEFÍCIO DA PELE E ANEXOS CUTÂNEOS: UMA
AVALIAÇÃO CRÍTICA DE REVISÕES PRESENTES NA LITERATURA**

MARIANA DO AMARAL UBATUBA

Porto Alegre, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Mariana do Amaral Ubatuba

**COLÁGENO ORAL EM BENEFÍCIO DA PELE E ANEXOS CUTÂNEOS: UMA
AVALIAÇÃO CRÍTICA DE REVISÕES PRESENTES NA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Farmácia da Universidade
Federal do Rio grande do Sul como requisito
à obtenção do título de grau de Farmacêutico.

Orientador: Profa. Dra. Irene Cledes Kulkamp Guerreiro
Coorientadora: Schauana Freitas Fraga

Porto Alegre, 2022

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, por me manter firme no meu propósito e permitir que tudo fosse possível. Aos meus pais, Elci Ubatuba e Ana Amaral, e à minha irmã, Milena, por me compreenderem e apoiarem nas decisões que me trouxeram até aqui e não medirem esforços para que eu pudesse ir atrás dos meus sonhos.

Ao meu companheiro, Rafael, por ter sonhado comigo desde o princípio. Obrigada por compartilhar os inúmeros momentos de ansiedade e estresse, por me ouvir e me cuidar tão bem. Contar com teu suporte e incentivo, incondicionais e diários, fez com que essa trajetória fosse mais leve e especial.

À todas as amigas que fiz durante a graduação, mas principalmente a Amanda Cristófoli, Mariana Fiorio e Martina Ventura. Vocês me acolheram no momento que mais precisei e foram fonte infinita de apoio, amor e amizade. Obrigada por tornarem essa caminhada tão especial para mim.

A minha orientadora e coorientadora por todo apoio e ensinamento nesse final de curso, por acreditarem nesse trabalho junto comigo e tornarem ele possível.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação.

RESUMO

A suplementação oral de colágeno em benefício da pele e anexos cutâneos vem se demonstrando uma prática crescente nos últimos anos. Mas será que as revisões que abordam esse tema apresentam qualidade e evidências necessárias para justificar essa prática? Sendo assim, para avaliar essa questão, o objetivo do trabalho foi realizar a análise de revisões sistemáticas e narrativas que discutiram os benefícios do uso de colágeno oral. Para seleção das revisões que iriam fazer parte do presente trabalho, foram feitas buscas em três bases de dados utilizando combinações de palavras relacionadas ao tema selecionado. As buscas não tiveram limite de tempo de publicação e os critérios de inclusão foram: abordar a suplementação oral de colágeno em benefício da pele e anexos cutâneos e tratar-se de um artigo de revisão. As revisões encontradas na literatura foram submetidas a uma avaliação crítica sistematizada para determinação da qualidade. Foram definidas perguntas relacionadas a qualidade e ao desenho dos estudos. Seis revisões narrativas, uma revisão sistemática e uma revisão sistemática com metanálise foram avaliadas. No que se refere a qualidade, somente a revisão que realizou metanálise utilizou ferramentas e análises estatísticas que são preconizadas na literatura como critérios para obtenção de uma revisão de qualidade. A apresentação de informações específicas, relacionadas ao desenho dos estudos apresentados nas revisões, foi deficiente, uma vez que não expôs detalhes importantes para a construção dos resultados apresentados. Entende-se que é necessária a realização de revisões mais robustas, que apresentem evidências para subsidiar o uso do colágeno na prática.

Palavras-chave: Suplementação oral de colágeno. Revisão. Análise crítica.

ABSTRACT

Oral collagen supplementation for the benefit of the skin and skin attachments has been shown to be a growing practice in recent years. But do the reviews that address this topic present the quality and evidence necessary to justify this practice? Therefore, to assess this issue, the objective of this study was to analyze systematic and narratives reviews that discussed the benefits of using oral collagen. To select the reviews that would be part of the present work, searches were carried out in three databases using combinations of words related to the selected theme. The searches had no publication time limit and the inclusion criteria were: addressing oral collagen supplementation for the benefit of the skin and skin appendages and that it was a review article. The reviews found in the literature were submitted to a systematic critical evaluation to determine the quality. Questions related to the quality and design of the studies were defined. Six narrative reviews, a systematic review, and a systematic review with meta-analysis were evaluated. With regard to quality, only the review that performed meta-analysis used tools and statistical analyzes that are recommended in the literature as criteria for obtaining a quality review. The presentation of specific information, related to the design of the studies presented in the reviews, was deficient, since it did not expose important details for the construction of the presented results. It is understood that it is necessary to carry out more robust reviews, which present evidence to support the use of collagen in practice.

Keywords: Oral collagen supplementation. Review. Critical analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos	16
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios utilizados na triagem dos artigos encontrados.....	13
Tabela 2 – Perguntas gerais avaliadas nos artigos de revisão selecionados.....	17
Tabela 3 – Respostas das perguntas utilizadas para realização da análise crítica dos artigos.	18
Tabela 4 – Respostas das perguntas específicas realizadas para as revisões narrativas.....	26
Tabela 5 – Respostas das perguntas específicas realizadas para as revisões sistemáticas.....	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	122
2.1. OBJETIVOS GERAIS	122
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	122
3. METODOLOGIA	13
3.1. PROCURA ESTRATÉGICA	13
3.2. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	13
3.3. EXTRAÇÃO DE DADOS	14
3.3.1. PERGUNTAS GERAIS	Erro! Indicador não definido. 4
3.3.2. ANÁLISE CRÍTICA DAS REVISÕES	Erro! Indicador não definido. 14
3.3.3. PERGUNTAS ESPECÍFICAS	Erro! Indicador não definido. 15
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	16
4.1. RESULTADOS DA PESQUISA	16
4.2. PERGUNTAS GERAIS	17
4.3. ANÁLISE CRÍTICA	18
4.3.1. PERGUNTA DE PESQUISA	18
4.3.2. APRESENTAÇÃO DE DISCUSSÃO DE DADOS AUSENTES	19
4.3.3. APRESENTAÇÃO DE ESTUDOS COM RESULTADOS NEGATIVOS....	19
4.3.4. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE.....	20
4.3.5. BASE DE DADOS	20
4.3.5.1. APRESENTAÇÃO DE BASE DE DADOS E PALAVRAS CHAVES ESCOLHIDAS	20
4.3.5.2. QUANTIDADE DE BASE DE DADOS PESQUISADAS	21
4.3.6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	22
4.3.7. LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS NA TRIAGEM DE TEXTO COMPLETO COM JUSTIFICATIVA	23
4.3.8. APRESENTAÇÃO DE DIAGRAMA PRISMA.....	23
4.3.9. EXTRAÇÃO DE DADOS.....	23
4.3.10. MÉTODO DE COMBINAÇÃO DE RESULTADOS	24
4.3.11. AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS	24
4.4. PERGUNTAS ESPECÍFICAS	26
4.4.1. REVISÕES NARRATIVAS.....	26

4.4.2. REVISÕES SISTEMÁTICAS	32
5. CONCLUSÃO	36
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1. INTRODUÇÃO

A saúde da pele e o envelhecimento, culturalmente, são vistos como sinônimos de uma vida saudável. Tendo isso em vista, nos últimos anos, a preocupação com a estética e busca por alternativas que auxiliem a retardar o envelhecimento da pele vem ganhando força. Alguns fatores como fotoenvelhecimento, níveis hormonais e idade cronológica podem afetar a integridade e aparência da pele, pois são capazes de interferir no metabolismo afetando a fração de colágeno presente na derme de maneira negativa (BARATI et al., 2020).

O colágeno apresenta diversas funções e uma das principais está relacionada a integridade dos tecidos que compõe, portanto, sua deficiência na composição da derme pode ser notada devido a sinais como diminuição da elasticidade, hidratação e firmeza da pele (SILVA; PENNA, 2012). Mais de 20 tipos de colágeno já foram identificados e descritos. A classificação é realizada conforme sua estrutura e os tipos podem ser encontrados em quantidades e tecidos distintos. O colágeno tipo I é encontrado principalmente nos tendões, pele, ligamentos, artérias, ossos e córnea, e representa cerca de 80% a 99% do colágeno total. O principal tipo de colágeno presente nos tecidos cartilagosos é o tipo II embora também possa ser encontrado no tecido conjuntivo, disco vertebral e humor vítreo. O colágeno tipo III representa de 10-20% do colágeno total encontrado na pele. Os tecidos vasculares são compostos pelo colágeno tipo IV e os tecidos cartilagosos apresentam em sua estrutura o colágeno tipo XI. É importante destacar que as fibrilas de colágeno, na sua maioria, são compostas por mais de um tipo de colágeno (PATINO et al., 2002).

A suplementação oral de colágeno pode ser feita utilizando a proteína na sua forma natural ou hidrolisada. A obtenção de colágeno pode se dar a partir de diversas espécies animais, como bovinos, suínos e peixes. O colágeno nativo é proveniente dos resíduos da derme e do tecido subcutâneo, esse material biológico posteriormente é submetido a tratamentos químicos resultando em colágeno em pó ou em fibras de colágeno, diferenciando-se na gramatura do pó obtido, mais fino e mais grosso respectivamente (SILVA; PENNA, 2012).

