



Imagem meramente ilustrativa

Literatura técnica

MORIKOL[®]

Tripeptídeos de Colágeno Marinho



Non-GMO / Non- Irradiated / Non -ETO
BSE-Free / TSE- Free / Clean Label



Uso
Interno



Dose usual
a partir de 500mg

Sumário

Introdução	pág. 3
Colágeno	pág. 8
Colágeno tipo I	pág. 13
Peptídeos de colágeno hidrolisados do tipo I	pág. 14
MoriKol® - Tripeptídeos de colágeno marinho	pág. 16
Mecanismo triplo de ação comprovado	pág. 18
Estudos comprovam	pág. 21
Estudos complementares	pág. 32
Diferenciais	pág. 36
Sugestões de fórmulas	pág. 37
Ficha técnica	pág. 38
Referências bibliográficas	pág. 39

Introdução

A pele é o órgão mais extenso do corpo humano, que além de ser formada por diferentes tipos de células, é dividida em três camadas: uma camada mais fina e mais superficial conhecida como epiderme, outra mais espessa e intermediária denominada derme e outra mais profunda, a hipoderme.

A epiderme tem como principal componente células conhecidas como queratinócitos, além de melanócitos e macrófagos. É subdividida em 5 camadas: **camada basal**, **camada espinhosa**, **camada granulosa**, **estrato lúcido** e, por último, a **camada córnea**, sendo a camada mais superficial da nossa epiderme.

A sua segunda porção, a derme, sustenta a epiderme e é formada por tecido conectivo denso, que contém feixes de fibras colágenas e elásticas, fornecendo elasticidade e extensibilidade à pele. Entre essas fibras estão localizados os folículos pilosos, as terminações nervosas, os vasos sanguíneos e linfáticos, além das glândulas sebáceas e sudoríparas. A derme é dividida, estruturalmente, em 3 camadas, sendo elas: derme papilar, derme reticular e a derme perianexial. A derme papilar é a mais delgada, mais vascularizada e dá origem às papilas dérmicas. A derme reticular é constituída por fibras de colágeno (principalmente do tipo I) entrelaçadas às fibras elásticas. Toda a derme está envolvida por substância fundamental, que assim como as fibras colágenas e elásticas, também é produzida pelos fibroblastos. A substância fundamental é constituída por fibroblastos, linfócitos T, mastócitos, macrófagos, leucócitos, entre outros. Por sua vez, a derme perianexial é constituída de anexos cutâneos, sendo a camada mais profunda da derme.

A última camada da pele, a hipoderme, é constituída basicamente por adipócitos, servindo como reserva de energia, além de ser a camada protetora contra choques mecânicos e isolante térmica. Ela também possui veias e artérias de grande calibre, que transpassam e se ramificam em direção à superfície da epiderme, onde chegam apenas como capilares com espessura mínima.

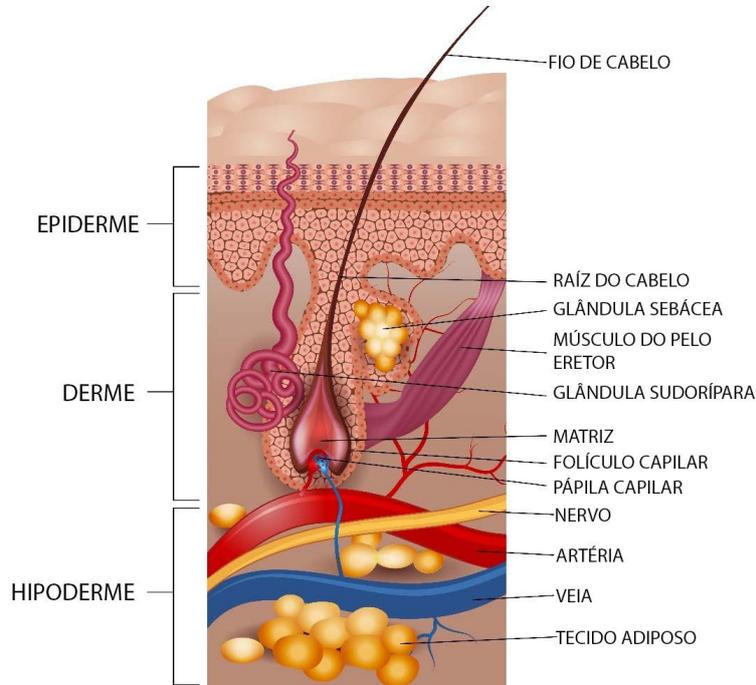


Figura 1. Representação das camadas formadoras da pele.

A principal função da pele é a proteção do organismo contra as ameaças do meio externo. Dentre essas ameaças, podemos citar os radicais livres (de oxigênio e/ou de nitrogênio), que são caracterizados por apresentarem um ou mais elétrons não pareados em sua camada orbital externa. São importantes para o bom funcionamento do organismo, pois apresentam funções como a modulação da sinalização, da proliferação, apoptose e da proteção celular.

Porém, quando em excesso (estresse oxidativo), estes radicais livres lesam as proteínas, polissacarídeos, ácidos nucleicos, ácidos graxos, além de causarem o comprometimento do sistema imunológico, podendo atuar na carcinogênese, mutação e morte celular, assim como induzir a infiltração de granulócitos nos tecidos, o que amplia a resposta inflamatória.

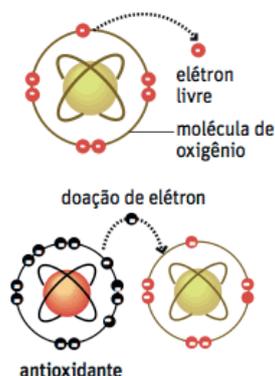


Figura 2. Representação da formação de radicais livres e o equilíbrio pelos antioxidantes.

O estresse oxidativo pode ocorrer por fontes endógenas (enzimas, patologias) e/ou exógenas (radiação, gases atmosféricos, produtos químicos, poluição e etc.).

Para defender os tecidos de uma potencial lesão celular causada pelo estresse oxidativo, existem os sistemas antioxidantes endógenos: enzimático, não enzimático lipofílico e o não enzimático hidrofílico. O sistema antioxidante enzimático é composto pela enzima superóxido dismutase (SOD), além da catalase, glutathione, peroxidase e tioredoxina, sendo a enzima SOD a mais importante. Há 3 tipos de SOD: SOD1, SOD2 e a SOD3. Suas funções são de converter o superóxido em peróxido de hidrogênio. Após esse processo, a glutathione e a catalase são responsáveis por remover o peróxido de hidrogênio, dissociando-o em água e oxigênio. Esse processo transforma uma espécie altamente reativa em uma forma menos nociva ao organismo. O sistema antioxidante não enzimático compreende as vitaminas (como a vitamina A, C, E), minerais (cobre, zinco, manganês, selênio), carotenoides (licopeno, luteína) fitoquímicos (resveratrol, catequinas, quercetina), entre outros, que podem ter origem endógena ou dietética.

As metaloproteinases de matriz (MMPs) são proteinases extracelulares e sua atividade depende dos minerais cálcio e zinco. Especialmente as MMP-2 e MMP-9 apresentam habilidade de degradar o colágeno IV e, apenas a MMP-2, o colágeno I, apresentando um papel importante no equilíbrio metabólico e estrutural da matriz extracelular, como o de facilitar a migração de células, remover matrizes danificadas e remodelar uma nova matriz de cicatrização. Porém, quando em excesso, poderão promover a permanência dessa condição, o que se dá pelo fato dessas MMPs degradarem proteínas da matriz extracelular.

Tabela 1. Tipos de metaloproteinases humanas e seus diferentes substratos.

MMP	Sinônimo	Peso molecular (kDa)	Substrato
1	Colagenase 1	45	Colágeno tipo I
2	Gelatinase A	66, 62	Proteoglicanos, colágeno IV, V, VII e X, fibronectina
3	Estromelisinina 1	45	Proteoglicanos, colágeno X, XI, procolágeno
7	Matrilisina 1	19	Fibronectina, plasminogênio
8	Colagenase 2	58	Proteoglicanos
9	Gelatinase B	86, 67	Plasminogênio, colágeno IV
10	Estromelisinina 2	44	Estromelisinina 1
11	Estromelisinina 3	47	IGFBP-1 (proteína de ligação somatomedina)
12	Elactase de macrófago	22	Plasminogênio, elastina, colágeno IV, fibronectina
13	Colagenase 3	48	Colágeno tipo I
14	MT1-MMP	54	CD44, colágeno tipo I
15	MT2-MMP	61	Transglutaminase de superfície
16	MT3-MMP	55	Transglutaminase de superfície
17	MT4-MMP	54	Fibrina
18	Colagenase 4	-	Colágeno tipo I

FONTE: Adaptado de ARAUJO, *et al*, 2011.

Assim como a pele, os pelos têm a função de proteção à fatores externos, além de regular a temperatura corporal e a atividade sensorial. O pelo, considerado um anexo cutâneo, é um filamento de células epidérmicas queratinizadas mortas, dividido em duas porções, a haste e a raiz. Na raiz, encontra-se a papila dérmica, parte responsável por fornecer nutrientes para o crescimento do pelo. Na papila dérmica estão presentes os fibroblastos, que são essenciais na morfogênese do folículo capilar no embrião e no controle do ciclo de crescimento capilar em adultos.

O colágeno atua no crescimento capilar aumentando a espessura e a ancoragem do fio no bulbo capilar, evitando assim a sua queda.

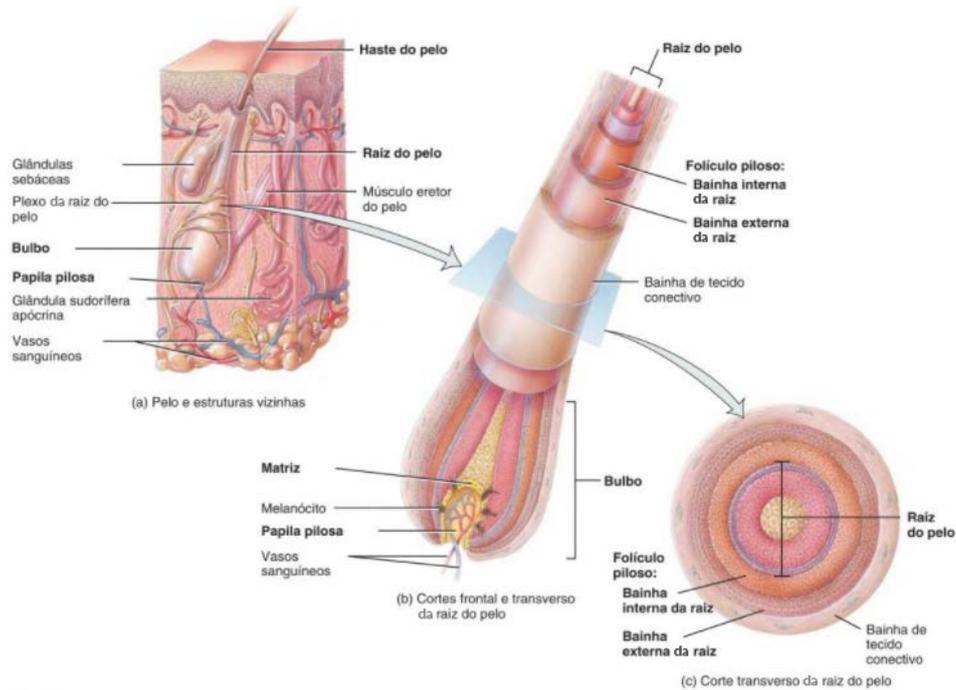


Figura 3. Representação do pelo e suas frações.

A unha também é considerada um anexo cutâneo, sendo formada pela compactação de células epiteliais queratinizadas mortas e é dividida em quatro partes: matriz; lâmina ungueal; dobras laterais e borda livre.

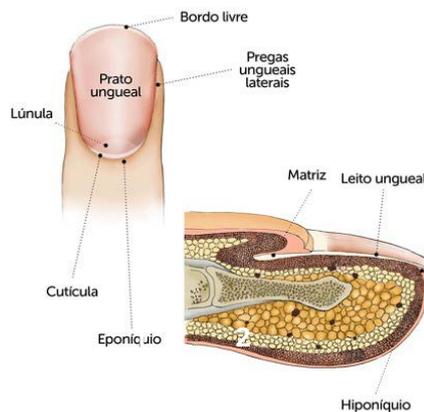


Figura 4. Representação das partes formadoras da unha.

A importância do colágeno nas unhas se deve ao fato dessa proteína formar uma matriz onde os minerais se fixam, fazendo com que elas sejam mais resistentes e brilhantes, auxiliando também em seu crescimento.

Colágeno

O envelhecimento pode ser classificado como intrínseco ou extrínseco. O envelhecimento intrínseco é a alteração das funções vitais do organismo causadas pelo avanço da idade, sendo cronológico e inevitável. Já o envelhecimento extrínseco (também conhecido como fotoenvelhecimento), é causado por fatores externos como poluição, fumo e a excessiva exposição à radiação ultravioleta. Como mencionado anteriormente, estes fatores geram um excesso de radicais livres em nosso organismo e todos os malefícios relacionados à essa reação. A degradação do colágeno ou a diminuição da sua síntese no organismo é uma das principais causas do envelhecimento, sendo visualmente evidenciada através da aparência da pele, devido ao aparecimento inevitável de rugas e linhas de expressão.

