

OS BENEFÍCIOS DO ÁCIDO HIALURÔNICO NO ENVELHECIMENTO FACIAL

THE BENEFITS OF HYALURONIC ACID IN AGING FACIAL

ANGÉLICA FERNANDA GARBUGIO. Acadêmica do curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

GEYSE FREITAS FERRARI. Farmacêutica, Especialista em Farmacologia, Docente e Responsável Técnica da Farmácia Escola da Faculdade INGÁ e Coordenadora do Curso Técnico de Farmácia do Liceu UNINGÁ.

Endereço para correspondência: Geysel Freitas Ferrari. Av. XV de Novembro, 192, CEP: 87013-230, Zona 1, Maringá, Paraná. madofe@terra.com.br

RESUMO

O fenômeno do envelhecimento afeta principalmente a face humana. O envelhecimento cutâneo é um processo biológico complexo que ocorre de maneira gradativa. Envelhecer faz parte da nossa história, no entanto ter alguns cuidados básicos podem adiar o aparecimento das rugas. As modificações estruturais decorrentes do envelhecimento podem ser tratadas ou retardadas com o uso de cosméticos tópicos a base de ácido hialurônico. Para produzir um rosto atraente, o ácido hialurônico tem a capacidade de reter água. O ácido hialurônico é um componente natural presente no tecido humano, e com a idade o seu teor diminui, contribuindo para a formação de rugas e a diminuição da elasticidade da pele. Atualmente, a substância de ácido hialurônico é comumente usada para fins estéticos, desfrutando de maior reputação por sua excelente capacidade de "apagar" rugas. Este ácido é de suma importância para manter hidratação natural e o colágeno na pele, resultando em uma pele mais firme, melhor hidratada e mais jovem. Baseado em formulações cosméticas ou protetores solares ele também pode ser capaz de proteger a pele contra radiação ultravioleta, devido à eliminação de radicais livres. Dessa forma conclui-se que o ácido hialurônico hidrata e restaura a pele facial, assim alcançando um efeito antienvhecimento.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido hialurônico. Envelhecimento cutâneo. Pele.

ABSTRACT

The phenomenon of aging mainly affects the human face. Skin aging is a complex biological process that occurs in a gradual fashion. Ageing is part of our history, and yet have some basic care may delay the wrinkles. The structural changes associated with aging can be treated or delayed using topical cosmetic-based hyaluronic acid. To produce an attractive face, hyaluronic acid has the ability to retain water. Hyaluronic acid is naturally present in human tissue, and over time there is a decrease in its synthesis. Currently, the substance of hyaluronic acid is commonly used for aesthetic purposes, enjoying the highest reputation for its excellent ability to "erase" wrinkles. This acid is extremely important to maintain hydration and natural

collagen in the skin resulting in firmer skin, better hydrated and more youthful. Based in cosmetic formulations or sunscreens it may also be able to protect the skin against ultraviolet radiation due to the elimination of free radicals. Thus it is concluded that hyaluronic acid hydrates and restores facial skin, thus reaching an anti-aging effect.

KEYWORDS: Hialuronic acid. Skin aging. Skin.

INTRODUÇÃO

A pele, manto que reveste todo organismo, representa uma barreira protetora, sendo o principal órgão de comunicação com o meio exterior. É composta por uma estrutura complexa de tecidos de naturezas diversificadas, oferecendo proteção ao organismo contra vários tipos de fatores externos que possam prejudicá-lo. É indispensável à vida, isolando os componentes orgânicos do meio exterior. Esta barreira biológica é composta de três camadas: a epiderme, a derme e a tela subcutânea.

A função da pele é basicamente proteção e defesa contra agentes externos, com o objetivo de manter o equilíbrio da superfície do corpo, livrando-o de danos físicos, químicos e biológicos. A epiderme se divide em cinco subcamadas: a córnea (mais superficial), a camada lúcida, seguida da camada granulosa e camada espinhosa e o estrato germinativo ou basal (camada mais profunda da epiderme). A derme, também chamada tecido conectivo da pele, é composta principalmente de elastina e colágeno. Esse dá integridade estrutural e mecânica à pele, e, àquele, confere a pele importante propriedade elástica.

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico complexo e contínuo que se caracteriza por alterações celulares e moleculares, com diminuição progressiva da capacidade de homeostase do organismo. É um fenômeno fisiológico que ocorre de maneira gradativa. Existem dois tipos de envelhecimento, o intrínseco (envelhecimento esperado que ocorre com o passar do tempo) e o extrínseco ou fotoenvelhecimento (quando a pele apresenta precocemente alterações). O envelhecimento provoca diminuição das funções do tecido conjuntivo ocasionando desidratação da pele e aparecimento de linhas de expressão. Outro grande fator associado ao envelhecimento são os radicais livres.

As modificações estruturais decorrentes do envelhecimento, embora sejam normais, podem ser tratadas ou retardadas, como por exemplo, com o uso de cosméticos tópicos a base de ácido hialurônico. Polissacarídeo de alto peso molecular, o ácido hialurônico é produzido principalmente por fibroblastos e outras células especializadas do tecido conjuntivo. Embora amplamente distribuídos por todo o corpo, o envelhecimento facial provoca um aumento na degradação e diminuição da síntese de ácido hialurônico. A consequência é a perda da elasticidade e flexibilidade, levando a formação de rugas e desidratação.

O ácido hialurônico é formulado em vários cosméticos como cremes faciais, loções leitosas, protetores labiais e packs facial, principalmente devido à sua excelente propriedade de retenção de água. Acredita-se que o ácido hialurônico contido em cosméticos cria uma película protetora sobre a superfície da pele retendo umidade de modo que melhore o frescor da pele. Com a aplicação, o ácido hialurônico se adapta aos contornos do rosto, tratando as rugas e recuperando o volume e a hidratação natural da pele.