O colágeno em sua forma nativa apresenta baixa solubilidade, devido ao seu alto peso molecular. Uma alternativa encontrada para melhorar a absorção da proteína é a realização de uma hidrólise das ligações moleculares presentes na estrutura do colágeno (ZAGUE; MACHADO-SANTELLI, 2016). O processo químico é realizado nas fibras ou no pó de colágeno os quais darão origem a gelatina e ao colágeno hidrolisado. A suplementação oral é realizada com o colágeno hidrolisado, o qual apresenta em sua composição peptídeos compostos principalmente pelos aminoácidos prolina e glicina (SILVA; PENNA, 2012). O uso

dos peptídeos de colágeno apresenta vantagens, uma vez que possuem solubilidade elevada quando comparada ao colágeno *in natura* e, conseqüentemente, a biodisponibilidade no organismo é maior (ZAGUE; MACHADO-SANTELLI, 2016).

Além do número crescente de estudos que visam comprovar os efeitos benéficos da suplementação oral de colágeno para fins estéticos, revisões da literatura, tanto narrativas como sistemáticas, vem sendo elaboradas a fim de reunir os resultados encontrados pelos pesquisadores. A revisão narrativa tem como objetivo primário elaborar uma síntese dos estudos selecionados por meio da exposição de um compilado de conteúdo de diferentes artigos. Durante a construção da revisão os autores podem imprimir seu posicionamento de maneira crítica ou então assumir uma postura neutra quanto aos dados narrados (PAIS RIBEIRO, 2014). Dessa forma, a revisão narrativa se apresenta como uma maneira de pesquisa mais ampla, sendo um procedimento menos criterioso quando comparado a outros modelos de revisão. Tópicos como questão de pesquisa bem definida, busca de fontes específicas e abrangentes não são exigências, dessa forma os autores definem os estudos selecionados, normalmente, sem critérios pré-definidos propiciando assim o risco de viés de seleção, por exemplo (CORDEIRO et al. 2007).

Já uma revisão sistemática avalia criticamente estudos já publicados, visando responder uma pergunta específica de maneira imparcial, objetiva e abrangente. Este tipo de revisão segue métodos científicos bem definidos que permitem que outros autores consigam reproduzir a pesquisa realizada. Os critérios utilizados na elaboração viabilizam a identificação, avaliação e síntese das evidências mais relevantes para que se consiga chegar na resposta da pergunta de pesquisa da maneira mais completa e confiável possível (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Há uma tendência de utilização do termo “revisão sistemática” quando na verdade, em muitos casos, a revisão não apresenta a metodologia necessária para ser classificado dessa forma (ARKSEY; O’MALLEY, 2005). Posto isso, pode-se afirmar que a avaliação quanto a presença de procedimentos que protegem o trabalho de vieses, a apresentação de metodologias de avaliação da qualidade na seleção, avaliação e exposição dos resultados é de suma importância para a categorização correta da revisão realizada.

Uma revisão sistemática pode incluir ou não metanálise. A metanálise pode ser descrita como a realização de uma combinação estatística de estudos com o intuito de chegar a uma conclusão única. Em outra perspectiva, a revisão com metanálise é vista como uma revisão sistemática qualitativa (CORDEIRO et al. 2007). Em suma, a revisão sistemática com

metanálise utiliza métodos estatísticos para realizar a combinação dos estudos selecionados e combinar seus tamanhos de efeito de maneira concisa (PAIS RIBEIRO, 2014).

O número de estudos que procuram comprovar os benefícios da administração oral de colágeno vem aumentando nas últimas décadas, bem como as revisões que debatem este assunto. Mas será que podemos afirmar que o uso de colágeno oral traz benefícios à pele a partir das revisões encontradas na literatura? Para responder essa questão, será realizada uma análise em revisões sistemáticas e narrativas que abordem os benefícios do uso do colágeno oral, com objetivo de verificar a qualidade da metodologia escolhida para a apresentação resultados.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar uma análise crítica das revisões sobre o uso do colágeno oral, com o intuito de averiguar não somente os resultados apresentados pelas revisões analisadas, como também a metodologia pela qual os resultados foram obtidos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Buscar na literatura revisões que abordem o uso de colágeno oral para fins estéticos, focando naquelas que relatem seus benefícios para a pele e anexos cutâneos;
- Revisar conceitos acerca de revisões narrativas e revisões sistemáticas;
- Realizar uma análise crítica sistematizada;
- Avaliar os artigos selecionados através de critérios de qualidade pré-estabelecidos para uma revisão;
- Realizar questionamentos quanto à obtenção dos resultados evidenciados nas revisões examinadas.

3. METODOLOGIA

3.1. PROCURA ESTRATÉGICA:

A pesquisa por revisões foi realizada usando as bases de dados eletrônicas pesquisáveis Pubmed, Scopus e Science Direct. Para a estratégia de pesquisa, buscou-se palavras-chaves relacionadas com o uso do colágeno oral e a pele para serem combinadas e as sintaxes utilizadas foram: “Oral collagen” AND Skin AND Review, “Oral collagen” AND “skin health” AND Review, “Oral collagen” AND Supplementation” AND “Benefits”, “Oral collagen” AND “Supplementation” AND “Aging prevention” e Collagen AND oral OR (Oral AND collagen OR “Collagen oral”) AND (Epidermis OR Dermis OR “Skin Wrinkle” OR (Skin AND wrinkle) OR Anti-ageing OR “ageing skin” OR (Skin AND aging) OR skin AND health OR (helth AND skin OR “skin health”). Na busca, aplicou-se o filtro de pesquisa *review* pois o objetivo do presente estudo é analisar criticamente somente revisões que tratem do assunto de interesse.

3.2. SELEÇÃO DOS ESTUDOS:

Para a seleção dos artigos, primeiramente foi realizada a triagem de títulos e resumos, tendo em vista critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, conforme tabela 1.

Tabela 1 - Critérios utilizados na triagem dos artigos encontrados.

Critérios de inclusão	Ser um artigo de revisão Abordar a suplementação oral de colágeno em benefício da pele e/ou anexos cutâneos
Critérios de exclusão	Abordar somente o uso tópico de colágeno Não avaliam os benefícios para pele e/ou anexos cutâneos Falta de acesso ao texto completo

3.3. EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração dos dados foi realizada somente nos artigos de revisão selecionados após a avaliação de texto completo, nenhum estudo original foi consultado. A realização da extração de dados se dividiu em três grandes áreas, a fim de possibilitar uma análise mais precisa e crítica das revisões, incluindo perguntas gerais, análise crítica das revisões e perguntas específicas, conforme detalhado a seguir.

3.3.1. PERGUNTAS GERAIS:

Essa etapa de extração tem como objetivo estabelecer as principais características da revisão analisada. Para isso foram elaboradas algumas perguntas relacionadas à fonte e metodologia, conforme quadro 1.

Quadro 1 - Perguntas gerais elaboradas.

Tipo de metodologia utilizada na revisão?
Autor principal?
Ano de publicação?

3.3.2. ANÁLISE CRÍTICA DAS REVISÕES:

A avaliação crítica da qualidade de uma revisão envolve diversos critérios e para verificar se as especificações são obedecidas foram definidas perguntas baseadas em protocolos já descritos na literatura. Dentre os escolhidos estão a avaliação de qualidade AMSTAR, que se trata de uma ferramenta de medição para avaliação de revisões sistemáticas múltiplas, composta uma lista de verificação de 11 perguntas que auxiliam na avaliação da qualidade de revisões sistemáticas (SHEA et al. 2009). Outra ferramenta utilizada foi a de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI), que apresenta um total de 11 perguntas que têm como objetivo realizar uma avaliação da qualidade metodológica de uma revisão sistemática e determinar até que ponto um estudo abordou a possibilidade de viés em seu desenho, condução e análise (THE UNIVERSITY OF ADELAIDE (JBI), 2020). E por fim, o protocolo PRISMA, ferramenta composta por uma lista da verificação e um fluxograma, os quais apresentam um conjunto mínimo de itens que devem ser evidenciados em uma revisão sistemática e metanálises (PRISMA, 2020). Após o estabelecimento das perguntas, apresentadas no quadro 2, cada um dos estudos selecionados foi lido e as respostas extraídas e tabeladas. Após essa extração, os resultados foram avaliados e discutidos.

Quadro 2 - Perguntas elaboradas para a análise crítica das revisões.

A pergunta de revisão está clara e explicitamente declarada?
Há apresentação de discussão de ausência de dados?
As revisões selecionaram estudos com resultados negativos?
Há declaração de conflito de interesse?
Quantas e quais bases de dados foram utilizadas na pesquisa?
Qual a data e as palavras chaves utilizadas na pesquisa?
Há critérios de inclusão e exclusão utilizados na triagem?
Há lista de estudos excluídos na triagem de texto completo com a justificativa da exclusão?
Os critérios de inclusão foram adequados para a questão de revisão?
Há apresentação de um diagrama PRISMA?
Havia métodos para minimizar erros na extração de dados?
Os métodos usados para combinar os estudos foram apropriados?
Foi utilizada alguma ferramenta para verificar viés de publicação?
Como foi feita a avaliação do viés dos artigos escolhidos?

