



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Luciana Rigolin Mazoni Alves

**AVALIAÇÃO DA FISIOLOGIA UNGUEAL, ESPESSURA
DA DERME E DA HASTE CAPILAR EM MULHERES
MENOPAUSADAS SUPLEMENTADAS COM COLÁGENO
ORAL HIDROLISADO: UM ENSAIO-CLÍNICO
RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-
CONTROLADO**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestra
em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador(a): Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Coorientador(a): Profa. Dra. Anna Carolina Miola

**Botucatu
2025**

Luciana Rigolin Mazoni Alves

**AVALIAÇÃO DA FISIOLOGIA UNGUEAL, ESPESSURA DA
DERME E DA HASTE CAPILAR EM MULHERES
MENOPAUSADAS SUPLEMENTADAS COM COLÁGENO ORAL
HIDROLISADO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-
CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

Dissertação de mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, *Campus* de Botucatu,
para obtenção do título de Mestra em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Orientador

Prof^a. Dr^a. Anna Carolina Miola
Coorientadora

**Botucatu
2025**

- A474a Alves, Luciana Rigolin Mazoni
Avaliação da fisiologia ungueal, espessura da derme e da haste capilar em mulheres menopausas suplementadas com colágeno oral hidrolisado: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado / Luciana Rigolin Mazoni Alves. -- Botucatu, 2025
57 p. : tabs., fotos
- Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Hélio Amante Miot Coorientadora:
Anna Carolina Miola

IMPACTO ESPERADO

A suplementação com colágeno hidrolisado tem se difundido progressivamente em todo o mundo, principalmente entre mulheres menopausadas, as quais já percebem de forma mais evidente os sinais da perda de colágeno: afinamento da pele, aumento da flacidez da pele, unhas mais quebradiças e cabelos mais finos.

Os suplementos de colágeno são de venda livre, tanto nas farmácias como *online* e há muitas propagandas estimulando seu uso e prometendo um rejuvenescimento global: uma pele mais firme, melhora de rugas, melhora dos cabelos e das unhas, gerando, desta forma, um desejo de consumo cada vez maior.

Porém, há poucos estudos que analisam de forma rigorosa se a suplementação de colágeno melhora a pele, o cabelo e as unhas e se, de fato, vale a pena investir dinheiro e tempo usando esses suplementos. Diante disso realizamos um estudo em que mulheres acima de 55 anos, as quais já entraram na menopausa, tomaram ou colágeno ou placebo (substância inerte, sem efeito farmacológico) por três meses e comparamos se houve melhora da pele (se ela ficou mais espessa), das unhas (se elas ficaram mais espessas e mais duras) e dos cabelos (se os fios ficaram mais grossos) após a suplementação desses produtos. Usamos para isso medidas com aparelho de ultrassom da pele e das unhas e análises computadorizadas dos cabelos.

Nesse estudo, observamos que as mulheres que tomaram colágeno não tiveram resultados superiores às mulheres que tomaram o placebo. Diante disso, esperamos que com este resultado as mulheres, principalmente as que já se encontram na menopausa, sintam-se estimuladas a procurar auxílio médico especializado, para que haja melhor esclarecimento em relação aos benefícios da suplementação de colágeno hidrolisado, se há indicação desta suplementação diante das queixas apresentadas e quais são os melhores tratamentos disponíveis para suas demandas relacionadas a pele, unhas e cabelos ao invés de investirem sem indicação profissional nessa suplementação.

EXPECTED IMPACT

The supplementation with hydrolyzed collagen has been progressively spreading worldwide, especially among postmenopausal women, who more evidently perceive the signs of collagen loss: thinning of the skin, increased skin laxity, more brittle nails, and thinner hair.

Collagen supplements are sold over the counter, both in pharmacies and online, and there is extensive advertising encouraging their use, often promising overall rejuvenation: firmer skin, wrinkle improvement, better hair and nails—thus generating an increasing desire for consumption.

However, there are few studies that rigorously assess whether collagen supplementation actually improves skin, hair, and nails, and whether it is truly worthwhile to invest money and time in using these supplements. In light of this, we conducted a study in which women over 55 years of age, all postmenopausal, took either collagen or placebo (an inert substance with no pharmacological effect) for three months. We then compared whether there was improvement in the skin (whether it became thicker), nails (whether they became thicker and harder), and hair (whether the strands became thicker) after supplementation. To this end, we used ultrasound measurements of the skin and nails, as well as computerized analyses of the hair.

In this study, we observed that women who took collagen did not achieve superior results compared with those who took the placebo. Therefore, we expect that, with these findings, women—particularly those who are already in menopause—will be encouraged to seek specialized medical guidance, so that they may receive better clarification regarding the benefits of hydrolyzed collagen supplementation, whether such supplementation is indicated in light of their complaints, and what the best available treatments are for their concerns related to skin, nails, and hair, rather than investing in supplementation without professional recommendation.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LUCIANA RIGOLIN MAZONI ALVES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 31 dias do mês de julho do ano de 2025, às 14h, no(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LUCIANA RIGOLIN MAZONI ALVES, intitulada **Avaliação da fisiologia ungueal, espessura da derme e da haste capilar em mulheres menopausadas suplementadas com colágeno oral hidrolisado: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado**, sob orientação do Prof. Dr. Helio Amante Miot. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. LUCIANA PATRICIA FERNANDES ABBADE (Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. AIRTON DOS SANTOS GON (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / CCS/Londrina - UEL. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT

DEDICATÓRIA

A Deus e a minha família que
sempre foram suporte, força e colo
em todos os desafios da vida.

AGRADECIMENTOS

À minha família que sempre me deu suporte, apoio e incentivo nos desafios acadêmicos e da vida. Ao meu noivo Jônatas que sempre entendeu e respeitou as ausências necessárias para que eu pudesse conquistar meus objetivos profissionais.

Ao meu orientador Dr. Hélio Miot e a minha coorientadora Dra. Anna Miola pelo auxílio durante todo o trabalho e por serem inspiração diária de amor e dedicação a Dermatologia e ao ensino.

À banca examinadora da qualificação e defesa pela valiosa contribuição.

Ao Departamento de Dermatologia, ao Ambulatório de Dermatologia e aos seus funcionários, em especial Eva, Fátima e Marco pelo suporte diário e auxílio para que o trabalho fosse desempenhado da melhor forma possível. Aos docentes, médicos e residentes da Dermatologia pelo auxílio na captação de voluntárias para que o estudo pudesse ser possível.

As amigas de trabalho e da vida Izabelle, Ivanka e Marília por ajudarem nas avaliações das pacientes, na procura por voluntárias e como suporte durante todos os dias de trabalho.

As pacientes voluntárias e a agência financiadora – FUNADERSP - sem os quais não seria possível a execução deste estudo.

RESUMO

Fundamentos: Colágeno é a proteína endógena mais abundante do organismo, compondo 30% do seu peso seco total. Possui estrutura relativamente simples, que cumpre papel fundamental na integridade estrutural da matriz extracelular, proporcionando o arcabouço para a sustentação dos tecidos. O envelhecimento orgânico é acompanhado por diversas alterações fisiológicas, as quais provocam um desequilíbrio entre síntese e degradação do colágeno, desencadeando um declínio nos níveis dessa proteína nos tecidos. Com o aumento da longevidade e da busca por qualidade de vida, o mercado dos nutracêuticos cresceu substancialmente e produtos à base de colágeno hidrolisado tornaram-se abundantes, prometendo aumentar a síntese de colágeno endógeno, melhorar a flacidez cutânea, contribuir para o crescimento de cabelos, unhas, e retardar o envelhecimento. Entretanto, há escassa evidência científica de qualidade que substancie sua indicação.

Objetivo: Avaliar a melhora na pele, unhas e cabelos após 12 semanas de suplementação oral de colágeno hidrolisado em mulheres menopausadas.

Metodologia: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, envolvendo 40 mulheres menopausadas, maiores que 55 anos, sem diagnóstico de diabetes, doenças renais ou doenças ungueais, divididas (1:1) em dois grupos, um recebeu colágeno hidrolisado Verisol® 2,5g/dia, em tomada única (grupo COL), enquanto o outro recebeu placebo (grupo PLAC), durante 12 semanas. Compararam-se alterações fisiológicas ungueais (velocidade de crescimento, da espessura e da dureza), dérmicas (avaliação da espessura), capilares (espessura dos fios) e parâmetros de melhora estética subjetiva (escala avaliada pelos pesquisadores e pelas participantes – GAIS-M e GAIS-P). O desfecho primário do estudo foi a variação da velocidade de crescimento ungueal (VCU) dos quirodáctilos. Os desfechos secundários foram: espessura da derme do braço, espessura das hastes capilares, avaliação do GAIS, frequência de eventos adversos, espessura da unha e dureza da unha. As participantes incluídas no estudo fizeram parte da população ITT (*intention to treat*), e os dados foram analisados por modelo linear generalizado de efeitos mistos.

Resultados: Quarenta mulheres (55–75 anos) completaram o estudo. Não houve diferenças entre os grupos quanto às características clínicas e medidas na linha de base ($p > 0,05$). Após 12 semanas, a variação da VCU não diferiu entre os grupos (COL: $-7,4\%$ vs. PLAC: $-17,2\%$; $p = 0,824$), não houve diferença no aumento da espessura ungueal entre os grupos (COL: $+9,8\%$ vs. PLAC: $+6,8\%$; $p = 0,565$), tampouco na dureza ungueal (COL: $+12,7\%$ vs. PLAC: $+7,5\%$; $p = 0,723$), ou na espessura dérmica (COL: $+13,8\%$ vs. PLAC: $+3,2\%$; $p = 0,201$). Quanto à avaliação estética subjetiva (GAIS-P), houve melhora percebida em 50% das pacientes em ambos os grupos. Já na avaliação por examinadores cegos (GAIS-M): melhora observada em 53% (COL) vs. 45% (PLAC); $p = 0,634$. Não foram registrados eventos adversos. Análise interina após 40 inclusões revelou NNT = 13; optou-se por interrupção do estudo por futilidade estatística.

Conclusão: Administração de 2,5g de colágeno, uma vez ao dia, pelo período de 12 semanas para mulheres menopausadas não levou ao aumento da velocidade de crescimento ungueal, da sua espessura ou da sua dureza, nem aumento da espessura da derme ou melhora do aspecto global do envelhecimento.

Limitações: Estudo com número modesto de participantes, interrompido precocemente, com um período curto de intervenção e realizado exclusivamente com pacientes menopausadas.

Palavras-chave: Colágeno, Doenças da Unha, Ensaio Clínico, Menopausa.

ABSTRACT

Background: Collagen is the most abundant endogenous protein in the human body, accounting for approximately 30% of its dry weight. It has a relatively simple structure and plays a key role in maintaining the structural integrity of the extracellular matrix, providing the scaffold for tissue support. As the body ages, various physiological changes lead to an imbalance between collagen synthesis and degradation, resulting in a progressive decline of collagen levels in tissues. With increasing longevity and the pursuit of quality of life, the nutraceutical market has grown substantially, and hydrolyzed collagen products have become widely available, often claiming to enhance endogenous collagen synthesis, improve skin firmness, promote nail and hair growth, and delay aging. However, there is limited high-quality scientific evidence supporting these claims.

Objective: To evaluate changes in skin, nails, and hair after 12 weeks of daily oral supplementation with hydrolyzed collagen in postmenopausal women.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted with 40 postmenopausal women over 55 years of age, without diabetes, renal disease, or nail disorders. Participants were randomized (1:1) to receive either Verisol™ hydrolyzed collagen 2.5 g/day (COL group) or placebo (PLAC group), for 12 weeks. Physiological changes were evaluated in nail growth rate, thickness, and hardness; dermal thickness (ultrasound); hair shaft thickness (trichoscopy); and subjective aesthetic improvement using the Global Aesthetic Improvement Scale, assessed by investigators (GAIS-M) and participants (GAIS-P). The primary outcome was change in nail growth rate (VCU) of the fingers. Secondary outcomes included dermal thickness (arm), hair shaft thickness, nail thickness and hardness, GAIS scores, and adverse events. All randomized participants were analyzed in the intention-to-treat (ITT) population using a generalized linear mixed-effects model.

Results: Forty women (aged 55–75) completed the study. Baseline clinical and instrumental variables did not differ between groups ($p > 0.05$). After 12 weeks, no significant differences were observed between COL and PLAC in: Nail growth rate (−7.4% vs. −17.2%; $p = 0.824$); Nail thickness (+9.8% vs. +6.8%; $p = 0.565$); Nail hardness (+12.7% vs. +7.5%; $p = 0.723$); Dermal thickness (+13.8% vs. +3.2%; $p = 0.201$). Subjective improvement (GAIS-P) was reported by 50% of participants in both groups. GAIS-M showed improvement in 53% (COL) and 45% (PLAC) ($p = 0.634$). No adverse events were reported. Interim analysis after 40 participants showed a between-group difference of less than 5% in outcome variables, with an estimated number needed to treat (NNT) of 13; the study was discontinued for statistical futility.

Conclusion: Daily administration of 2.5 g hydrolyzed collagen for 12 weeks did not significantly improve nail growth rate, thickness, or hardness, nor did it increase dermal thickness or overall aesthetic appearance in postmenopausal women.

Limitations: This study included a modest number of participants, was interrupted early, had a short intervention period, and involved only postmenopausal women.

Keywords: Collagen, Nail Diseases, Clinical Trial, Menopause.