O tratamento com aplicação de ácido hialurônico é seguro e eficaz. Por ser uma substância natural da pele, o preenchimento com ácido hialurônico dispensa testes de alergia, bem como, proporciona um rejuvenescimento harmônico e pode ser combinado com outras técnicas para obter um resultado ainda mais eficaz e desejado. O uso do ácido hialurônico vem sendo uma forte tendência como anti-aging e está sendo amplamente utilizado dentre os mais reconhecidos cirurgiões plásticos e dermatologistas do Brasil. Devido a essas propriedades físicas mencionadas, o presente estudo tem por objetivo, revisar através da

literatura o potencial rejuvenescedor tópico facial com o uso do ácido hialurônico, e assim poder contribuir com a atualização técnica a respeito do tema.

Envelhecimento do Sistema Tegumentar

O fenômeno do envelhecimento afeta principalmente a face humana, provocando uma série de microscópicas e macroscópicas complexas mudanças volumétricas. Estas alterações são agravadas pela reabsorção do suporte tridimensional de estruturas profundas, como a gravidade, redistribuição de gordura subcutânea, maus hábitos e fatores ambientais. Sendo esses notavelmente consistentes, e independentemente de raça, nacionalidade ou idade (BRANDT & CAZZANIGA, 2008).

Os tecidos, como a pele, gradualmente passam por mudanças de acordo com a idade, sendo estas alterações que são mais facilmente reconhecidas, se caracterizando por atrofia, enrugamento, redução da elasticidade, ptose e lassidão, resultantes de uma pele senil (ORÍÁ *et al.*, 2003). O processo de envelhecimento se dá de forma gradual. O colágeno e a elastina, tornam-se progressivamente mais rígido, perdendo sua elasticidade natural devido à redução do número de fibras colágenas e de outros componentes do tecido conjuntivo. A diminuição das funções do tecido conjuntivo provocam desidratação da pele e aparecimento de linhas de expressão, como consequência da degeneração das fibras elásticas, aliada à menor troca de oxigenação dos tecidos (GUIRRO & GUIRRO, 2004).

De acordo com Guirro & Guirro (2004), este fenômeno de envelhecimento está relacionado tanto a uma redução no número total das células do organismo, quanto ao funcionamento desordenado das muitas células que permanecem. Strutzel *et al.* (2007) relata que com o envelhecimento ocorrem diversas alterações na pele, como:

- Epiderme: estreitamento da junção-epidérmica, variação no tamanho e forma das células basais, menor número de melanócitos e de celular de Langerhans.
- Derme: menor espessura, degeneração das fibras de elastina e diminuição de células e de vascularização.
- Anexos: menor número e estrutura alterada das glândulas sudoríparas e perda dos melanócitos do bulbo capilar.

A pele, que ficou exposta a fatores externos por muito tempo, mostra alterações que são mais graves do que aquelas devidas somente ao envelhecimento. Tal pele mostra mais marcadamente as rugas (STRUTZEL *et al.*, 2007). Na pele jovem e saudável, as camadas são espessas e a camada córnea da epiderme é homogênea; enquanto que ao envelhecermos, as camadas da pele vão se tornando mais finas, e, além disso, a camada da epiderme torna-se áspera (PERRICONE, 2001).

Segundo Perricone (2001), existem dois tipos de envelhecimento, o intrínseco (envelhecimento esperado, previsível, inevitável e progressivo) e o extrínseco ou fotoenvelhecimento (quando a pele apresenta precocemente alterações). O envelhecimento intrínseco - interno - é o envelhecimento que ocorre com a passagem do tempo. A pele envelhecida intrinsecamente, de acordo com Moi (2004), destaca-se a diminuição das fibras elásticas e alterações em componentes celulares, moleculares e genéticos. Nesta, nota-se a perda da elasticidade, da turgescência, atrofia cutânea, surgimento de rugas e flacidez. Ferolla (2007) relata que o envelhecimento extrínseco ou fotoenvelhecimento, o mais intenso e evidente, está associado a causas externas, como: luz solar, poluição do ar e inflamação causados por sabonetes agressivos, tratamentos inadequados, cosméticos e processos de doenças. O fotoenvelhecimento pode ser clinicamente observado por rugas profundas, pele áspera, irregularidade da superfície cutânea e despigmentação mosqueada.

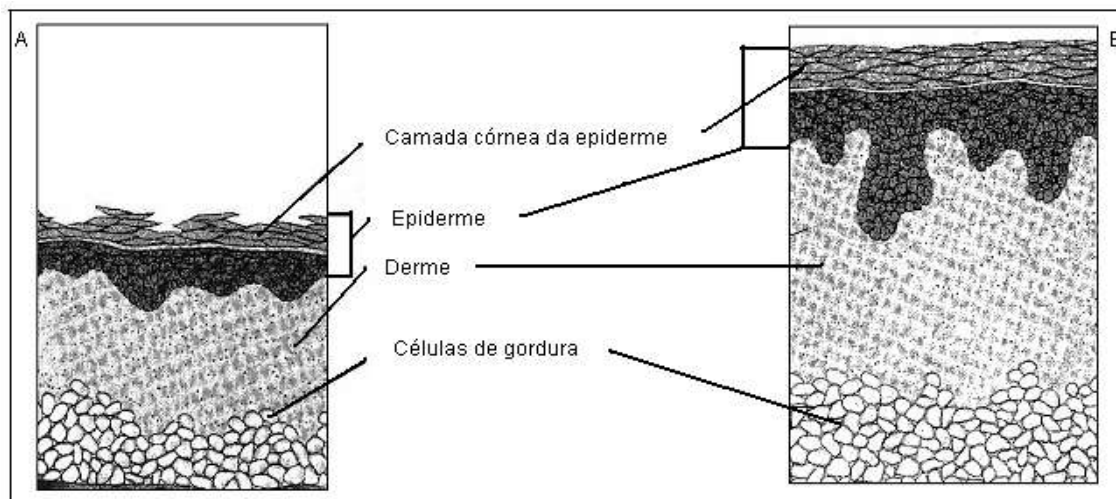


Figura 1. Representação esquemática da pele jovem (A) e da pele envelhecida (B). Fonte: PERRICONE (2001).