3.3.3. PERGUNTAS ESPECÍFICAS

As informações específicas do tema selecionado foram extraídas em sequência utilizando as perguntas, apresentadas no quadro 3, que possuem o intuito de extrair informações relevantes e que impactam na qualidade das revisões analisadas.

Quadro 3 - Perguntas específicas elaboradas.

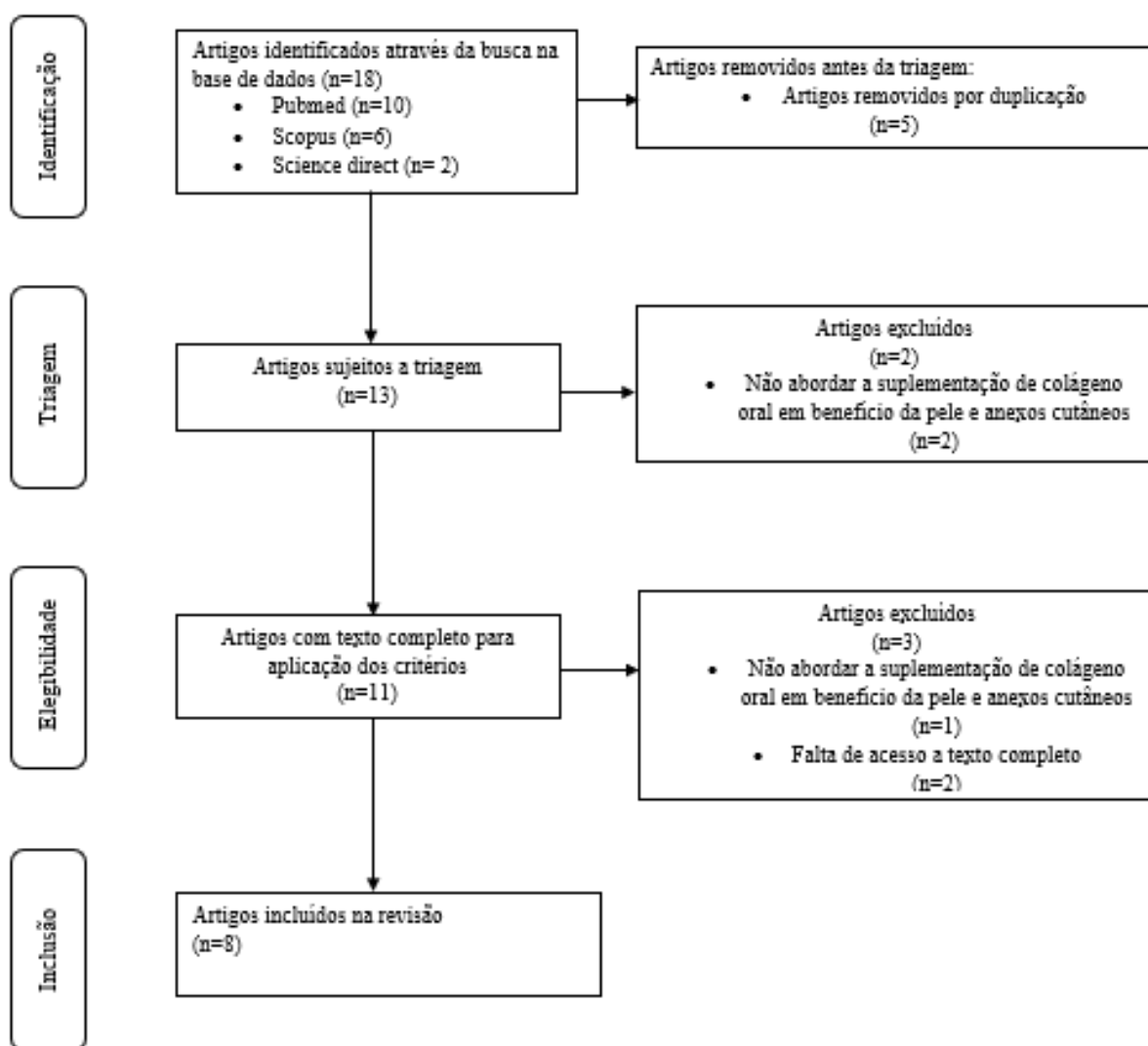
Tipo de colágeno utilizado
Dosagem diária administrada
Duração do tratamento
Parâmetros avaliados
Metodologias qualitativas e quantitativas utilizadas
Ocorrência de suplementação concomitante
Tipo de dieta
Quais os controles dos estudos
População
Relatos de efeitos adversos

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. RESULTADOS DA PESQUISA:

A pesquisa inicial com as sintaxes escolhidas recuperou 18 artigos. A leitura do título e resumo dos artigos encontrados foi realizada tendo em vista os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos e, além disso, as duplicatas foram excluídas, restando 10 artigos para a etapa de leitura de texto completo. Durante a leitura de texto completo, duas revisões foram removidas, pois não foi possível o acesso ao texto completo. Dessa forma, um total de 8 revisões foram selecionadas para a realização da presente pesquisa, conforme apresentada na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma dos estudos incluídos.



Fonte: A autora (2022).

4.2. PERGUNTAS GERAIS:

As perguntas gerais têm como objetivo apresentar as principais características das revisões selecionadas. Dos oito estudos, seis estão classificados como revisões narrativas e os demais são revisões sistemáticas, sendo uma delas com meta-análise. Conforme tabela abaixo:

Tabela 2 - Respostas das perguntas gerais utilizadas na avaliação dos artigos de revisão selecionados.

Título	Primeiro autor	Ano	Metodologia da revisão
Oral collagen supplementation for skin aging: A fad or the future?	Nikita Jhawar	2019	Narrativa
Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis	Roseane B. de Miranda	2021	Sistemática com Metanálise
Collagen Hydrolysates for Skin Protection: Oral Administration and Topical Formulation	Gabriel Aguirre-Cruz	2020	Narrativa
Collagen supplementation for skin health: A mechanistic systematic review	Meisam Barati	2020	Sistemática
Collagen peptides and the related synthetic peptides: A review on improving skin health	Xiaocao Zhao	2021	Narrativa
Recent progress in preventive effect of collagen peptides on photoaging skin and action mechanism	Chongyang Li	2020	Narrativa
Food for Skin Health: Collagen Peptides	Kenji Sato	2018	Narrativa
The Role of Functional Foods in Cutaneous Anti-aging	Soyun Cho	2014	Narrativa

4.3. ANÁLISE CRÍTICA:

4.3.1. Pergunta de pesquisa:

A definição correta da pergunta de pesquisa é de suma importância, uma vez que norteia quais evidências devem ser buscadas para que se consiga chegar na resposta desejada. Uma ferramenta muito utilizada para construção da questão de pesquisa é a estratégia PICO, a qual apresenta quatro elementos essenciais, são eles: População, Intervenção, Comparação e "Outcome" (desfecho). Esses componentes da estratégia PICO auxiliam nas buscas bibliográficas com foco em evidências (MAMÉDIO et al., 2007).

Foi realizada a análise das perguntas de pesquisa das revisões sistemáticas incluídas no presente estudo, conforme tabela 3, na revisão realizada por Miranda et al (2021) que tem como título "Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and

meta-analysis” a intervenção está bem definida (suplementação de colágeno hidrolisado), a forma de comparação está clara (envelhecimento da pele) e o desfecho buscado são os efeitos da suplementação escolhida, somente a população não é especificada. A revisão intitulada “Collagen supplementation for skin health: A mechanistic systematic review” realizada por Barati et al (2020) a intervenção foi apresentada, mas de maneira menos detalhada mostrando ser uma revisão menos específica, pois somente informa que a intervenção procurada é a suplementação de colágeno. O desfecho também é informado, desta forma, a revisão busca analisar os resultados da intervenção escolhida na saúde da pele, um desfecho também bem amplo e pouco específico. Não é informada a população alvo e a comparação buscada. Para ambos os estudos além da análise da pergunta de pesquisa, também foi realizada a análise da presença de respostas para as perguntas levantadas e os dois artigos examinados tiveram as perguntas de pesquisas respondidas.

Tabela 3 - Respostas das perguntas utilizadas para realização da análise crítica dos artigos. NCI: nenhum conflito de interesse, NI: não informado, NA: não se aplica.