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

AFF – alopecia frontal fibrosante

COL – colágeno

DM – diabetes *mellitus*

GAIS M – do inglês *global aesthetic improvement scale*: escala de melhora estética global (avaliação do médico)

GAIS-P – do inglês *global aesthetic improvement scale*: escala de melhora estética global (do ponto de vista da paciente: P)

HAS – hipertensão arterial sistêmica

NNT – do inglês (*Number Need to Treat*)

OMS – Organização Mundial da Saúde

PLAC – placebo

USG – ultrassonografia

VCU – velocidade de crescimento ungueal

LISTA DE SÍMBOLOS

® – marca registrada

™ – marca comercial

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS	14
LISTA DE SÍMBOLOS	14
1. REVISÃO DE LITERATURA	17
1.1 O COLÁGENO.....	17
1.2 O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO DA PELE, CABELOS E UNHAS.....	20
1.3 A SUPLEMENTAÇÃO DE COLÁGENO NA DERMATOLOGIA.....	24
1.4 Referências Bibliográficas	28
2. OBJETIVOS.....	32
2.1 Objetivo geral.....	32
2.2 Objetivos específicos.....	32
3. MANUSCRITO	33
ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12 –CNS-MS)	57
Anexo 2: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	59
Anexo 3: Publicações durante o mestrado	62

Trabalho desenvolvido no ambulatório de Dermatologia
HC-UNESP

Este trabalho foi realizado com o auxílio financeiro de:
Fundo de Apoio à Dermatologia – FUNADERSP
(aprovado em:03/07/2023).

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 O COLÁGENO

O colágeno é uma proteína de origem animal, cuja função no organismo é contribuir com a integridade estrutural dos tecidos. É encontrado em todos os tecidos conjuntivos do corpo, tais como os ossos, tendões, cartilagens, veias, derme, bem como nos músculos e na camada córnea dos olhos [1], sendo a proteína mais abundante na matriz extracelular. Devido a sua presença de forma abundante e organizada, contribui para a estabilidade e a manutenção da integridade dos órgãos. [2]

Estruturalmente, é uma proteína fibrosa, de estrutura molecular relativamente simples e insolúvel em água, em virtude da grande concentração de cadeias peptídicas de aminoácidos hidrofóbicos [3], tais como glicina, prolina, lisina, hidroxilisina, hidroxiprolina e alanina.

Todos os tipos de colágeno são caracterizados por conter domínios de repetições compostos por três peptídeos, iniciados a partir do aminoácido glicina (Glicina-X-Y), que se organizam de forma paralela a um eixo (tripla hélice), formando as fibras de colágeno (figura 1), cuja organização confere resistência e elasticidade à estrutura presente [4][5]. As funções desta família heterogênea de proteínas não se limitam a compor a matriz extracelular, mas compreendem grande variedade de outros papéis funcionais, definidos a partir da sua composição, por domínios proteicos adicionais [2].

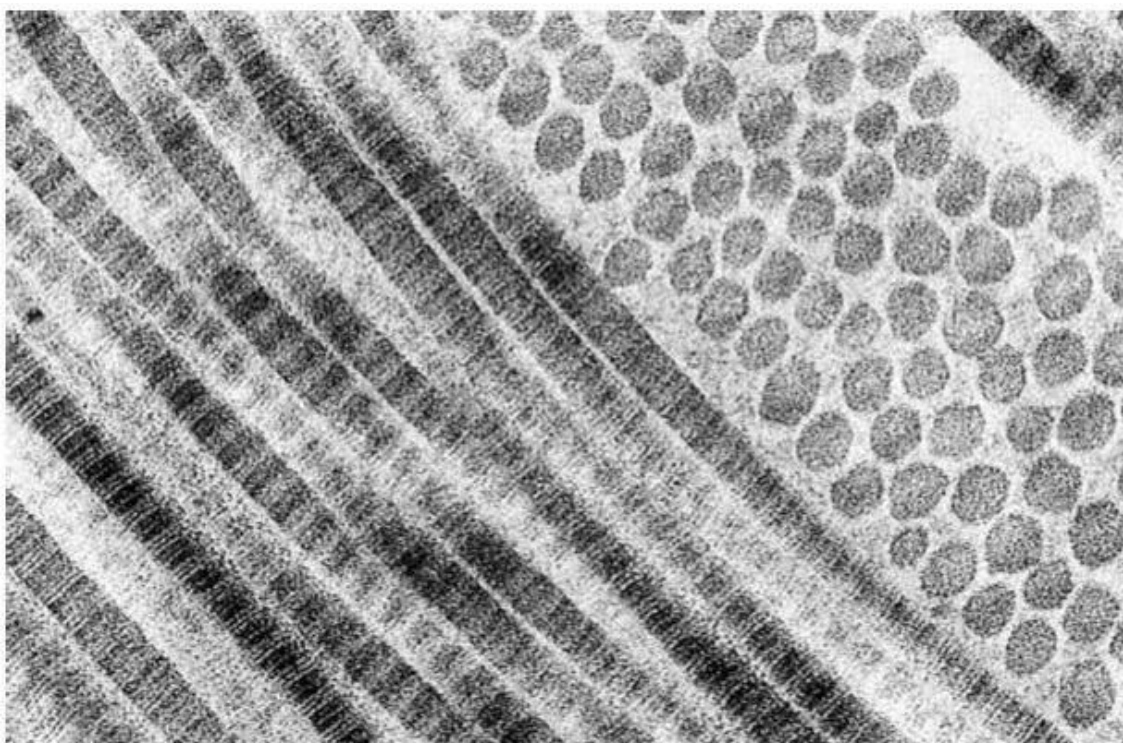


Figura 1. Microscopia eletrônica de transmissão mostrando estruturas fibrilares do colágeno. Corte transversal à direita e longitudinal à esquerda. Observe que as estruturas fibrilares são compostas de túbulos menores dos polímeros de colágeno [6].

O colágeno é a proteína mais abundante no organismo humano, compondo 30% do peso seco corpóreo e cumprindo diversas funções, sendo a principal delas a de arcabouço na integridade estrutural da matriz extracelular, onde mantém as células dos tecidos unidas entre si [6][7], sendo responsável também pela cicatrização e/ou regeneração em caso de feridas ou cirurgia [8].

Até o presente momento, foram identificados 29 tipos genéticos distintos de colágeno, muitos dos quais com características únicas e alguns com características inter-relacionadas [9][2]. Nove deles são frequentemente disponíveis, incluindo os colágenos dos Tipos I, II, III, IV, V, VII, IX, XI e XII [10] e podem ser divididos em tipos fibrilares e não fibrilares (tabela 1). Dentre esses tipos, o colágeno tipo I é o mais comum, considerado fibrilar, e o colágeno tipo III, presente principalmente no tecido conjuntivo frouxo, também é do tipo fibrilar [11] [12].

Tabela 1: Tipos de colágeno e distribuição tecidual

Tipo de colágeno	Composição molecular	Distribuição tecidual
<i>Colágeno fibrilar</i>		
I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	osso, derme, tendões, ligamentos, córnea
II	$[\alpha 1(II)]_3$	cartilagem, corpo vítreo, núcleo pulposo
III	$[\alpha 1(III)]_3$	pele, parede dos vasos, fibras reticulares da maioria dos tecidos (pulmões, fígado, baço, etc)
V	$\alpha 1(V), \alpha 2(V), \alpha 3(V)$	pulmão, córnea, osso, membrana fetal; junto com o colágeno tipo 1
XI	$\alpha 1(XI)\alpha 2(XI)\alpha 3(XI)$	cartilagem, corpo vítreo
<i>Colágeno da membrana basal</i>		
IV	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV); \alpha 1 - \alpha 6$	membranas basais
<i>Colágeno microfibrilar</i>		
VI	$\alpha 1(VI), \alpha 2(VI), \alpha 3(VI)$	difundido - derme, cartilagem, placenta, pulmões, parede dos vasos, disco intervertebral
<i>Fibrilas de ancoragem</i>		
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	pele, derme - junções epidérmicas, mucosa oral, cérvix
<i>Colágenos formadores de rede hexagonal</i>		
VIII	$[\alpha 1(VIII)]_2\alpha 2(VIII)$	célula endotelial, membrana de Descemet
X	$[\alpha 1(X)]_3$	cartilagem hipertrófica
<i>Colágenos associados a fibrilas</i>		
IX	$\alpha 1(IX), \alpha 2(IX), \alpha 3(IX)$	cartilagem, humor vítreo, córnea
XII	$[\alpha 1(XII)]_3$	pericôndrio, ligamentos, tendões
XIV	$[\alpha 1(XIV)]_3$	derme, tendões, parede dos vasos, placenta, pulmão, fígado
XIX	$[\alpha 1(XIX)]_3$	rabdomiossarcoma humano
XX	$[\alpha 1(XX)]_3$	epitélio da córnea, pele do embrião, cartilagem esternal, tendão

XXI	$[\alpha 1(\text{XXI})]_3$	parede dos vasos sanguíneos
<i>Colágeno transmembrana</i>		
XIII	$[\alpha 1(\text{XIII})]_3$	epiderme, folículo capilar, endomísio, intestino, condrócitos, pulmões, fígado
XVII	$[\alpha 1(\text{XVII})]_3$	junção dermo-epidérmica
<i>Multiplexinas</i>		
XV	$[\alpha 1(\text{XV})]_3$	fibroblastos, células de músculo liso, rins, pâncreas
XVI	$[\alpha 1(\text{XVI})]_3$	fibroblastos, âmnio, queratinócitos
XVII	$[\alpha 1(\text{XVII})]_3$	pulmões, fígado

O colágeno tecidual, sem qualquer processo tecnológico, tem alto peso molecular com absorção intestinal e permeação cutânea limitada [13]. No entanto, há evidências de que sua forma hidrolisada, ou seja, constituída por combinações de peptídeos de colágeno de massa molecular reduzida, pode apresentar melhor absorção intestinal, na forma por via oral, e boa penetração na pele, na forma tópica. Desta forma, é utilizado como suplemento alimentar seguro e biodisponível, derivado da degradação enzimática do colágeno nativo da pele de animais (bovino, suíno ou de peixe). O processo industrial de obtenção do colágeno hidrolisado é complexo e envolve múltiplas etapas – incluindo hidrólise enzimática –, que consistem na transformação do colágeno nativo, insolúvel e não digerível em um produto solúvel e digerível [14].

1.2 O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO DA PELE, CABELOS E UNHAS

Envelhecimento, na Língua Portuguesa, é um substantivo masculino, derivado do latim *vetulus* (velho), cujo significado é o “ato ou efeito de tornar-se velho, mais velho, ou de aparentar velhice ou antiguidade”.

O interesse pelo processo de envelhecimento existe desde a antiguidade. Marcus Tullius Cicero escreveu um ensaio intitulado “*De Senectute*” (A Velhice) em 44 AC, com ideias sobre como os indivíduos poderiam preservar sua saúde e vitalidade com o passar dos anos [15].

O envelhecimento da população é situação consequente ao desenvolvimento da humanidade, que levou a melhorias nos âmbitos social, de saúde e alimentação, entre outros fatores. Simultaneamente, o envelhecimento da população começou a ganhar destaque como problema demográfico médico e social, visto o aumento de investimentos em saúde para a manutenção da vida em pacientes de idade mais avançada. Logo, o envelhecimento de forma saudável tornou-se objetivo da Organização Mundial da Saúde (OMS), que o definiu como um “processo de manutenção da capacidade funcional para permitir o bem-estar na velhice” [16].

Quanto à pele, cabelos e unhas, o envelhecimento envolve fatores extrínsecos, como a exposição solar, dieta, prática de atividades físicas, tabagismo, etilismo, medicamentos; e os intrínsecos, como o comprimento dos telômeros. [17]

A partir da terceira década de vida, a quantidade de colágeno no corpo diminui em aproximadamente 1% ao ano [18]. Como resultado, o apoio estrutural para a pele é reduzido, tornando a pele consequentemente opaca e iniciando o processo de aparecimento de linhas finas e rugas. Microscopicamente, a rede de colágeno dérmico fica interrompida, com fibras de colágeno desorganizadas e encurtadas. A produção de colágeno pelos fibroblastos desacelera e torna-se incapaz de suprir a demanda necessária para manter a estrutura dérmica [17].

O decorrer da idade provoca alterações bioquímicas, morfológicas e fisiológicas que influenciam significativamente o equilíbrio entre produção e degradação do colágeno, tornando sua síntese endógena insuficiente para suprir as demandas do corpo. Além disso, na pele, verifica-se um processo de fragmentação da matriz de colágeno por ação de enzimas específicas, tais como as metaloproteinases. Esse conjunto de alterações fisiológicas pode levar à dermatoporose, caracterizada pelo adelgaçamento, fragilidade, perda de integridade, elasticidade e turgor cutâneo (figura 2) [19].



Figura 2: antebraço de paciente do sexo feminino de 70 anos com sinais de dermatoporose: atrofia epidérmica, presença de equimoses consequentes à fragilidade e perda de elasticidade e turgor [20] (Fonte: acervo dos pesquisadores).

O aparelho ungueal também sofre alterações decorrentes do envelhecimento, como a redução da espessura e da velocidade do crescimento da lâmina [21]. Outros fatores intrínsecos e extrínsecos também estão envolvidos no envelhecimento ungueal, como má nutrição, doenças sistêmicas (por exemplo o hipotireoidismo, o qual torna a unha mais frágil e pode intervir na velocidade de crescimento), hábitos como a manipulação das unhas, uso de medicamentos e alterações na temperatura do meio ambiente (a unha tende a estar mais frágil nos períodos mais frios e com menor fragilidade nos períodos mais quentes do ano). Em consonância com a pele, a redução de colágeno durante o processo de envelhecimento também pode causar impactos na fisiologia ungueal. Estudo recente evidenciou uma íntima relação entre colágeno e a síntese de proteínas importantes para a formação da barreira epidérmica; consequentemente, quaisquer alterações na dinâmica de produção de colágeno podem influenciar na fragilidade, redução da espessura e da velocidade de

crescimento da lâmina ungueal, sinais encontrados na síndrome das unhas frágeis [22].

Já no couro cabeludo, o colágeno contribui para a elasticidade e hidratação do couro cabeludo e folículo piloso [17].