Assim como o envelhecimento intrínseco e o fotoenvelhecimento, o envelhecimento climatérico (fase da vida da mulher com início aos 35 anos e término aos 65 anos) tem-se caracterizado por distensão da pele, aumento da viscosidade e diminuição da elasticidade. Causada por mudanças hormonais na pós-menopausa, o envelhecimento climatérico causa muitos danos na pele facial, e assim como os demais tipos de envelhecimento, pode ser altamente variável entre os indivíduos dependendo da idade, estilo de vida, estado hormonal e predisposição genética (GROSSMAN, 2005).

De acordo com Cefali *et al.* (2009), aproximadamente 80% dos sinais visíveis no envelhecimento são provocados pelos raios ultravioletas, e os principais causadores são os radicais livres. Segundo Perricone (2001), o principal inimigo do envelhecimento são os radicais livres. As células utilizam oxigênio para produzir energia e, nesse processo, geram radicais livres, moléculas de oxigênio instáveis criadas durante funções metabólicas básicas, como circulação e digestão. A luz do sol, as toxinas como pesticidas, fumaça de cigarro e poluição também geram radicais livres.

Os radicais livres atacam as células na parte superficial da epiderme degradando os fibroblastos da derme, podendo lesar a cadeia de DNA, proteínas, carboidratos, lipídios e as membranas celulares na parte mais profunda da epiderme, causando até mesmo câncer nos casos mais graves (CHORILLI & LEONARDI; SALGADO, 2007). A destruição de lipídeos da pele por peroxidação, contribui para uma pele seca e áspera, proporcionando a aceleração do envelhecimento cutâneo, aumento de rugas, espessamento da epiderme, perda da firmeza e diminuição da elasticidade da pele, modificando sua permeabilidade e funcionamento normal (CEFALI *et al.*, 2009).

Além das reações provocadas pelos radicais livres, o envelhecimento também é causado pela incapacidade crescente das defesas naturais antioxidantes do organismo (CEFALI *et al.*, 2009). Os antioxidantes previnem os danos provocados pelos radicais livres oferecendo a essas moléculas os elétrons necessários para tornarem-se estáveis. O organismo tem capacidade de produzir antioxidante, no entanto, essa produção é limitada. Com isso, os radicais livres danificam componentes essenciais da membrana plasmática da célula provocando desidratação e envelhecimento (PERRICONE, 2001).

Segundo Perricone (2001), é possível aumentar os efeitos do programa de antioxidantes tópicos com um excelente plano alimentar que promova a saúde em geral. A melhor dieta para ter uma boa saúde e uma pele maravilhosa é composta de frutas, legumes e verduras frescos, combinados a fontes de proteínas com baixo teor de gordura, carboidratos complexos e água limpa.

Alternativa cosmecêutica – Ácido Hialurônico

Como estamos vendo, envelhecer faz parte da nossa história, no entanto ter alguns cuidados básicos, como uma vida saudável, ingestão de líquidos e hidratação, podem adiar as rugas. Ao se falar de prevenção ou tratamento do envelhecimento cutâneo, podemos citar o uso do ácido hialurônico (AH) para o rejuvenescimento facial, no qual reflete na diminuição da elasticidade da pele, o que origina flacidez e as rugas (PERRICONE, 2001).

Aumento do volume do tecido através de procedimentos não-invasivos utilizando tecidos moles biodegradáveis, o preenchimento pode restaurar a aparência jovem de um envelhecimento facial melhorando linhas e rugas. Cientistas e médicos estão constantemente buscando um preenchimento dérmico ideal. Esse preenchimento ideal deve ser seguro e eficaz, biocompatível, não imunogênico, fácil de distribuir e armazenar, e deve exigir nenhum teste de alergia. Além disso, deve ser de baixo custo, tem uma persistência aceitável e ser fácil de remover. Para criar harmonia e produzir um rosto atraente, o ácido hialurônico têm a capacidade de reter água até 1.000 vezes o seu volume. Atualmente, a substância de ácido hialurônico é comumente usada para fins estéticos, desfrutando de maior reputação por sua excelente capacidade de “apagar” rugas. (BRANDT & CAZZANIGA, 2008).

O nome ácido hialurônico, deriva do termo hialóide (vitreous) mais ácido urônico. O termo hialóide descreve com precisão a sua aparência transparente relativa a vidro (YAMADA & KAWASAKI, 2005). O ácido hialurônico é o glicosaminoglicano mais abundante presente na matriz extracelular constituindo a derme, não sulfatado e não ligado covalentemente à proteína ele é o único glicosaminoglicano não limitado a tecidos animais. É sintetizado principalmente por fibroblastos, por uma enzima vinculada a membrana plasmática (ácido hialurônico sintetase), que é secretada diretamente em meio extracelular. Devido às suas excepcionais propriedades físicas, o ácido hialurônico desempenha um papel predominante na estrutura e organização da derme e ajuda a garantir a flexibilidade e a firmeza da pele (ROCQUET & REYNAUD, 2008).

A síntese do ácido hialurônico é estimulada pelo crescimento de regulamentação de fatores, tais como: fator transformador de crescimento B (TGF- β), derivado de plaquetas – BB, fator de crescimento (PDGF β), fator de crescimento de fibroblasto, e fator epidérmico, no entanto, o mecanismo exato e regulação da biossíntese de ácido hialurônico permanece incerto. Muitos mediadores inflamatórios e fatores de crescimento ativam a síntese desse ácido e a transdução de sinal parece envolver proteínas quinases (KIM *et al.*, 2006).