Revisão	Pergunta de revisão clara a explícita	Discussão de dados ausentes	Seleção de resultados	Conflito de interesse	Bases de dados utilizadas	Data e palavras pesquisadas	Critérios inclusão e exclusão	Adequabilidade dos critérios	Lista de estudos excluídos	Diagrama prisma	Método para minimizar erro de extração	Método de combinação de	Ferramenta de verificação de vies
Jhwar et al.	Sim	Sim	Sim	NCI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NA	NI
Miranda et al.	Sim	Sim	Sim	NCI	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Aguirre-cruz et al.	Parcialmente	Não	Sim	NCI	NI	NI	NI	NI	NI	NA	NA	NA	NI
Barati et al.	Parcialmente	Não	Sim	NCI	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim
Zhao et al.	Parcialmente	Não	Não	NCI	NI	NI	NI	NI	NA	NA	NI	NA	NI
Li et al.	Parcialmente	Não	Não	NCI	NI	NI	NI	NI	NA	NA	NI	NA	NI
Sato et al.	Parcialmente	Não	Não	NCI	NI	NI	NI	NI	NA	NA	NI	NA	NI
Cho et al.	Parcialmente	Não	Não	NCI	NI	NI	NI	NI	NA	NA	NI	NA	NI

As perguntas de pesquisa das revisões narrativas incluídas foram analisadas através da observação da clareza e especificidade declarada pelo autor no título e introdução da revisão. Além disso, foi verificado se os componentes da estratégia PICO estavam presentes, pois apesar de não ser um constituinte essencialmente exigido em revisões narrativas, a presença destes elementos na pergunta de pesquisa proporciona um resultado mais adequado e preciso para o trabalho realizado.

Jhawar et al (2020), apresenta uma pergunta de revisão clara e de acordo com a estratégia PICO descreve a intervenção, a comparação e o desfecho escolhidos para serem avaliados, no entanto, a população não está declarada. A revisão realizada por Aguirre-Cruz et al (2020) apresenta uma pergunta de pesquisa parcialmente clara, pois o objetivo do trabalho desenvolvido, com base no que foi descrito, é avaliar os benefícios do colágeno hidrolisado para pele e apresentar ao leitor o que já foi relatado como benefícios atingidos nos estudos selecionados. Ainda assim, o título da revisão não deixa claro que essa é a questão de pesquisa proposta, também não é discriminada a população alvo do estudo e o desfecho buscado, somente delimita as intervenções e o critério de comparação.

A pergunta de pesquisa do trabalho realizado por Zhao et al (2021) está bem definida, porém alguns pontos como população e comparação não ficam claros no título da revisão. Em Li et al (2022), os autores informam a intervenção escolhida, no entanto essa é bem ampla, não deixando claro o tipo de colágeno escolhido e se a administração da intervenção avaliada é oral e/ou tópica. Os desfechos e características para as comparações estão bem definidos, contudo não é especificada a população alvo. Mas em geral, a pergunta da pesquisa está clara.

Por fim, a avaliação dos trabalhos de Sato (2018) e Cho (2014) quanto a estratégia PICO revela que ambos definem a intervenção de maneira ampla, por se tratar de revisões que não falam somente de uma maneira de suplementação, e deixam de declarar a população alvo dos estudos. Quanto ao desfecho, somente o trabalho realizado por Cho (2014) declara o parâmetro final a ser avaliado. Apesar disso, as perguntas de pesquisa apresentadas são claras.

4.3.2. Apresentação de discussão de ausência de dados

A discussão de ausência é uma característica de qualidade bem importante, uma vez que possibilita avaliar criticamente a metodologia realizada para execução do estudo e traz informações importantes quanto as necessidades de novos estudos e as características que ainda necessitam ser exploradas. No entanto, poucas revisões selecionadas trazem de maneira clara a ausência de alguns dados. A revisão sistemática com metanálise realizada por Miranda et al (2021) discute a ausência de informações relacionadas com os hábitos de vida dos pacientes, como dieta, ingestão hídrica diária, informações importantes pois afetam diretamente a saúde da pele e conseqüentemente os resultados dos estudos. Jhawar et al (2020), por sua vez, comenta sobre a ausência de diversidade na população envolvida nos estudos, uma vez que os pacientes são de regiões, sexo e faixas etárias limitadas.

4.3.3. Apresentação de estudos com resultados negativos

Quando se trata de resultados que impactam diretamente a prática clínica, como o caso da suplementação oral de colágeno, a apresentação de resultados negativos frente aos estudos é de suma importância. Uma vez que, oferece conhecimento quanto as limitações de práticas já adotadas e evidencia a necessidade de realização de novos estudos com desenhos experimentais mais adequados (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

Dentre os oito artigos de revisão selecionados no presente estudo, quatro apresentaram ao menos um estudo com resultado negativo. Jhavar et al (2020) apresenta alguns resultados estatisticamente não significativos frente a suplementação oral de colágeno e, além disso, discute a necessidade de estudos clínicos adicionais para compreender completamente os efeitos cutâneos da suplementação. Miranda et al (2021), durante a discussão dos estudos selecionados para sua revisão sistemática com metanálise, apresenta o fato de um deles não apresentar diferença significativa entre os grupos de tratamento e placebo em estudos que avaliaram os resultados secundários em relação a TEWL (perda de água transepidermal), erupção cutânea, níveis de colágeno e padrão de melatonina. A revisão narrativa realizada por Aguirre-Cruz et al (2020) apresenta resultados não significativos apresentados por Erome Asserin et al (2015) na morfologia geral da pele, uma vez que o estudo realizado evidenciou que ela não foi significativamente afetada. Barati et al (2020) apresenta um resultado negativo relacionado a administração de vitamina C em associação com colágeno hidrolisado, em que o estudo realizado por Choi et al (2014) evidencia que a ingestão concomitante de baixa dose de vitamina C não aumentou o efeito do colágeno hidrolisado. As demais revisões não discutem nenhum resultado negativo dos estudos selecionados para seus trabalhos.

4.3.4. Declaração de conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse declarado nos artigos selecionados, sendo apresentada declaração de ausência de conflito de interesse por todos.

4.3.5. Bases de dados

4.3.5.1. Apresentação das bases de dados e palavras de pesquisa escolhidas

A escolha das bases de dados e as palavras chaves pesquisadas são etapas bem importantes para o desenvolvimento de uma revisão de qualidade e abrangente. Em Miranda et al (2021) foram utilizadas cinco bases de dados (Medline, LILACS (Latin American and Caribbean and Caribbean Health Sciences Literature), Embase, Cochrane e Journal of Negative

Results in BioMedicine), os autores não especificam quais palavras foram utilizadas durante a pesquisa nas bases utilizadas, relatam somente que foram usadas combinações de termos específicos presentes nos títulos ou resumos e termos livres associados à questão de pesquisa. Na revisão de Barati et al (2020) seis bases de dados foram escolhidas (PubMed, Scopus, Web of Science, Journal of Biological Chemistry, Journal of Investigative Dermatology e Journal of Biomaterials) e as combinações utilizadas são expostas pelos autores detalhadamente, além disso a metodologia de escolha das sintaxes é apresentada. Sendo essas MeSH, Emtree e não MeSH. Ambas as revisões apresentam a data de realização da última pesquisa nas bases de dados.

Os seis artigos que realizaram revisões narrativas não apresentam as bases de dados e palavras de pesquisa escolhidas para a seleção dos estudos, conforme apresentado na tabela 3.

4.3.5.2. Quantidade de bases de dados pesquisadas

As quantidades de artigos pesquisados são apresentadas por ambos os artigos, a apresentação dos resultados é descrita em três etapas: busca inicial, após a leitura de títulos e resumos dos artigos e exclusão de duplicatas e análise a partir de critérios de inclusão e exclusão, conforme tabela 3. Além disso é apresentado um fluxograma PRISMA que apresenta as etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão utilizadas na seleção dos estudos. Em Miranda et al (2021) dos 365 estudos inicialmente selecionados, 19 foram escolhidos para a realização da revisão e no estudo realizado por Barati et al (2020) foram encontrados na busca inicial 9057 artigos, desses 9047 foram excluídos, sendo feita avaliação somente de 10 artigos na revisão realizada. No entanto, nenhum dos estudos apresentou justificativa de exclusão de cada estudo durante a etapa de leitura de texto completo, apenas é explicado que foram utilizados critérios de inclusão e exclusão durante a seleção dos estudos e as revisões sistemáticas inclusive citam quais foram esses critérios. A apresentação de uma justificativa de exclusão nessa etapa de triagem é uma maneira de expor ao leitor os motivos pelos quais aquele estudo não foi considerado relevante para a revisão que será realizada, o que aumenta a qualidade na triagem utilizada. Na revisão realizada por Barati et al (2020) a quantidade de artigos inicialmente obtidos e a quantidade final selecionada apresenta uma variação bem grande, sendo ainda mais necessária a apresentação dos motivos pelos quais 21 artigos foram excluídos na etapa final.

As revisões narrativas analisadas, conforme evidenciado na tabela 3, não apresentam a quantidade de base de dados utilizada para pesquisa dos estudos incluídos na elaboração das

suas respectivas revisões. Informação que, apesar de não ser obrigatória durante a elaboração desse tipo de revisão, corrobora para a qualidade final da revisão narrativa elaborada.