O processo de envelhecimento também é influenciado por fatores extrínsecos, como: nível de exposição solar, dietas adequadas ou não, prática ou não de atividades físicas, tabagismo, etilismo, poluição, nutrição, estresse, restrição de sono, entre outros, os denominados expossomas (figura 3). Estes fatores agem da concepção até a morte e levam aos sinais biológicos e clínicos do envelhecimento [23]. Visando barrar a progressão do envelhecimento, bem como rever seus sinais, tem se buscado cada vez mais pelo controle dos fatores extrínsecos e pela redução do impacto de fontes intrínsecas através da prescrição de inúmeros suplementos alimentares, dentre eles o colágeno [24].

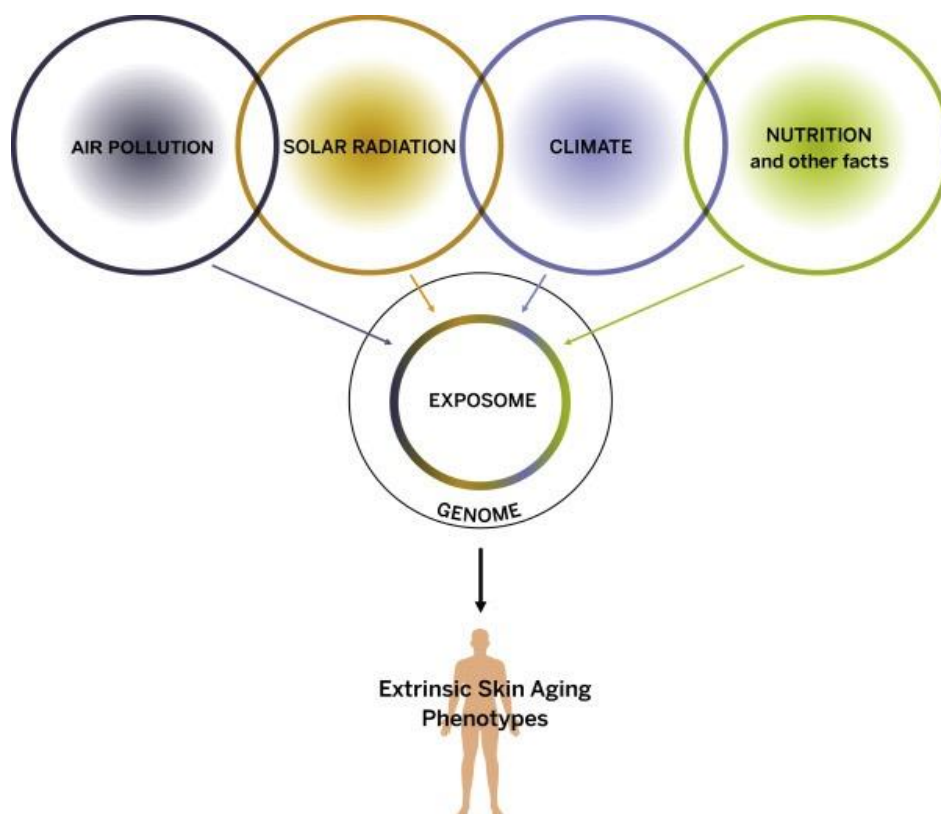


Figura 3: Influência do expossoma no envelhecimento extrínseco da pele: poluição do ar, radiação solar, interferências climáticas, nutrição, entre outros aspectos, compõem o expossoma, medida cumulativa de influências ambientais e respostas biológicas consequentes, que levam ao desenvolvimento dos diferentes fenótipos cutâneos de envelhecimento [23].

1.3 A SUPLEMENTAÇÃO DE COLÁGENO NA DERMATOLOGIA

O mercado de colágeno hidrolisado é um mercado milionário: foi estimado o valor de 2,89 bilhões de dólares em 2024, com previsão de crescimento para 5,15 bilhões em 2035. Esse mercado inclui a produção de produtos que incluem alimentos e bebidas, cosméticos, produtos farmacêuticos e de cuidados de saúde, bem como o mercado que tem preferência por produtos de origem natural, limpa e sustentável, como o colágeno hidrolisado de origem marinha. Neste cenário os produtos farmacêuticos a base de colágeno hidrolisado dominou o mercado e ainda se espera crescimento [24].

Há diversas possibilidades de suplementação do colágeno hidrolisado. O colágeno Verisol® é uma delas e pode ser produzido a partir de matéria prima suína, bovina ou marinha. Os fragmentos contêm colágeno tipo I e podem ou não conter o colágeno tipo III. São produzidos a partir da hidrólise enzimática e tem 2kDa. Esses pequenos fragmentos são ideais para melhor absorção sistêmica. O suplemento produzido com esta matéria prima pode ser na forma de pó, cápsulas e balas gelatinosas e atua estimulando a produção de colágeno pelos fibroblastos e por isso é usado para melhora estética da pele, unhas e cabelos. [25,26]

O Bodybalance® é outro tipo de colágeno hidrolisado com uso ligado principalmente ao suporte muscular, com benefícios estéticos secundários. Ele é produzido com matéria prima bovina, tem 3,5 kDa e é usado para aumento da massa magra, redução da massa gorda e aumento da força muscular juntamente com a prática de exercícios físicos [25,26].

Há ainda outros tipos de colágeno no mercado como o Fortigel® e Tendoforte® - indicados para melhora da mobilidade e flexibilidade das articulações, ligamentos e tendões [25,26].

As mídias sociais e as empresas de nutracêuticos impulsionaram o aumento do uso dos produtos à base de colágeno oral, sem que ainda haja estudos robustos acerca da efetividade dessa suplementação. Uma revisão avaliou que há cerca de 8,5 milhões de postagens na rede social Instagram com

a *hashtag* “collagen”. Nesta rede social, bem como no YouTube, os benefícios propagados dessa suplementação são os mais variados, desde redução de rugas, melhora da elasticidade e até aumento da luminosidade da pele, porém, tais informações são veiculadas principalmente por criadores de conteúdo (em sua maioria patrocinados pelas marcas), pelas próprias marcas fabricantes dos suplementos, e, na minoria dos casos, por cientistas e médicos (principalmente dermatologistas). Além disso, a minoria dessas informações é baseada em estudos científicos [27].

Um fator confundidor acerca do real benefício dessa suplementação se dá pelo fato de que boa parte dos estudos clínicos envolvendo colágeno hidrolisado é realizado com produtos comerciais, os quais apresentam diferentes composições, com adicionais de outros compostos como coenzima Q10, ácido hialurônico, vitaminas, minerais e antioxidantes; porém, as análises positivas dessas suplementações atribuem ao colágeno os efeitos de melhora, não considerando a possível interferência destes compostos adicionais ao desfecho do estudo [28].

Há na literatura uma revisão sistemática com metanálise que conclui que a suplementação de colágeno oral auxilia na hidratação e elasticidade da pele; porém, os estudos nas quais ela se baseia nem sempre foram realizados em seres humanos; múltiplas formas de suplementação de colágeno foram utilizadas - derivado de peixe, boi, frango, vegetal; e muitas vezes, com a adição de vitaminas e coenzimas, o que limita a análise dos resultados [29].

Há também uma revisão sistemática com metanálise, a qual avaliou os efeitos da suplementação de colágeno nos sinais do envelhecimento – rugas cutâneas, hidratação, elasticidade e firmeza da pele. Para esta revisão, foram incluídos 19 estudos, totalizando 1.125 participantes, com idade entre 20 e 70 anos, sendo 95% de mulheres. A conclusão foi que a suplementação de peptídeos de colágeno é capaz de atrasar e melhorar os sinais do envelhecimento cutâneo enquanto essa suplementação for mantida. O tempo de 90 dias foi avaliado como o mínimo para a percepção desses resultados e foi avaliado que os resultados são capazes de se manter 4 semanas após a suplementação. Além disso, foi possível concluir que a suplementação de colágeno hidrolisado é segura, já que nenhum efeito adverso foi relatado nos

estudos analisados [30]. Porém, essa revisão sistemática possui questionamentos acerca de sua metodologia: nem a questão principal da pesquisa nem os critérios de exclusão dos estudos foram divulgados, os desfechos analisados foram múltiplos e múltiplas formas de medidas foram usadas, levando a resultados incongruentes. Além disso, os estudos englobavam múltiplas marcas de colágeno hidrolisado, múltiplas doses suplementadas, associação com antioxidantes (vitamina C, coenzima Q10, ácido hialurônico, entre outras), as análises dos dados foram realizadas em diferentes partes do corpo e amostras pequenas (menor do que 30 participantes) foram consideradas, tudo isso levando a questionamentos acerca dos resultados deste estudo [31].

A idade das pacientes submetidas aos estudos existentes sobre a suplementação de colágeno é bastante variável, mas boa parte deles engloba mulheres na pré-menopausa (principalmente na idade entre 30 e 55 anos), havendo na literatura poucos ensaios clínicos que tiveram como grupo de estudo mulheres na pós menopausa, as quais são as que apresentam os sinais de envelhecimento mais evidentes.

Um destes estudos analisou mulheres entre 60 e 93 anos e a conclusão, para o desfecho analisado – dermatoporose – foi que o colágeno oral, bem como o tópico, não leva à melhora dos sinais de envelhecimento cutâneo. O segundo estudo analisou mulheres na pós menopausa entre 50 e 60 anos, e a conclusão, para o desfecho analisado – melhora da elasticidade da pele fotoexposta após ingestão de 5 g de colágeno hidrolisado derivado do peixe – foi que houve melhora da elasticidade apenas da pele fotoexposta, não obtendo os mesmos resultados na pele fotoprotegida; porém, o estudo tem como limitação um baixo período de teste – apenas 4 semanas, e uma população analisada restrita – mulheres asiáticas, de fototipo alto – III e IV – e, portanto, menos susceptíveis aos danos solares [32][33].

Em relação à melhora das unhas, há um estudo na literatura com suplementação de colágeno oral do tipo Verisol® que mostra benefício da suplementação quanto à melhora da fragilidade ungueal e ao aumento da velocidade de crescimento das unhas. Este estudo mostrou melhora de 10% no

crescimento das unhas após 12 semanas de suplementação de colágeno, melhora de 12% após 24 semanas e de 15% 4 semanas após a última ingestão de colágeno, indicando aumento da velocidade de crescimento das unhas de forma sustentada mesmo após o término da suplementação. Porém, trata-se de um estudo com um pequeno número de participantes (apenas 24), sem grupo controle e que não considerou o impacto sazonal na variação da fisiologia ungueal; logo, há ressalvas em se indicar a suplementação de colágeno visando melhoras na fragilidade e crescimento ungueal com base nestes dados [22].

Há ainda um estudo realizado em idosos (homens e mulheres, acima de 65 anos) hospitalizados que avaliou o efeito da ingestão de um suplemento contendo peptídeo de colágeno, vitaminas e minerais na hidratação do estrato córneo e na elasticidade cutânea. Trata-se de um estudo randomizado, com grupo controle, porém, sem cegamento. Concluiu-se que houve aumento da hidratação do estrato córneo e da elasticidade cutânea no grupo de intervenção, comparado com o grupo controle, após oito semanas de uso do suplemento nutricional. Trata-se de um estudo com uma pequena quantidade de participantes (39), utilizou população fragilizada (hospitalizada), não cego, e o próprio estudo interroga se os resultados alcançados não podem dever-se também a presença de vitamina C no suplemento ingerido, a qual além de estabilizar a molécula de colágeno ainda estimula a síntese de colágeno pelos fibroblastos [34].

Apesar da alta taxa de suplementação de colágeno hidrolisado por consumidores de diversas faixas etárias com o objetivo de retardar o processo de envelhecimento cutâneo e melhorar os aspectos da pele e anexos, não há evidências científicas suficientes que confirmem essa relação [23]. Um dos empecilhos para o êxito dessas pesquisas na população idosa está justamente no fato de que esse grupo apresenta condições peculiares relacionadas ao seu estado nutricional, decorrentes de alterações fisiológicas próprias do envelhecimento, tais como a diminuição do metabolismo basal, redistribuição da massa corporal, alterações no funcionamento digestivo e a diminuição da capacidade de absorção de nutrientes pelo intestino [35][36].

Em vista disso, a suplementação oral de colágeno (o qual pode ser derivado de porco, galinha, peixe, vegetais e pode ou não ter como aditivos

vitaminas, minerais e coenzimas) pode ser uma opção plausível para a tentativa de retardar o processo de envelhecimento cutâneo, elevando os níveis dessa proteína nos diversos tecidos.

Até o momento, apesar da ampla divulgação da indústria da melhora da pele, cabelos e unhas com a suplementação de colágeno hidrolisado, não há evidências científicas suficientes para sua prescrição de forma sistemática, especialmente em mulheres menopausadas.

1.4 Referências Bibliográficas:

1. Silva TF, Penna ALB. Collagen: Chemical characteristics and functional properties. *Inst Adolfo Lutz Mag.* 2012;71(3):530-9.
2. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens--structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(12):1531-46.
3. Brodsky B, Persikov AV. Molecular structure of the collagen triple helix. *Adv Protein Chem.* 2005;70:301-39.
4. Damodaran S, Parkin KL, Fennema OR. *Food Chemistry of Fennema*. 4th ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2010.
5. Campbell MK. *Biochemistry*. 3rd ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2000. Linden G, Lorient D. *New ingredients in food processing: biochemistry and agriculture*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2000.
6. Junqueira LC, Carneiro J, Abrahamson P. *Basic histology: text and atlas*. 13th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
7. Wolf KL. *Physicochemical and mechanical properties of biofilms made from collagen fiber and powder [dissertation]*. São José do Rio Preto (SP): São Paulo State University; 2007.
8. Moretti BR. *Effect of milk supplementation with protein from different sources (whey, soy and collagen) and lactic culture composition in yogurts [dissertation]*. São José do Rio Preto (SP): São Paulo State University; 2009.
9. Almeida PF, Santana JCC. Quality assessment of gelatin obtained from chicken tarsi. In: XXX National Meeting of Production Engineering (ENEGEP); 2010; São Carlos, SP.
10. Chung HJ, Uitto J. Type VII Collagen: The anchoring fibril protein at fault in dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28(1):93-105.