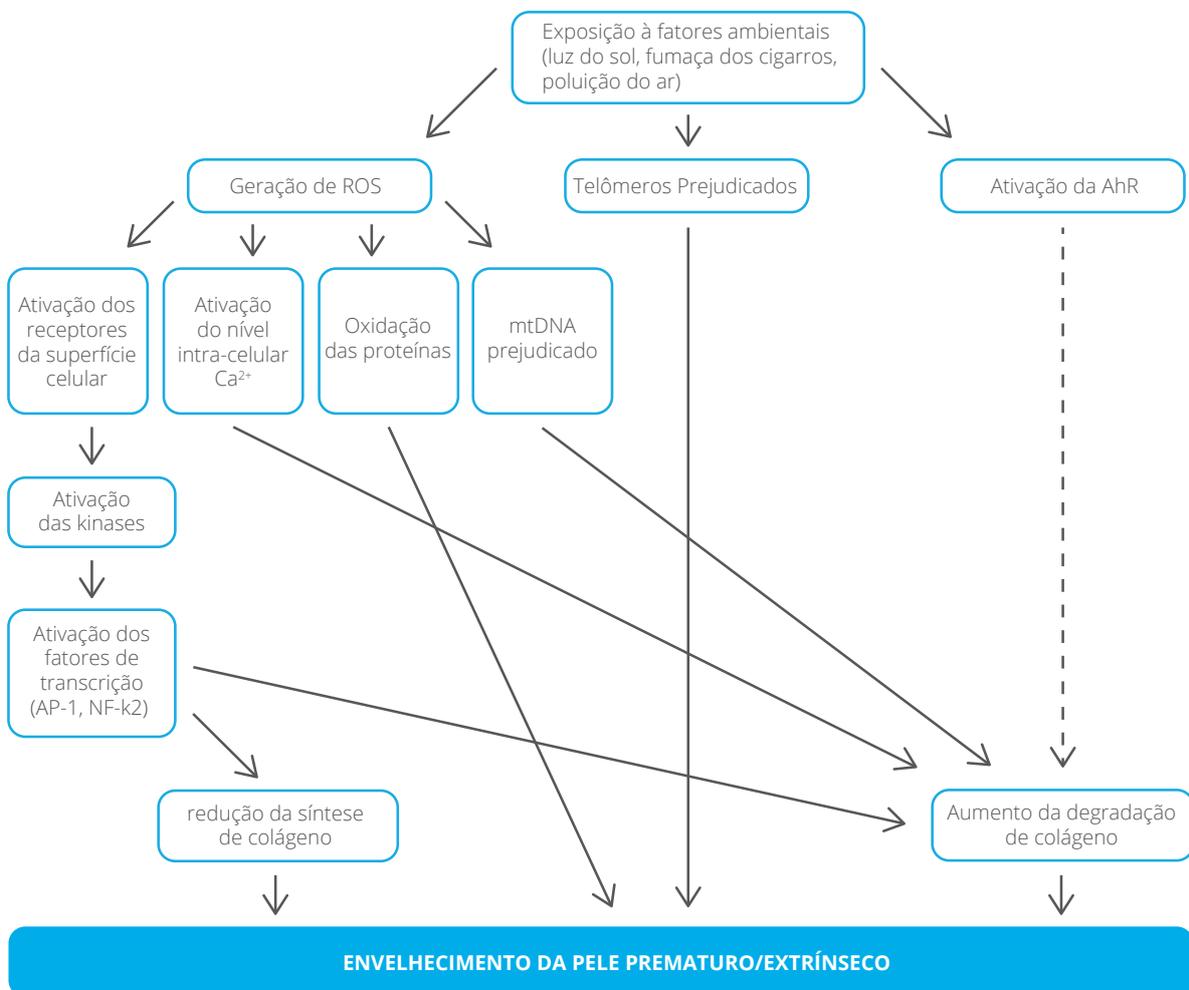


Figura 5. Representação esquemática do envelhecimento extrínseco.

O colágeno é uma proteína fibrosa encontrada abundantemente em mamíferos. Está presente em vários tecidos, porém, predominantemente nos tecidos conjuntivos de todo o organismo, como em dentes, ossos, cartilagens, tendões, veias, pele, músculos, entre outros, e fornece principalmente sustentação a essas estruturas. O Colágeno representa cerca de 30% do total de proteínas no organismo dos mamíferos e pode ser obtido a partir de várias espécies animais, sendo que, dentre elas, as mais utilizadas são os bovinos, suínos e peixes.

O termo “colágeno” é utilizado para representar as 29 isoformas de proteínas presentes no tecido conjuntivo, onde encontram-se células e fibras extracelulares envoltas pela substância fundamental amorfa, sendo que o colágeno é a principal fibra extracelular e é considerado uma molécula de sustentação para o meio extracelular. O colágeno é classificado em fibrilar e não fibrilar, como demonstra a tabela abaixo.

Tabela 2. Principais tipos de colágeno do organismo de mamíferos.

Tipo	Composição molecular	Distribuição tecidual
<i>Colágenos formadores de fibrilas</i>		
I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	Pele, tendão, osso, dentina.
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.
V	$\alpha 1(V), \alpha 2(V), \alpha 3(V)$	Pulmão, córnea, ossos, tecidos fetais; juntamente com o colágeno tipo I.
XI	$\alpha 1(XI) 2(XI)\alpha 3(XI)$	Cartilagem, corpo vítreo.
<i>Colágeno da membrana basal</i>		
IV	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha (IV); \alpha 1-\alpha 6$	Membranas basais.
<i>Colágeno microfibrilar</i>		
VI	$\alpha 1(VI), \alpha 2(VI), \alpha 3(VI)$	Derme, cartilagem, placenta, pulmões, parede do vaso, disco intervertebral.
<i>Fibrilas de ancoragem</i>		
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	Pele, junções epidérmicas, cérvix.
<i>Colágenos formadores de rede hexagonal</i>		
VIII	$[\alpha 1(VIII)]_2\alpha 2(VIII)$	Células endoteliais.
X	$[\alpha 3(X)]_3$	Cartilagem hipertrófica.
<i>Colágenos FACIT</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, tendão, da parede do vaso, placenta, pulmões, fígado.
XIX	$[\alpha 1(XIX)]_3$	Rabdomiossarcoma humano.
XX	$[\alpha 1(XX)]_3$	Epitélio da córnea, pele embrionária, cartilagem esternal, tendão.
XXI	$[\alpha 1(XXI)]_3$	Parede de vasos sanguíneos.
<i>Colágenos transmembranares</i>		
XIII	$[\alpha 1(XIII)]_3$	Epiderme, endomísio, intestino, condrocitos, pulmões, fígado.
XVII	$[\alpha 1(XVII)]_3$	Junções dermoepidérmicas
<i>Multiplexin</i>		
XV	$[\alpha 1(XV)]_3$	Fibroblastos, células musculares lisas, rim, pâncreas.
XVI	$[\alpha 1(XVI)]_3$	Fibroblastos, queratinócitos.
XVIII	$[\alpha 1(XVIII)]_3$	Pulmões, fígado, timo, músculo, intestino, pele.

Fonte: adaptado de: Oliveira, 2017.

Os tipos de colágeno diferem entre si em termos de composição de aminoácidos, diâmetro, comprimento, estrutura molecular, localização, estabilidade e elasticidade, influenciando diretamente na funcionalidade do tecido. Os colágenos apresentam várias funções, dependendo estas do seu tipo e do tecido em que se encontram. Por exemplo, o colágeno do tipo I apresenta função de resistência a trações e está presente na derme, em ossos, tendões e em fibrocartilagens.

A estrutura básica do colágeno é formada por 3 cadeias de polipeptídeos, entrelaçados em formato helicoidal - denominada de tropocolágeno - unidas entre si por pontes de hidrogênio que dá origem à uma molécula linear alongada com 180nm, espessura de 1,5nm e um peso molecular de aproximadamente 360.000Da. O domínio central do tropocolágeno é formado por uma repetição ininterrupta Gly-X-Y, em que o "X" e o "Y" são aminoácidos a depender de cada tipo de colágeno. A sequência desses Gly-X-Y se mostra como Gly sendo a Glicina, o X quase sempre a prolina e o Y quase sempre uma hidroxiprolina ou hidroxilisina. Essa sequência pode se repetir por, aproximadamente, 334 vezes, dando origem à uma estrutura de aproximadamente 100.000 Da. Para a formação de uma hélice tripla, a presença do resíduo da Glicina é necessária na terceira posição ao longo da cadeia e uma repetição da sequência Gly-X-Y. Já as posições X-Y da sequência Gly-X-Y do restante da cadeia é representado por outros aminoácidos essenciais na formação do colágeno em fibras.

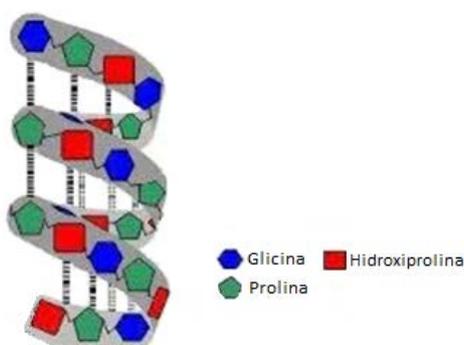


Figura 6. Representação da estrutura da hélice de colágeno. Fonte: adaptado de: Brodsky;Ramshaw, 1997.

A biossíntese de colágeno é dividida em duas etapas: uma intracelular e outra extracelular. Os colágenos são proteínas que são produzidas por fibroblastos (principalmente), condroblastos, odontoblastos e osteoblastos, presentes nos tecidos conjuntivos. As células produtoras de colágeno realizam a transcrição do DNA, formando o RNA mensageiro, que por sua vez é traduzido, formando o pré-pró-colágeno. O pré-pró-colágeno sofre reações de várias enzimas e se converte em pró-colágeno solúvel, que é secretado da célula para o meio extracelular. Na matriz extracelular, ocorre a segunda etapa da biossíntese de colágeno.

As extremidades (estruturas globulares) do pró-colágeno serão clivadas pelas enzimas C- e N-peptidases, formando a molécula de tropocolágeno, ou simplesmente, colágeno. Essa etapa é de grande importância, pois as extremidades do pró-colágeno os impedem de se ligarem à outras

moléculas de colágeno, tornando impossível, assim, a formação das fibrilas de colágeno. Após a clivagem, as moléculas de colágeno começam a se unir ao longo de um eixo, paralelamente, por ligações covalentes, dando origem às fibrilas, conhecidas também como filamentos ou redes. Elas são formadas por agregados de 4 a 8 moléculas de colágeno e possuem de 10 a 500nm de diâmetro, a depender do tecido em que se encontram. Essas fibrilas se unem, formando um conjunto de fibrilas, denominadas como fibras de colágeno e, que por sua vez, se unem e formam os feixes de colágeno. As fibrilas e as fibras de colágeno são responsáveis pela sustentação e elasticidade às estruturas da matriz extracelular.

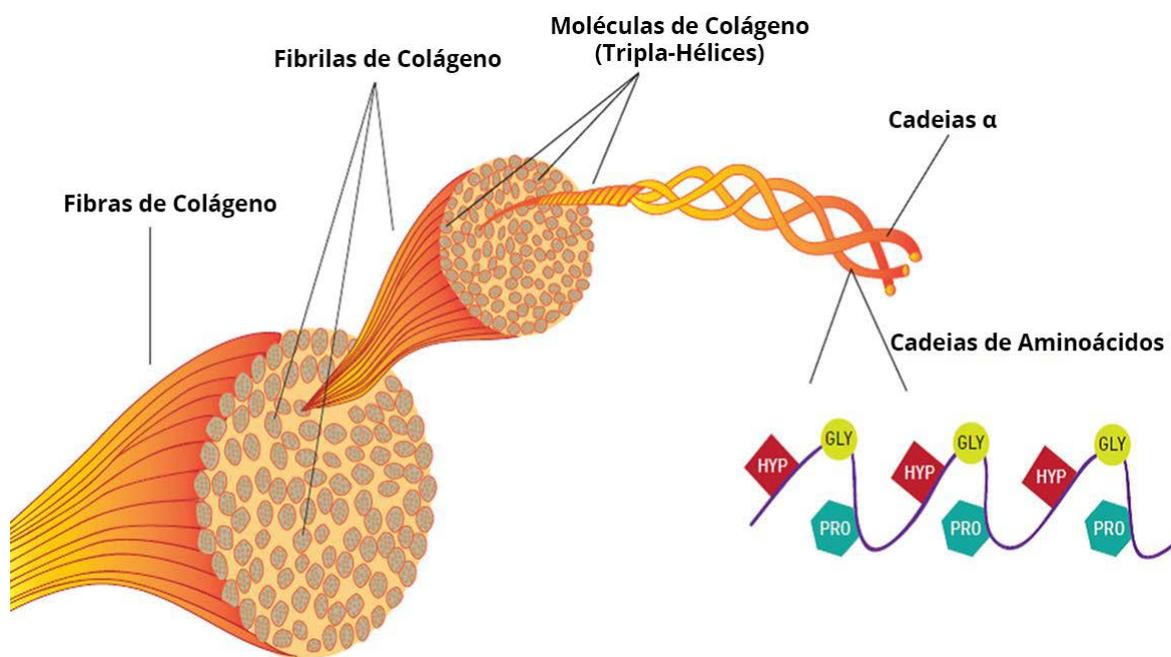


Figura 7. Representação do tropocolágeno, fibrilas de colágeno e fibras de colágeno.