Segundo Kim *et al.* (2006), o ácido hialurônico ocorre em todos os tecidos dos vertebrados e está presente nos fluidos corporais em quantidades variadas, sendo as maiores concentrações observadas em tecido conjuntivo frouxo e as menores concentrações no sangue. Na pele, o ácido hialurônico constitui o reservatório primário de ácido hialurônico no corpo, mais de 50% do total.

Como já mencionado, o ácido hialurônico da pele é produzido principalmente por fibroblastos e queratinócitos. Previamente, acredita-se que o ácido hialurônico deriva exclusivamente da derme, pois esta constitui a maior parte da pele. Na camada dérmica, o ácido hialurônico aparece especialmente relacionado com as microfibrilas de colágeno, fibras colágenas e elásticas. O ácido hialurônico quando sintetizado pelos queratinócitos, é transferido para o estrato córneo e está envolvido na estrutura e organização da matriz extracelular, além de facilitar no transporte de íons e nutrientes e a preservação da hidratação do tecido. A água presente na derme vai para a epiderme por meio dos espaços extracelulares, enquanto que a barreira extracelular rica em lipídeos impede a fuga da água da camada granular, fazendo uma reserva adequada de água, cuja mobilização garante hidratação ótima das camadas da epiderme. Além disso, a difusão da água através da pele também é bloqueada por lipídios extracelulares provenientes de queratinócitos do estrato granuloso. Ambos os processos descritos são cruciais para a manutenção da hidratação da pele (KIM *et al.*, 2006).

O ácido hialurônico é um polissacarídeo linear de alta massa molecular, é composto exclusivamente por unidades dissacarídicas polianiónicas de ácido D-glicurônico e

N-acetil-glicosamina unidas alternadamente por ligações glicosídicas β -1,3 e β -1,4. A solução aquosa de ácido hialurônico tem consistência gelatinosa, alta viscoelasticidade e alto grau de hidratação, isto ocorre, devido às características estruturais da molécula. O ácido hialurônico está presente em vários tecidos conectivos de animais, tais como pele e cartilagem e possui importantes funções relacionadas à flexibilidade e manutenção da estrutura dos tecidos (OGRODOWSKI, 2006).

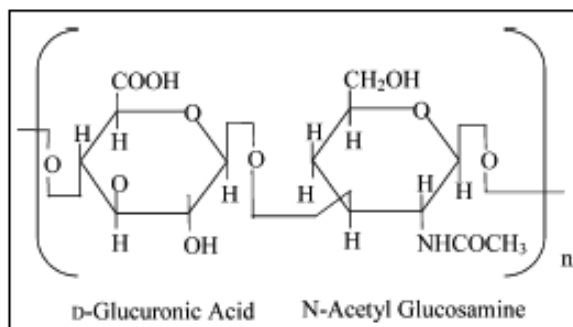


Figura 2. Estrutura química da unidade de repetição do ácido hialurônico. Fonte: CHONG et al. (2005).

Na pele, o ácido hialurônico é normalmente encontrado nos espaços intercelulares da epiderme, exceto na camada granular superior e no estrato córneo. Na derme a proteína de ligação do ácido hialurônico apresenta uma coloração difusa que é aumentada abaixo da membrana basal e ao redor dos apêndices da pele. A síntese de ácido hialurônico ocorre na membrana plasmática e é influenciada por vários fatores, tais como: hormônios e mediadores inflamatórios. Certos receptores, como CD44, podem atuar como um receptor para ácido hialurônico em membranas celulares. O receptor CD44 pode ser detectado por anticorpos monoclonais na maioria dos leucócitos, fibroblastos e células epiteliais (JUHLIN, 1997). Segundo Barbosa et al. (2008), o receptor CD44 está expresso em vários tipos de células onde possui a função de adesão celular, incluindo linfócitos, células mielóides, fibroblastos, retina e células gliais do Sistema Nervoso Central. No tecido epitelial, os receptores estão preferencialmente explícitos em células em proliferação quando comparados com tecidos que não estavam em proliferação celular.

Em solução fisiológica, o ácido hialurônico apresenta conformação rígida devido às ligações β -glicosídicas interna de ligação de hidrogênio e interações com o solvente. Em consequência, o ácido hialurônico assume uma estrutura expandindo-se em solução, ocupando um espaço grande. Devido seu alto peso molecular, esse pode afetar as funções biológicas e a meia-vida do ácido hialurônico, bem como as suas propriedades reológicas (CHONG *et al.*, 2005).

De acordo com Vázquez *et al.* (2010), o ácido hialurônico possui propriedades biológicas tais como lubrificação, viscoelasticidade, capacidade de retenção de água e de biocompatibilidade. Além disto, há inúmeras aplicações em alimentos, cosméticos e em áreas clínicas, tais como cirurgia plástica, tratamento de artrite, grandes queimaduras e cirurgia intra-ocular. Este glicosaminoglicano, o ácido hialurônico, tem sido tradicionalmente extraído de tecidos animais, tais como: líquido sinovial, crista de galo, cartilagem, humor vítreo e cordões umbilicais, no entanto, a produção fermentativa por estreptococos gera rendimentos com maior concentração de ácido hialurônico em menores custos. Entre as linhagens de bactérias, *S. zooepidemicus* é um dos mais utilizados. No entanto, Ogradowski (2006), relata que a obtenção do ácido puro a partir dessas fontes naturais apresenta algumas desvantagens, como: redução da massa molar, devido à degradação das suas cadeias nos procedimentos complexos requeridos para a purificação, e necessidade de purificação laboriosa, uma vez que esse produto encontra-se usualmente misturado com outros mucopolissacarídeos e proteínas.

Com o passar do tempo, ocorre mudanças na estrutura e função dos glicosaminoglicanos, como no caso do ácido hialurônico, em parte, ocorre devido à intrínseca

de fatores como o estresse oxidativo do metabolismo celular ou idade – dependente do declínio hormonal, e fatores extrínsecos como radiação UV e tabagismo, levando a mudanças mensuráveis das propriedades viscoelásticas da pele, como redução da hidratação da derme (REUTHER *et al.*, 2010).