11. Fauzi MB, Lokanathan Y, Aminuddin BS, Ruzymah BHI, Chowdhury RS. Ovine tendon collagen: Extraction, characterization and fabrication of thin films for tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C*. 2016;68:163-71.
12. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(1):a004978.
13. Nagelschmidt M, Struck H. Collagen as cosmetic compound? *Arch Dermatol Forsch*. 1974;250:237-43.
14. Dasong L, Nikoo M, Boran G, Zhou P, Regenstain JM. Collagen and gelatin. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2015;6:527-57.
15. Cicero MT. *On Old Age - De Senectute*. 1st ed. Wauconda (IL): Bolchazy-Carducci Publishers, Inc.; 2017.
16. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020;139:6-11.
17. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*. 2007;211(2):241-51.
18. Shuster S, Black MM, McVitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol*. 1975;93(6):639-43.
19. Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. *Arch Dermatol*. 2008;144(5):666-72.
20. Dyer JM, Miller RA. Chronic skin fragility of aging: current concepts in the pathogenesis, recognition, and management of dermatoporosis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(1):13-8.
21. Leme JA, Reis JP. Nail disorders in the geriatric population [dissertation]. Coimbra: Faculty of Medicine of the University of Coimbra. Available from: <http://hdl.handle.net/10316/3423>
22. Hexsel D, Zague V, Schunck M, Siega C, Camozzato FO, Oesser S. Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(4):520-6.
23. Krutmann J, Schikowski T, Morita A, Berneburg M. Environmentally-Induced (Extrinsic) Skin Aging: Exposomal Factors and Underlying Mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4S):1096-1103.
24. Spherical Insights & Consulting. Mercado global de colágeno hidrolisado [Internet]. Relatório SI13991; julho 2025.
25. GELITA. Beauty from Within – with VERISOL® [Internet]. 2020 [citado 2025 Set 1]. Disponível em: <https://www.gelita.com/sites/default/files/documents/2020->

[11/VERISOL%20Beauty%20from%20within%202020%20%20A4%20%28WEB%29_1.pdf](#)

26. Jendricke P, Centner C, Zdzieblik D, Gollhofer A, König D. Specific collagen peptides in combination with resistance training improve body composition and regional muscle strength in premenopausal women: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2019;11(4):892.
27. Rustad AM, Nickles MA, McKenney JE, Bilimoria SN, Lio PA. Myths and media in oral collagen supplementation for skin, nails and hair: a review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:438-43.
28. de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2021;60(12):1449-61.
29. Dewi DAR, Arimuko A, Norawati L, Yenny SW, Setiasih NL, Perdiyana A, et al. Exploring the impact of hydrolyzed collagen oral supplementation on skin rejuvenation: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(12):e50231.
30. de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2021;60(12):1449-61.
31. Peres G, Ianhez M, Polo TCF, Abbade LPF, Miot HA. Concerning the heterogeneity of the studies included in meta-analyses. *Int J Dermatol*. 2022;61(3):e99-e101.
32. Guadanhim LRS, Miot HA, Soares JLM, Silva SAM, Leonardi GR, Lopes RD, et al. Efficacy and safety of topical or oral hydrolyzed collagen in women with dermatoporosis: a randomized, double-blind, factorial design study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(2):523-34.
33. Sangsuwan W, Asawanonda P. Four-weeks daily intake of oral collagen hydrolysate results in improved skin elasticity, especially in sun-exposed areas: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(8):991-6.
34. Nomoto T, Iizaka S. Effect of an oral nutrition supplement containing collagen peptides on stratum corneum hydration and skin elasticity in hospitalized older adults: a multicenter open-label randomized controlled study. *Adv Skin Wound Care*. 2020;33(4):186-91.
35. Nogués R. Factors that affect nutrient intake in the elderly and that determine their proper nutrition. *Clin Nutr*. 1995;15(2):39-44.
36. Quintero-Molina R. Nutrición en los ancianos. *Geriatrika*. 1993;9(1):14-8.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a influência da suplementação, por 12 semanas, de colágeno oral hidrolisado na dose de 2,5g/dia na fisiologia das unhas das mãos, na espessura dérmica e na espessura capilar de mulheres menopausadas, de forma comparativa com placebo.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar os seguintes itens:

1. A variação na velocidade de crescimento das unhas das mãos de mulheres menopausadas após suplementação oral de colágeno;
2. A variação na espessura das unhas das mãos;
3. A variação na dureza ungueal;
4. A variação na espessura da haste capilar;
5. A variação na espessura da derme da face posterior do braço;
6. Melhora subjetiva do aspecto geral da pele, cabelos e unha através do GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*) - do ponto de vista da paciente (GAIS-P) e dos examinadores (GAIS-M).

3. MANUSCRITO

Título: Avaliação da fisiologia ungueal, espessura da derme e da haste capilar em mulheres menopausadas suplementadas com colágeno oral hidrolisado: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado.

Autores:

Luciana Rigolin Mazoni Alves – MD, Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Ivanka Miranda de Castro Martins – MD, MSc, Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Marília Fomentini Scotton Jorge – MD, MSc, PhD, Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Anna Carolina Miola – MD, PhD, Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Hélio Amante Miot – MD, PhD, Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Número de palavras:

Tabelas: 1

Gráficos: 7

Figuras: 5

Cidade, estado e país em que o estudo foi realizado:

Botucatu, São Paulo, Brasil

Correspondência:

Luciana Rigolin Mazoni Alves

Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por imagem e Radioterapia Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n

Rubião Júnior, Botucatu/SP, Brasil, 18618-970

Email: luciana_rigolin@hotmail.com

Conflito de interesses: Nenhum.

Fonte de financiamento: FUNADERSP

Aprovação ética: Este protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional (nº. 5.926.979)

Agradecimentos: Pacientes que forneceram consentimento por escrito para a publicação de seus dados.

O estudo foi registrado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos - RBR-9n2854x

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população, apesar de refletir o desenvolvimento da humanidade, destaca-se como problema demográfico, médico e social. Tornou-se, recentemente, prioridade da Organização Mundial da Saúde (OMS), que o definiu como um “processo de manutenção da capacidade funcional para permitir o bem-estar na velhice” [1].

Quanto à pele, cabelos e unhas, o envelhecimento envolve fatores extrínsecos (como a exposição solar, dieta, sedentarismo, tabagismo, nutrição, etilismo) e fatores intrínsecos [2], sendo um deles a redução do colágeno dérmico.

A partir da terceira década de vida, a quantidade de colágeno no corpo diminui em aproximadamente 1% ao ano [3], o que influencia o equilíbrio entre a produção e a degradação do colágeno, tornando sua síntese endógena insuficiente para suprir as demandas do corpo [2].

Em consonância com a pele, a redução de colágeno durante o processo de envelhecimento também pode causar impactos na fisiologia capilar e ungueal. Evidenciou-se íntima relação entre a densidade de colágeno e a síntese de proteínas importantes para a formação da barreira epidérmica; consequentemente, quaisquer alterações na dinâmica de produção de colágeno podem influenciar na fragilidade, redução da espessura e da velocidade de crescimento da lâmina ungueal, sinais encontrados na síndrome das unhas frágeis [4]. Já no couro cabeludo, o colágeno é responsável por manter a elasticidade e hidratação da pele, couro cabeludo e folículo piloso, quando intacto [2].

As mídias sociais e empresas de nutracêuticos vêm impulsionando o consumo de produtos à base de colágeno oral, sem que ainda haja estudos robustos acerca da efetividade dessa suplementação. Uma revisão avaliou que há cerca de 8,5 milhões de postagens na rede social Instagram com a *hashtag* “*collagen*”, com a propagação de possíveis benefícios como a redução de rugas, melhora da elasticidade da pele e até aumento da luminosidade da pele. No

entanto, há poucos estudos clínicos na literatura avaliando o impacto da suplementação de colágeno na pele, cabelos e unhas, utilizando medidas fisiológicas e clínicas validadas, em especial em mulheres menopausadas [11].

Portanto, desenvolvemos um ensaio clínico objetivando avaliar a influência da suplementação, por 12 semanas, de colágeno oral hidrolisado na dose de 2,5g/dia no crescimento, espessura e dureza ungueal das mãos, na espessura dérmica e na espessura capilar de mulheres menopausadas de forma comparativa com placebo, também por 12 semanas.

MÉTODOS

População do estudo

Critérios de inclusão: mulheres menopausadas, de 55 a 75 anos, moradoras da região de Botucatu-SP, concordantes em participar do estudo, recrutadas por médicos dermatologistas nos ambulatórios de Dermatologia do HC-UNESP entre agosto de 2023 e maio de 2024. Todas as pacientes foram convocadas e avaliadas pela pesquisadora principal do estudo.

Não foram incluídas mulheres imunocomprometidas ou em uso de medicamentos imunossupressores, em uso de anticoagulantes ou com distúrbios de coagulação, em uso de retinóides orais, portadoras de doenças renais e doenças inflamatórias e infecciosas das unhas das mãos e com diagnóstico clínico atual e prévio ou evidência de qualquer condição médica que interferisse com a segurança ou eficácia do tratamento proposto. O uso ou não de terapia de reposição hormonal não foi considerado para escolha/ exclusão das pacientes avaliadas.

O projeto foi aprovado no CEP (nº. 5.926.979) e todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE). O ensaio clínico seguiu o protocolo CONSORT e foi registrado no REBEC (RBR-9n2854x).

Tipo de estudo

Ensaio clínico de superioridade, paralelo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (figura 1). Após a avaliação inicial (T0), as participantes receberam quantidades suficientes de sachês de placebo ou colágeno hidrolisado Verisol™ 2,5g na posologia de uma vez ao dia, durante 12 semanas. A randomização (1:1) foi feita de forma computadorizada, em blocos de 10 pessoas (aos pares), e a alocação foi sequencial [5]. Os sachês foram distribuídos pela pesquisadora principal do estudo e estavam dentro de um envelope pardo. Os sachês foram idênticos não apenas quanto ao aspecto dos produtos, mas também na embalagem, e foram identificados como fórmula 1 e fórmula 2. As pacientes foram orientadas a diluir o conteúdo do sachê em um copo de água e tomar a fórmula, diariamente, pela manhã.

O controle com placebo foi necessário para que fosse avaliada a real eficácia da suplementação com colágeno hidrolisado, visto que não há, até o momento, nenhum tratamento eficaz com alto nível de evidência na literatura.

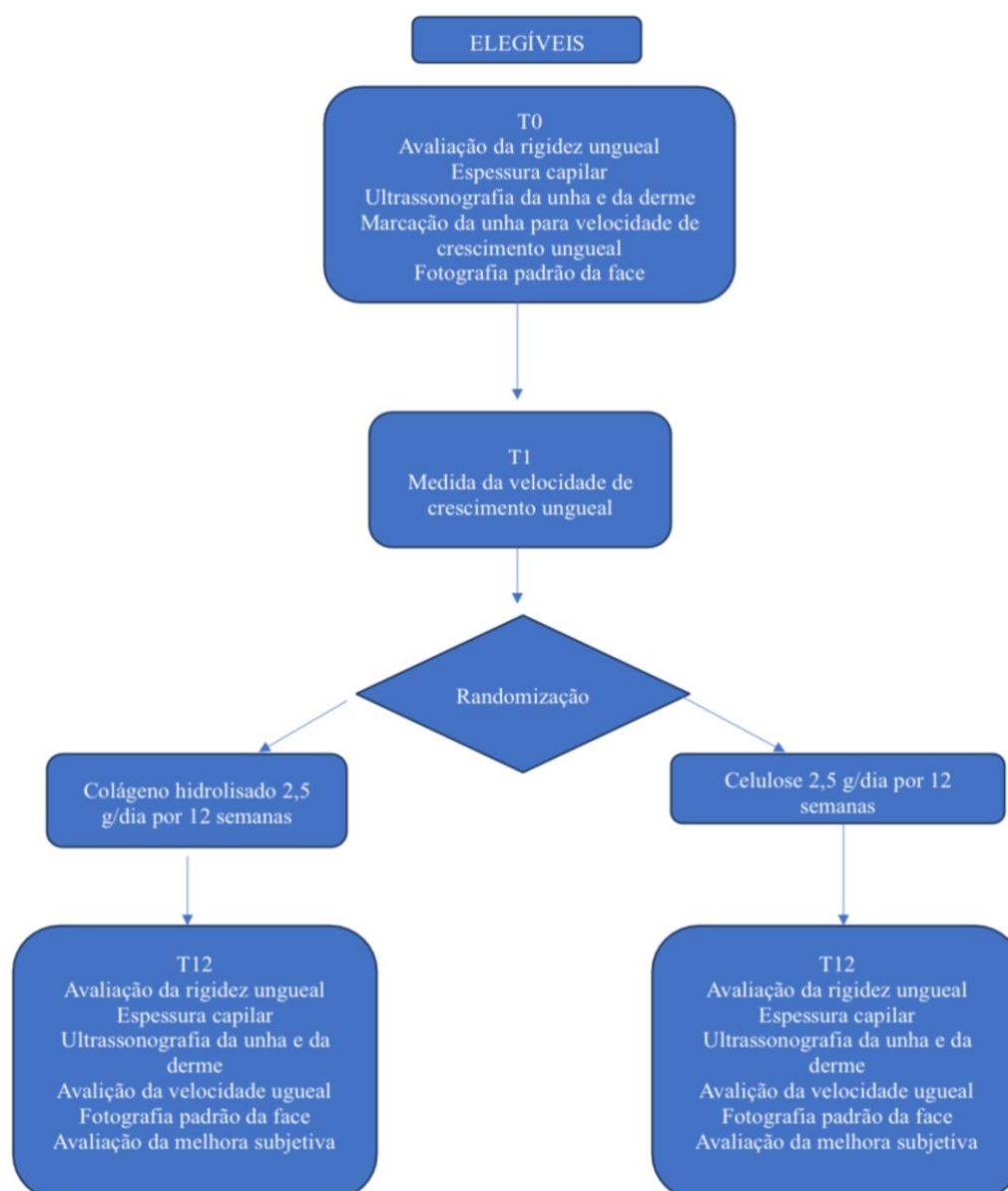


Figura 1: Fluxograma das avaliações realizadas no estudo.