Com o passar dos anos, a quantidade e a qualidade do colágeno diminuem consideravelmente. Estima-se que após os 30 anos de idade, perdemos aproximadamente 1% de colágeno a cada ano.

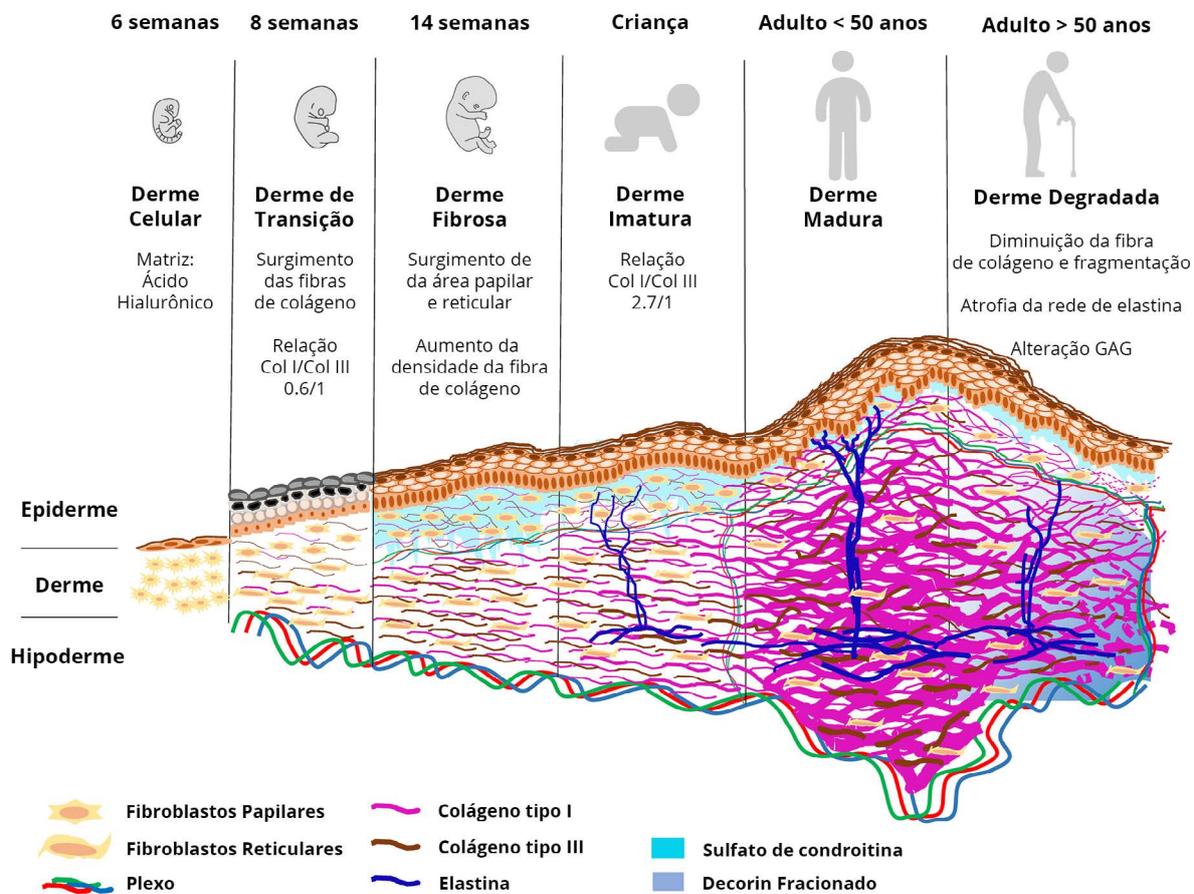


Figura 8. Representação esquemática da derme e sua evolução durante o desenvolvimento humano e respectivo envelhecimento cutâneo.

As alterações físicas na pele ocorrem, além da perda gradativa de colágeno, ao fato de o colágeno ficar mais rígido com o passar do tempo, pelo acúmulo do número de ligações covalentes cruzadas entre suas cadeias alfa (sendo este formado por duas cadeias alfa1 idênticas e uma cadeia diferente, a alfa2). Assim, a sustentação que o colágeno fornece à pele se mostra comprometida, afetando a elasticidade, a flexibilidade e a resistência da pele, além de aumentar a probabilidade de fraturas.

A redução de colágeno no organismo leva a muitas alterações fisiopatológicas, entre elas podemos citar: condrodisplasias, osteogênese imperfeita, osteoporose, epidermólise bolhosa, atrofia dérmica, entre outras.

A atrofia dérmica dermatoporose é caracterizada por atrofia cutânea extrema, pele frágil, transparente e púrpuras, que são associadas à osteoporose. É de caráter intrínseco, devido à senescência, causada pela diminuição da produção de colágeno.

A osteogênese imperfeita (também conhecida como ossos de vidro), por exemplo, é uma doença genética em que a função e a estrutura do colágeno tipo I está alterada. Essa alteração é determinada por uma mutação genética dos genes COL1A1 e COL1A2 que dão origem às cadeias alfa1 e alfa2 do colágeno, substituindo o aminoácido glicina por algum outro aminoácido. Sua principal apresentação clínica é a fragilidade óssea, esclera azulada, frouxidão cápsulo-ligamentar e a surdez.

O conhecimento da expressão, função e dos distúrbios do metabolismo dos tipos de colágeno se mostra importante para o melhor entendimento e manejo das doenças baseadas em sua deficiência. Por esse motivo, além da busca pela beleza e por uma pele rejuvenescida, a administração oral de colágeno, principalmente na forma de peptídeos de colágeno, está sendo cada vez mais comum.

Colágeno tipo I

O colágeno tipo I é o colágeno mais conhecido química e estruturalmente, sendo formado por duas cadeias idênticas, denominadas alfa1 e uma cadeia diferente, a alfa2. A cadeia alfa 1 possui aproximadamente 1.055 resíduos de aminoácidos, enquanto a cadeia alfa2, 1.029 resíduos. Suas cadeias são extremamente ricas em glicina, representando cerca de 30% do total dos aminoácidos nesta cadeia.

O colágeno tipo I é o principal produto da secreção dos osteoblastos e aproximadamente 90% da matriz extracelular óssea é constituída por ele. Este colágeno é fundamental na sustentação do tecido conjuntivo, além de manter a resistência mecânica dos ossos. Por isso, é de extrema importância manter os níveis saudáveis de colágeno tipo I.

Devido à grande quantidade de aminoácidos hidrofóbicos presente nos colágenos, este apresenta uma característica insolúvel em água, tanto em sua superfície, quanto em seu núcleo, fato que contribui para a instabilidade de sua estrutura.

Peptídeos de colágeno hidrolisado tipo I

A desnaturação da molécula de colágeno através de sua hidrólise origina o colágeno hidrolisado. Para isso, é necessária a ação da colagenase, facilitando o processo para outras enzimas proteolíticas. A solubilidade e as atividades desse colágeno hidrolisado vão depender tanto da temperatura como das enzimas proteolíticas utilizadas para hidrolisá-lo. O colágeno hidrolisado é solúvel em água ou em solução salina, o que o torna absorvível, permitindo, a partir disso, a consequente síntese de colágeno pelo organismo.

Para a preparação dos peptídeos de colágeno de forma geral, aplica-se a clivagem química utilizando um catalisador e, assim, enzimas colagenolíticas realizam a produção destes peptídeos. Essas enzimas degradam a tripla hélice das moléculas de colágeno intersticiais dos vários tipos de colágeno.

Dentre as enzimas que clivam o colágeno, como a alcalase, a papaína, a pepsina, entre outras, as metalocolagenases clivam apenas o colágeno fibroso em sua tripla hélice. A clivagem a partir da hidrólise do colágeno pelas colagenases originam por sua vez os peptídeos de colágeno.

Os peptídeos de colágeno são denominados “bioativos” quando contribuem para as funções fisiológicas do organismo, sendo ingeridos e efetivamente absorvidos. Estudos mostram que os peptídeos de colágeno bioativos são eficazes na prevenção de osteoporose e no gerenciamento da artrite, além de apresentar outras funções, como auxiliar na hidratação, elasticidade, diminuir a rugosidade cutânea e possuir contribuição antioxidante.

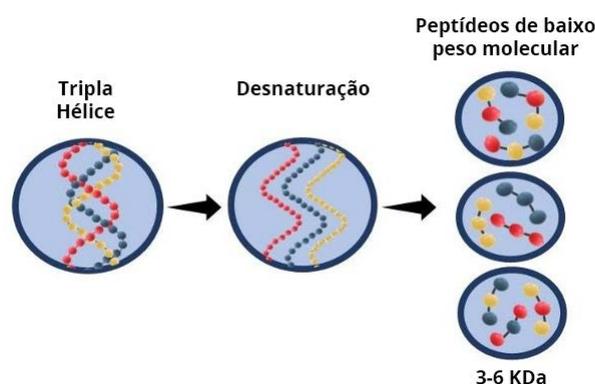


Figura 9. Desnaturação do colágeno nativo em peptídeos de baixo peso molecular.

O processo de obtenção do colágeno hidrolisado através do uso de enzimas não específicas, como a alcalase, cliva aleatoriamente a molécula do colágeno nativo gerando peptídeos variados.

O colágeno hidrolisado é composto por uma mescla de peptídeos de baixo peso molecular, variando de 1,5 a 6kDa, o que o torna facilmente absorvível e, por essa razão, vem sendo estudado largamente. Esses estudos relatam que os vários tipos de colágenos hidrolisados apresentam benefícios biológicos, como redução da dor, aumento da síntese de cartilagem, contribuição antioxidante, aumento da elasticidade e diminuição da rugosidade da pele, entre outros.

A resistência relacionada ao uso oral do colágeno, seja ele hidrolisado ou seus peptídeos se dá por diversos fatores, entre eles:

- **Origem do colágeno:** geralmente extraído de bovinos, suínos ou ambos.
- **Questões éticas e religiosas:** muitos pacientes, principalmente com restrição de ingestão de produtos de origem suína ou bovina optam por não ingerir colágenos destas fontes.
- **Dificuldade de ingestão:** doses elevadas variando de 2,5g a 20g ao dia.
- **Sabor e odor desagradável:** baixa adesão dos pacientes à intervenção devido a problemas de palatabilidade.
- **Baixa solubilidade:** doses elevadas de colágeno requerem que ele seja, geralmente, dispensado na forma de pó, em "sachês", e misturado à água ou outros solventes antes de ser ingerido, e sua baixa solubilidade torna este processo trabalhoso e demorado, sendo necessário, na maioria das vezes, utensílios apropriados, como mixers ou liquidificadores.
- **Contribuição controversa:** muitos especialistas são resistentes à prescrição ou indicação de colágenos e suas frações devido à ausência de comprovação científica de contribuição, uma vez que aminoácidos livres poderão ser utilizados por nosso organismo para a síntese de qualquer proteína, não necessariamente colágeno.

MoriKol® - Tripeptídeos de Colágeno Marinho

MoriKol® é composto por tripeptídeos bioativos de colágeno marinho de baixo peso molecular, sendo altamente biodisponível e hidrossolúvel.

Ele é o único colágeno marinho padronizado em, no mínimo, 15% de tripeptídeos altamente biodisponíveis e com baixíssimo peso molecular (em torno de apenas 280Da), enquanto o peso molecular médio de MoriKol® é em torno de apenas 1500Da.



Figura 10. Padronização de no mínimo 15% de tripeptídeos bioativos de colágeno marinho.

Os tripeptídeos bioativos de MoriKol® são formados por uma sequência de Gly-X-Y, onde X e Y são aminoácidos construtores de colágeno como hidroxiprolina, prolina ou alanina, sendo eles resistentes à digestão, possibilitando que eles se movam passivamente pela membrana intestinal através de um receptor VIP, alcançando a circulação sistêmica e sendo encontrado no plasma em sua forma íntegra, podendo incorporar tecidos lesionados ou bioestimular indiretamente o seu reparo.