4.3.6. Critérios de inclusão e exclusão

A definição dos critérios de inclusão de uma revisão deve estar relacionada com a pergunta de pesquisa e uma das maneiras de construção da pergunta de pesquisa é através da estratégia PICO, apresentada anteriormente. Os critérios de inclusão apresentados por Miranda et al (2021) se mostram adequados para a questão de revisão, uma vez que apresentam claramente todos os componentes PICO, como população incluem pacientes saudáveis >18 anos, a intervenção especificada é a suplementação oral de colágeno hidrolisado e a comparação/desfecho escolhido foi o efeito no envelhecimento. Barati et al (2020) apresenta critérios de inclusão que não seguem a estratégia PICO, sendo esses: estudos em qualquer idioma, estudos em que todos os ensaios sejam controlados por placebo (desenhos paralelos ou cruzados) e estudos realizado em adultos (idade de 18 anos). A intervenção e o desfecho/comparação buscados não são expostos como critérios para inclusão dos estudos. Ambos os estudos apresentaram critérios de exclusão utilizados, conforme tabela 3. As revisões narrativas analisadas apenas citam que foram utilizados critérios de inclusão e exclusão na seleção dos estudos, no entanto não declaram quais foram esses critérios.

4.3.7. Lista de estudos excluídos na triagem de texto completo com a justificativa da exclusão

É recomendado que uma lista de estudos excluídos na etapa de triagem de texto completo seja apresentada, juntamente com a sua justificativa. Para que a revisão realizada seja documentada de maneira sistemática e transparente (NAKAGAWA et al. 2017). No entanto, nenhuma das revisões avaliadas expôs essas informações, demonstrando um ponto de fragilidade em relação a transparência dos estudos selecionados.

4.3.8. Apresentação de diagrama PRISMA

A transparência é uma das características preconizadas na realização de revisões, principalmente as meta-analíticas. O diagrama de fluxo PRISMA que possui como elementos-chave a identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, contribuem diretamente para que a seleção dos estudos seja apresentada de maneira clara e transparente durante a realização da revisão (NAKAGAWA et al. 2017). Ambas as revisões sistemáticas analisadas nesse presente

trabalho apresentam em sua estrutura um fluxograma PRISMA, onde são apresentados todos os elementos necessários para a avaliação quanto a reprodutibilidade dos procedimentos de busca e triagem realizados.

4.3.9. Extração de dados

A extração de dados foi feita em duplicata, ou seja, por dois autores diferentes a fim de minimizar erros de extração. As revisões sistemáticas descrevem os dados extraídos dos estudos (tabela 2) e relatam que a extração foi registrada em planilha eletrônica para posterior análise.

O modo como os dados contidos nos trabalhos é combinado é de escolha dos autores e metodologias podem auxiliar na escolha desse agrupamento. O trabalho realizado por Miranda et al (2021) descreve detalhadamente como foi feita a análise estatística e de sensibilidade dos estudos escolhidos. Os trabalhos foram agrupados conforme similaridade dos resultados obtidos e foram realizadas metanálises independentes para cada grupo. Além disso, foi analisada a avaliação de heterogeneidade dos resultados através do modelo estatístico Higgings I (I²), a técnica de avaliação tem como objetivo avaliar se diferenças presentes nos resultados apresentados são explicadas pelo acaso ou não, com o resultado da heterogeneidade consegue-se avaliar a validade da combinação de dados, quanto maior for o valor de heterogeneidade menor a confiabilidade na combinação dos resultados (PEREIRA; GALVÃO, 2014). Na análise realizada, o resultado encontrado para I² correspondeu a heterogeneidade baixa e moderada, estando abaixo de 75%. Recomenda-se que na presença de heterogeneidade se faça a análise de sensibilidade dos estudos, a qual foi realizada na revisão realizada por Miranda et al (2021), essa análise tem como objetivo identificar os estudos que são responsáveis pela heterogeneidade encontrada (PEREIRA; GALVÃO, 2014). A análise de sensibilidade indicou que a unidade de medida sem paralelo ou o tamanho do estudo podem ter influência na heterogeneidade encontrada.

Barati et al (2020) não realizou nenhuma análise estatística e não utilizou nenhum critério para agrupamento dos estudos selecionados. O motivo pelo qual não foi feita nenhuma combinação de resultados não é relatado pelos autores.

4.3.10. Método de combinação de resultado

Na realização de uma revisão sistemática, a escolha da maneira como os resultados são combinados pode ser feita através de uma metanálise ou não. No entanto, sugere-se que a escolha da maneira como essa combinação é feita seja justificada. A realização de uma metanálise tem como objetivo combinar os resultados de cada estudo para obter uma estimativa

global do efeito do tratamento, possibilitando a análise das fontes de heterogeneidade (CASTRO, 2001). Na presente revisão, foram selecionadas duas revisões sistemáticas, as quais, uma delas realizou meta análise e a outra escolheu outra maneira de apresentação de resultados. Miranda et al (2021) apresenta uma série de metanálises justificadas pelos diferentes desfechos apresentados nos estudos, o que se justifica, uma vez que desfechos semelhantes podem ser combinados para avaliação do resultado global. Além disso, Miranda et al (2021) apresenta em seu estudo a avaliação da heterogeneidade dos resultados incluídos através do modelo estatístico Higgins I (I²) e a análise de análise de sensibilidade censurada para negar o efeito de estudos potencialmente influentes os autores justificaram sua escolha do método. Sendo assim, a revisão sistemática com metanálise apresenta a metodologia de combinação de resultados de maneira correta e completa demonstrando comprometimento com a qualidade da forma de condução do estudo e apresentação dos resultados.

Por outro lado, o segundo artigo de revisão sistemática selecionado, opta por não realizar meta análise. No entanto, não apresenta nenhuma justificativa pela escolha.

4.3.11. Avaliação de risco de viés

A revisão sistemática se baseia em resultados obtidos nos estudos analisados e as conclusões são tiradas a partir deles. Sendo assim, se os resultados apresentados nos estudos forem tendenciosos, conseqüentemente a revisão sistemática resultará em conclusões errôneas (HIGGINS; THOMAS, 2022). Portanto, durante uma revisão sistemática deve-se avaliar a existência de viés de publicação através de ferramentas gráficas e estatísticas (NAKAGAWA et al. 2017).

Miranda et al (2021) utiliza algumas ferramentas para avaliação de viés, uma delas utiliza as diretrizes Cochrane para avaliação dos estudos. A Cochrane é uma organização global de profissionais e pesquisadores da área da saúde que trabalham em colaboração com o intuito de encorajar a prática da ciência baseada em evidências, através da publicação de diretrizes e políticas (HIGGINS; THOMAS, 2022). A revisão conduzida por Miranda et al (2021) utilizou a classificação proposta pela ferramenta Risk of Bias (RoB-2). A análise de risco de viés foi feita para cada estudo de acordo com os cinco domínios definidos pela RoB-2 utilizando a divisão de risco de seleção, risco de desempenho, risco de detecção, risco de desgaste e risco de notificação. O resultado indicou uma RoB baixa para a maioria dos estudos. A nível de estudo, um RoB significativo foi encontrado em seis estudos, três deles o risco encontrado é referente ao cegamento de participantes e pesquisadores nos estudos (risco de viés de

desempenho) e os outros três estudos o risco está relacionado a dados incompletos nos resultados (risco de viés de detecção).

A segunda metodologia de avaliação de viés empregada por Miranda et al (2021) foi o gráfico de dispersão em análise de funil, que considera que tamanho de amostra é a fonte mais significativa de viés de publicação. Na construção do gráfico de funil os autores utilizaram no eixo vertical o valor de erro padrão, a fim de mimetizar o tamanho de amostra apresentado no estudo e no eixo horizontal foi apresentado o tamanho de efeito obtidos. Como resultado da avaliação do gráfico apresentado, observou-se simetria na distribuição dos resultados no gráfico, indicando que a variação ocorreu pela variação das amostras e não por viés de publicação.

Recomenda-se que as revisões sistemáticas com metanálise apresentem pelo menos dois métodos de detecção de viés (NAKAGAWA et al. 2017). Sendo assim pode-se considerar que o trabalho de análise de presença de viés executado por Miranda et al (2021) foi adequado e minimiza as chances de obtenção de conclusões equivocadas na revisão sistemática realizada.

Barati et al (2020) informa que o risco de viés foi estimado usando critérios conforme descrito no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (HIGGINS; THOMAS, 2022) por software gerenciador de revisão, no entanto não apresenta nenhum resultado quanto a avaliação realizada, seja de maneira descritiva ou gráfica. A revisão sistemática em questão, portanto, não fornece os resultados da análise de viés efetuada de nenhuma maneira e utiliza somente uma ferramenta estatística ou gráfica para avaliação de viés. Por conseguinte, a análise de viés apresenta dois pontos frágeis o que possibilita a inclusão de estudos com resultados tendenciosos a revisão desenvolvida.

4.4. PERGUNTAS ESPECÍFICAS

4.4.1. Revisões narrativas

Para a análise das revisões narrativas, averiguamos a maneira como os autores das revisões selecionadas expõem cada estudo presente no trabalho realizado. Perguntas específicas quanto ao uso da suplementação oral do colágeno em benefício da pele e anexos cutâneos foram elaboradas e utilizadas para a realização da análise. Algumas informações como dosagem diária administrada, tipo de colágeno utilizado e duração do estudo, por exemplo, são essenciais para a sustentação dos resultados expostos para cada estudo. Portanto, a presença ou não dessas informações podem afetar diretamente a qualidade e credibilidade da revisão elaborada.

Um total de 6 revisões narrativas foram selecionadas após a análise dos critérios de inclusão e exclusão, 36 diferentes estudos são discutidos nas revisões e 8 desses são incluídos em duas ou mais revisões selecionadas, conforme tabela 4.