O ácido hialurônico é um componente do tecido conjuntivo de todos os mamíferos, responsável pela absorção de água na pele dando-lhe volume. É um componente essencial da matriz extracelular de todos os tecidos adultos, sua ocorrência é natural sendo rapidamente quebrado pela hialuronidase e eliminado através dos vasos linfáticos e pelo metabolismo hepático. Vários tipos de ácido hialurônico estão atualmente disponíveis comercialmente para o meio da implantação dérmica profunda para a correção moderada e grave das rugas faciais e dobras (BRANDT & CAZZANIGA, 2008).

Ácido Hialurônico: mecanismos antienvhecimento

O ácido hialurônico tem sido utilizado há mais de uma década no preenchimento de partes moles para corrigir depressões, rugas e sulcos. O comportamento biológico é bem conhecido, com estudos histológicos disponíveis, sendo absorvido gradativamente ao longo dos meses (SALLES *et al.*, 2009).

John e Prince (2009) expõem que o ácido hialurônico tópico não é reticulado, e, por isso, é facilmente absorvido. Foi usado primeiramente como um veículo para o fornecimento de outros medicamentos para a pele, particularmente útil para a liberação sustentada e entrega localizada, por passar através da pele por transporte ativo. Como o significado do ácido hialurônico na retenção de água na derme veio à luz, o ácido hialurônico tópico, tornou-se um cosmético no seu próprio direito, aumentando a retenção de água da derme, sendo comercializado como um agente de preenchimento para a pele.

A penetração de fragmentos de ácido hialurônico na derme pode ocorrer através de folículos pilosos, que proporciona uma rota bem conhecida, através de macromoléculas de penetração da pele, podendo explicar a localização dérmica do ácido hialurônico. No entanto, Kaya *et al.* relata que, em seus estudos com ratos que contêm folículos pilosos com funções incompletas ou parcialmente desenvolvidas, diz que houve um aumento do teor de ácido hialurônico na pele dérmica de ratos tratados com ácido hialurônico, deixando em aberto a possibilidade de participação de um mecanismo adicional de tamanho limitado na penetração do ácido hialurônico, incluindo possivelmente a absorção passiva (KAYA *et al.*, 2006).

Muitas das funções fisiológicas do ácido hialurônico são pensadas para relacionar-se com suas características moleculares, incluindo as suas propriedades físicas, interações com receptores específicos, tais como CD44 e RHAMM (receptor de motilidade AH - mediada), e seus efeitos de mediação na sinalização celular e de comportamento. Recentemente, a compreensão do papel do ácido hialurônico na mediação das funções fisiológicas através da interação com a vinculação de proteínas e receptores de superfície celular na epiderme, por exemplo, CD44, surgiu propondo que a molécula pode ser envolvida na função da célula. No entanto, os mecanismos exatos pelos diferentes sinais em que são ativados, ainda não foram completamente definidos (BROWN & JONES, 2005). De acordo com os estudos de Kaya *et al.* (2006), é possível que a produção de ácido hialurônico fisiológico sature a capacidade de ligação ao CD44 no estado de equilíbrio, de modo que os fragmentos adicionais de ácido hialurônico exógeno, não induz uma significativa CD44 - resposta dependente.

O ácido hialurônico, segundo Mao *et al.* (2003), pode modular o fator de crescimento e secreção de citocinas, inibir a hidrólise da proteinase e influenciar diversas funções celulares, como: a adesão, o crescimento, a migração, a proliferação e a diferenciação. Não tem antigenicidade e também não induz a reação alérgica ou inflamatória. Aplicado topicamente, o ácido hialurônico, de acordo com Harvima *et al.* (2006), não é retido

como um reservatório hidrofílico sobre a pele, mas em vez disso, é absorvido ativamente na superfície da pele atingindo a derme.

O ácido hialurônico pode imobilizar a água nos tecidos e assim, alterar o volume dérmico e a compressibilidade. É confirmado o que Mao *et al.* (2003) relatou, o ácido hialurônico também pode influenciar a proliferação celular, diferenciação, e reparo dos tecidos. Alterações na disponibilidade e síntese de ácido hialurônico, podem ser observadas com o envelhecimento, cicatrização e doenças degenerativas (JUHLIN, 1997). Na pele, maior órgão do corpo humano, constituindo a principal proteção de barreira entre os tecidos subjacentes e a ação hostil do ambiente, o ácido hialurônico desempenha um papel de sequestrador de radicais livres gerada pelos raios ultravioleta da luz solar. A luz ultravioleta causa estresse oxidativo em células podendo danificar o seu material genético, assim provoca a degeneração e morte das mesmas (KOGAN *et al.*, 2007).

Segundo Neves-Petersen *et al.* (2010), os benefícios do ácido hialurônico, estão diretamente influenciados pelo comprimento da sua cadeia de biopolímeros, contudo, certos fatores ambientais podem alterar o comprimento desse biopolímero. Entre esses fatores, um é altamente significativo, os radicais livres especificamente espécies reativas de oxigênio. Quando o ácido hialurônico é exposto a esse radical livre, ele pode polimerizar e como consequência, algumas de suas propriedades benéficas podem se alterar. Em algumas circunstâncias, isso pode ser vantajoso, na qual o ácido hialurônico funcionará como um antioxidante protegendo outros tecidos de radicais livres, e esse mecanismo pode envolver a despolimerização do ácido hialurônico.

Brown & Jones (2005) relataram o movimento surpreendente do ácido hialurônico na queratina, camadas epidérmicas e dérmicas de ratos e pele humana, sendo aparentemente rapidamente absorvido a partir da superfície da pele e da epiderme. Há dois possíveis fatores que podem estar envolvidos neste comportamento. Em primeiro lugar, a presença de receptores de ácido hialurônico na pele subjacente pode direcionar a localização de ácido hialurônico aplicada. Em segundo lugar, a estrutura específica do ácido hialurônico hidratado e a presença de uma área hidrofóbica pode permitir a absorção de macromolécula em membranas.