O processo patenteado e de alta performance para obtenção de MoriKol® é realizado através da utilização de enzimas específicas e da hidrólise enzimática sequenciada, que por sua vez cliva pontos específicos da molécula do colágeno, gerando combinações de peptídeos e tripeptídeos com atividades biológicas diferenciadas. O processo biotecnológico e patenteado de obtenção de tripeptídeos bioativos de colágeno marinho de baixo peso molecular é demonstrado abaixo:

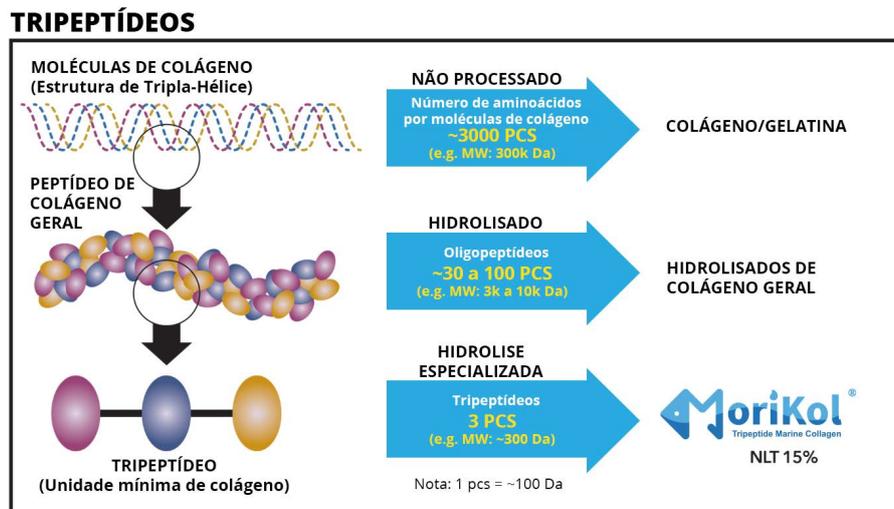


Figura 11. Representação esquemática das etapas de obtenção de MoriKol®

MoriKol® é obtido a partir do cultivo sustentável em piscicultura de peixes de águas mornas. Este tipo de cultivo é conhecido por fornecer colágenos com pesos moleculares muito menores em comparação com as fontes suína e bovina, porém, mesmo entre os colágenos de origem marinha, acredita-se que o cultivo em águas quentes (mornas) tenha melhor biocompatibilidade do que as espécies de águas frias, como salmão e bacalhau.

Colágenos obtidos através do cultivo de peixes de águas quentes apresentam níveis mais elevados dos aminoácidos prolina e hidroxiprolina - os dois blocos de construção essenciais do colágeno.

O método de cultivo controlado e sustentável de MoriKol® produz uma matéria prima consistente e que obedece a rigorosos padrões de criação, cultivo e processamento. A alta pureza do MoriKol® é apoiada através da checagem de mais de 40 testes específicos para o cultivo de peixes, incluindo aqueles para antibióticos, dioxinas, PCBs e hormônios. A qualidade de MoriKol® atende às rigorosas especificações do Prop-65.

É clinicamente comprovado que, devido sua altíssima biodisponibilidade, a dose diária recomendada de MoriKol® para fins de cuidados com a pele é de apenas 500mg, duas vezes ao dia, possibilitando sua apresentação em cápsulas, o que aumenta a adesão do paciente à sua utilização por se tratar de uma forma farmacêutica de fácil ingestão e transporte.

Mecanismo triplo de ação comprovado

- **Auxilia no estímulo direto de fibroblastos:** contribui para o estímulo da biossíntese de colágeno tipo I.
- **Contribui para a construção de colágeno a partir de aminoácidos livres:** auxilia a síntese de colágeno.
- **Contribui para a proteção do colágeno existente:** auxilia na diminuição de MMPs.

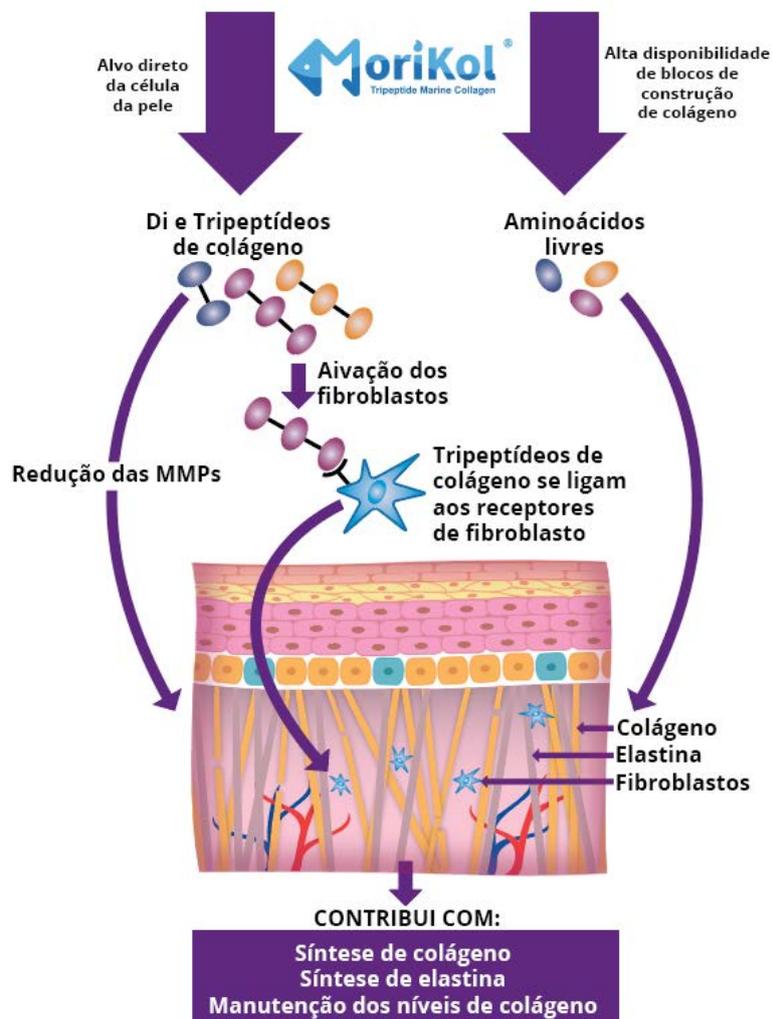


Figura 12. Mecanismo de contribuição Triplo de MoriKol®

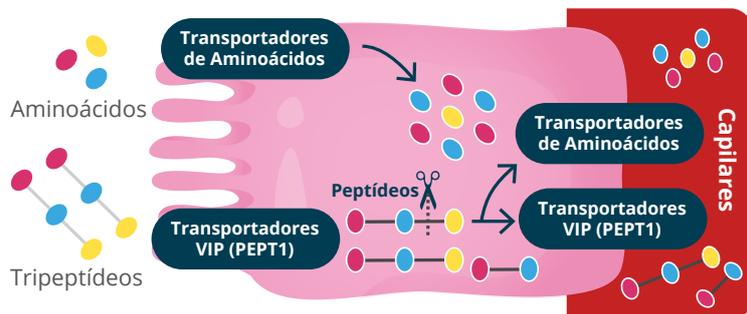


Figura 13. Esquema de absorção de tripeptídeos através de transportador VIP (PEPT1) e sua consequente absorção plasmática melhorada.

Os tripeptídeos bioativos de colágeno marinho têm seu próprio transportador VIP (PEPT1), que permite sua absorção pelas células intestinais sem a necessidade de digeri-los em aminoácidos individuais. Quando absorvidos no plasma, o nosso organismo reconhece a estrutura tripeptídica como sendo parte integrante da molécula de colágeno tipo I e dessa forma, dá sequência à síntese da molécula de colágeno.

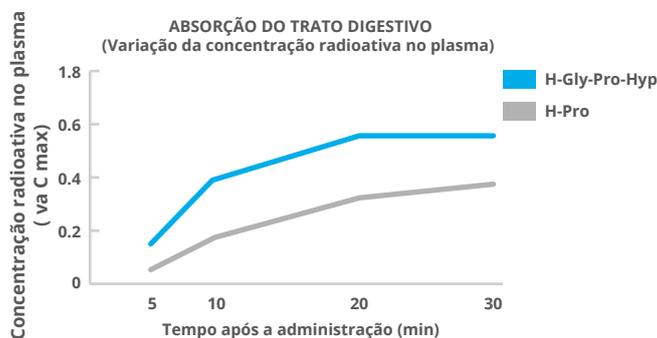


Figura 14. Comparação da absorção de tripeptídeos e aminoácidos isolados no plasma (*in-house data*).

Quando os tripeptídeos de glicina-prolina-hidroxiprolina por exemplo, são marcados com hidrogênio radioativo e comparados ao aminoácido prolina isolado, também marcado de forma semelhante e administrado por via oral em ratos, podemos observar que a concentração e a taxa de absorção no plasma é bastante semelhante, e a quantidade é muito superior para o tripeptídeo de colágeno marinho.

Além de ser altamente biodisponível e encontrado em altas concentrações plasmáticas após a sua ingestão, MoriKol® ainda auxilia na manutenção da integridade cutânea, através do gerenciamento dos danos causados pelo estresse oxidativo resultante da exposição à radiação UVB.

A exposição a UVB aumenta a liberação de MMPs (enzimas de degradação), especificamente as MMPs 1, 3 e 9 que penetram nas camadas mais profundas da pele e danificam as fibras colágenas. Foi demonstrado através de estudos que os tripeptídeos de colágeno marinho (MoriKol®) auxiliam na manutenção da integridade das fibras de colágeno, pois minimizam a liberação de MMPs.

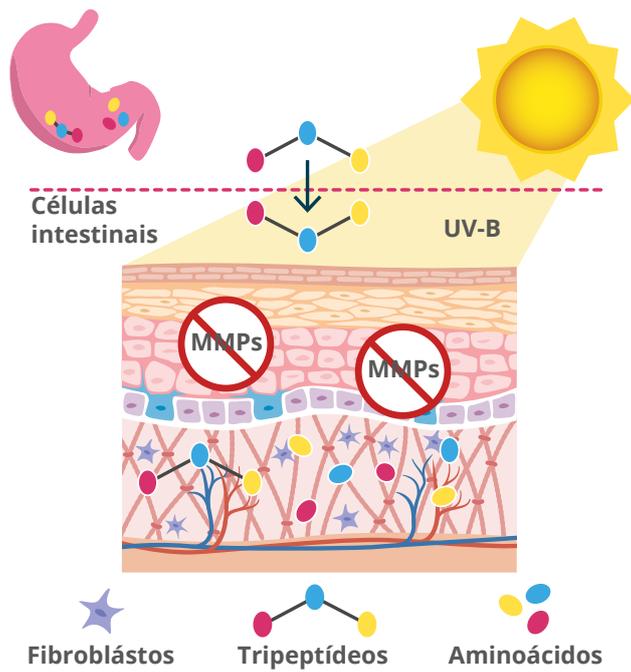


Figura 15. Contribuição dos tripeptídeos de colágeno marinho MoriKol® na diminuição da liberação de MMPs e na proteção contra os danos da radiação UVB.

Estudos comprovam

Ingestão oral de peptídeo de colágeno de baixo peso molecular (MoriKol®) melhora a hidratação, elasticidade e enrugamento na pele humana: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (*Oral intake of low-molecular-weight collagen peptide improves hydration, elasticity, and wrinkling in human skin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*)

Neste estudo, os autores utilizaram peptídeos de colágeno de baixo peso molecular derivado do colágeno hidrolisado tipo I. O objetivo era avaliar sua contribuição na hidratação, no enrugamento e na elasticidade da pele.

Método: 70 voluntárias do sexo feminino, entre 40 a 60 anos de idade, e diagnosticadas por um dermatologista com rugas ao redor dos olhos e com fotodano na pele, foram recrutadas para este estudo. Foram separadas em dois grupos, um de teste (denominado de LMWCP) e outro placebo. O grupo LMWCP, ingeriu 1g ao dia de peptídeo de colágeno hidrolisado de baixo peso molecular (MoriKol®), por 12 semanas.

Resultados

Resultado do peptídeo de colágeno de baixo peso molecular na hidratação da pele

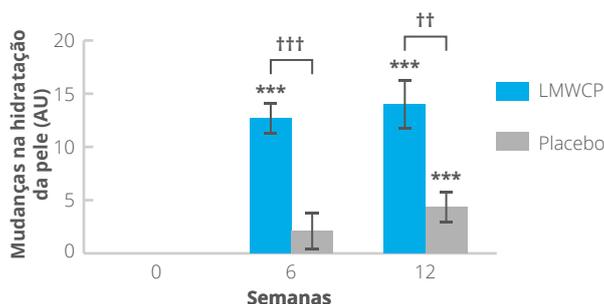


Figura 16. Alterações na hidratação da pele em indivíduos recebendo preparação de peptídeo de colágeno de baixo peso molecular (LMWCP) ou placebo. A hidratação cutânea foi medida com o corneômetro CM825 e as alterações dos valores de base são mostrados por unidades arbitrárias (AU). Os dados são expressados em média \pm SEM. *** indica uma diferença significativa da linha de base ($p < 0,001$; teste t). †† e ††† indicam uma diferença significativa entre o grupo teste e o grupo placebo ($p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente; teste t).