Tabela 4 - Respostas das perguntas específicas realizadas para as revisões narrativas. CH: colágeno hidrolisado, LMWCP: peptídeo de colágeno de baixo peso molecular, NI: não informado.

visão Narrativa	Estudo	Tipo de colágeno	Dosagem diária	Duração do tratamento	Parâmetro observado	Metodologia qualitativa e/ou quantitativa utilizada	Suplementação concomitante	Tipo de dieta	Controles	População
Jhawar B et al.	Asserin et al.	NI	10g	56 dias	Hidratação da pele e TEWL	NI	NI	NI	NI	66 mulheres japonesas (40-59 anos)
	Asserin et al.	NI	10g	84 dias	Ecogenicidade	Ultrassom de alta frequência	NI	NI	NI	106 mulheres francesas (40-65 anos)
	Kim et al.	LMWCP	1000mg	12 semanas	Enrugamento e elasticidade da pele	NI	NI	NI	NI	64 mulheres coreanas (40-60 anos)
	Proksch et al.	CH	2,5 e 5,0g	8 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	69 mulheres (35-55 anos)
	Genovese et al.	Suplemento líquido oral contendo peptídeos de colágeno e antioxidantes	50mL	90 dias	NI	Questionários de auto-avaliação	Antioxidantes	NI	NI	85 mulheres chinesas (35-55 anos)
	Inoue et al.	CH composto pelo dipeptídeos bioativos, proli-hidroxi-prolina e hidroxi-proli-glicine	> teor de peptídeos de colágeno e < menor teor de peptídeos de colágeno	8 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Wang et al.	CH	NI	6 meses	NI	NI	NI	NI	NI	9 camundongos (6 meses)
	Le Vu et al.	Peptídeos de colágeno	NI	6 semanas	Expressão aumentada e upregulation de genes na pele associados com o desenvolvimento da epiderme e o ciclo capilar	Expressão gênica	NI	NI	NI	NI

	Shimizu et al.	Peptídeos proil-hidroxi prolina e hidroxiprolilglicina	NI	5 semanas	TEWL e teor de água do extrato córneo	NI	NI	NI	NI	NI
Aguirre-Cruz et al.	Genovese et al.	CH	50 mL	90 dias	NI	Análise histológica e questionário de autoavaliação	ácido hialurônico e Nacetilglucosamina, óleo de borragem e outros ingredientes como vitaminas, minerais antioxidantes e ingredientes bioativos adicionais	NI	Placebo como aromas, ácidos orgânicos e polissacarídeo de soja	120 voluntários saudáveis
	Inoue et al.	ProHyp e Hyp-Gly derivadas de fontes de peixe em proporções baixas e altas	5g	8 semanas	Umidade, elasticidade, rugas	NI	NI	NI	NI	85 mulheres chinesas
	Sugihara et al.	CH	NI	4 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	40 mulheres saudáveis
	Ito et al.	CPO (Colágeno derivado de peixe e ornitina)	30 mL	8 semanas	Elasticidade, umidade, TEWL e quantidade de poros da pele	NI	Ornitina	NI	NI	NI
	Matsumoto et al.	CH de peixe	7g	6 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	25 mulheres japonesas diagnosticadas com pele seca e áspera
	Schwartz et al.	CH II de cartilagem articular esternal de frango	1g	12 semanas	NI	NI	Ácido hialurônico e sulfato de condroitina	NI	NI	26 mulheres saudáveis
	Petersen et al.	CH marinho	NI	90 dias	NI	NI	Ácido ortosilícico	NI	NI	22 voluntários do sexo feminino e masculino
	Gui et al.	CH peixe	10g	60 dias	Hiperpigmentação, índice de contraste de melanina	NI	Peptídeos de soja e extrato aquoso de Flos Chrysanthemí Alba	NI	NI	62 mulheres diagnosticadas com melasma
	Lee et al.	Dipeptídeos na forma de Gly-Pro e Pro-Hyp	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Proksch et al.	Peptídeos de colágeno suíno tipo I com um Mw médio de 2 kDa	2,5g	8 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	114 mulheres saudáveis

	Borumand et al.	CH DE tilápia e peixe pangasius	50 mL	60 dias, 12 semanas e 130 dias	NI	NI	Ácido hialurônico, vitaminas e propriedades da pele	NI	NI	294 voluntários com idades entre 18 e 74 anos recrutados por 40 dermatologistas em cinco países diferentes
	Aserrin et al.	Colágeno de peixe e suíno	10g	NI	Explantes de pele humana foram usados para estudar os componentes da MEC	NI	NI	NI	NI	33 voluntárias (40 a 59 anos)
	Maia et al.	CH	NI	90 dias	Elasticidade, viscosidade, redução de acne e poros	Técnicas de imagem biofísica	Vitamina A, C, D e Zinco	NI	NI	60 mulheres saudáveis
Zhao et al.	Kang et al.	Peptídeos de colágeno	1000 mg/kg	9 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	Camundongos sem anteriormente expostos à radiação ultravioleta
	Asserin et al.	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Proksch et al.	Peptídeo de colágeno tipo I	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Offengenden et al.	Peptídeo de colágeno de frango	NI	NI	Efeito do peptídeo nos fibroblastos da pele humana	NI	NI	NI	NI	NI
	Song et al., 2017	Peptídeo de colágeno de osso bovino	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Xiao et al., 2019	Peptídeo de colágeno (Tyr-Gly Asp-Glu-Tyr) de tilápia	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Tkaczewska et al.	Dipeptídeo Ala-Tyr extraído do hidrolisado da pele da carpa	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Yaga Yuki et al.	CH	NI	NI	Rastrear hidrolisado de colágeno oral in vivo	Rotulagem de isótopos estáveis e espectrometria de massa em fase líquida (LC-MS)	NI	NI	NI	NI
	Shigemura et al.	CH	NI	4 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Kamiyama et al.	LMWCP	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Ratos
	Yazaki et al.	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI

	Shigemura et al. e Ohara et al.	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Shigemura et al., 2011	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Lee et al.	CH de escama de peixe	NI	12 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	Camundongos sem pelos cuja pele dorsal exposta ao ultravioleta
Sato et al.	Kikuchi e Matahira	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Ohara et al., 2009	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Asserin et al.	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Inoue et al.	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Proksh et al.	CH	2,5g	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Pyun et al., 2012; Oba et al., 2013									
	Koyama et al., 2014	CH	5g	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Voluntários do sexo masculino (30 anos)
Cho et al.	NÃO PUBLICADO	Colágeno	3g	NI	NI	NI	Astaxantina dietética (2 mg/d)	NI	NI	NI
	Proksch et al.	Peptídeos de colágeno específicos	2,5 g/d ou 5,0 g/d	8 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Oesser S et al.	CH	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Postlethwaite et al.	Peptídeos de colágeno derivados de alimentos	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Shigemura Y et al.	Peptídeos de colágeno derivados de alimentos	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Zague V et al.	Colágeno tipo I e IV	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Matsuda N et al.	CH	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI

	Tanaka M et al.	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Li et al.	Czajka et al.	peptídeos de colágeno de peixe	NI	90 dias	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Genovese et al.	CH tipo I	NI	90 dias	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Schwartz et al.	CH de esterno de frango	1g	12 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Inoue et al.	ProHyp e Hyp-Gly de CH tipo I	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI

O estudo realizado por Asserin et al (2015) foi mencionado em quatro das seis revisões narrativas avaliadas, a metodologia utilizada para obtenção dos resultados é uma informação importante, uma vez que auxilia no entendimento dos resultados e na construção da conclusão dos autores. No entanto essa informação é mencionada somente por Aguirre-Cruz et al. (2020), a dosagem e o tipo de colágeno utilizados para a realização dos estudos foi citado somente em dois estudos e somente Aguirre-Cruz et al (2020) relata a obtenção de resultados negativos presentes nos estudos.

O artigo intitulado como “An insight into the changes in skin texture and properties following dietary intervention with a nutri-cosmeceutical containing a blend of collagen bioactive peptides and antioxidants” realizado por Genovese; Corbo; Sibilla (2017) foi referido em duas revisões e em ambas a quantidade diária ingerida foi mencionada, mas por se tratar de um suplemento líquido oral composto por peptídeos de colágeno e antioxidantes os autores somente informaram a quantidade, no entanto, não especificam a dosagem de colágeno exata ingerida. Sendo assim, omitindo uma informação importante para comparação dos resultados obtidos por Genovese; Corbo; Sibilla (2017) frente a outros estudos.

Inoue; Sugihara; Wang (2016) tiveram seu trabalho abordado por três autores, as características dos estudos realizados não são amplamente discutidas, trazendo pouco embasamento para as conclusões narradas nas revisões. O mesmo acontece com a maneira como o estudo realizado por Le Vu et al, (2015) e Sugihara; Inoue; Wang (2015) foram abordadas, somente a dosagem e o tipo de colágeno, respectivamente, são especificados nas duas revisões que mencionam os trabalhos realizados, demais informações importantes para a construção de uma discussão e para o entendimento do leitor são omitidas. Ohara et al (2009) teve seu estudo abordado por dois trabalhos e em ambos somente é mencionado o resultado

obtido, nenhuma informação quanto as características dos estudos são referidas. Revelando, dessa forma, uma fragilidade na interpretação dos resultados para os leitores.