Molécula predominante e volumosa da matriz extracelular, de acordo com Kim *et al.* (2006), o ácido hialurônico aumenta a regeneração de tecidos, sempre que a rápida proliferação e reparação ocorrer. Sua capacidade de retenção de água sugere que o ácido hialurônico pode desempenhar um papel importante na manutenção do espaço extracelular, facilitando o transporte de íons, solutos, nutrientes e preservar a hidratação do tecido. E ainda Kim *et al.* relata que, o teor de ácido hialurônico diminui com a idade, o que pode contribuir para a formação de rugas e a diminuição da elasticidade da pele.

Kaya *et al.* (2006), observou em seus estudos que a aplicação tópica de ácido hialurônico, tem a capacidade de penetrar na epiderme e induzir a proliferação dos queratinócitos, que se traduzem no adensamento da pele humana e induzem a proliferação celular no interior dos compartimentos epidérmicos e dérmicos. E retifica ainda, que ambos os fibroblastos e células endoteliais também se proliferam em resposta ao ácido hialurônico, fornecendo uma explanação possível para a deposição de colágeno dérmico e da angiogênese, respectivamente, observados na pele humana pela aplicação tópica do ácido hialurônico. Mais importante ainda, um aumento na espessura da pele humana é observada em resposta ao ácido hialurônico aplicado apenas em pacientes com atrofia da pele.

A propriedade mais importante da molécula do ácido hialurônico, de acordo com Brown & Jones (2005), é a sua capacidade de se ligar à água, induzindo proteoglicanos a tornar-se hidratados de tal medida que forma um sistema gel. Essas redes de agregados proteoglicanos - ácido hialurônico, devido a características químicas de formações de géis, levam a uma maior viscoelasticidade em relação às redes de ácido hialurônico somente.

John & Prince (2009) descrevem que o ácido hialurônico desempenha funções como: espaço de enchimento, lubrificação de absorção de choque, bem como a modulação de

células inflamatórias e de eliminação de radicais livres. Sendo esse extremamente hidrofílico, bioquimicamente retém água, por suas ligações de hidrogênio que ocorre entre os grupos carboxílicos adjacentes e grupos N - acetil, na medida em que mantém até 1.000 vezes seu peso em água.

Na epiderme, o ácido hialurônico mostrou ser induzido durante a cicatrização de feridas e a regeneração. Curiosamente, várias condições que aceleram o envelhecimento da pele, tais como deficiência de estrogênio, são associadas com perda de ácido hialurônico da derme. Esses resultados sugerem fortemente que o ácido hialurônico dérmico, desempenha um papel importante durante o fotoenvelhecimento (DAI *et al.*, 2007). Curiosamente, o efeito do ácido hialurônico na resposta inflamatória parece estar relacionado ao seu tamanho molecular, ou seja, maior o ácido hialurônico, tem atividade antiinflamatória, enquanto menor o ácido hialurônico, tem atividade pró-inflamatória (YAMAWAKI *et al.*, 2009).

Edwards & Fantasia (2007) relatam que os polímeros de ácido hialurônico podem variar em tamanho de 4.000 a 20.000 mil Daltons *in vivo*. Suas moléculas são de alto peso molecular e tem propriedades antiinflamatórias, antiangiogênicas e imunossupressoras, enquanto que os fragmentos de 20 kDa e de muito baixo peso molecular, estimulam a síntese de novos vasos sanguíneos, citocinas inflamatórias e induzem respostas inflamatórias em macrófagos e células dendríticas secundárias à infecção e lesão tecidual.

A duração do efeito cosmético do ácido hialurônico é determinada principalmente pela degradação enzimática por fibroblastos, resultando na formação de cadeias mais curtas do ácido hialurônico, que são ingeridos pelos fibroblastos, macrófagos e queratinócitos (JOHN & PRINCE, 2009).

Ações *anti-aging* e efeitos colaterais

O ácido hialurônico é de suma importância para manter hidratação e colágeno na pele. Sintetizado pelos fibroblastos é necessário para a sustentação da pele. O ácido hialurônico permite que a pele mantenha a homeostase da pele. Além disso, graças às suas propriedades higroscópicas natural, ele faz um reservatório de água na derme. Testes de eficácia demonstram que ácido hialurônico melhora a síntese de colágeno I (aumenta espessura da derme, tornando-a menos vulnerável a agressões) na derme. Resultando em uma pele mais firme, melhor hidratada e mais jovem (ROCQUET & REYNAUD, 2008).

O ácido hialurônico tem sido amplamente utilizado em produtos cosméticos devido às propriedades viscoelásticas e possuir excelente biocompatibilidade. É relatado que o ácido hialurônico hidrata e restaura a pele facial, assim alcançando um efeito antienvhecimento. Baseado em formulações cosméticas ou protetores solares, ele também pode ser capaz de proteger a pele contra radiação ultravioleta, devido à eliminação de radicais livres. Além disso, tem propriedade de hidratação da pele considerada muito maior do que outros polissacarídeos devido à sua grande capacidade de se vincular à água. Assim, a aplicação tópica de ácido hialurônico pode resultar em aumento da hidratação do estrato córneo (BROWN & JONES, 2005). Juhlin (1997) relata que quando o ácido hialurônico imobiliza água para o tecido, altera o volume dérmico e a compressibilidade da pele.

O ácido hialurônico é um hidratante, derivado do ativo composto pro hialuronato de sódio a 1%, capaz de reter a água, formar filme elástico proporcionando elasticidade e tonicidade à pele. Pode ser utilizado em hidratantes para face e corpo, pois não é oclusivo. Além disso, confere toque agradável (SOUZA, 2003). Altamente hidrofílico, o ácido hialurônico quando aplicado sobre a pele forma uma película viscoelástica, transparente e fina. Como é um excelente hidratante e um ótimo lubrificante, melhora sensivelmente as características da pele, proporcionando maciez, tonicidade e elasticidade. Em condições críticas, como exposição à luz solar, distúrbios metabólicos, traumas ou processo de envelhecimento, ajuda a preservar e restaurar os mecanismos naturais de proteção da pele.

Durante o processo de regeneração da pele, o ácido hialurônico inicia a primeira fase do processo de cicatrização, antes do começo da síntese de colágeno (COSMETOLOGIA, 2010).

A propriedade viscoelástica do ácido hialurônico é determinada pelo comprimento da cadeia molecular, a concentração, a ligação transversal e o tamanho de partícula. As diferenças nos vários agentes de ácido hialurônico são decididas pela derivação de origem animal (contra bactérias), ligações cruzadas (método usado para criar ligações cruzadas e do grau de ligações cruzadas presentes), a concentração de ácido hialurônico, a quantidade de ácido hialurônico livre, o tamanho das partículas e uniformidade da estrutura. Assim, processos de fabricação diferentes, têm diferentes géis quanto à dureza e uma quantidade diferente de inchaço causado pelo acúmulo de água (JOHN & PRINCE, 2009).

Na epiderme superficial, age como umectante contribuindo para o conteúdo de umidade, e diminuindo a perda de água transepidérmica. Uma vez absorvido na derme profunda, ele aumenta a turgescência no interior desta e, auxilia também na proliferação de fibroblastos dérmicos, promovendo a produção de matriz extracelular *in vitro*, embora não haja provas claras de isso ocorrer "*in vivo*". Como o ácido hialurônico tem meia-vida curta, esse terá aplicação freqüente para melhores resultados (JOHN & PRINCE, 2009).

Clinicamente, a aplicação tópica de ácido hialurônico de acordo com os estudos de Kaya *et al.* (2006), resulta em hiperplasia da epiderme com a restauração da espessura normal da pele humana atrófica logo um mês após o início do tratamento. Esse efeito foi acompanhado por uma melhoria clínica significativa, sugerindo que o ácido hialurônico pode fornecer a base para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para doenças de pele caracterizada por atrofia.

O principal efeito colateral pode ser uma reação alérgica, possivelmente devido a impurezas presente no ácido hialurônico. (BROWN & JONES, 2005). No entanto, Kim *et al.* (2006), em seus estudos realizados com camundongos, o ácido hialurônico tópico não demonstrou nenhum efeito irritativo quando aplicado. Seja qual for o mecanismo preciso, Kaya *et al.* (2006), observou que a ausência de hiperplasia da pele em participantes saudáveis, em resposta ao ácido hialurônico, sugere que a administração tópica desse, não apresenta risco de induzir efeitos colaterais locais indesejáveis.

O ácido hialurônico é usado em formulações na concentração de 1 a 10%, com pH de estabilidade ideal de 5,5 a 7,5, devendo ser conservado em geladeira. Esse precipita em presença de proteínas e tensoativos catiônicos (SOUZA, 2003).

REFLEXÕES

Se envelhecer faz parte da nossa história, como já foi mencionado, não há muito que se fazer, mas alternativas para minimizar os efeitos do tempo são extremamente desejados hoje em dia, tanto pelos homens quanto pelas mulheres. Uma pele saudável e viçosa, garante ao indivíduo um convívio com a idade, mais tolerante e aceitável. Uma vida saudável, a ingestão de líquidos e hidratação, podem adiar as rugas. Ao se falar de prevenção ou tratamento do envelhecimento cutâneo, podemos citar o uso do ácido hialurônico para o rejuvenescimento facial, no qual reflete na diminuição da elasticidade da pele, o que origina flacidez e as rugas. Dessa forma, o ácido hialurônico vem sendo muito requisitado na indústria cosmecêutica, como um procedimento prático e não-invasivo largamente utilizado na estética, restaurando a aparência de uma pele saudável e melhorando linhas e rugas. Devido aos avanços na compreensão dos aspectos clínicos e bioquímicos associados ao envelhecimento, este estudo demonstrou também, que o envelhecimento da pele provoca um aumento na degradação do ácido hialurônico e diminuição da síntese do mesmo, levando a perda da elasticidade e flexibilidade e posteriormente formação de rugas e desidratação. Estudos descrevem que o uso do ácido hialurônico depois de um mês resultaram em hiperplasia da epiderme com a restauração da espessura normal da pele humana atrófica, e, por conseguinte, há otimismo em seu uso para o desenvolvimento de novas estratégias

terapêuticas para doenças de pele caracterizada por atrofia. É importante ser enfatizado que em todos os estudos, não foi observado registros de efeitos adversos causados pelo ácido hialurônico, a não ser por pequenas reações alérgicas ocasionadas por impurezas do mesmo. Sendo assim, sugere-se que as modificações estruturais decorrentes do envelhecimento, embora sejam normais, podem ser tratadas ou retardadas com o uso do cosmético tópico a base de ácido hialurônico, o que o torna uma alternativa excepcional no combate aos sinais de envelhecimento, possibilitando uma pele com aspecto mais jovem e hidratada, uma vez que o ácido hialurônico faz parte da constituição natural da derme.