Resultado do peptídeo de colágeno de baixo peso molecular na elasticidade da pele

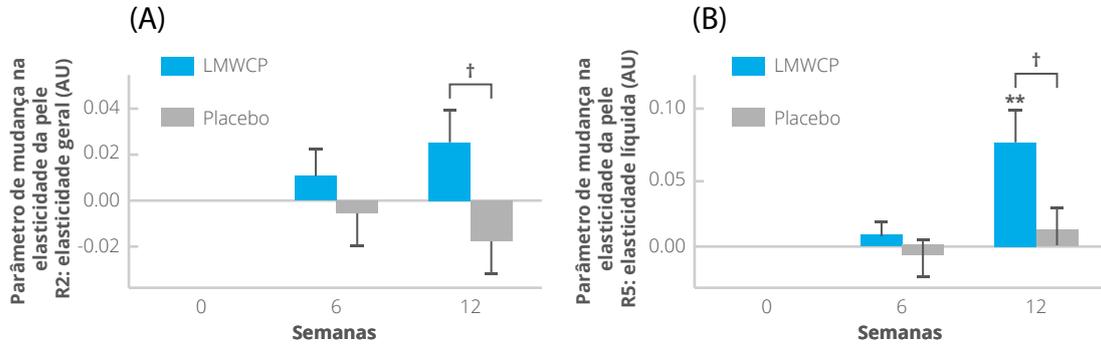


Figura 17. Alterações nos parâmetros de elasticidade da pele em indivíduos recebendo preparações com peptídeo de colágeno de baixo peso molecular (LMWCP) ou placebo. A elasticidade da pele foi medida através do Cutômetro MPA580. (A) Alterações no parâmetro R2 (elasticidade geral) de elasticidade da pele. (B) Alterações no parâmetro R5 (elasticidade líquida) de elasticidade da pele. Alterações nos valores dos parâmetros da linha de base são mostrados em unidades arbitrárias (AU). Os dados foram expressados em média \pm SEM. Para comparações do teste t com os valores da linha de base, ** indica $p < 0.01$. para comparações teste t entre o grupo teste e o grupo placebo, † indica $p < 0.05$.

Resultado do peptídeo de colágeno de baixo peso molecular no enrugamento da pele

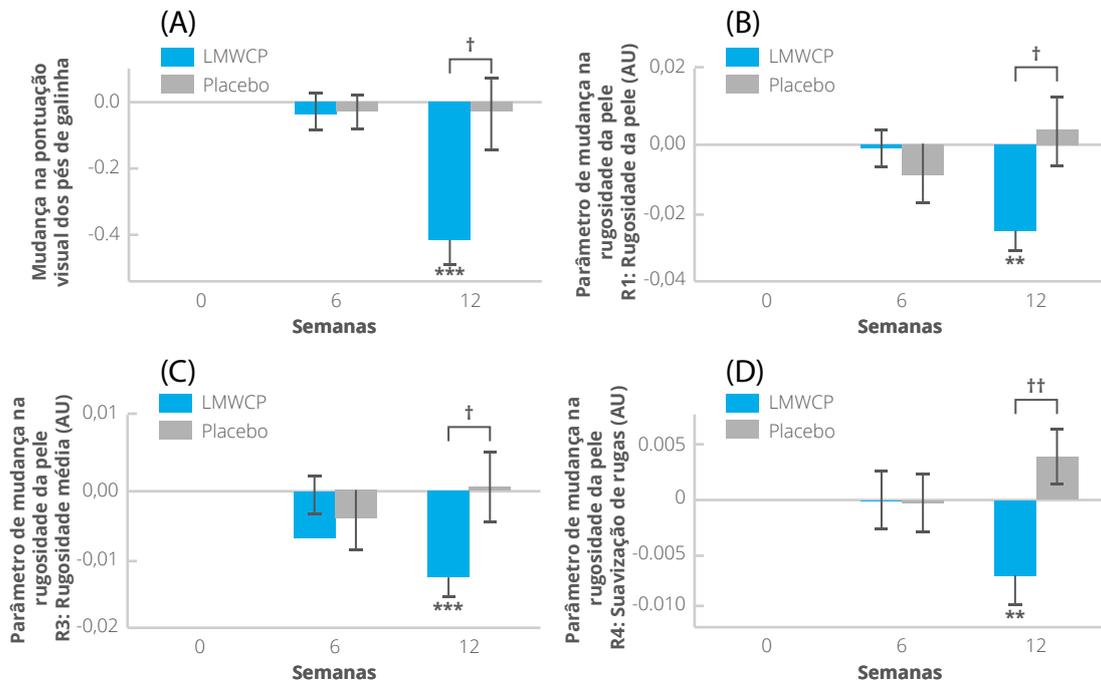


Figura 18. Alterações nos parâmetros do enrugamento da pele em indivíduos recebendo peptídeo de colágeno de baixo peso molecular (LMWCP) ou placebo. (A) Alterações na pontuação visual de rugas periorbitais. (B) Alterações no

parâmetro R1(rugosidade da pele) de rugas da pele. (C) Alterações no parâmetro R3 (rugosidade média) de rugas da pele. (D) Alterações no parâmetro R4 (suavização) de rugas da pele. R1, R3 e R4, foram medidos instrumentalmente com o visômetro SV600 de pele. Alterações nos valores dos parâmetros da linha de base são mostrados em unidades arbitrárias (AU). Os dados são expressados em média \pm SEM. * Valores de p para comparações de teste t com os valores da linha de base; * indica $p < 0.05$, ** indica $p < 0.01$, *** indica $p < 0.001$. † valores de p para comparações de teste t entre valores no grupo teste e no grupo placebo; † indica $p < 0.05$, †† indica $p < 0.01$.

Conclusão: o uso oral dos peptídeos de colágeno de baixo peso molecular se demonstrou seguro e apresentou contribuições na hidratação, elasticidade e suavização de rugas. As contribuições apresentadas neste estudo indicam que os peptídeos de colágeno de baixo peso molecular ingeridos oralmente são habilmente absorvidos e biologicamente ativos.

Resultados da administração de tripeptídeo de colágeno no fotoenvelhecimento e na barreira epidérmica da pele em camundongos sem pelos expostos a UVB (*Results of collagen tripeptide supplement on photoaging and epidermal skin barrier in UVB-exposed hairless mice*)

Neste estudo, o objetivo foi investigar melhorias nos sinais de fotoenvelhecimento a partir da administração oral de tripeptídeos de colágeno.

Método: 20 camundongos fêmeas, com 5 semanas de idade, foram alocadas em 4 grupos diferentes (5 camundongos em cada grupo): 1. Grupo controle; 2. Grupo irradiado por UVB ; 3. Grupo irradiado por UVB e recebendo 167mg/Kg/dia de tripeptídeos de colágeno (CTP) (equivalente a 812mg para humanos) 4. Grupo irradiado por UVB e recebendo 333mg/Kg/dia de tripeptídeos de colágeno (CTP) (equivalente a 1620mg para humanos) Os grupos receberam a dose oral por 14 semanas e receberam irradiação UVB 3 vezes por semana.

Resultados:

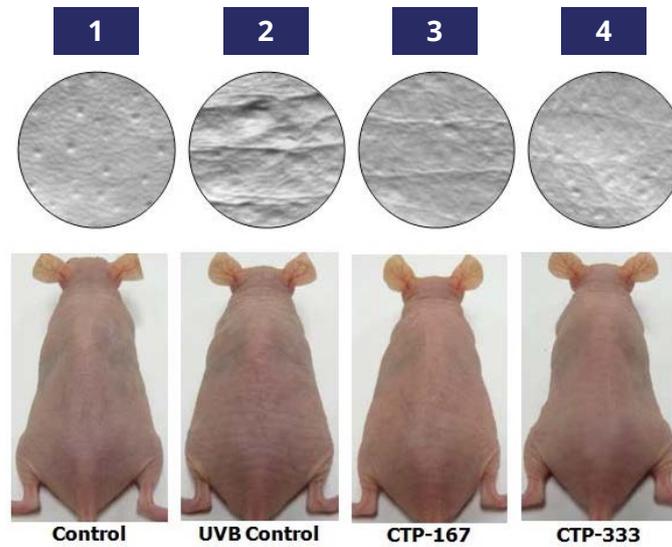


Figura 19. Resultados da administração oral de CTP na formação de rugas em camundongos irradiados por UVB (fotografias e aparência). A superfície dorsal da pele de camundongo *Hairless* foi exposta a irradiação UVB 3 vezes na semana, por 14 semanas. As fotografias foram tiradas das áreas dorsais dos camundongos.

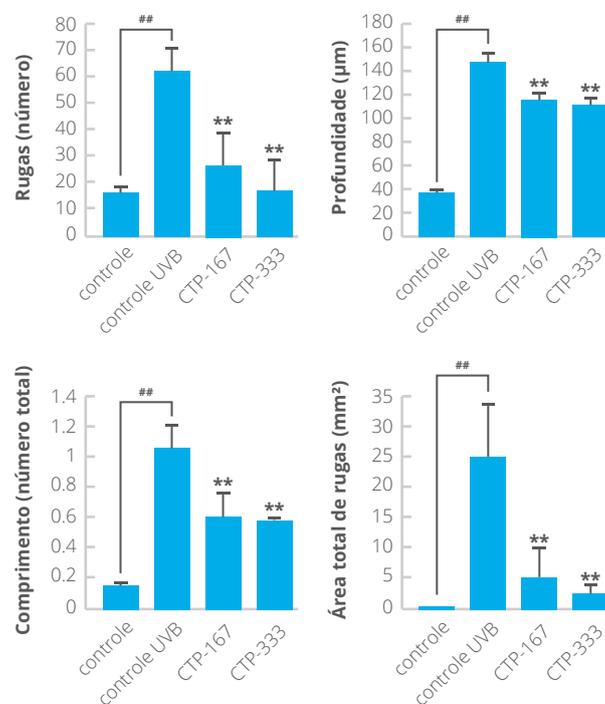


Figura 20. Resultados da administração oral de CTP na formação de rugas em camundongos *Hairless* irradiados por UVB (valores de rugas). A superfície dorsal da pele de camundongos *Hairless* foi exposta a irradiação UVB 3 vezes por semana, por 14 semanas. Valores de rugas foram obtidas a partir da réplica da superfície da pele. Os dados são expressos em

média \pm SD de cinco camundongos em cada grupo. (## $p < 0.01$) comparado com camundongos não irradiados por UVB, (** $p < 0.01$) comparado com camundongos irradiados por UVB.

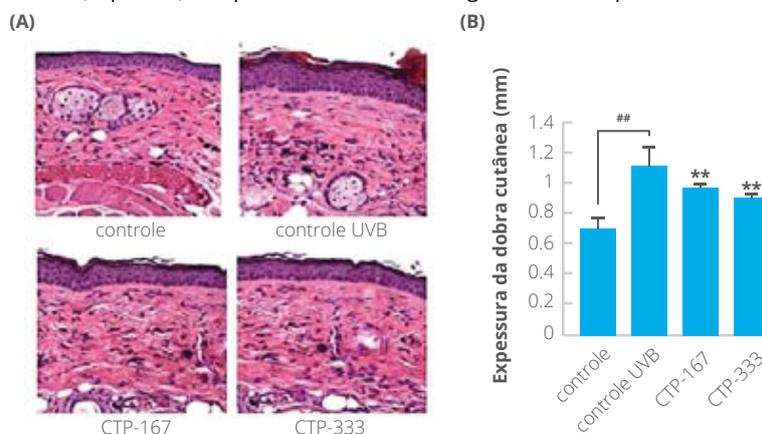


Figura 21. Resultados da administração oral de CTP na espessura da pele de camundongos *Hairless* irradiados por UVB. (A) seções de tecidos da pele foram coradas com H&E. (B) A espessura da borda cutânea foi medida com um paquímetro entre os pescoços e os quadris em 14 semanas. Os dados são expressos em média \pm SD de cinco em cada grupo. (## $p < 0.01$) comparado com camundongos não irradiados por UVB; (** $p < 0.01$) comparado com camundongos irradiados por UVB.

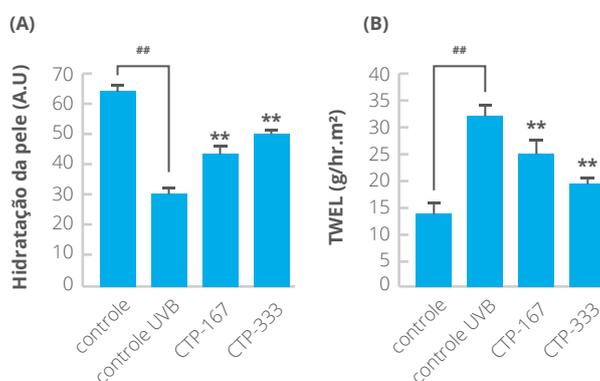


Figura 22. Resultados da administração oral de CTP na função de barreira da pele em camundongos *Hairless* irradiados por UVB. (A) hidratação da pele e (B) TWEL como marcadores da função de barreira da pele, foram medidos pelo Corneometer® e Tewameter®. Os dados são expressos em média \pm SD de cinco camundongos em cada grupo. (## $p < 0.01$) comparado com camundongos não irradiados por UVB; (** $p < 0.01$) comparado com camundongos irradiados por UVB.