O estudo realizado por Proksch et al (2013) é abordado por todos os seis artigos de revisão narrativa selecionados, o tipo de colágeno e a dosagem são especificados em todos os eles, a duração de tratamento dos estudos é mencionada na maioria deles. No entanto, detalhes quanto a metodologia utilizada para a obtenção dos resultados não é retratada em nenhuma das revisões. O fato de o estudo em questão ser abordado em todas as revisões analisadas e em nenhuma delas conter essas informações, evidencia que os autores estão mais preocupados em apresentar os desfechos obtidos pelo autor, do que trazer embasamentos necessários para sustentá-los.

Vinte e oito estudos são apresentados em somente uma revisão narrativa, dentre essas, vinte e cinco revisões especificam a quantidade e o tipo de colágeno utilizado, somente cinco apontam a dosagem de colágeno administrada e metade dos trabalhos expõem o tempo de duração do tratamento. Somente três revisões informam a metodologia qualitativa ou quantitativa. Seis revisões relatam a suplementação de outras substâncias e colágeno de maneira concomitante e nenhuma traz informações quanto a análise do tipo de dieta e aos efeitos adversos apresentados frente a suplementação realizada nos estudos incluídos. As informações quanto a população é apresentada por 13 revisões, no entanto nenhuma delas aborda todos os aspectos possíveis da população, como gênero, idade e estado de saúde.

Apesar do objetivo de uma revisão narrativa ser a exposição de informações de maneira compilada e não apresentar muitos critérios para a abordagem dos estudos escolhidos, acredita-se que algumas informações são de suma importância para que os autores possam imprimir seu posicionamento ou, até mesmo, assumir um posicionamento mais neutro e fornecer subsídio suficiente para que os futuros leitores possam compreender e analisar criticamente a discussão apresentada. De maneira geral, verificou-se uma deficiência de informações dentre as revisões narrativas selecionadas, uma vez que informações importantes quanto aos estudos abordados são omitidas, dificultando assim a compreensão e a possibilidade de o leitor realizar uma análise mais crítica da revisão narrativa.

4.4.2. Revisões sistemáticas

Miranda et al (2021) elaborou uma revisão sistemática com metanálise e a combinação de resultados foi realizada da seguinte maneira: primeiramente foram realizadas metanálises baseadas nas similaridades de resultados dos estudos, portanto, quatro meta análises foram

realizadas com base no desfecho de hidratação combinada da pele (9 estudos), diminuição de rugas da pele (14 estudos), elasticidade da pele (6 estudos) e aumento densidade cutânea (2 estudos). Além disso, meta análises de resultados secundários também foram realizados, sendo eles: TEWL, erupção cutânea, níveis de colágeno e padrão de melatonina. Nas discussões das metanálises realizadas só é discutido se a suplementação resultou em melhora significativa do parâmetro realizado e apresentou o tamanho de efeito global. Mas nenhum dado adicional quanto a dosagem, duração de tratamento e tipo de metodologia utilizada para mensurar o desfecho foi informado.

Em um segundo momento são apresentadas metanálises relacionadas a elasticidade da pele e hidratação cutânea com base no parâmetro de medida utilizado para obtenção dos tamanhos de efeito. Conforme tabela 5, as unidades de medidas são informadas, no entanto a metodologia para a obtenção dos resultados não é especificada, bem como outras informações quanto ao tratamento utilizado no estudo.

Tabela 5 - Respostas das perguntas específicas realizadas para as revisões sistemáticas. CH: colágeno hidrolisado, PC: peptídeo de colágeno, TEWL: perda de água trans dérmica, NI: não informado, MA: meta análise, LMWCH: colágeno hidrolisado de baixo peso molecular.

Revisão sistemática	Estudo	Tipo de colágeno	Dosagem diária	Duração do tratamento	Parâmetro observado	Metodologia qualitativa e/ou quantitativa utilizada	Suplementação concomitante	Tipo de dieta	Controles	População
Miranda et al.	19 estudos selecionados	NI	NI	4 - 16 semanas	Elasticidade da pele, rugas na pele, TEWL, densidade da derme, espessura da derme e teor de umidade da pele	NI	NI	NI	NI	1125 pacientes (49,82+/-5,68) 1081 (mulheres)
	1ª MA (9 estudos): hidratação combinada da pele	CH	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	2ª MA (14 estudos): elasticidade da pele	CH	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	3ª MA (6 estudos): diminuição de rugas da pele	CH	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	4ª MA (2 estudos): aumento densidade cutânea	CH	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI

Análise agrupada dos estudos comparando TEWL, erupção cutânea, níveis de colágeno, padrão de melatonina	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Análise de subgrupo com base na Elasticidade da pele	CH	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
		NI	NI	NI	Mpa	NI	NI	NI	NI
		NI	NI	NI	%	NI	NI	NI	NI
		NI	NI	NI	[AU]	NI	NI	NI	NI
Análise de subgrupo com base na Hidratação cutânea	CH	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
		NI	NI	NI	Medida em micrômetro (5 estudos)	NI	NI	NI	NI
		NI	NI	NI	% de hidratação (2 estudos)	NI	NI	NI	NI
		NI	NI	NI	teor de umidade [AU] (2 estudos)	NI	NI	NI	NI
Bolke et al.	PC	2,5g	90 dias	Hidratação, elasticidade, densidade dérmica e diminuição de rugas	Objetivos e subjetivos (questionários)	NI	NI	NI	Mulheres >35 anos
Proksch et al.	HC Verisol	2,5g - 5g	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Koizumi et al.	PC de tilápia	3g	90 dias	NI	NI	NI	NI	NI	Mulheres de 30 anos
Sugihara et al (2015)	PC (Pro-Hyp e Hyp-Gly)	2,5g	4 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Inoue et al.	PC (Pro-Hyp e Hyp-Gly)	2,5g	4 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Schwartz et al.	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Wang et al.	PC (Pro-Hyp e Hyp-Gly)	2,5g	4 semanas	NI	NI	NI	NI	NI	Idosos hospitalizados
Zmike	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Choi et al.	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Indivíduos com pele em recuperação após o tratamento a laser
Yoon et al.	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Ito et al.	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI

	Nomoto e Iizaka	CH	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Indivíduos não saudáveis
Barati et al.	RS DE10 artigos incluídos (indivíduos saudáveis (n = 9) e pacientes com esclerose sistêmica cutânea DCSS (n = 1))	CH (n = 9), CI (n = 1); Bovino (n = 1), peixe (n = 4) e pele de suíno (n = 2) foram as principais fontes; 3 RCTs não informaram a fonte do colágeno utilizado	500 µg – 10 g	12 meses (n = 1), 12 semanas (n = 4) e 8 semanas (n = 5)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	7 trabalhos trabalharam com temas femininos e 3 em ambos os gêneros
	Postlethwaite et al	Colágeno tipo I	500 µg	12 meses (n = 1), 12 semanas (n = 4) e 8 semanas (n = 5)	NI	NI	NI	NI	NI	Placebo: ácido acético (n = 83)	Pacientes com esclerose sistêmica cutânea difusa (n = 168)
	Choi et ai; 2014; Sul	CH	3g	12 semanas	TEWL, elasticidade, índice de eritema e índice de melanina	NI	Vitamina C	NI	NI	NI	Indivíduos saudáveis
	Kuwaba et ai; 2014;	CH peixe	5g	8 semanas	Numero de rugas e secura da pele	NI	NI	NI	NI	NI	Mulheres com rosto seco e flácido
	Proksch et ai; 2014;	PC bioativo (VERISOL®)	2,5 g	8 semanas	Volume de rugas da pele, BF tipo I procolágeno, BF elastina, BF fibrilina	NI	NI	NI	NI	Maltodextrina	Mulheres saudáveis
	Inoue et ai; 2015;	H-CH e L-CH (n = 29) derivado de peixe	5g	8 semanas	Umidade facial, elasticidade facial, ruga facial e aspereza facial	NI	NI	NI	NI	Placebo: maltodextrina	Fêmeas saudáveis
	Sugihara et ai; 2015;	CH	2,5 g	8 semanas	Hidratação facial, elasticidade facial e aspereza facial	NI	NI	NI	NI	Placebo: maltodextrina (n = 28)	Fêmeas saudáveis
	Mori et ai; 2017;	CH derivado de pele suína	5g	12 semanas	Umidade, dureza das unhas, esfingosina e ceramidas para unhas	NI	NI	NI	NI	Dextrina	Fêmeas saudáveis com unha frágil e/ou finamente descascada
	Kim et ai; 2018	LMWCH	1g	12 semanas	Hidratação da pele, pontuação de pés de galinha e elasticidade da pele	NI	NI	NI	NI	NI	Fêmeas saudáveis
	Koizumi et ai; 2018	CH	3g	12 semanas	Umidade facial, elasticidade da pele e distúrbios periorbitais	NI	NI	NI	NI	NI	Fêmeas saudáveis
	Yamamoto et ai;	CH derivado de pele suína	10g	8 semanas	TEWL	NI	NI	NI	NI	NI	Indivíduos saudáveis com pele seca

Por fim, durante a discussão os autores apresentam dados específicos dos estudos, como tipo de colágeno utilizado, a dosagem administrada, tempo de duração dos tratamentos e tipo de população. Mas somente seis dos dezenove artigos selecionados possuem uma ou mais das características acima especificadas. Tendo tudo isso em vista, pode-se aferir que os autores se comprometeram mais em comprovar a eficácia do desfecho avaliado e não em informar ao leitor os meios para obtenção desses efeitos, informações importantes para a determinação de uma posologia adequada para aplicabilidade prática e obtenção dos resultados esperados.