BIBLIOGRAFIA

1. BARBOSA, L.H.F. *et al.* Detecção de receptor de ácido hialurônico em prega vocal humana por método imunohistoquímico. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.74, n.2, p.201-6, 2008.
2. BRANDT, F.S.; CAZZANIGA, A. Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging. **Clinical Interventions in Aging**, v.3, n.1, p.153-9, 2008.
3. BROWN, M.B.; JONES, S.A. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. **European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV)**, v.19, p.308–318, 2005.
4. CEFALI, L.C. *et al.* Tomate Salada: Uma Alternativa como Fonte de Antioxidante para Uso Tópico. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.28, n.4, p.589-593, 2009.
5. CHONG, B.F. *et al.* Microbial hyaluronic acid production. **Appl Microbiol Biotechnol**, v.66, n.4, p.341–351, 2005.
6. CHORILLI, M.; LEONARDI, G. R.; SALGADO, H. R. N. Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, V. 88, n. 3 p. 113-118, 2007.
7. DAI, G. *et al.* Chronic Ultraviolet B Irradiation Causes Loss of Hyaluronic Acid from Mouse Dermis Because of Down-Regulation of Hyaluronic Acid Synthases. **The American Journal of Pathology**, v.171, n.5, p.1451-1461, 2007.
8. EDWARDS, P.C.; FANTASIA, J.E. Review of long-term adverse effects associated with the use of chemically-modified animal and nonanimal source hyaluronic acid dermal fillers. **Clinical Interventions in Aging**, v.2, n.4, p.509–519, 2007.
9. COSMETOLOGIA. ESCOLA ESTADUAL DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL – EEEP. ENSINO MÉDIO INTEGRADO À EDUCAÇÃO PROFISSIONAL. CURSO TÉCNICO EM ESTÉTICA.. Fortaleza, 2010.
10. FEROLLA, A.C.J. **Estudo da pele humana fotoenvelhecida após tratamento com terapia fotodinâmica associada ao ácido 5-delta-aminolevulínico tópico: avaliação imunoistoquímica, do colágeno e do tecido elástico.** São Paulo, 2007. 294f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
11. GROSSMAN, RacheI. The Role of Dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. **Am. J. Clin. Dermatol.**, Philadelphia, V. 6, no. 1, p. 39-47, 2005.
12. GUIRRO, E.; GUIRRO, R. **Fisioterapia dermato-funcional.** 3. ed. São Paulo: Manole, 2004
13. HARVIMA, I.T. *et al.* Hyaluronic acid inhibits the adherence and growth of monolayer keratinocytes but does not affect the growth of keratinocyte epithelium. **Arch Dermatol Res**, v.298, n.5, p.207–219, 2006.
14. JOHN, H.E.; PRINCE, R.D. Perspectives in the selection of hyaluronic acid fillers for facial wrinkles and aging skin. **Patient Preference and Adherence**, v.3, p.225-230, 2009.
15. JUHLIN, L. Hyaluronan in skin. **Journal of Internal Medicine**, v.242, n.1, p.61–66, 1997.
16. KAYA, G. *et al.* Hyaluronate Fragments Reverse Skin Atrophy by a CD44-Dependent Mechanism. **PLoS Med**, v.3, n.12, p.2291-2303, 2006.
17. KIM, S.H. *et al.* The effects of Musk T on peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR]- α activation, epidermal skin homeostasis and dermal hyaluronic acid synthesis. **Arch Dermatol Res**, v.298, n.6, p.273–282, 2006.
18. KOGAN, G. *et al.* Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. **Biotechnol Lett**, v.29, n.1, p.17–25, 2007.
19. MAO, J. *et al.* Effects of hyaluronic acid-chitosan-gelatin complex on the apoptosis and cell cycle of L929 cells. **Chinese Science Bulletin**, v.48, n.17, p.1807-1810, 2003.
20. MOI, R.C. **Envelhecimento do sistema tegumentar: Revisão sistemática da literatura.** Ribeirão Preto, 2004. 85f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
21. NEVES-PETERSEN, M.T. *et al.* Biophysical Properties of Phenyl Succinic Acid Derivatized Hyaluronic Acid. **J Fluoresc**, v.20, n2, p.483–492, 2010.

22. OGRODOWSKI, C.S. **Produção de ácido hialurônico por *Streptococcus***: estudo da fermentação e caracterização do produto. Campinas, 2006. 121f. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.
23. ORIÁ, R.B. et al. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 425-434, jul./ago. 2003.
24. PERRICONE, N. **O fim das rugas**: um método natural e definitivo para evitar o envelhecimento da pele. Tradução de Ana Beatriz Rodrigues. Rio de Janeiro: Elsevier, 2001.
25. REUTHER, T.; BAYRHAMMER, J.; KERSCHER, M. Effects of a three-session skin rejuvenation treatment using stabilized hyaluronic acid-based gel of non-animal origin on skin elasticity: a pilot study. **Arch Dermatol Res**, v.302, n.1, p.37-45, 2010.
26. ROCQUET, C.; REYNAUD, R. RenovHyal, a Patented Anti-Ageing Cosmetic Ingredient. **Cosmetic Science Technology**, p.112-129, 2008.
27. SALLES, A.G. *et al.* Avaliação da durabilidade de preenchimento de ácido hialurônico com ultra-som facial. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v.38, n.1, p.281-3, 2009.
28. SOUZA, Valéria Maria de. **Ativos dermatológicos**: um guia dos novos ativos dermatológicos utilizados na farmácia de manipulação, para médicos e farmacêuticos. 1. ed. São Paulo: Tecnopress, 2003.
29. STRUTZEL, E. et al. Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos gerais e nutricionais. **Rev. Brás. Nutr. Clin.**; v. 22, n. 2, p. 139-45, 2007.
30. VÁZQUEZ, J.A. *et al.* Hyaluronic acid production by *Streptococcus zooepidemicus* in marine by-products media from mussel processing wastewaters and tuna peptone viscera. **Microbial Cell Factories**, v.9, n.46, p.1-10, 2010.
31. YAMADA, T.; KAWASAKI, T. Microbial synthesis of hyaluronan and chitin: New approaches – Review. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v.99, n.6, p.521-528, 2005.
32. YAMAWAKI, H. *et al.* Hyaluronan receptors involved in cytokine induction in monocytes. **Glycobiology**, v.19, n.1, p.83-92, 2009.