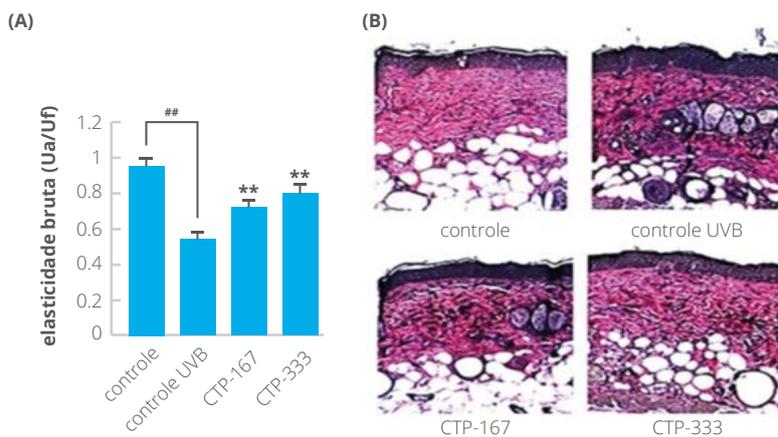


Figura 23. Resultados da administração oral de CTP na elasticidade em camundongos *Hairless* irradiados por UVB. (A) Efeitos de CTP na elasticidade bruta (Ua/Uf) da pele, medida pelo Cutometer®. (B) Fibras elásticas na derme foram coradas pela coloração de Verhoeff. Os dados são expressados em média \pm SD de cinco camundongos em cada grupo. (## $p < 0.01$) comparado com camundongos não irradiados por UVB; (** $p < 0.01$) comparado com camundongos irradiados por UVB.

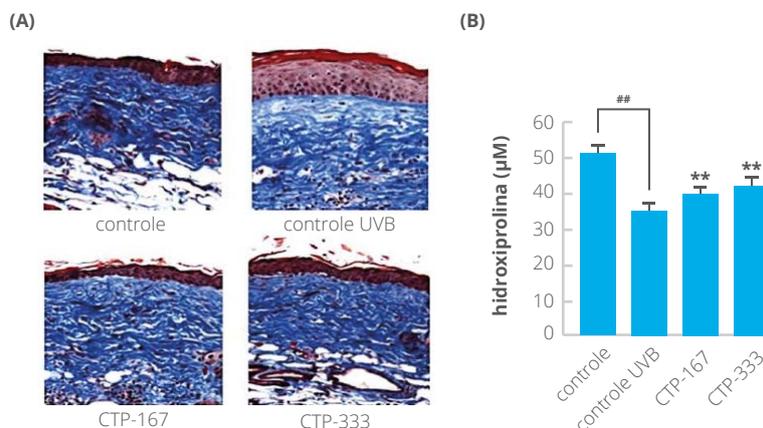


Figura 24. Resultados da administração oral de CTP nas fibras de colágeno em camundongos *Hairless* irradiados com UVB. (A) As seções de tecido da pele foram coradas com tricrômico de Masson para fibras de colágeno. (B) A quantidade de hidroxiprolina foi estimada após a irradiação UVB por 14 semanas. Os dados são expressos como média \pm DP de cinco camundongos em cada grupo. (## $p < 0.01$) em comparação com camundongos não irradiados com UVB; (** $p < 0.01$) em comparação com camundongos irradiados com UVB.

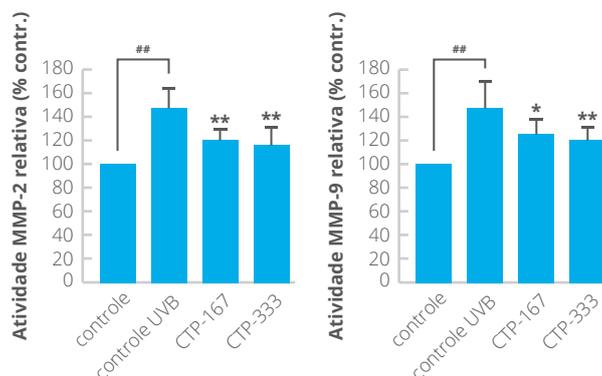


Figura 25. Resultados da administração oral de CTP na MMP-2 e -9 induzida por UVB em camundongos *Hairless* irradiados com UVB. As quantidades de atividades de MMP-2 e -9 em quantidades iguais de lisados de proteína foram analisadas por zimografia de gelatina. Os dados são expressos como média \pm DP de cinco camundongos em cada grupo. (## $p < 0.01$) em comparação com camundongos não irradiados com UVB; (* $p < 0.05$), (** $p < 0.01$) comparado com ratos irradiados com UVB.

Conclusão: a administração oral de tripeptídeos de colágeno auxilia na melhora da função barreira cutânea, da elasticidade, da hidratação e da espessura da pele, além de auxiliar na diminuição da formação de rugas e na diminuição da degradação do colágeno presente na derme, contribuindo no retardo do fotoenvelhecimento.

Administração oral de tripeptídeos de colágeno melhora a secura e o prurido em modelo de pele com ressecamento induzido por acetona (*Oral administration of collagen tripeptide improves dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin model*)

O objetivo deste estudo foi investigar as contribuições da administração oral de tripeptídeos de colágeno na diminuição do prurido, bem como na melhora e diminuição do ressecamento da pele *in vivo*, além de avaliar a melhora da produção de ácido hialurônico *in vitro*.

Método: camundongos machos de 5 semanas de idade tiveram suas peles previamente ressecadas com acetona e foram enquadrados em quatro grupos: grupo que recebeu administração oral de 80mg/kg de tripeptídeos de colágeno (grupo CTP80) – equivalente a 389mg/dia em humanos; grupo que recebeu administração oral de 500mg/kg (grupo CTP500) – equivalente a 2.432g/dia em humanos; grupo controle, que recebeu administração oral apenas de solução salina (grupo

salina); grupo normal (grupo normal), que não recebeu aplicação de acetona em sua pele, nem administração oral de solução salina ou tripeptídeos de colágeno, por 3 dias. Cada grupo foi constituído por 8 camundongos.

Resultados

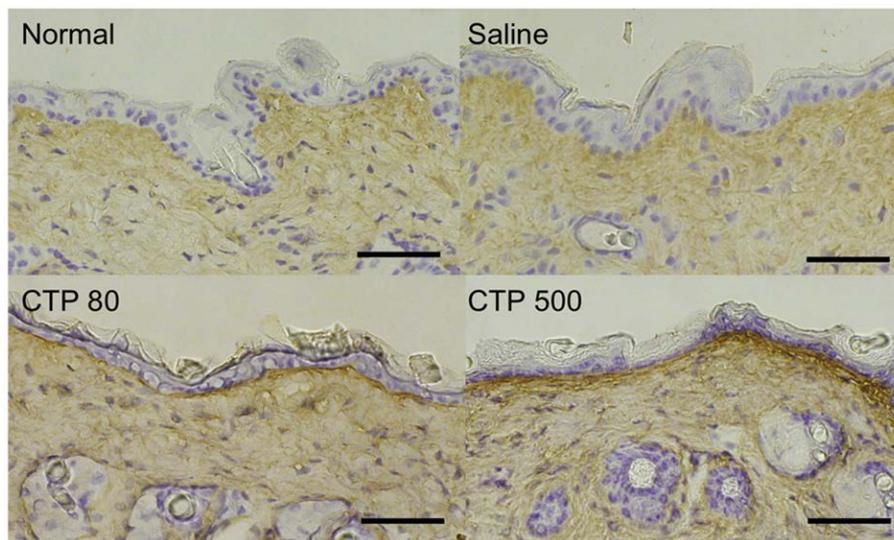


Figura 26. Coloração imuno-histoquímica do ácido hialurônico em cada grupo (grupo Normal, grupo Salina; grupo CTP80; e grupo CTP 500). Barras de escala, 100mm.

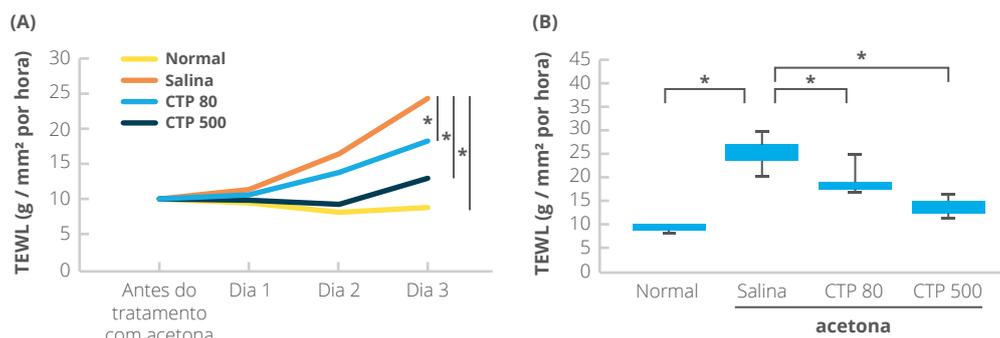


Figura 27. (A) Período de tempo de *TEWL* (perda de água transepidermal) em camundongos com a pele seca induzida por acetona, recebendo administração oral de tripeptídeos de colágeno. Camundongos do grupo Normal formam o grupo controle negativo. * $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo. (B) *TEWL* em modelo de pele seca de camundongos, induzida por acetona e recebendo administração oral de tripeptídeos de colágeno no terceiro dia. *TEWL* foi medido 2 horas após a última aplicação de acetona. $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

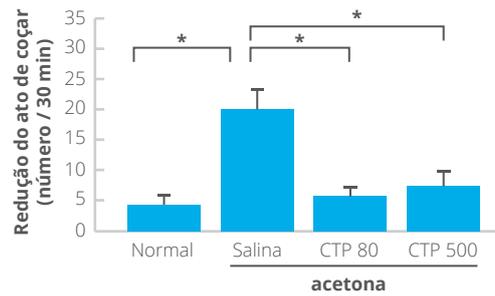


Figura 28. Relação de prurido em modelo de pele seca de camundongos, induzida por acetona e recebendo administração oral de tripeptídeos de colágeno. A quantidade de ações de coçar foi contada por 30 segundos no terceiro dia. Valores representam a média \pm SEM para oito camundongos. * $p < 0.05$.

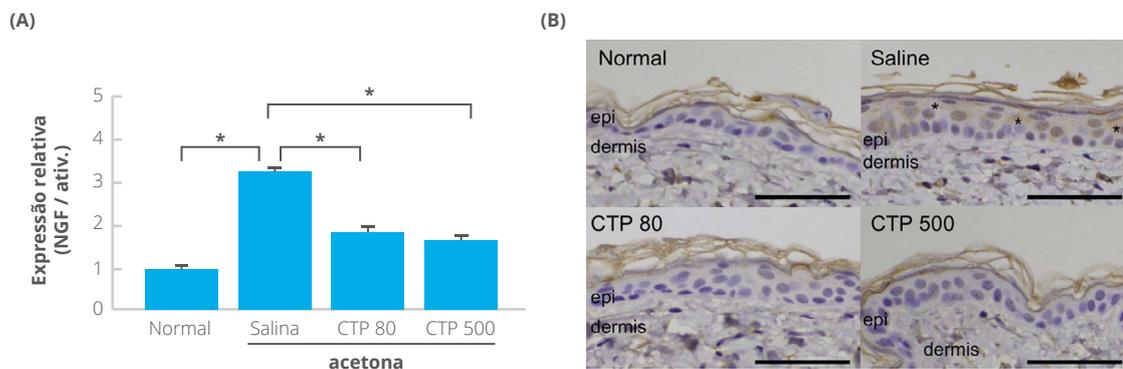


Figura 29. Expressão dos níveis de *NGF* (fator de crescimento nervoso) em modelo de pele ressecada de camundongos recebendo administração oral de CTP. (A) O nível de expressão quantitativo do gene de *NGF* na amostra de modelo de pele ressecada obtida através da indução por acetona, para camundongos recebendo administração oral de solução salina; 80mg/kg/dia de tripeptídeos de colágeno; 500mg/kg/dia de tripeptídeos de colágeno. Amostras de pele do grupo Normal foram utilizadas como a linha de base. Valores representam a média \pm SEM para oito camundongos. * $p < 0.05$. (B) imagens imuno-histoquímicas representativas de *NGF* coradas. Asteriscos mostram as colorações positivas. Barras de escala, 100 μ m; epi: epiderme.

Conclusão: os tripeptídeos de colágeno apresentaram resultados a partir da administração oral de 80mg/kg em camundongos (o equivalente a 389,18mg/dia para humanos adultos), auxiliando no processo de cicatrização da pele ressecada, com ressecamento induzido por acetona, impactando nos níveis de *TEWL* e de *NGF*. Esses resultados puderam ser observados a partir do terceiro dia de utilização de tripeptídeos de colágeno.

Resultados do tripeptídeo de colágeno em osteoartrite de joelho em humanos e em animais (*Results of collagen tripeptide on knee osteoarthritis in humans and animals*)

Neste estudo, o objetivo foi avaliar as contribuições do tripeptídeo de colágeno (CTP - Fish derived) na articulação do joelho.