Para a avaliação da velocidade de crescimento ungueal (VCU), todas as participantes tiveram as lâminas ungueais do segundo e quarto quirodáctilo da mão dominante (figura 2), marcadas por uma agulha 40 x 1,2 mm em dois pontos paralelos 3 mm acima da prega proximal, no primeiro dia do estudo (T0), e fotografadas com dermatoscópio específico (FotoFinder®). Esse foi o ponto de referência para as próximas fotos, realizadas após T1 – 1 semana do início do estudo e 12 (T12) semanas após a avaliação inicial. As VCUs médias de cada participante foram estimadas a partir da distância percorrida pela marca previamente realizada em uma semana sem uso de nenhum medicamento que

interfira no crescimento ungueal e previamente à introdução das intervenções [6].

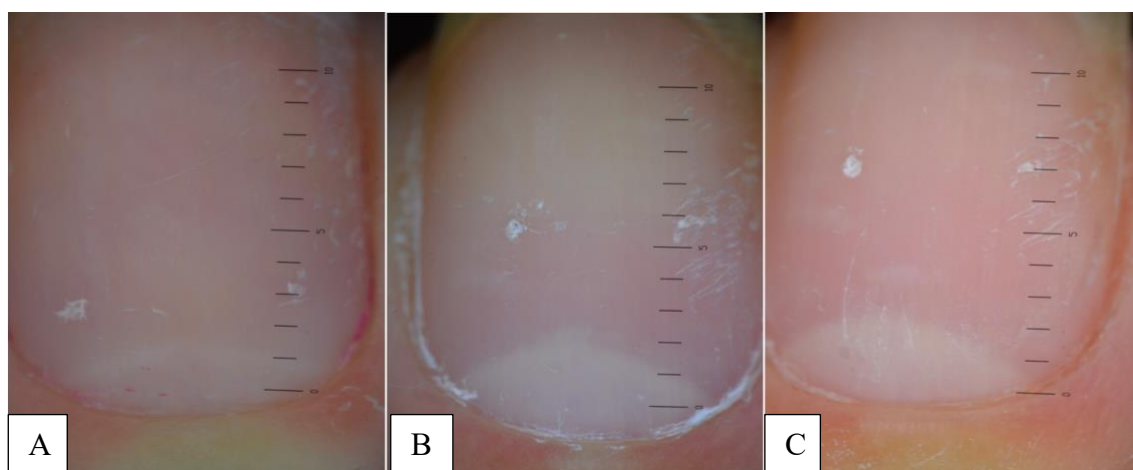


Figura 2. Representação das marcações nas lâminas ungueais para medida da velocidade de crescimento: A – T0 – avaliação inicial, B – T1 – 1 semana após a primeira avaliação, C – T12 – última avaliação (fonte: acervo dos pesquisadores).

Além disso, no T0, as pacientes tiveram a espessura ungueal avaliada através de ultrassonografia de alta frequência da primeira falange (adjacente à lúnula), em milímetros, com aparelho de ultrassom 2D de 20 MHz e a dureza ungueal avaliada por durômetro (AST110 Shore Durometer C).

Quanto à espessura da haste capilar, foi realizada tricoscopia do vértice com dermatoscópio específico (FotoFinder®) no T0 e no T12, cuja imagem foi fotografada em ambos os momentos (figura 3). A análise da espessura foi realizada de forma computadorizada, avaliando sete fios de cabelos, nas duas avaliações, através da contagem de pixels pelo software ImageJ®.

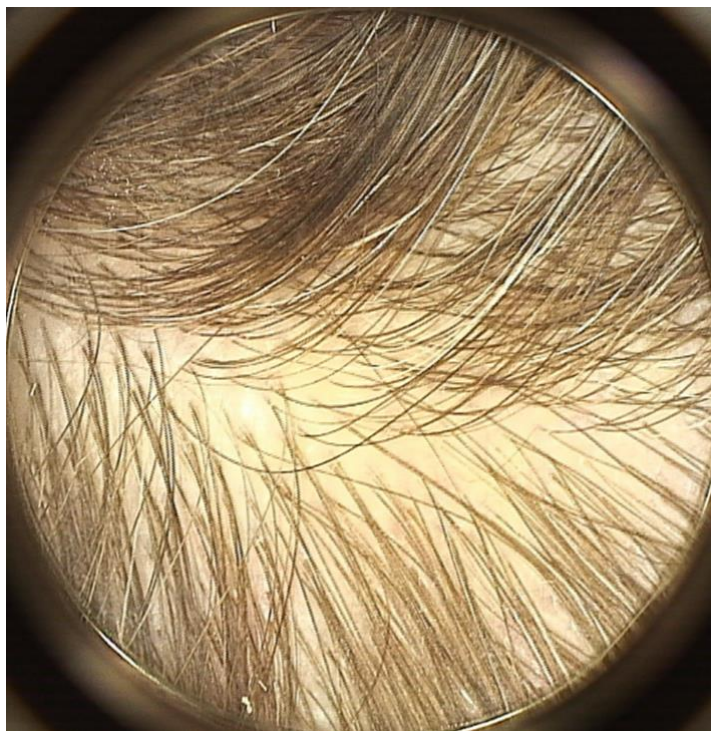


Figura 3 – Tricoscopia do vértice do couro cabeludo com FotoFinder®

Quanto à avaliação da espessura dérmica, as pacientes foram submetidas a exame ultrassonográfico da face posterior do braço não dominante, com o objetivo de avaliar a espessura dérmica total, em milímetros.

Foram realizadas fotografias padronizadas da face das pacientes no T0 e T12 (figura 4), para a realização do GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*), baseado na avaliação subjetiva das próprias pacientes (GAIS-P) e de dois examinadores (GAIS-M), cegos para o grupo de tratamento, e cuja pontuação é definida por: - 1 – piora (a aparência é pior do que a condição original); 0 – manutenção/ inalterado (a aparência é essencialmente a mesma da condição original); 1 – melhor (melhora óbvia na aparência da condição original); 2 – muito melhor (melhora acentuada na aparência da condição inicial, mas não completamente ótimo para o paciente) e 3 – muitíssimo melhor (ótimo resultado cosmético após a ingestão do produto)[7].

As pacientes foram submetidas a questionamento acerca de efeitos colaterais secundários ao tratamento e sobre a adesão ao mesmo, questionando se houve sobra de sachês ao fim do tratamento.



Figura 4: Imagem de participante do estudo no T0 (à esquerda) e no T12 (à direita), considerada com melhora discreta (GAIS – M 1).

Desfechos do estudo:

O desfecho primário do estudo foi a diferença da velocidade de crescimento ungueal do segundo e quarto quirodáctilos da mão dominante, medido 1 semana após a inclusão (T1) e no final do seguimento (T12), bem como a diferença da medida da espessura ungueal no início e no fim do tratamento.

Os desfechos secundários foram: espessura da unha do primeiro quirodáctilo da mão dominante, espessura da derme da face posterior do braço não-dominante, espessura da haste capilar, avaliação do GAIS, dureza da unha através da durometria e frequência de eventos adversos.

Análise estatística

Todas as pacientes incluídas no estudo e randomizadas fizeram parte da população ITT (*intention to treat*). A análise dos dados foi realizada para a população ITT a partir de modelo linear generalizado de efeitos mistos [8].

A comparação do GAIS entre os grupos foi realizada pelo teste qui-quadrado de tendência [9].

Quanto à descrição dos grupos, as variáveis categóricas foram apresentadas através de número absoluto e porcentagem. Variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e representadas por médias e desvios padrão, ou medianas e quartis (p25-p75).

Os dados foram tabulados em Microsoft Excel 2016 e a análise estatística foi realizada no IBM SPSS 29.0, sendo considerado significativo valor de $p < 0,05$ (unicaudal) [10].

Estimativa do tamanho da amostra

A amostra foi dimensionada a fim de detectar uma diferença de aumento de mais de 10% na velocidade de crescimento ungueal baseado nos resultados do estudo de Hexsel et al. 2018, entre os grupos. Adotou-se o poder de 0,8 e alfa de 0,05 (unicaudal), e estimativa de *dropout* de até 10%, visando totalizar 80 participantes. [11].

Optou-se por realizar análise interina do estudo após a inclusão de vinte participantes por grupo ($n = 20$), a fim de identificar necessidade de interrupção da inclusão por futilidade estatística, caso a diferença de melhora média, entre os grupos, para as variáveis estudadas, fosse inferior a 5%.

RESULTADOS

Durante o *screening*, 60 mulheres elegíveis foram convidadas a participar do estudo, destas, 40 participantes preencheram todos os critérios de inclusão e consentiram em participar do estudo, 20 pacientes não puderam ser incluídas ao estudo por não poderem comparecer nas consultas nos períodos solicitados. A

randomização foi realizada na proporção 1:1, de forma que 20 pertenciam ao grupo COL e 20 ao grupo PLAC (figura 5). As pacientes foram divididas em blocos de 10 e receberam envelopes contendo 84 sachês, idênticos, identificados como sachê tipo 1 (COL) e sachê tipo 2 (PLAC). O envelope a ser entregue dependia da randomização prévia e da ordem de chegada das pacientes à consulta agendada. Nem o avaliador nem as pacientes sabiam o conteúdo dos sachês.

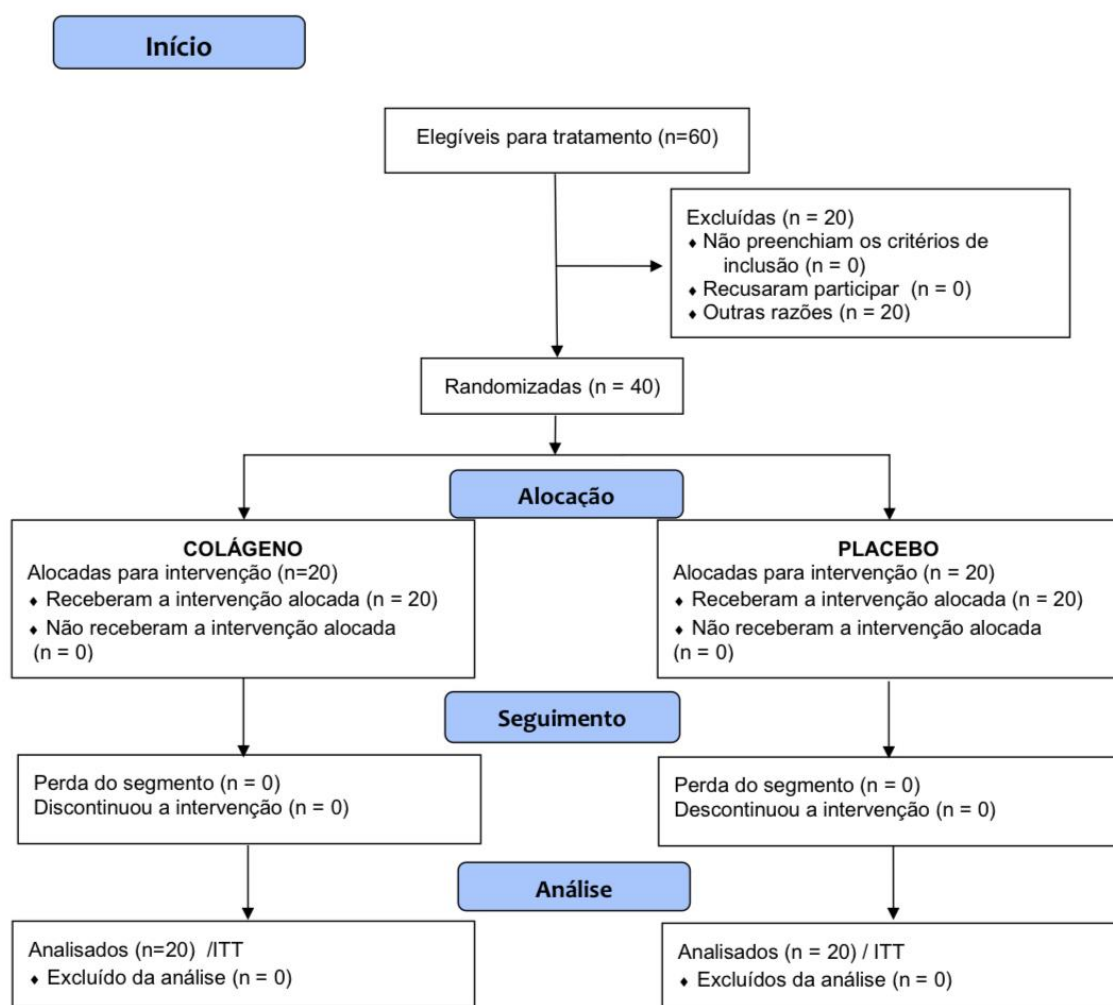


Figura 5: Fluxograma do estudo de acordo com o CONSORT.

Não houve *dropout*, porém duas pacientes, ambas do grupo PLAC, tomaram os sachês por um curto período (uma delas por 14 dias e a outra por 48 dias). Ambas referiam gosto de farinha ao ingerir o produto e diante disso não conseguiram cumprir o tratamento conforme orientadas.

Em relação à tolerabilidade, apenas oito pacientes relataram algum desconforto: três relataram gosto de farinha ao ingerir os sachês (duas do PLAC e uma do grupo COL), duas, gosto metálico durante a ingestão (uma do grupo COL e uma do grupo PLAC) uma, a sensação de ingestão de areia, além de não ter gostado da solubilidade do produto (PLAC), uma achou difícil dissolver o produto (COL) e, por fim, uma queixou-se de gosto ruim ao ingerir o conteúdo (COL).

A idade das pacientes variou de 55 a 72 anos. A tabela 1 mostra os dados gerais das pacientes dos grupos COL e PLAC no T0. Não houve diferenças entre os grupos quanto às variáveis estudadas ($p>0,05$).

Tabela 1: Principais dados demográficos e instrumentais dos gerais das participantes ($n = 40$).

Variáveis	GRUPO COL ($n = 20$)	GRUPO PLAC ($n = 20$)	TOTAL
Idade (anos)	62,20 (4,51)	65,05 (4,61)	63,63 (4,73)
Fototipo [#]			
I	0 (-)	3 (15%)	3 (15%)
II	14 (70%)	9 (45%)	23 (58%)
III	4 (20%)	6 (30%)	10 (25%)
IV	1 (5%)	2 (10%)	3 (8%)
V	1 (5%)	0 (-)	1 (3%)
HAS [#]	6 (30%)	5 (25%)	11 (28%)
DM [#]	3 (15%)	2 (10%)	5 (13%)
DLP [#]	16 (80%)	14 (70%)	30 (75%)
Espessura da unha (mm)*	0,61 (0,10)	0,61 (0,14)	0,61 (0,12)
Durometria das unhas*	79,65 (8,46)	79,45 (12,98)	79,55 (10,81)
Velocidade de crescimento (mm/d)*	0,27 (0,10)	0,29 (0,09)	0,28 (0,9)
Espessura dérmica (mm)*	0,87 (0,32)	0,91 (0,27)	0,89 (0,29)

*média(dp); #número (porcentagem); HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes *mellitus*; DLP: dislipidemia.

Em relação à VCU, foram avaliadas as medidas relativas ao crescimento médio das unhas – comparando o T12 (finalização do tratamento) ao T1

(avaliação inicial, com marcação das unhas). A figura 6 mostra que não houve diferença na variação das VCUs entre os grupos COL e PLAC ($p=0,824$), tampouco houve diferença intragrupo ($-7,4\%$ vs $-17,2\%$; $p>0,2$).

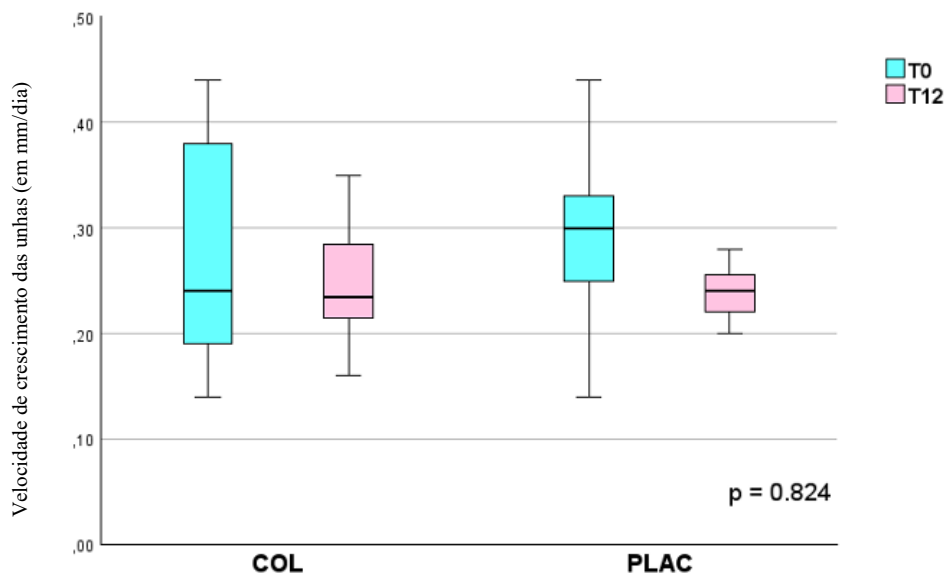


Figura 6. Medida da velocidade de crescimento ungueal (VCU) dos grupos COL e PLAC no início (T1) e após 12 semanas (T12).

A figura 7 demonstra que não houve diferença da espessura ungueal após 12 semanas de tratamento ($p=0,565$), entre os grupos COL e PLAC tampouco, houve diferença intragrupo ($9,8\%$ vs $6,8\%$; $p>0,05$). Contudo, houve aumento global de $8,3\%$ ($p=0,03$).

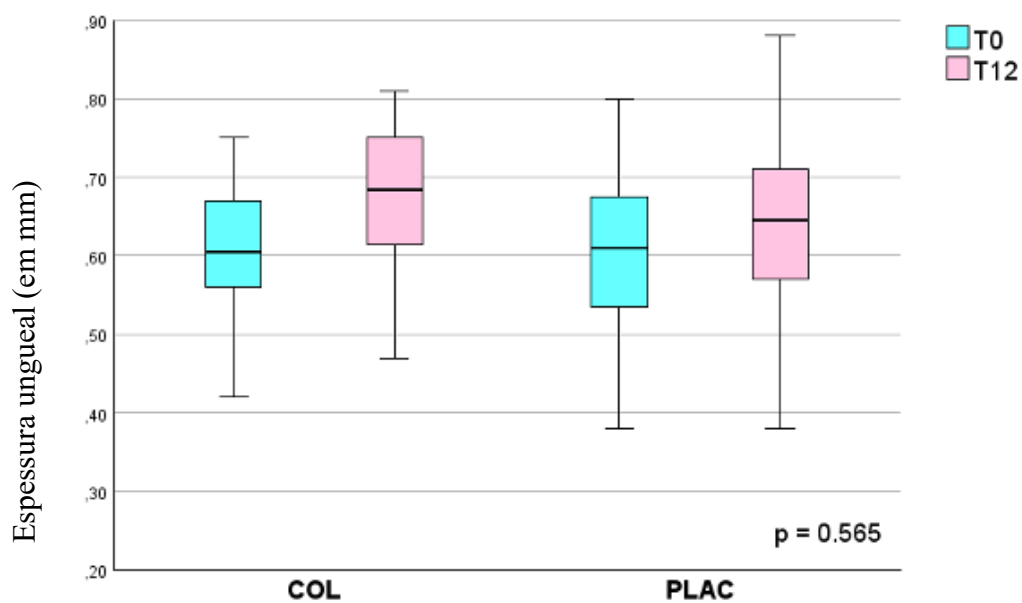


Figura 7. Medida da espessura ungueal, em milímetros (mm), dos grupos COL e PLAC no início (T0) e após 12 semanas (T12).

Quanto à dureza ungueal, não houve diferença após 12 semanas de tratamento ($p=0,723$), entre os grupos COL e PLAC tampouco, houve diferença intragrupo (12,7% vs 7,5%; $p>0,3$).

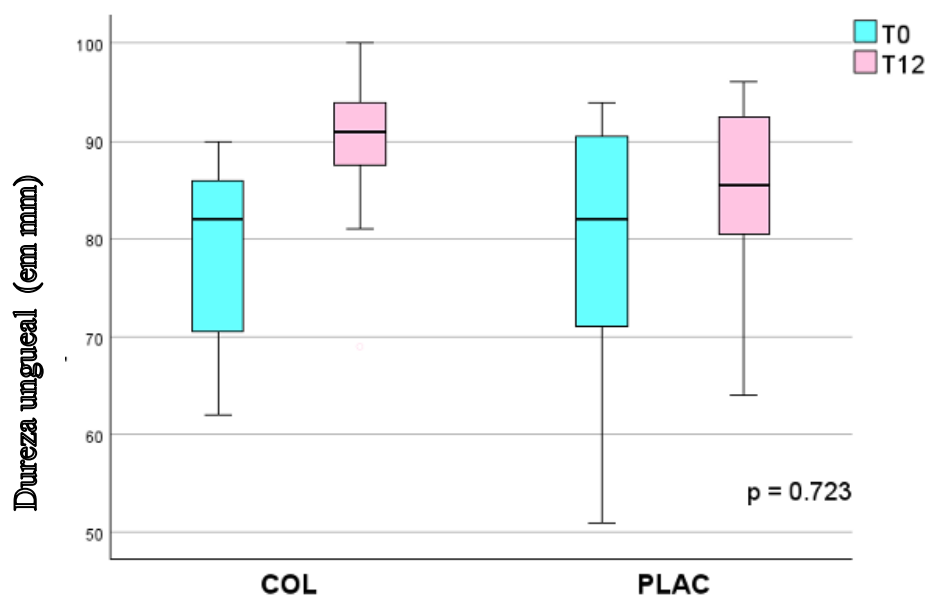


Figura 8. Dureza ungueal dos grupos COL e PLAC, no início (T0) e após 12 semanas (T12).

Em relação à espessura dérmica (Figura 9), não houve diferença após 12 semanas de tratamento ($p=0,201$), entre os grupos COL e PLAC tampouco, houve diferença intragrupo (13,8% vs 3,2%; $p>0,05$).

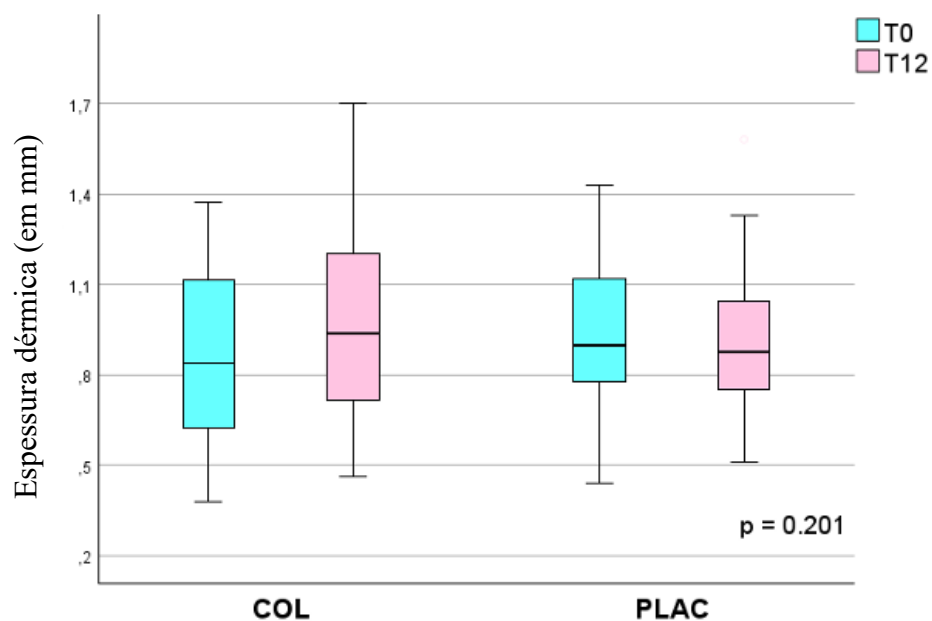


Figura 9. medida da espessura dérmica, em milímetros (mm), dos grupos COL e PLAC no início (T0) e após 12 semanas (T12).

Em relação ao GAIS- P (*Global Aesthetic Improvement Scale* - do ponto de vista das pacientes), 10 (50%) em cada grupo referiram alguma melhora subjetiva (Figura 10).

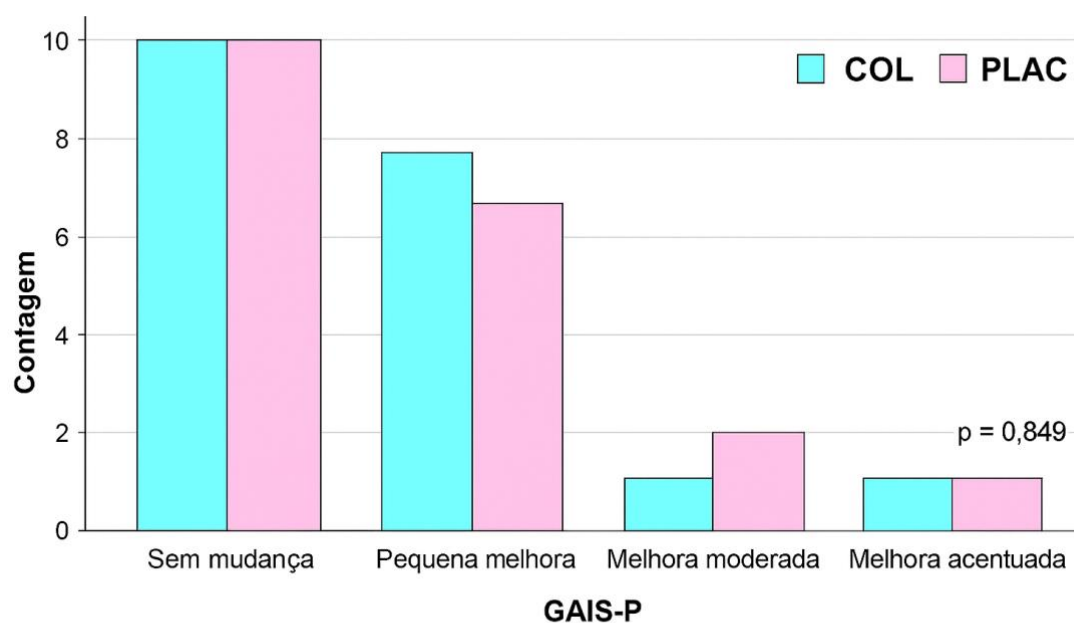


Figura 10 GAIS-P dos grupos COL e PLAC no início (T0) e após 12 semanas (T12).

Considerando o GAIS, do ponto de vista dos examinadores cegos (figura 11), 10 pacientes (53%) no grupo COL e 9 pacientes (45%) no grupo PLAC apresentaram melhora ($p = 0,634$). Na análise do GAIS-M, uma paciente do grupo COL foi excluída por ter sido submetida à aplicação de toxina botulínica na face para fins estéticos, durante o estudo.

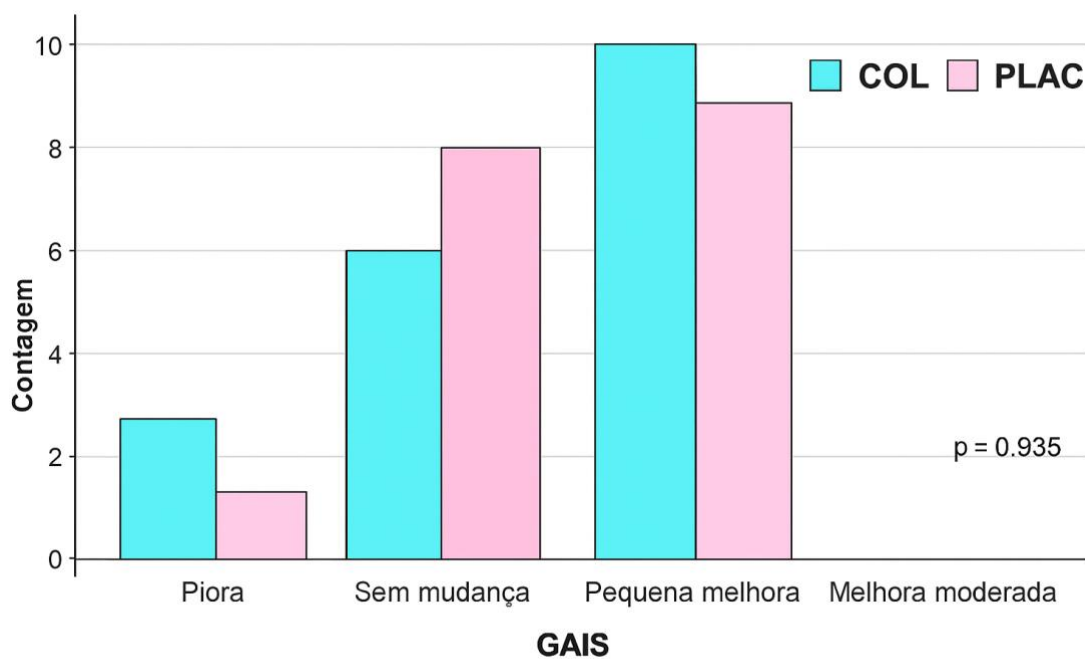


Figura 11. GAIS-M dos grupos COL e PLAC no início (T0) e após 12 semanas (T12).

Em relação a espessura da haste capilar (Figura 12), não houve diferença após 12 semanas de tratamento ($p=0,199$), entre os grupos COL e PLAC tampouco, houve diferença intragrupo (-5,3% vs 2,7%; $p>0,18$).

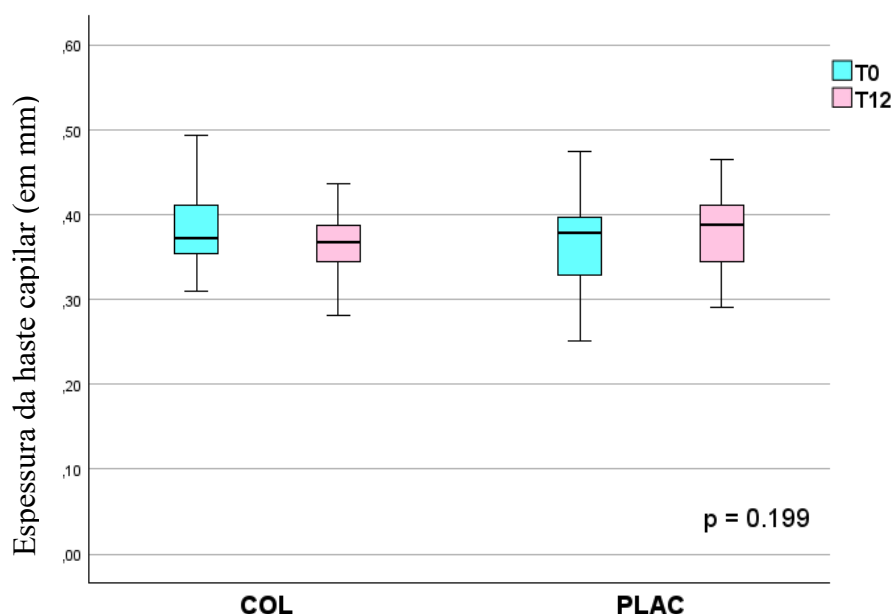


Figura 12. Espessura da haste capilar dos grupos COL e PLAC no início (T0) e após 12 semanas (T12).

Após a inclusão de 20 participantes de cada grupo ($n = 40$), foi realizada análise interina, na qual observou-se diferença menor de 5% entre os grupos nas variáveis analisadas, sendo calculado o NNT (*Number Need to Treat*) = 13. Diante desses resultados preliminares, optou-se por interrupção do estudo por futilidade estatística.

DISCUSSÃO

Não houve diferença entre os grupos colágeno e placebo, após 12 semanas, em relação a variação da velocidade de crescimento ungueal, espessura ungueal, dureza ungueal e espessura capilar. Do ponto de vista estético, também não houve superioridade na melhora global do aspecto da pele, cabelos e unhas, tanto do ponto de vista das pacientes (GAIS-P), quanto do dos examinadores cegos (GAIS-M).

Esses resultados desfavorecem a prescrição de colágeno oral hidrolisado do tipo Verisol® visando melhorias da pele (melhora da espessura, contribuindo para melhora da firmeza da pele) e unhas (melhora da espessura e da dureza da unha com a ingestão do produto) em mulheres na menopausa, o que nos leva

a pensar que muitos dos resultados vistos em outras publicações científicas podem dever-se a produtos adicionais ao colágeno hidrolisado (como coenzimas, vitaminas, entre outros), falta de grupo controle somado ao efeito sazonal da fisiologia ungueal, ou à população analisada - participantes pré-menopausa e/ou de fototipos mais altos e, portanto, menos suscetíveis a danos solares que contribuem para piora dos sinais do envelhecimento [12,14,15].

Outra justificativa para as divergências no que tange os resultados é o fato de nosso estudo envolver parâmetros clínicos, tricoscópicos e ultrassonográficos, enquanto alguns estudos com resultados significativos apresentavam como desfecho medidas usando corneômetros e outros métodos de avaliação indireta, que podem não refletir no impacto clínico da suplementação [16].

Em relação à fragilidade ungueal, avaliamos a espessura ungueal com medidas ultrassonográficas, o que resulta em maior precisão das medidas, principalmente se compararmos com estudo disponível na literatura em que a avaliação da melhora das unhas após suplementação de colágeno foi realizada com dados objetivos e subjetivos. Esse estudo analisou 25 mulheres, entre 18 e 50 anos, todas com algum sintoma de unhas frágeis e todas as participantes (não houve grupo controle) fizeram uso de colágeno Verisol® 2,5 g/dia pelo período de seis meses. Elas foram avaliadas por dermatologistas durante o tratamento e quatro semanas após o término do mesmo e a avaliação foi com base em análise clínica e através de marcas realizadas nas unhas para avaliação do crescimento ungueal. Os autores referem melhora de 12% na taxa de crescimento ungueal e um decréscimo de 42% na frequência de unhas frágeis, além disso, 64% das pacientes referiram com base em questionário de satisfação a melhora global no aspecto das unhas frágeis [4]. De forma interessante, a melhora identificada foi mantida após quatro semanas da suspensão do tratamento, o que, na ausência de grupo controle, não permite excluir o impacto da sazonalidade no resultado.

No presente estudo, a maioria das pacientes, de ambos os grupos, apresentou melhora da dureza das unhas, tal fato pode dever-se a ausência de uso de técnicas decorativas ungueais (como os esmaltes e seus removedores)

durante o período de tratamento Também é importante considerar a variação da velocidade de crescimento das unhas com a sazonalidade, devido ao maior fluxo dérmico, já que as unhas tendem a ficar mais frágeis no período do frio e apresentarem melhora dessa fragilidade no calor, e nosso estudo foi realizado, em sua maioria, nos períodos mais quentes do ano [17].

Foi conduzido um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, o qual avaliou melhora da dermatoporose em 56 mulheres brasileiras menopausadas (de 60 a 93 anos) após suplementação de colágeno oral e tópico, comparadas com placebo. Após seis meses de tratamento, não houve melhora da espessura da derme, nem da densidade de colágeno ou elastina após tratamento tópico ou oral [18].

Quanto a estudos envolvendo o uso de peptídeos de colágeno no tratamento dos cabelos, a literatura é escassa, seja em estudos *in vitro*, seja em estudos em humanos. Um estudo com ratos evidenciou aumento na expressão de genes krt, produtores de queratina, e outras proteínas associadas à queratina, que poderiam afetar positivamente a síntese de queratina capilar [19]. Outro estudo em camundongos evidenciou resultados positivos no crescimento capilar e na expressão de Wnt3a, β -catenina, PCNA, Ciclina D1, VEGF, bem como na expressão de citoqueratina e queratinas tipo I e II após a suplementação com peptídeos de colágeno, sugerindo possível potencial de aumentar o crescimento capilar por meio da ativação da via de sinalização Wnt/ β -catenina[20]. Não há, até o momento, ensaios clínicos com colágeno hidrolisado no tratamento de alopecias ou na avaliação da sua influência na fisiologia do ciclo capilar, no entanto, a suplementação oral não se mostrou efetiva no aumento da espessura da haste capilar, que ocorre pelo aumento da expressão de queratina.

Uma das limitações do estudo refere-se ao baixo número de mulheres estudadas, apenas 40, já que houve a necessidade da interrupção precoce por futilidade estatística: não houve a melhora esperada com a suplementação após metade da população alvo ser avaliada.

Outro ponto se refere ao período de análise de apenas 12 semanas de uso do produto, baseado em estudos prévios da literatura, porém, ensaios com

6 meses de uso do colágeno também não evidenciaram melhora de parâmetros cutâneos [7].

Nosso estudo envolveu apenas mulheres na menopausa, período em que as alterações hormonais, em especial o hipoestrogenismo, levam a mudanças importantes na pele, unhas e cabelos – como diminuição na espessura da pele, levando ao aumento da flacidez, perdas ósseas e de gorduras em partes específicas da face, acentuando ainda mais a flacidez desta região, fragilidade ungueal e capilar, com diminuição da espessura dos fios e rarefação capilar. Diante de todas essas alterações, não se pode esperar que a suplementação isolada de colágeno oral seja capaz de levar a mudanças significativas, o que pode ser diferente em grupos de mulheres de 30 a 35 anos, já susceptíveis aos efeitos da perda de colágeno, porém, com mais potencial de beneficiar-se da suplementação de nutrientes. Ensaios envolvendo mulheres no menacme, ou outros grupos etários, com tempo de seguimento mais prolongado (p.ex. 6 meses) devem ser conduzidos para explorar o potencial do colágeno oral na prevenção do envelhecimento cutâneo e da fisiologia ungueal e capilar.

Em conclusão, a administração de 2,5g de colágeno Verisol®, uma vez ao dia, comparativamente ao uso de placebo, pelo período de 12 semanas não leva ao aumento da velocidade de crescimento ungueal, sua espessura, aumento da sua dureza, aumento da espessura da derme ou melhora do aspecto global do envelhecimento, em mulheres menopausadas acima de 55 anos.

Referências Bibliográficas:

1. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020 Sep;139:6-11.
2. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*. 2007;211(2):241-51.
3. Shuster S, Black MM, McVitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol*. 1975;93(6):639-43.
4. Hexsel D, Zague V, Schunck M, Siega C, Camozzato FO, Oesser S. Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(4):520-6.

5. Miola AC, Espósito ACC, Miot HA. Techniques for randomization and allocation for clinical trials. *J Vasc Bras*. 2025 Jan 13;23:e20240046. doi: 10.1590/1677-5449.202400462.
6. Barbosa BEDC, Schmitt JV, Miot HA. Effect of oral minoxidil 1 mg and 2.5 mg on the growth speed of hair and nails. *Eur J Dermatol*. 2024 Dec 1;34(6):604-8. doi: 10.1684/ejd.2024.4791.
7. Callan P, Goodman GJ, Carlisle I, et al. Efficacy and safety of a hyaluronic acid filler in subjects treated for correction of midface volume deficiency: a 24 month study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:81-9.
8. Miot HA. Analysis of data with dependent measures in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2023 May 15;22:e20220150. doi: 10.1590/1677-5449.202201502.
9. Miot HA. Analysis of ordinal data in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2020 Nov 11;19:e20200185. doi: 10.1590/1677-5449.200185.
10. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2021 Jul 5;20:e20210038. doi: 10.1590/1677-5449.210038.
11. Miot HA. Sample size in clinical and experimental study. *J Vasc Bras*. 2011;10(4):275-8. doi: 10.1590/S1677-54492011000400001.
12. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*. 2017;85(3):152-61.
13. Sangsuwan W, Asawanonda P. Four-weeks daily intake of oral collagen hydrolysate results in improved skin elasticity, especially in sun-exposed areas: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(8):991-6.
14. de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2021;60(12):1449-61.
15. Rustad AM, Nickles MA, McKenney JE, Bilimoria SN, Lio PA. Myths and media in oral collagen supplementation for skin, nails and hair: a review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:438-43.
16. Seong SH, Lee YI, Lee J, Choi S, Kim IA, Suk J, et al. Low-molecular-weight collagen peptides supplement promotes a healthy skin: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2024 Feb;23(2):554-62.
17. Geoghegan B, Roberts DF, Sampford MR. A possible climatic effect on nail growth. *J Appl Physiol*. 1958;13(1):135-8.
18. Guadanhim LRS, Miot HA, Soares JLM, Silva SAM, Leonardi GR, Lopes RD, et al. Efficacy and safety of topical or oral hydrolyzed collagen in women with dermatoporosis: a randomized, double-blind, factorial design study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(2):523-34.
19. Le Vu P, Takatori R, Iwamoto T, Akagi Y, Satsu H, Totsuka M, et al. Effects of food-derived collagen peptides on the expression of keratin and keratin-associated protein genes in the mouse skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2015;28(5):227-35. doi: 10.1159/000369830.
20. Kim Y, Lee JO, Lee JM, Lee MH, Kim HM, Chung HC, et al. Low molecular weight collagen peptide (LMWCP) promotes hair growth by activating the Wnt/GSK-3 β / β -catenin signaling pathway. *J Microbiol Biotechnol*. 2024 Jan 28;34(1):17-28.

ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12 –CNS-MS)

(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12 –CNS-MS)

Você foi convidada a participar do projeto de pesquisa chamado **“Avaliação da fisiologia ungueal, espessura da derme e velocidade de crescimento capilar em mulheres menopausadas suplementadas com colágeno oral hidrolisado: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado”**, que pretende estudar o efeito do colágeno hidrolisado de uso oral, nas unhas de suas mãos, na sua pele e no seu cabelo.

Este documento está elaborado em duas vias, sendo uma entregue a você, participante da pesquisa, e uma que será mantida em arquivo pelo pesquisador durante e após a realização do projeto. É importante que você guarde este documento e, caso seja necessário, poderá requerer ao pesquisador uma cópia do documento o qual lhe será prontamente entregue.

A pesquisa consta em uma entrevista com duração de 10 minutos (seus dados, sua privacidade, bem como as respostas dadas na entrevista ficarão sobre sigilo durante e após a realização do estudo) realizada no ambulatório do HC-Unesp e realização de duas pequenas marcas em duas unhas e tirar fotos das suas unhas, em diferentes dias para comparação do crescimento. Além disso, será realizada ultrassonografia da sua unha e da parte de trás do seu braço, fotografia do seu couro cabeludo, além de uma avaliação por médico especialista dos seus antebraços. Não foram descritos efeitos colaterais para esse tratamento, e tanto a marcação da sua unha, como a ultrassonografia, não apresentam riscos.

Duas semanas após essa avaliação, você receberá um tratamento via oral, que poderá ser sachês com hidrocélulose (placebo) ou sachês contendo colágeno hidrolisado 2,5g, na dose de 1 sachê por dia, que terá duração de 12 semanas. A composição dos sachês será desconhecida para você e para o pesquisador principal – não há efeitos colaterais referentes a ingestão de colágeno hidrolisado, bem como de hidrocélulose (que será a composição do placebo). O principal desconforto que você pode ter relacionado à ingestão, seja do colágeno ou do placebo, será o risco de o sabor do sachê não ser palatável, o que ocorre apenas no momento da ingestão do tratamento, diluído em água. Você será reavaliado após 2 dias de início do estudo e após 12 semanas de tratamento com avaliação clínica, fotografias das suas unhas, do seu couro cabeludo e ultrassonografia do seu braço, totalizando três avaliações no período.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com o seu tratamento ou a preferência de agendamento médico. Caso você não queira receber um dos tratamentos, pode optar pelo outro tratamento. Caso não se sinta à vontade, você pode desistir desta pesquisa quando quiser, sem sofrer nenhuma penalização ou interferência no seu atendimento na dermatologia ou em futuros agendamentos de consultas ou cirurgias. Todo o tratamento e as avaliações são gratuitos, e seu único gasto será decorrente de seu deslocamento até o ambulatório para as avaliações. Caso você sinta que tenha sofrido algum dano à sua pele durante a pesquisa, haverá assistência especializada para isso, sem ônus, pelo tempo que for necessário. Caso, ainda assim, você se sinta prejudicado, é seu direito procurar auxílio jurídico para indenização (a ser definida em juízo) caso ocorram eventuais danos. É importante lembrar que todo o processo do seu seguimento, desde a primeira até a última consultas, será sigiloso e respeitará todas as regras éticas de um atendimento médico comum.

Ao aceitar participar desta pesquisa, você contribuirá com o conhecimento científico dos pesquisadores e da comunidade, visto que muitas pessoas investem muito dinheiro em tratamentos com colágeno para o envelhecimento sem haver evidência de real melhora, e caso o colágeno realmente funcione para o tratamento do envelhecimento, você poderá observar melhora do aspecto da sua pele. Após o término da pesquisa, outros tratamentos relacionados serão prescritos a você para a continuidade do seu seguimento.

Caso você precise de orientação, ou auxílio médico decorrente do atendimento nesse ambulatório, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dr. Helio Amante Miot, no ambulatório de dermatologia da Unesp Botucatu, fone (14) 3811-6167. Você poderá entrar em contato com o CEP através dos telefones: 3880-1608 ou 3880-1609 , presencialmente no endereço - Chácara Butignoli s/n, Rubião Júnior, Botucatu - SP ou por e-mail - cep.fmb@unesp.br para quaisquer informações adicionais sobre este estudo.

Uma via desse termo de consentimento deve ser guardada com o sujeito da pesquisa, e outra será arquivada junto ao pesquisador.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

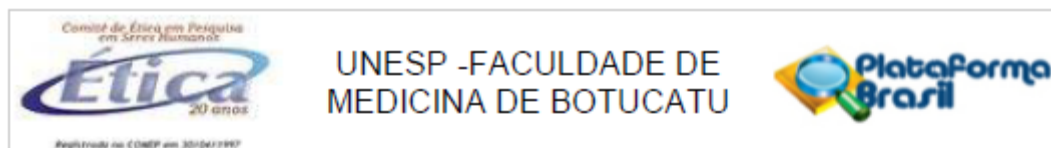
Nome:..... Assinatura:.....

Prof. Helio Amante Miot Data:...../...../..... Assinatura:.....

Pesquisador: Helio Amante Miot

E-mail: heliomiot@gmail.com

Anexo 2: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da fisiologia ungueal, espessura da derme e da haste capilar em mulheres menopausadas suplementadas com colágeno oral hidrolisado: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado

Pesquisador: LUCIANA RIGOLIN MAZONI ALVES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66702322.3.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.926.979

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 24/02/23.

Introdução

O colágeno é a proteína endógena mais abundante do organismo, compondo 30% do peso seco total do indivíduo. Essa proteína possui uma estrutura relativamente simples, que cumpre um papel fundamental na integridade estrutural da matriz extracelular, proporcionando o arcabouço necessário para a sustentação dos tecidos. O envelhecimento é acompanhado por muitas alterações fisiológicas, as quais provocam um acentuado desequilíbrio entre síntese e degradação do colágeno, desencadeando um declínio nos níveis dessa proteína nos tecidos conjuntivos. Tal declínio propicia o aumento da busca pela suplementação de colágeno, a fim de recompor as perdas e reduzir os impactos fisiológicos provocados pelo envelhecimento. Isso ocorre amplamente, ainda que existam frágeis evidências acerca da eficácia da suplementação oral de colágeno na fisiologia das unhas e da derme, muito estimulado pela forte influência do mercado.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

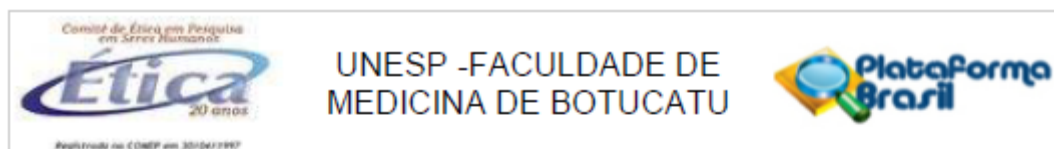
UF: SP

Telefone: (14)3880-1609

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.926.979

BOTUCATU, 06 de Março de 2023

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

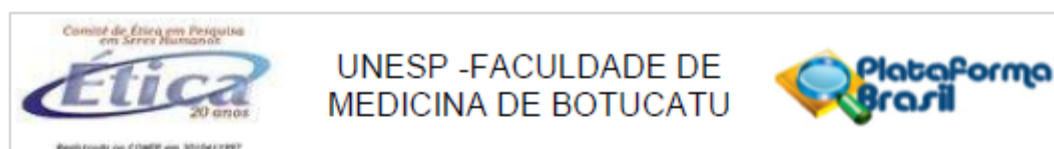
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.926.979

projeto. É importante que você guarde este documento e, caso seja necessário, poderá requerer ao pesquisador uma cópia do documento o qual lhe será prontamente entregue.

- A composição dos sachês será desconhecida para você e para o pesquisador principal – não há efeitos colaterais referentes a ingestão de colágeno hidrolisado, bem como de hidrocelulose (que será a composição do placebo). O principal desconforto que você pode ter relacionado à ingestão, seja do colágeno ou do placebo, será o risco de o sabor do sachê não ser palatável, o que ocorre apenas no momento da ingestão do tratamento.

- É importante lembrar que todo o processo do seu seguimento, desde a primeira até a última consultas, será sigiloso e respeitará todas as regras éticas de um atendimento médico comum.

Ao aceitar participar desta pesquisa, você contribuirá com o conhecimento científico dos pesquisadores e da comunidade, visto que muitas pessoas investem muito dinheiro em tratamentos com colágeno para o envelhecimento sem haver evidência de real melhora, e caso o colágeno realmente funcione para o tratamento do envelhecimento, você poderá observar melhora do aspecto da sua pele. Após o término da pesquisa, outros tratamentos relacionados serão prescritos a você para a continuidade do seu seguimento. O custo será de R\$ 32.580,00, com financiamento próprio, porém com expectativa de financiamento por agências de fomento.

Período de recrutamento/coleta de dados do estudo dados prospectivos: 01/01/2024 31/10/2024

Cronograma de execução na PB: março de 2023 a outubro de 2024

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados:

- Folha de rosto assinada;
- Anuências institucionais (FMB, HCFMB, Setor da Dermatologia e DGAA);
- Projeto de pesquisa/brochura;
- TCLE para participantes maiores de 18 anos.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br

Anexo 3: Publicações durante o mestrado

Letter to the Editor

Regarding the role of laser therapy in the treatment of onychomycosis: comments on "Morphological and ultrastructural changes in fungal agents after LASER application"

Dear Editor,

Due to the high prevalence of onychomycosis and its challenging treatment, we read the article by Fernandes et al.¹ with great interest. In this paper, they concluded that long-pulsed 1,064-nm Nd:YAG laser can be used to treat toenail onychomycosis by inducing ultrastructural damage to fungal cellular structures.¹ The advancements in dermatological technologies aimed at aesthetic treatments have opened new possibilities for addressing other dermatoses and benefiting patients. While the exploration of therapeutic methods beyond their traditional applications is innovative and noteworthy, and we commend the authors for this investigation, it is essential to critically evaluate the implications of this study's conclusions.

Onychomycosis is estimated to affect up to 15% of adults, and the most common agent involved is *T. rubrum*, although non-dermatophyte filamentous fungi pose significant challenges due to their resistance to treatment. However, several limitations in this study hinder its generalization and the comparison between intervention groups, including the small sample size, the different sizes of the groups of intervention ($n = 5$ and 7), the lack of randomization, missing clinical and demographic data from the study participants, the absence of a control group (without Nd:YAG), the inclusion of patients with different genera of fungal agents and the lack of information on clinical clearance. Additionally, the reasons for 9 (43%) dropouts were not explained in the study.²

The limited sample size and high dropout rate compromised the statistical power of the comparison between the groups. Nonetheless, the results from the combination therapy of Nd:YAG+CO₂+isiconazole showed a numerical superiority over the Nd:YAG monotherapy group. To date, there is no study providing evidence regarding the rate of mycological cure after topical treatment of onychomycosis with isiconazole alone. It is conceivable that laser therapy may contribute a synergistic effect to the treatment. A comparison group utilizing CO₂+isiconazole or only isiconazole could elucidate concerns about the synergistic use and efficacy of treatment solely with Nd:YAG laser.

Furthermore, while fungal culture is typically considered to be more sensitive than direct KOH microscopy, the findings contradicted this expectation. This warrants further investigation into the possibility that laser therapy may directly damage the fungi, potentially resulting in a higher cure rate compared (or associated) with drug therapy.

The addition of a fractionated CO₂ laser to the control group aimed to enhance the penetration of topical isiconazole, thereby maximizing its antifungal effects through improved drug delivery. While previous studies have demonstrated promising outcomes in achieving clinical clearance of onychomycosis with the combination of CO₂ laser and antifungal agents, it is crucial to note that initial studies with CO₂ laser indicated the vaporization of the nail plate. This factor could potentially impact not only the keratin but also the fungal structures, possibly confounding the study results.^{3,4}

Furthermore, the assertion that isolated laser could serve as a therapy for onychomycosis contradicts current literature, which predominantly positions laser therapy as an adjunctive treatment method for onychomycosis and other nail disorders, primarily facilitating drug delivery.⁵

In conclusion, despite the promising results of Nd:YAG laser in treating toenail onychomycosis by the evidence of ultrastructural damage to fungal cellular structures, the clinical application of this technology still needs to be supported by well-conducted randomized comparative clinical trials, using standardized clinical outcomes.

Luciana R. M. Alves
Anna C. Miola*
Marília F. S. Jorge
Hélio A. Miot 

Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP Medical
School, Botucatu, SP, Brazil
*E-mail: anna.c.miola@unesp.br

Conflict of interest: None.

Funding source: None.

Keywords: lasers; nail disorders.

doi: 10.1111/ijd.17188

References

- 1 Fernandes FAV, Amada DC, Santana GNP, Longo LVG, Cesar MCM, da Matta DA, et al. Morphological and ultrastructural changes in fungal agents after LASER application. *Int J Dermatol*. 2024;63:217–23.
- 2 Miot HA. Sample size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2011;10:275–8.
- 3 Wiznia LE, Quatrano NA, Mu EW, Rieder EA. A clinical review of laser and light therapy for nail psoriasis and onychomycosis. *Dermatologic Surg*. 2017;43:161–72.

e117