A revisão sistemática realizada por Barati et al (2020), conforme tabela 5, incluiu 10 artigos, os quais nove incluíram indivíduos saudáveis e um avaliou o efeito da suplementação oral de colágeno em pacientes com esclerose sistêmica cutânea. A revisão apresenta a faixa de dosagem utilizada nos artigos incluídos, bem como os tipos de colágenos que foram avaliados, a duração dos tratamentos e a maioria especifica os parâmetros utilizados para avaliação dos efeitos do colágeno a pele. Além disso, é informado qual tipo de suplementação que os grupos controles receberam, explora algumas características da população utilizada nos estudos e apresenta também efeitos adversos apresentados em dois estudos. Algumas informações como metodologias de análises e tipo de dieta utilizada, informações importantes para mensurar e obter os resultados apresentados, não são apresentados pelos autores. Mas, em suma, as informações específicas são, em sua maioria, apresentadas trazendo bastante subsídio para as discussões dos autores.

5. CONCLUSÃO

Esta pesquisa foi motivada diante do entendimento que ao se discutir sobre a qualidade e confiabilidade dos estudos disponíveis sobre os efeitos benéficos da suplementação do colágeno, também é possível levantar a reflexão quanto aos métodos de avaliação dos efeitos causados por essa suplementação, bem como fornecer uma revisão de qualidade que avalie os benefícios da utilização de colágeno para fins estéticos.

Em suma, a qualidade dos artigos analisados com base nos critérios de qualidade preconizados se demonstra frágil. As revisões sistemáticas apresentam uma qualidade científica elevada, Miranda et al (2021) realizou um trabalho robusto e que satisfaz muitos critérios de qualidade. No entanto, muitas informações específicas relacionadas ao desenho de estudo não são abordadas. As revisões narrativas, apresentam uma fragilidade ainda maior em relação a qualidade. Pois, apresentam os resultados que iriam fundamentar a resposta de pesquisa de maneira incompleta, uma vez que, como foi evidenciado, um mesmo estudo é apresentado de maneiras distintas conforme a revisão, trazendo informações deficientes dependendo do autor.

Independentemente da metodologia de revisão utilizada, para aplicabilidade clínica é necessário que as revisões apresentem evidências suficientes para subsidiar o uso do colágeno na prática. Durante a análise dos artigos podemos concluir que as revisões não apresentam embasamento científico para responder essa questão de maneira fundamentada e confiável.

Considerando que muitas informações básicas relacionadas ao desenho dos estudos e outras adicionais que são extremamente importantes para o resultado, como tipo de dieta dos participantes, localização geográfica e efeitos adversos, não são discutidas nas revisões. Entende-se que é necessária a realização de mais revisões que preconizem os estudos baseados em evidência e realizem análises estatísticas a fim de fundamentar seus estudos e justificar de maneira mais robusta os benefícios encontrados a partir suplementação oral de colágeno.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIRRE-CRUZ, Gabriel *et al.* Collagen hydrolysates for skin protection: Oral administration and topical formulation. **Antioxidants**, [s. l.], v. 9, n. 2, 2020.
- ARKSEY, Hilary; O'MALLEY, Lisa. Scoping studies: Towards a methodological framework. **International Journal of Social Research Methodology: Theory and Practice**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 19–32, 2005.
- BARATI, Meisam *et al.* **Collagen supplementation for skin health: A mechanistic systematic review**. [S. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2020.
- CASTRO, Aldemar Araujo. Revisão sistemática: análise e apresentação dos resultados. [s. l.], p. 81–122, 2001. Disponível em: http://www.usinadepesquisa.com/metodologia/wp-content/uploads/2010/08/lv5_rsl09.pdf.
- CHO, Soyun. The Role of Functional Foods in Cutaneous Anti-aging. **Journal of Lifestyle Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 8–16, 2014.
- CHOI, Sun Young *et al.* Effects of collagen tripeptide supplement on skin properties: A prospective, randomized, controlled study. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 132–137, 2014.
- CORDEIRO, Alexander Magno *et al.* Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 428–431, 2007.
- EROME ASSERIN, J *et al.* The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 14, p. 291–301, 2015.
- GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 183–184, 2014.
- GENOVESE, Licia; CORBO, Andrea; SIBILLA, Sara. An Insight into the Changes in Skin Texture and Properties following Dietary Intervention with a Nutricosmeceutical Containing a Blend of Collagen Bioactive Peptides and Antioxidants. **Skin Pharmacology and Physiology**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 146–158, 2017.
- HIGGINS, Julian; THOMAS, James. **Cochrane Manual for Systematic Reviews of Interventions**. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Acesso at: 7 Apr. 2022.
- INOUE, Naoki; SUGIHARA, Fumihito; WANG, Xuemin. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial ageing signs in a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [s. l.], v. 96, n. 12, p. 4077–4081, 2016.
- JHAWAR, Nikita; WANG, Jordan v.; SAEDI, Nazanin. Oral collagen supplementation for skin aging: A fad or the future?. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 1–3, 2020.
- LE VU, Phuong *et al.* Effects of Food-Derived Collagen Peptides on the Expression of Keratin and Keratin-Associated Protein Genes in the Mouse Skin. **Skin Pharmacology and Physiology**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 227–235, 2015.
- LI, Chongyang *et al.* Recent progress in preventive effect of collagen peptides on photoaging skin and action mechanism. **Food Science and Human Wellness**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 218–229, 2022.

MAMÉDIO, Cristina *et al.* **THE PICO STRATEGY FOR THE RESEARCH QUESTION CONSTRUCTION AND EVIDENCE SEARCH A ESTRATÉGIA PICO PARA A CONSTRUÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA E BUSCA DE EVIDÊNCIAS.** [S. l.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: www.eerp.usp.br/rlae. .

MIRANDA, Roseane B. de; WEIMER, Patrícia; ROSSI, Rochele C. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 60, n. 12, p. 1–13, 2021.

NAKAGAWA, Shinichi *et al.* **Meta-evaluation of meta-analysis: Ten appraisal questions for biologists.** [S. l.]: BioMed Central Ltd., 2017.

OHARA, Hiroki *et al.* Improvement in the Moisture Content of the Stratum Corneum Following 4 Weeks of Collagen Hydrolysate Ingestion. **Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi**, Nippon, v. 56, n. 3, p. 137–145, 2009.

PAIS RIBEIRO, José L. RESEARCH REVIEW AND SCIENTIFIC EVIDENCE. **Psicologia, Saúde & Doença**, [s. l.], v. 15, n. 3, 2014.

PATINO, Maria G *et al.* Collagen: An Overview. [s. l.], 2002.

PEREIRA, Mauricio Gomes; GALVÃO, Tais Freire. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 775–778, 2014.

PRISMA. **TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES.** [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <http://www.prisma-statement.org/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

PROKSCH, E. *et al.* Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: A double-blind, placebo-controlled study. **Skin Pharmacology and Physiology**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 47–55, 2013.

SAMPAIO, RF; MANCINI, MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 83–89, 2007.

SATO, Kenji. **Food for Skin Health: Collagen Peptides** *Encyclopedia of Food Chemistry*. Kyoto: [s. n.], 2018.

SHEA, Beverley J. *et al.* AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 62, n. 10, p. 1013–1020, 2009.

SILVA, Tatiane Ferreira da; PENNA, Ana Lúcia Barretto. Colágeno: características químicas e propriedades funcionais. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, [s. l.], v. 71, p. 530–539, 2012. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/122273>. Acesso at: 11 Apr. 2022.

SUGIHARA, Fumihito; INOUE, N.; WANG, X. Clinical effects of ingesting collagen hydrolysate on facial skin properties:-A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. **Japanese Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 67–70, 2015. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/282266135>.

THE UNIVERSITY OF ADELAIDE (JBI). **Critical Appraisal Tools.** [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

ZAGUE, Vivia; MACHADO-SANTELLI, Glaucia Maria. Scientific Bases of Collagen Hydrolysate Oral Supplementation Effects on Skin. **Revista Brasileira de Nutrição Funcional**, [s. l.], v. 65, p. 19–25, 2016. Disponível em: <https://www.vponline.com.br/portal/noticia/pdf/60f70519d95198c164a1ea01eb85f156.pdf>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

ZHAO, Xiaocao; ZHANG, Xuejiao; LIU, Dengyong. Collagen peptides and the related synthetic peptides: A review on improving skin health. **Journal of Functional Foods**, [s. l.], v. 86, 2021.