Método: coelhos machos com doze semanas de idade foram divididos em 4 grupos: grupo recebendo CTP de origem suína CTP-pig 80mg/kg/dia (equivalente a aproximadamente 1.557g/dia em humanos), grupo recebendo CTP de origem marinha CTP-fish 80mg/kg/dia (equivalente a aproximadamente 1.557g/dia em humanos); grupo recebendo peptídeo de colágeno CP (*porcine derived*) 80mg/kg/dia (equivalente a aproximadamente 1.557g/dia em humanos) e grupo veículo. As doses de CTP e CP foram tomadas uma semana antes da cirurgia de menisco até quatro semanas após a cirurgia, enquanto no grupo veículo foi administrado apenas o solvente.

Resultados

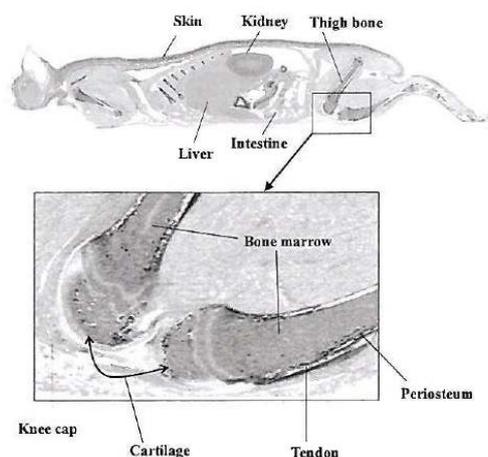


Figura 30. Autorradiografia de todo o corpo 24 horas após a administração oral única de Gly-[3H]Pro-Hyp.

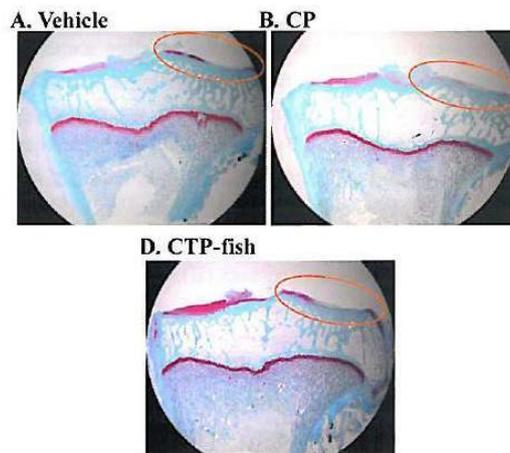


Figura 31. Imagens histológicas da cartilagem da tíbia esquerda.

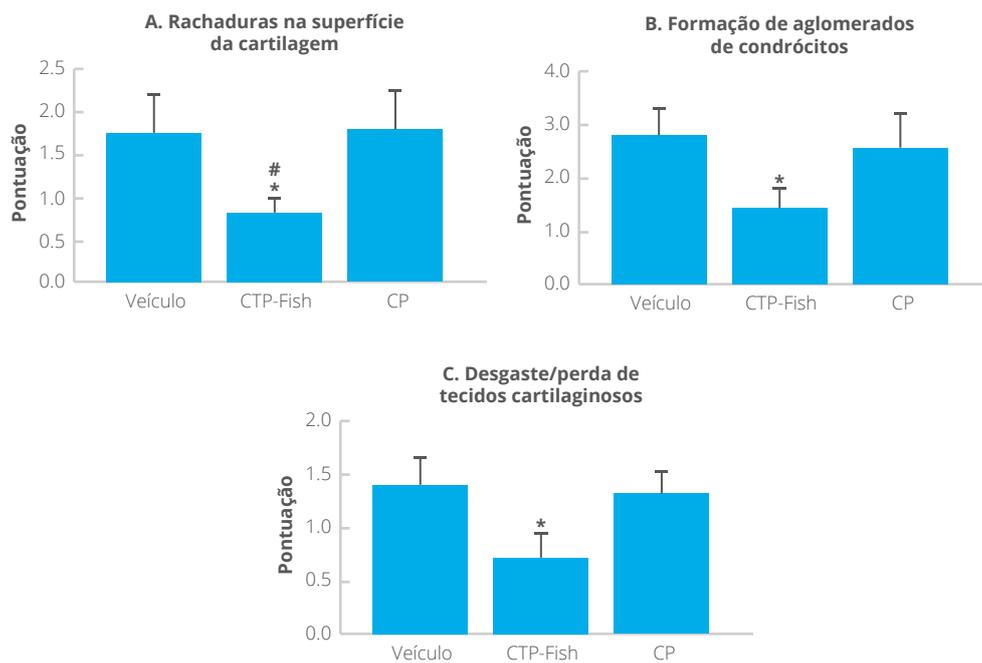


Figura 32. Pontuação de danos ao tecido cartilaginoso.

Conclusão: os resultados deste estudo sugerem que, através da administração oral, o CTP

auxilia na proteção da articulação de joelhos por ser absorvido pela cartilagem articular, fato observado pela autorradiografia. O CTP contribuiu com a melhora dos sintomas como, sons de fricção, hidropsia, auxiliando na melhora da qualidade de vida dos pacientes. A diminuição de rachaduras na superfície da articulação do joelho se mostrou significativamente maior no grupo CTP em comparação ao grupo veículo e ao grupo controle, enquanto a formação de aglomerados de condrócitos e o desgaste do tecido cartilaginoso em grupos que receberam CTP se mostrou significativamente menor.

Estudos Complementares

Resultados da administração oral de tripeptídeos de colágeno no processo de cicatrização óssea em ratos (*Results of oral administration of high advanced-collagen tripeptide HACP (porcine derived) on bone healing process in rat*)

O objetivo do estudo foi investigar as contribuições da administração oral de tripeptídeos de colágeno HACP (*porcine derived*) na cicatrização óssea *in vivo*.

Método: oito ratas Wister fêmeas de 11 semanas de idade foram divididas em dois grupos:

- Grupo que recebeu administração de com HACP (*porcine derived*) - recebeu, oralmente, uma solução salina com 80mg/2mL/kg (equivalente a aproximadamente 778,38mg/dia em humanos), por 3 semanas.
- Grupo que não recebeu administração de HACP (*porcine derived*) (grupo controle) - recebeu apenas a solução salina, via oral, por 3 semanas.

Resultados

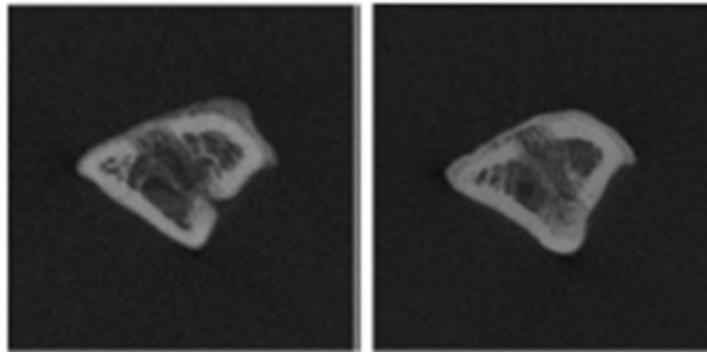


Figura 33. Imagem da microtomografia computadorizada da tíbia de rato após 3 semanas (grupo controle à esquerda, versus grupo que recebeu administração oral de HACP à direita).

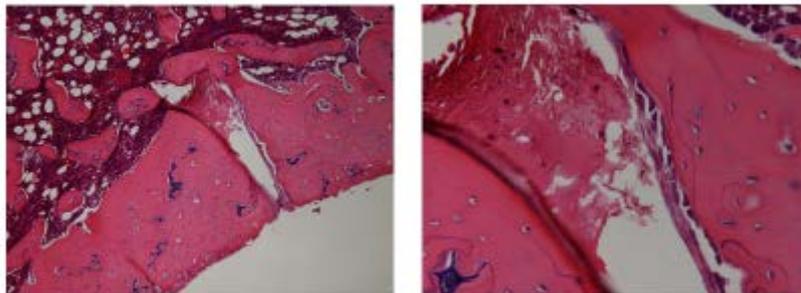


Figura 34. Aparências histológicas de osso reparado no grupo controle.

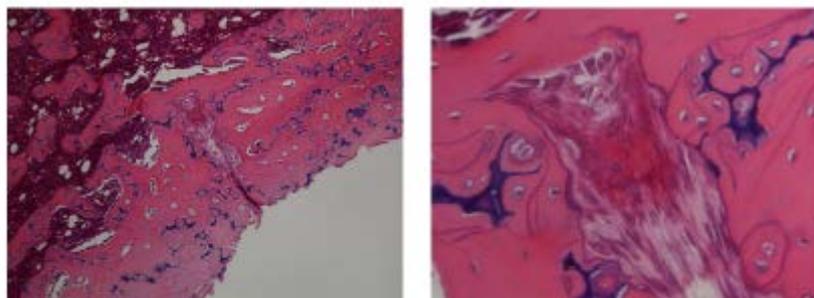


Figura 35. Aparência histológicas de osso reparado no grupo HACP.

Conclusão: os resultados deste estudo confirmam que a administração oral de apenas 80mg/2mL/kg em ratos com equivalência de aproximadamente 778mg ao dia (em humanos) de HACP (*porcine derived*) apresenta contribuições significativas no processo de cicatrização óssea, auxiliando no aumento da velocidade da reparação óssea, bem como na promoção da qualidade de vida do indivíduo.

Promoção por tripeptídeo de colágeno da expressão gênica de colágeno do tipo I em células osteoblásticas em humanos e cicatrização da fratura de fêmur em ratos. (*Promotion by collagen tripeptide of type I collagen gene expression in human osteoblastic cells and fracture healing of rat femur*)

Neste estudo, o objetivo foi investigar os resultados da administração oral de tripeptídeos de colágeno (CTP - *porcine derived*) em fraturas de fêmur de ratos.

Método: ratos machos de 7 semanas de idade com fratura óssea na porção média do fêmur esquerdo foram alocados em 3 grupos diferentes (cada grupo continha 10 ratos). Cada grupo recebeu 0, 80mg/kg/dia (equivalente a aproximadamente 778,37mg/dia em humanos) ou 500mg/kg/dia (equivalente a aproximadamente 4.865mg/dia em humanos) de CTP - *porcine derived* por 12 semanas.

Resultados

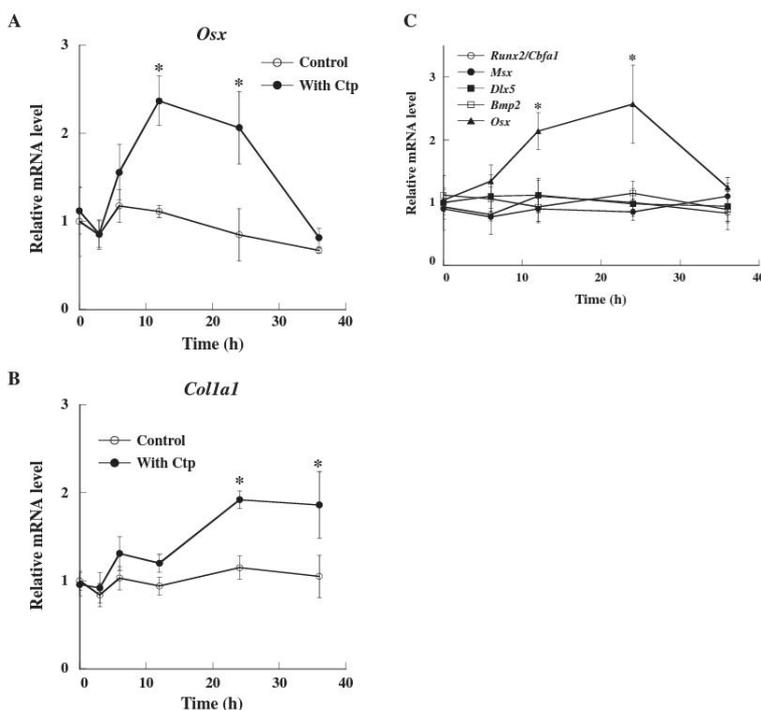


Figura 36. Características do período de níveis de mRNA dos genes de *Osx* (A), *Col1a1* (B) e relacionados ao *Osx* (C). A e B, células hFOB1 receberam (círculos preenchidos) ou não receberam (círculos não preenchidos) 10mg/mL de CTP por um período indicado, e o RNA total foi isolado e analisado através do PCR-RT quantitativo. Cada valor é a média (N=3) e as barras indicam o desvio padrão, ($p < 0.05$ vs. o valor sem CTP). C, análise de expressão de mRNA de genes relacionados ao *Osx*. As células hFOB1.19 receberam 10mg/mL de CTP por períodos indicados e o RNA total foi isolado e analisado através do PCR-RT quantitativo. *Runx2/Cbfa1*: fator 2 de transcrição relacionada a runt; *Msx2*: *Msh homeobox 2*; *Dlx5*: *homeobox 5 distal-less*; *Bmp2*: proteína 2 morfogenética óssea; *Osx*: fator de transcrição Sp7/Osterix. Cada valor é a média (N=3) e as barras indicam o desvio padrão ($p < 0.05$ vs. o valor em 0h).

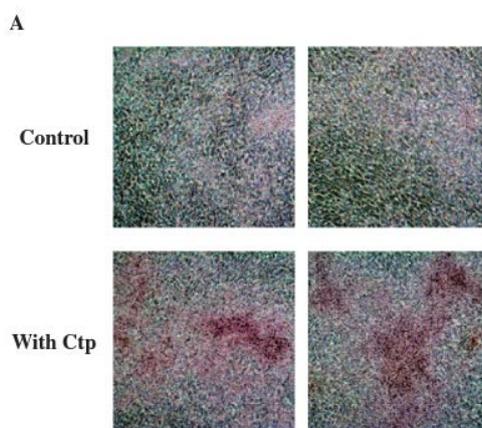


Figura 37. Resultados da administração oral de CTP (CTP - *porcine derived*) nas células osteoblásticas em humanos. A, mineralização de células hFOB 1.19. Células foram cultivadas a 37°C, por 7 dias com e sem 10mg/mL de CTP (CTP - *porcine derived*). A mineralização foi analisada pela coloração com Alizarin Red S. Imagens típicas são mostradas; as áreas de coloração vermelha correspondem à matriz mineralizada.

Conclusão: os resultados sugerem que o CTP (CTP - *porcine derived*) impactou na otimização da cicatrização da fratura óssea através do auxílio na estimulação da calcificação de osteoblastos e por contribuir no estímulo da produção de colágeno do tipo I através da regulação positiva do gene de cadeia de colágeno do tipo I (*Col1a1*).

Diferenciais

Tabela 3. Diferenciais de Morikol® em comparação aos produtos similares concorrentes.

	MoriKol®	Outras marcas de peptídeos de colágeno
Fontes	Peixes	Bovino/Suíno
Peso molecular	~1,500 Da	2,000-10,000 Da
Tripeptídeos % (como Gly-X-Y)	15% (~280 Da)	0-1%
Biodisponibilidade	Comprovada	Presumida
Dose usual	A partir de 500mg	2,5-10g ao dia
Forma Farmacêutica	Cápsulas ou Sachês	Preferencialmente Sachês
Resultados em	A partir de 6 semanas	Aproximadamente 12 semanas

Sugestões de Fórmulas

Adjuvante de uso oral de tripeptídeos para pele, cabelos e unhas

MoriKol®	500mg
Excipiente	qsp...1 dose

Uso: ingerir 1 cápsula de uma a duas vezes ao dia, ou conforme orientação do prescritor.

Adjuvante no gerenciamento de peso e flacidez

MoriKol®	500mg
Dippia	200mg
Excipiente	qsp...1 dose

Uso: ingerir 1 dose de uma a duas vezes ao dia, ou conforme orientação do prescritor.

Adjuvante no alívio da dor e manutenção da resistência óssea

MoriKol®	500mg
Rephyll®	250mg
Excipiente	qsp...1 dose

Uso: ingerir 1 dose de uma a duas vezes ao dia, ou conforme orientação do prescritor.

Ficha técnica

Principais benefícios

- Colágeno marinho tipo I altamente bioativo e biodisponível
- Favorece a formação de novas moléculas de colágeno por apresentar pelo menos 15% de tripeptídeos biodisponíveis
- Auxilia na manutenção da hidratação e elasticidade cutânea
- Contribui na suavização da rugosidade da pele
- Auxilia como adjuvante no aumento da biossíntese de cartilagem e na manutenção da resistência óssea
- Auxilia nos cuidados da perda óssea
- Auxilia na amenização do envelhecimento cutâneo induzido por radiação UVB
- Auxilia na manutenção da integridade das fibras colágenas e elásticas por minimizar a ação de MMPs
- Auxilia na resistência e na coesão da fibra capilar
- *Non-GMO/ Non- Irradiated/ Non -ETO/ BSE-Free/ TSE- Free/ Clean Label*

Uso recomendado

Uso Interno - a partir de 500mg ao dia

Referências bibliográficas

- ARAUJO, R. V. S., et al. Metaloproteinases: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização. R. Ci. md. biol. Vol. 10, n.1, pp.82-88. 2011.
- AVRAM, M.R., et al. Atlas colorido de dermatologia estética. Rio de Janeiro: Editora Mc-Graw-Hill Interamericana do Brasil. 2008.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. Rev. Nutr., Campinas, v. 23, n. 4, p. 629-643. 2010.
- BARROS, C. M; BOCK, P.M. Vitamina C na prevenção do envelhecimento cutâneo, 2009.
- BRODSKY, B.; RAMSHAW, J.A.M. The Collagen Triple-Helix Structure. Matrix biology. V. 15, p. 545-554, 1997.
- CESTARI, S. C. P. Dermatologia Pediátrica. Atheneu, p. 9 – 14, 2012.
- CHI, C. F., et al. Antioxidant and functional properties of collagen hydrolysates from spanish mackerel skin as influenced by average molecular weight. Molecules. V. 19, pp. 11211–11230, 2014.
- CHOI, S. Y. et al. Effect of high advanced-collagen tripeptide on wound healing and skin recovery after fractional photothermolysis treatment. Clinical and Experimental Dermatology 39, pp874–880, 2014.
- CHOI, S. Y. et al. Effects of collagen tripeptide supplement on skin properties: A prospective, randomized, controlled study. Journal of Cosmetic and Laser Therapy; 16: 132–137, 2014.
- COSTA, N. A. Avaliação da Atividade Eritrocitária da Superóxido Dismutase 1 como Biomarcador Precoce do Desenvolvimento de Lesão Renal Aguda em Pacientes com Choque Séptico. FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU. Botucatu, 2016.
- COUTO, J. P. A; NICOLAU, R.A. Estudo do envelhecimento da derme e epiderme – revisão bibliográfica. XI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VII Encontro Latino Americano de Pós - Graduação – Universidade do Vale do Paraíba. São José dos Campos, São Paulo, 2007.
- DUARTE, F. O. S. Propriedades Funcionais do Colágeno e sua Função no Tecido Muscular. Universidade Federal De Goiás. Goiânia, 2011.
- FRANZEN, J. M.; SANTOS, J. M. S. R.; ZANCANARO, V. Colágeno: uma Abordagem para a Estética. Caçador. V. 2, n. 2, p. 49 – 61, 2013.
- GELSE, K.; POSCHL, E.; AIGNER, T., 2003. Collagens—structure, function, and biosynthesis. Advanced Drug Delivery Reviews. V. 55, p. 1531–1546, 2003.
- GOLDFEDER, E. M., et al. Envelhecimento Normal. Santa Catarina, 2005.
- GOMEZ-GUILLÉN, M. C., et al. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. Food hydrocolloids. Vol.25, n. 8, pp.1813 – 1827. 2011.
- GONÇALVES, G. R., et al. Benefícios da Ingestão de Colágeno para o Organismo Humano. REB. V. 8, n. 2, pp. 190-207,

2015.

- HAKUTA, A. et al. Anti-inflammatory effect of collagen tripeptide in atopic dermatites. *Journal of Dermatological Science*. Vol. 88, pp. 357-364, 2017.
- HATA, S. et al. Effect of Oral Administration of High Advanced-Collagen Tripeptide (HACP) on Bone Healing Process in Rat. *J.Hard Tissue Biology*. Vol. 17, n.1, pp.17-22. 2008.
- HONG, H., et al. Removing cross-linked telopeptides enhances the production of low-molecular-weight collagen peptides from spent hens. *J. Agric. Food Chem*. V. 65, pp. 7491-7499, 2017.
- JUHERL, T. F.; PÉREZ, E.B. Revisión de los efectos beneficiosos de la ingesta de colágeno hidrolizado sobre la salud osteoarticular y el envejecimiento dérmico. *Nutr Hosp*. V. 32, pp. 62-66, 2015.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
- KEDE, MARIA P. V.; SABATOVICH, O. *Dermatologia estética*. Atheneu, 2ªed., 2009.
- KETNAWA, S., et al. Fish skin gelatin hydrolysates produced by visceral peptidase and bovine trypsin: Bioactivity and stability. *Food Chem*. Vol. 215, pp. 383-390, 2017.
- KIM, D. U., et al. Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Study. *Nutrients*, 10, 826. 2018.
- LIMA, L. A., et al. Produção de protease colagenolítica por *Bacillus stearothermophilus* de solo amazônico. *Acta Amaz. Manaus*. Vol. 44, n. 4, pp. 403-410. 2014.
- MANOEL, C. A.; PAOLILLO, F. R.; BAGNATO, V. S. Diagnóstico Óptico e Tratamento Fotoestético de Alopecia: Estudo de Caso. XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica – CBEB. São Carlos. 2014.
- NARAOKA, T., et al. Periodic knee injections of collagen Tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. Vol. 15, 2013.
- OKAWA, T. et al. Oral administration of collagen tripeptide improves dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin model. *Journal of Dermatological Science*. Vol.66, p. 136-143. 2012.
- OLIVEIRA, V. M., et al. Colágeno: características gerais e produção de peptídeos bioativos - uma revisão com ênfase nos subprodutos do pescado. *ActaFish*. V. 5, p. 56-68, 2017.
- PEDROSO, M. G. V. Estudo Comparativo de Colágeno Hidrolizado e Comercial com Adição de PVA. Universidade de São Paulo. Instituto de Química de São Carlos, 2009.
- POSTLETHWAITE, A. E., et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral type I collagen treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 58, N. 6, pp. 1810-1822. 2008.
- PYUN, H. B., KIM, M. PARK, J. et al. Effects of Collagen Tripeptide Supplement on Photoaging and Epidermal Skin Barrier in UVB-exposed Hairless Mice. *Prev. Nutr. Food Science*. Vol 17, p 245 – 253, 2012.
- RIBEIRO, R. I. M. A., et al. Expressão de metaloproteinases de matriz e de seus inibidores teciduais em carcinomas basocelulares. *J Bras Patol Med Lab*, 2008.

- SANTILI, C., et al. Avaliação Clínica, Radiográfica e Laboratorial De Pacientes Com Osteogênese Imperfeita. Rev Assoc Med Bras. V. 51, pp. 214-20, 2005.
- SANTOS, M. P. O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. Nutrição em Pauta, 2007.
- SENA, L. A. Produção e Caracterização de Compósitos Hidroxiapatita - Colágeno para Aplicações biomédicas. D.Sc. Tese, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2004.
- SILVA-BERTANI, D. C. T., et al. A Redução do Colágeno Tipo I está Associada ao Aumento da Atividade da Metaloproteinase-2 e da Expressão Proteica de Leptina no Miocárdio de Ratos Obesos. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, v. 115, n. 1, p. 61-70, 2020. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X202000800061&lng=en&nrm=iso>. Access on 13 Oct. 2020.
- SILVA, T. F.; PENNA, A. L. B. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. Rev Inst Adolfo Lutz. V. 71, p. 530-539, 2012.
- SILVA, W. J. M.; FERRARI, C. K. B. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento. REV. BRAS. GERIATR. GERONTOL. RIO DE JANEIRO, vol. 14, n. 3, pp. 441-451, 2011.
- SITTART, J. A. S.; PIRES, M. C. Dermatologia na prática Médica. São Paulo: Editora Roca, 2007.
- SODERHALL, C., et al. Variants in a Novel Epidermal Collagen Gene (COL29A1) are Associated with Atopic Dermatitis. PLoS Biol. V. 5, n. 9, p. 1952-1961, 2007.
- TENÓRIO, P. P., et al. O Papel das Metaloproteinases no Desenvolvimento do Aneurisma de Aorta. Universidade Federal de Pernambuco. 2012.
- TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia. Artmed, 10º ed., 2017.
- TSURUOKA, N., et al. Promotion by Collagen Tripeptide of Type I Collagen Gene Expression in Human Osteoblastic Cells and Fracture Healing of Rat Femur. Biosci. Biotechnol. Biochem. Vol. 71, n. 11, pp. 2680-2687. 2007.
- VARGAS, D. M.; CARRASCOSA, A. Peptídeos derivados do colágeno: novos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. Rev. Assoc. Med. Bras. Vol. 43, n.4. São Paulo. 1997.
- VASCONCELOS, T. B., et al. Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo? UNOPAR. Cient Ciênc Biol Saúde. Vol.16, n.3, pp. 213-219. 2014.
- WANG, X.; KHALIL, R. A. Vascular Vascular Pharmacology: Cytoskeleton and Extracellular Matrix. Advances in Pharmacology, 2018.
- YAMAMOTO, S. et al. Absorption and plasma kinetics of collagen tripeptide after peroral or intraperitoneal administration in rats. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. Vol. 79, n. 12, pp. 2026-2033, 2015.
- YAMAMOTO, S., et al. Absorption and Urinary Excretion of Peptides after Collagen Tripeptide Ingestion in Humans. Biol. Pharm. Bull. Vol. 39, pp. 428-434, 2016.
- YAMAMOTO, S. et al. Effects of collagen tripeptide on knee osteoarthritis in humans and animals. Pharmacometrics 89 (5/6), 115 - 124, 2015.
- YONEDA, P. P., et al. Associação entre espessura da pele e densidade óssea em mulheres adultas. An. Bras. Dermatol.,

Rio de Janeiro, v. 86, n. 5, p. 878-884, 2011.

- ZEUGOLIS, D. I.; RAGHUNATH, M. Collagen: Materials Analysis and Implant Uses. Comprehensive Biomaterials. P. 261-278. Ed. Elsevier, 2011.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130
Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam