A EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO EM FORMULAÇÕES COSMÉTICAS EM DIFERENTES TIPOS DE PELE

Andressa Rodrigues Bispo¹
Maurício da Silva Mattar²

RESUMO

Com o aumento da idade há redução da absorção de uma diversidade de substâncias através da pele, perda da espessura da derme, das fibras colágenas e elásticas, resultando nos sinais de expressão de envelhecimento. Com os avanços da ciência e tecnologia, a busca pelo rejuvenescimento encontra efeito com o uso do Ácido Hialurônico na terapêutica facial. Desse modo, tem-se como questão a serem elucidadas a efetividade e resposta no tratamento facial com Ácido Hialurônico para os diversificados tipos de pele. Como objetivo geral buscou-se a efetividade do Ácido Hialurônico em peles jovens e maduras. A metodologia utilizada compreende a pesquisa bibliográfica sistemática, de modo descritivo e exploratório, cujos dados foram coletados na base de dados, Bireme, Lilacs, PubMed, Scielo, entre outras. A partir das informações sistematizadas possibilitou demonstrar como resultado que o Ácido Hialurônico tem sido usado largamente em cosméticos com a finalidade de amenizar os sinais do envelhecimento, e comumente é bem aceito pelos diversificados tipos de pele sem apresentar efeitos adversos ou contra indicações significativas. Cada tipo de pele pode requerer um tipo de produto, com distintos tipos de Ácido Hialurônico e variáveis pesos moleculares. O uso tópico de Ácido Hialurônico em menor peso molecular do ativo resulta em maior penetração, absorção e hidratação cutânea, propiciando uma pele com aparência mais jovem de aspecto natural. Considerou-se que as peles jovens e maduras respondem de maneiras diferentes, portanto para obter efetividade adequada devem seguir procedimentos distintos, a anamnese determinará o tipo de terapêutica e de produto para cada pele, com base na necessidade de Ácido Hialurônico com maior ou menor peso molecular.

Palavras-chave: Envelhecimento. Peles Jovens e maduras. Rejuvenecimento. Cosmético.

ABSTRACT

With the increase of the age there is reduction of the absorption of a diversity of substances through the skin, loss of the thickness of the dermis of the fibers colagenn and elastic, resulting in the signs of aging expression. With the progresses of the science, and technology the search for the rejuvenation finds effect with the use of the Acid Hyaluronic the facial therapeutics. This way, is had as subject to the effectiveness and answer is elucidated in the facial treatment with acid Hyaluronic for diversified them skin types. As general objective was looked for the effectiveness of the acid hyaluronic in young and ripe skins. The used methodology understands the systematic bibliographical research, in descriptive and exploratory way, whose data were collected in the base of data, Bireme, Lilacs, PubMed, Scielo, among others. Starting from the systematized information it made possible to demonstrate as result that the Ácido Hyaluronic has been used broadly in cosmetics with the purpose of softening the signs of the aging, and commonly it is well accept for the diversified skin types without presenting adverse effects or significant contraindication. Each skin type can request a product type, with different types of Ácido Hyaluronic and variables molecular weights. Ácido Hyaluronic topical use in smaller molecular weight of the assets results in larger penetration, absorption and cutaneous hydration, propitiating a skin with appearance more youth of natural aspect. He/she was considered that the young and ripe skins answer in different ways, therefore to obtain appropriate effectiveness they should follow different procedures, the anamnesis will determine the therapeutics type and of product for each skin, with base in Ácido Hyaluronic need with adult or smaller molecular weight.

Keywords: Ageing. Young and ripe skins. Rejuvenation. Cosmetic.

¹ Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário Salesiano de Vitória. E-mail: andressa.rodriguesb3@gmail.com

² Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal do Espírito Santo, Professor orientador do Trabalho de Conclusão de Curso do Centro Universitário Salesiano de Vitória. E-mail: <mmattar@ucv.edu.br>

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é uma condição totalmente individual, pois cada um responde de maneira diferente aos fatores ambientais ou genéticos que possam vir a interferir nesse processo. Os sinais podem ser visíveis a uma pessoa de 30 anos, mas também pode passar despercebido em outra pessoa de 40 anos, por exemplo. Tudo vai depender de como essa pele é tratada durante a vida. As causas do envelhecimento também são fatores variados, desde os seus genes até a exposição à poluição, fatores endógenos e exógenos (LEONARDI; SILVA, 2017).

O Ácido Hialurônico é um ativo natural presente no corpo humano, um polissacarídeo de alta massa molecular, hidrossolúvel, encontrado na matriz extracelular (BANSAL; KEDIGE; ANAND, 2010).

Desde os anos 1990 o Ácido Hialurônico vem sendo objeto de estudos mais aprofundados com finalidade estética em virtude de sua competência de biocompatibilidade, característica biodegradável, não imunogênico, além de suas qualidades hidratantes (AGOSTINI; SILVA, 2010).

A relevância que tem se revestido esse ativo ocorre, essencialmente, em virtude dos benefícios de aspectos rejuvenescedores em curto período de tempo, conquistando a confiança do público consumidor, associado a concepção de se tratar de um produto relativamente natural.

Estudo recente destaca que desde a aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA)em 2003 a comercialização de produtos apresentando como principal ativo o Ácido Hialurônico, a produção tornou-se escala progressiva, configurando no mais utilizado no mundo (DAHER et al. 2020).

Ressalta, que segundo dados da Sociedade Americana de Cirurgia Plástica, constatou-se no ano de 2014, uma ampliação de 253% em procedimentos estéticos de preenchimento de tecido moles em comparação ao ano de 2000, sendo que 78,3% dos procedimentos injetáveis correspondem ao Ácido Hialurônico(DAHER et al. 2020).

Estudo de Kogan e outros (2007) citados por Moraes e colaboradores (2017) ressaltaram a estimativa de 15 mil toneladas de Ácido Hialurônico produzidos a cada ano, ampliando cada vez mais o quantitativo de produtos cosméticos que usam o referido ativo.

Portanto, observa-se que o uso do Ácido Hialurônico tem sido amplamente empregado, particularmente, nos procedimentos estéticos, nos produtos cosméticos, cosmecêuticos e afins. Nesse contexto destaca como problema de pesquisa a ser investigado o questionamento de qual efetividade e resposta no tratamento facial com Ácido Hialurônico para os diversificados tipos de pele.

Como hipótese a ser confirmada ou refutada mediante o estudo proposto de revisão sistêmica de literatura supõe-se que peles jovens e maduras respondem de maneiras diferentes ao uso tópico do Ácido Hialurônico e para cada tipo de pele se deve seguir procedimentos distintos.

Desse modo, vislumbrando responder questão do problema de pesquisa delimita como objetivo geral discorrer sobre a efetividade do Ácido Hialurônico em peles jovens e maduras.

Para tanto, destacam-se os objetivos específicos: descrever como o envelhecimento determina alterações fisiológicas da pele; dissertar sobre o

comportamento absortivo do Ácido Hialurônico tópico em diferentes tipos de pele; e, discutir sobre a reposta terapêutica do Ácido Hialurônico em peles jovens e em peles maduras.

O estudo encontra relevância na reflexão acerca do processo de transformação da pele que ocorre com o passar dos anos. O envelhecimento impulsiona a busca por produtos que minimizem os sinais da idade. A faixa etária de 35 a 50 anos, vivencia modificações hormonais, a diminuição da hidratação, perda do colágeno e consistência da pele. É comum nessa faixa etária o uso de cosméticos compostos por Ácido Hialurônico e outros produtos que promovam a hidratação, melhoria da firmeza e elasticidade da pele. Por seu turno na faixa etária de 50 a 60 anos são incluídas novas formulações cosméticas em concentração diferenciadas com intuito de promover a renovação celular, atenuar as rugas, produzir colágeno e propiciar maior suavidade a pele, proporcionando melhor efeitos sobre a mesma. Esses cuidados preventivos refletem no índice de consumo de cosmético no Brasil, que em geral no cuidado da pele e corpo atinge 67,8% dos consumidores, sendo 60,6% na faixa etária de 18 a 34 anos; 50,3% na faixa etária de 35 a 54 anos; e 34,1% de 55 anos ou mais (SPC BRASIL, 2016; SEBRAE, 2019).

2. METODOLOGIA

Com relação aos procedimentos metodológicos, configura-se em uma pesquisa do tipo descritiva, cuja investigação tem caráter qualitativo e exploratório, através da pesquisa bibliográfica sistemática. Com esse procedimento demonstra dupla perspectiva: de um lado, ressaltar a importância desse ativo para o uso no ramo do rejuvenescimento facial; de outro, a significância dos fatores observados que podem impactar no decorrer do procedimento como efetividade e resposta. Como resultante desse processo, busca explanar a perspectiva de aplicação do Ácido Hialurônico, nos diversos tipos de pele destacados por vários autores.

Trata-se ainda de abordagem qualitativa em virtude de sua característica de "buscar entender, investigar, avaliar uma realidade específica" (GIL, 2010, p. 177). Os elementos metodológicos contribuem para ampliar a compreensão do que se constitui em relevância para o desenvolvimento de competências acadêmicas e profissionais no âmbito do setor de farmácia e estética, bem como seu impacto na saúde e qualidade de vida.

Em relação às fontes da coleta de dados dos pressupostos teóricos foram realizadas na base de dados, *Bireme,Lilacs, Medline, PubMed, Scielo,* Bibliotecas virtuais entre outras publicações direcionadas para o tema proposto, com a finalidade de obter compreensão mais ampla sobre o Ácido Hialurônico e seu uso na terapêutica de peles diversificadas.

Para tanto, utilizou-se na busca Descritores em Ciência da Saúde: Ácido Hialurônico, Hidratação, rejuvenescimento, tratamento para pele; Eficácia-Efetividade de Intervenções do Ácido Hialurônico, que compreendeu o período de abril a outubro de 2020. Os critérios de inclusão na busca foram artigos publicados no recorte temporal da última década (2010 a 2020), em línguas portuguesa, inglesa e espanhola; como fatores de exclusão artigos de quaisquer outros idiomas e que tenham sido publicados fora do recorte temporal de dez anos.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 PELE

A pele ou cútis se constitui em órgão do sistema tegumentar, compreendido como o maior e o mais pesado do corpo humano. Trata-se do órgão sensorial mais extenso do corpo, reflete o primeiro meio de comunicação se reveste da condição de protetor mais eficiente. Todas as suas especificidades abrangem diversificadas funções, como a mediação de sensações, obstáculo entre organismo e o meio ambiente, proteção dos mais diversos efeitos e traumas, regulador da temperatura do corpo, da pressão, do fluxo sanguíneo e linfático (SATURNO; MARTINS; MEDEIROS, 2019). A pele configura-se no único órgão que experimenta duas tipificações de envelhecimento denominados de intrínseco que ocorrem comumente a todos os demais órgãos, com relação à idade decorrentes dos processos degenerativos e genéticos(TESTON; NARDINO; PIVATO, 2017).

O extrínseco, se tratado envelhecer resultante de fatores ambientais, especialmente pelo sol, cujo processo é denominado de fotoenvelhecimento que provoca progressiva deterioração morfológica e funcional da pele. Esse processo é decorrente da radiação ultravioleta do sol que impacta na pele no decorrer da trajetória da vida e, promove o envelhecimento cutâneo. Assim, a ação reiterada sobre a pele causa o aparecimento dos sinais de envelhecimento da cútis (LIMA; ALMEIDA; COSTA, 2019). O órgão da pele é constituído por três camadas distintas, que são a epiderme, derme e a tela subcutânea cada uma com funções diferentes, conforme ilustra a Figura 1.

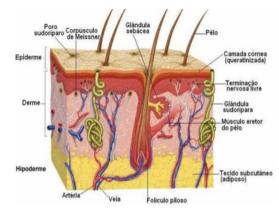


Figura 1 - Camadas da pele

Fonte: Saturno; Martins; Medeiros (2019, p. 4)

Cada uma das camadas, como ilustra a Figura 1, tem uma função importante e o seu espaço determinado. A pele reveste toda superfície do corpo humano, formando uma barreira suficiente para delimitar os meios intra e extracorpóreo a fim de proteger o interior do organismo do mundo externo (SATURNO; MARTINS; MEDEIROS, 2019).

Dentre as importantes funções da pele está a impressão da aparência, embora indivíduos de origens e etnias distintas possam apresentar o mesmo tipo de pele, tanto que se denomina que o tipo de pele é universal (MOTA; BARJA, 2018).

É válido destacar que a distinção de cada tipo de pele tem foco na sua estrutura, distinguindo-se uma da outra em relação ao tamanho, quantidade e morfologia dos

melanossomas, assim como pelas diferenças presentes "na epiderme, derme, glândulas anexas e folículos pilosos" (SATURNO; MARTINS; MEDEIROS, 2019, p.1). Portanto, a diferenciação da pele de cada pessoa, não se concentra apenas na sua cor, sexo, origem e etnia.

3.1.1 Epiderme

É a camada mais exposta e que recebe o impacto de qualquer agressão externa, que protege e dificulta a entrada desses agentes agressores ao organismo. Ela é uma espécie de película protetora que atua dificultando a saída de água essencial do corpo e a entrada de micro-organismos indesejados. Trata da camada que absorve os raios ultravioletas oriundos da radiação solar, assim como tem a competência da pigmentação da pele que envolve todo o corpo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2020).

Destaca-se que "As células da epiderme constituem um sistema dinâmico, ou seja, estão em constante renovação, desde sua junção com a derme até a superfície cutânea, onde se efetua uma descamação permanente" (LEONARDI;SILVA, 2017, p. 29). Compreende-se a epiderme como a camada externa da pele, avascular, formada de células epiteliais acachapadas juntadas, cuja função primordial é a proteção aos agentes externos (DOMANSKY; BORGES et al., 2012).

3.1.2 Derme

É a camada intermediária que tem funções primordiais para o bom funcionamento e homeostase de todo o corpo. É onde estão localizados os nervos sensitivos, glândulas sebáceas e sudoríparas, terminações nervosas que transmitem ao cérebro toda informação rápida sobre as sensações físicas, como, frio, calor, dor, etc. Além disso, também é responsável pela elasticidade da pele humana, pois é formada por fibras de colágeno, elastina e gel coloidal, ou seja, maioritariamente formada por tecido conjuntivo denso. Este tecido conjuntivo é formado por células e elementos extracelulares que são as fibras e substâncias intersticiais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2020). No interstício, destacam-se células e fibras de natureza variada, conforme demonstra a representação na Figura 2.

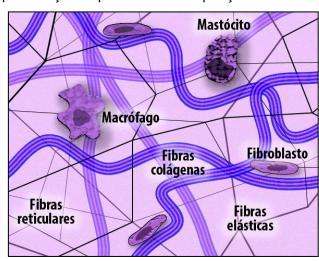


Figura 2 - Representação esquemática da composição da substância intersticial.

Fonte: Oliveira (2011, p. 12).

A substância em questão, o interstício, não tem forma definida e está preenchendo os espaços vagos entre as células sendo formada em sua maioria por glicoproteínas, especialmente mucopolissacarídeos ácidos. Essa substância é rica em hidratos de carbono, por isso os proteoglicanos aqui são chamados de mucopolissacarídeos ácidos, sendo o Ácido Hialurônico presente em quantidade generosa na derme e o componente predominante na matriz extracelular (BARATA, 2018).

3.1.3 Hipoderme

É um tecido subjacente que sustenta as duas camadas da pele, ela mantém e regula a temperatura ideal do corpo devido ao seu tecido adiposo, por a isso apresenta variação na espessura de um indivíduo para outro. É a camada mais profunda onde fica acumulada a reserva de energia para funções biológicas (SOCIEDADE DE DERMATOLOGIA, 2020).

3.2 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

A pele de uma pessoa jovem ou criança apresenta toda a forma estrutural de uma pele adulta, mas ainda está em maturação e formação e por isso apresenta mais sensibilidade. Quando iniciada a fase da adolescência, 80% a 90% dos jovens passam por um longo período de alterações hormonais que influenciam diretamente na saúde da pele, causando inflamações e lesões na mesma, na qual é ressaltada a atividade de glândulas sebáceas e a resposta do sistema sensorial altamente ativado (ISABEL, 2012).

Ao observar a classificação definida por Tortora e Derrickson (2017) entende-se que o ser humano, quando mais jovem possui todos os seus tecidos mais nutridos, hidratados e bem condicionados. Desse modo, facilita o processo de cicatrização de uma lesão ou é muito menos afetado em relação a pessoas de mais idade, quando estão em condições de exposição solar, isso se deve ao que se denomina de regeneração celular. O metabolismo desse indivíduo é muito mais eficiente, pois tem o fornecimento sanguíneo dos tecidos aumentado, facilitando assim a produção de materiais necessários para regeneração celular.

O envelhecimento é uma condição totalmente individual, complexa e multifatorial para cada pessoa. Os sinais podem ser visíveis a uma pessoa de 30 anos, mas também pode passar despercebido em outra pessoa de 40 anos, por exemplo. Tudo vai depender de como a pele é tratada durante a vida. As causas do envelhecimento também são fatores diversos, variam desde os seus genes até a exposição à poluição, fatores endógenos e exógenos (LEONARDI; SILVA, 2017).

O envelhecimento da pele também está associado à perda de água. Nesse sentido, nota-se que o Ácido Hialurónico endógeno, ou seja, criado dentro do corpo, exerce uma função relevante que é a retenção de hidratação. Contudo, com o esgotamento natural da capacidade da pele em sintetizar esse ativo ocorre a reduz da suavidade da mesma. Logo a molécula chave envolvida na hidratação da pele é o Ácido Hialurônico (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

Os fatores exógenos envolvem principalmente exposição excessiva às radiações UV. Os danos causados por essa exposição são acumulados pela trajetória da vida inteira, e são eles: ressecamento da cútis, manchas e ou potencialização de

manchas causadas por outros fatores, sardas, telangiectasias no rosto, rugas, descamações, tumores e etc. (LEONARDI; SILVA, 2017).

Quanto aos fatores endógenos cabe destacar a diminuição hormonal, queda na produção de colágeno, redução da hidratação e da renovação celular. O que pode ser feito naturalmente para amenizar e retardar o envelhecimento são: balancear a dieta, reduzir o estresse, manter uma rotina de exercícios físicos e mentais (OLIVEIRA, 2011).

Para retardar os efeitos do envelhecimento cutâneo, são utilizadas algumas estratégias, dentre elas: a prevenção e tratamento da pele. A prevenção consiste em várias medidas diárias para evitar o desgaste da pele precocemente; e, o tratamento visa tentar reverter ou amenizar os sinais de envelhecimento com a ajuda de cosméticos, tratamentos estéticos e afins (LEONARDI; SILVA, 2017).

Para que a pele esteja em estado de equilíbrio, de boa aparência e saudável interna e externamente é importante a participação positiva de todas as organelas celulares e citoplasmáticas envolvidas, considerando que este é um fator determinante para a saúde da cútis (OLIVEIRA, 2011).

3.2.1 Hidratação

Hidratação essencialmente é a reposição de água no organismo, mas, este termo é muito amplo e possibilita vários significados e observações pertinentes. A hidratação da pele está relacionada com o teor de água que nela existe. A suavidade, o efeito aveludado, a maciez ao toque, entre outras características de uma pele saudável, estão relacionados com a qualidade da hidratação que reflete na ação da água no organismo como um todo. Estudiosos afirmam a necessidade de ao menos 10% de água na sua camada de queratina para produzir todos estes efeitos citados anteriormente (OLIVEIRA, 2011).

3.2.2 O efeito cronológico sobre a pele

É notório que o envelhecer inicia suas manifestações a partir da terceira década de vida, porém as mudanças nas estruturas da pele ocorrem desde a concepção do embrião, mas em diferentes estágios da vida a pele também reflete diferentes percepções (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

Quando o ser humano nasce, a pele ainda sofre modificações. Nota-se que a epiderme de um recém-nato se apresenta mais fina o que requer cerca de 15 dias pós parto para a normal maturação. Na camada estrato germinativo da epiderme as células são idênticas as dos adultos, no entanto desempenha funcionalidade minimizada, cujas funções se desenvolvem de maneira progressiva (ISABEL, 2012).

Por sua vez, as distinções são mais acentuadas na derme, que se mostra mais fina, com pequeno quantitativo na produção de fibroblastos, enquanto a derme papilar e reticular não se diferenciam. A quantidade de água, Ácido Hialurônico e glicogênio denotam diminuição, no entanto expande o conteúdo de glicosaminoglicano da pele que instiga a propagação de fibroblastos (ISABEL, 2012).

Também a hipoderme tem sua estrutura imatura, formada por pequeninos lóbulos similares a adipoblastos, bastante vascularizada. Nota-se ainda, que o arranjo dos ácidos graxos dos triglicerídeos se apresenta mais carregada, derivando um ponto de contração mais alçada em comparação ao adulto. O pH alcalino do recém-

nascidos se encontra entre 6,34, com a tendência de abaixar para 4 a 6 no decorrer de quatro dias. Vale ressaltar que a acidez do pH cutâneo é relevante na proteção da pele, uma vez que, o recém-nascido, imediatamente após o seu nascimento já é colocado a exposição das mais diversificadas. Desse modo a acidez do pH age ainda na defesa contra as infecções(BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

A literatura é unânime ao afirmar que a pele infantil ou jovem se configura em um órgão em formação, portanto se trata de tecido sensível. Embora se constitua de todas as estruturas da pele adulta, ainda apresenta pouca maturidade(ISABEL, 2012; DOMANSKY; BORGES, 2012; BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

Com o adentrar na puberdade, a pele passa a sentir os impactos das alterações hormonais, com ênfase na ação das glândulas sebáceas, bem como, as atividades do sistema sensorial plenamente ativo (ISABEL, 2012).

É válido levar em consideração que o ser humano, enquanto mais jovem tem todos os tecidos mais nutridos, hidratados e bem condicionados, o que facilita o processo de cicatrização de lesões ou é menos afetado em relação às pessoas de mais idade quando estão em exposição solar, esse processo é chamado de regeneração celular. O metabolismo dos indivíduos mais jovens é muito mais eficiente, pois contemplam o fornecimento sanguíneo dos tecidos aumentado, o que facilita a produção de materiais necessários para regeneração celular (TORTORA; DERRIKSON, 2017).

Ao advir a fase adulta, o sistema imunológico se apresenta com maior resistência, as estruturas anatômicas tais como: o estrato córneo, a matriz de colágeno e elastina, assim como o tecido subcutâneo atingem a maturidade. O fibroblasto aumenta a sintetização e o colágeno sofre alteração, se apresenta maior e rígido. Na idade adulta as estruturas que são responsáveis pelas percepções sensoriais se apresentam desenvolvidas plenamente. A sintetização de colágeno pelos fibroblastos, na fase adulta é reduzida em virtude da baixa divisão mitótica, originando o processo de envelhecimento (WYSOCKI, 2010).

Por sua vez, a pele de pessoas de idade mais avançada geralmente é mais propensa à perda de água, resultando na redução da nutrição e imprime uma aparência com mais sinais de envelhecimento (ISABEL, 2012).

3.3 COSMÉTICOS

Segundo a RDC n. 07/2015 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2015) os cosméticos são definidos como:

Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado (ANVISA, 2015).

Ao contrário do que se acreditava no século passado, hoje os cosméticos têm muito mais funções do que somente camuflar algum tipo de imperfeição da pele. Atualmente esses produtos também são buscados com a finalidade protetiva, hidratação, tonificação da pele, ou até mesmo funções mais complexas como um veículo de estímulo que agem de modo benéfico sobre o organismo, promovendo alterações positivas e prolongadas na saúde da pele. Num único produto podem-se

reunir vários ativos de funções variadas, mas com o mesmo propósito de propiciar a expressão de uma pele mais bonita, desde que compatíveis entre si (LEONARDI; SILVA, 2017).

De acordo com Kede; Serra; Cezimbra (2010 apud CORAZZA et al. 2013, p. 5) "[...] o uso de preparações cosméticas a fim de retardar o envelhecimento da pele, hidratar, limpar e perfumar deve fazer parte do cotidiano das pessoas de um modo geral". Nota-se, portanto, que esse comportamento tem como objetivo prevenir e adiar os máximos possíveis tratamentos invasivos que possam ser mais onerosos.

3.3.1 Cosmecêuticos

Apesar de não ser reconhecido pela ANVISA, o termo Cosmecêutico é utilizado desde 1980 para classificar produtos que são a união entre cosméticos e produtos farmacêuticos com formulação que contém uma poderosa combinação de ativos que prometem atingir a camada mais profunda da pele. Por se tratarem de produtos que têm como principais compostos os bioativos, assemelham-se a medicamentos, mas respeitando e seguindo as regras do segmento cosmético³. Seriam cosméticos que teriam efeitos de tratamento, com estudo *in vitro* mostrando eficácia, mas sem a necessidade de serem submetidos às fases de estudo dos medicamentos, até o presente momento. Eles são capazes de corrigir danos na pele, repor elementos perdidos com o envelhecimento e têm função preventiva (ENDOCRINO, 2018).

De acordo com a legislação⁴, preparações consideradas cosméticas não devem ser invasivas o suficiente a alterar a fisiologia celular da pele. "Porém, a população mundial está buscando utilizar, cada vez mais, não somente produtos que ocasionam prevenção, mas também recuperação dos sinais do envelhecimento, assim como das anomalias da secreção sebácea, dos melanócitos, etc." segundo (PERSEGONA; SANTANA; 2018, p.3).

3.4 ÁCIDO HIALURÔNICO

O Ácido Hialurônico é um ativo natural presente no corpo humano, um polissacarídeo (glicosaminoglicano) de alta massa molecular, hidrossolúvel, encontrado na matriz extracelular, não sulfatado. É hidrolisado pela enzima hialuronidase, auxilia a propagação das células e é muito importante para a hidrodinâmica tecidual, a Figura 3 ilustra a sua molécula.

³ Por meio da RDC n. 07/2015, a ANVISA classificam os produtos cosméticos em dois graus de acordo com o risco: Grau 1, produtos que possuem propriedades básicas em que a comprovação inicial não seja necessária e que não requerem informações detalhadas quanto a posologia e restrições de uso, em virtude as especificidades intrínseca do produto; Grau 2, produtos que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como, informações sobre cuidados, modo e restrições de uso (GASPERI, 2015).

⁴ As leis fundamentais que dispões sobre cosmético reportam-se as resoluções: RDC 211, de 14 de julho de 2005 que expressam as principais definições em cosmetologia, fornece a classificação dos cosméticos e exigências para a elaboração e comercialização (BRASIL, 2005). RDC 215 de 25 de julho de 2005, que elenca lista de substâncias com concentrações limite e demais condições para a produção de cosméticos(BRASIL, 2005).

β-1-3 OH β-1-4

HOOC OHO ONH
OCH₃

Acido D-glucurônico N-acetyl-D-glucosamina

Figura 3 – Molécula do Ácido Hialurônico

Fonte: Wanick (2016)

O Ácido Hialurônico (AH) também é responsável pela homeostasia tecidular, é abundante no tecido conjuntivo e tem altas concentrações no líquido sinovial, no humor vítreo, no tecido cartilagíneo, e no cordão umbilical (BANSAL; KEDIGE; ANAND, 2010).

Apresenta uma capacidade de reter até 100 vezes o seu peso molecular (1 x 10⁵ até 5 x 10⁵ Daltons) em água, o que induz uma expansão da matriz extracelular facilitando a difusão de moléculas hidrossolúveis, porém a quantidade de AH é inversamente proporcional ao tempo de vida do organismo, com o envelhecimento ocorre a diminuição de AH, alterando a quantidade de água, daí o surgimento de rugas na pele de idosos, desidratação, alteração da elasticidade, perda do turgor e formação de manchas (PRESTWICH, 2011 apud FERREIRA, 2016, p.3).

Em 1934 Meyer e Palmer isolaram o humor vítreo – substância viscosa que se encontra no segmento anterior do olho - de bovinos e descobriram o primeiro tecido no qual foi encontrado o Ácido Hialurônico (MEYER; PALMER, 1934, apud AGOSTINI; SILVA, 2010, p.7).

A consistência do Ácido Hialurônico é gelatinosa, tem comportamento viscoelástico e oferece alto índice de hidratação cutânea devido a sua estrutura. É um liquido intercelular que complementam esses espaços e com isso promove o estiramento da pele e cartilagem com objetivo de trazer mais flexibilidade a essas extremidades. Determinadas partes do corpo são mais ricas em Ácido Hialurônico, como, líquido sinovial e humor vítreo (KIM et al., 1996).

Segundo Brommonschek e outros (2014) o Ácido Hialurônico dentro do organismo atua eliminando os radicais livres, o que reforça a proteção da epiderme contra os raios UV, além de contribuir no processo de reparação tecidual. A prevenção do envelhecimento cutâneo está ligada a sua capacidade antioxidante, hidratação e sustentação da pele.

3.4.1 Biossíntese de Ácido Hialurônico

A síntese do Ácido Hialurônico é realizada através de enzimas específicas chamadas HA sintases (HAS). Estas enzimas são ligadas à membrana que sintetizam o hialuronato de sódio no meio interno da membrana plasmática e, logo após, o hialuronato é excretado através de estruturas semelhantes a poros para o espaço extracelular. Existem três enzimas de mamíferos HAS -1, -2 e -3, que exibem propriedades enzimáticas distintas e sintetizam cadeias de Ácido Hialurônico de

vários comprimentos. (WEIGEL; HASCALL; TAMMI, 1997 apud PAPAKONSTANTINOU, 2012, p. 254).

3.4.2 Ácido Hialurônico em formulações cosméticas

Na área estética, na fabricação de cremes, séruns, fotoprotetores e afins contém o Ácido Hialurônico, porém a forma utilizada na composição na maioria desses produtos na verdade é o denominado hialuronato de sódio (HNa), trata-se de um sal obtido por biotecnologia e utilizado na forma de sal sódico por se manifestar estruturalmente mais estável que o Ácido Hialurônico, formando uma matriz maior na forma ácida, porém não se trata de maneira exata da mesma molécula que se encontra na pele (PORTILHO, 2017).

Zazulak e outros (2006, p.76) descreve o papel antioxidante desenvolvido pelo Ácido Hialurônico:

Considerando a pele humana e sua constante exposição à luz UV e ao oxigênio, combinado com a presença de íons ferro na pele exposta, a administração tópica de AH em formulações semi-sólidas cosméticas e farmacêuticas apresenta ação protetora dos lipídeos do maior órgão humano.

A demanda de cosméticos no mercado que tem como seu principal composto o Ácido Hialurônico vem aumentando, cada vez mais, ao longo dos anos, principalmente devido à promoção da viscoelasticidade desse composto. E, também pelo fato de ser bem aceito na maioria dos tipos de pele, o que significa a redução dos riscos de toxicidade, o que o torna ainda mais atraente (GUILLAUMIE, 2006).

Um dos grandes nichos de atuação do Ácido Hialurônico no mercado é a presença dele em cosméticos de uso tópico, substancialmente um produto *anti-aging*, ação super hidratante e fundamentalmente natural. O poder de promover a elasticidade e estiramento da pele se deve a sua facilidade em reter água, crescendo em até 100 vezes do seu tamanho original. O Ácido Hialurônico além de ter alto poder higroscópico, também apresenta ser muito hidrossolúvel e isso está relacionado a sua composição química que dispõe de um grupo salino e quatro grupos hidroxila (OH) por unidade dissacarídica.

Assim, através de ligações de hidrogênio os grupos hidroxila se conectam com as moléculas de H₂O, o que estabiliza o seu estado de solvatação. Enquanto isso, o outro grupo se dissocia na água através de hidrólise salina (OLIVEIRA, 2011). A Figura 4, ilustra a estrutura primária do Ácido Hialurônico, cuja composição apresenta repetições de unidades dissacarídicas de ácido glicurônico e N-acetil glicosamina.

Figura 4 – Estrutura Primária do Ácido Hialurônico

Fonte: Silva (2012)

3.4.3 Degradação do Ácido Hialurônico

O hialuronato de sódio detém tempo de meia-vida de três a cinco minutos na circulação sanguínea, menos de um dia na pele humana e uma a três semanas na cartilagem. A família de hialuronidases, as enzimas não receberam muita importância até pouco tempo, pois são encontradas em baixíssimas concentrações e são difíceis de purificar, de caracterizar e medir sua atividade, que é alta, mas instável (GUILLAUMIE, 2006).

O hialuronato de sódio também pode ser degradado de forma não enzimática por um mecanismo de radicais livres na presença de agentes redutores, como ácido ascórbico, tióis, íons ferrosos ou cuprosos, um processo que requer a presença de oxigênio molecular. Assim, agentes que podem retardar a degradação do Ácido Hialurônico catalisada por radicais livres podem ser úteis para manter a integridade da HA dérmica e suas propriedades hidratantes (PAPAKONSTANTINOU, 2012).

3.4.4 Efetividade do Ácido Hialurônico atenuando o envelhecimento cutâneo

A alteração histológica mais drástica observada na pele madura é a grande queda de concentração do Ácido Hialurônico na região da epiderme, enquanto o Ácido Hialurônico ainda está presente na derme. As razões para essa alteração na homeostase de Ácido Hialurônico com o envelhecimento são desconhecidas. A síntese do Ácido Hialurônico epidérmico é influenciada pela derme subjacente (GUILLAUMIE, 2006).

A redução progressiva do tamanho dos polímeros de Ácido Hialurônico na pele é resultado do envelhecimento também. Deste modo, a epiderme perde a peça chave responsável pela ligação e retenção das moléculas de água, resultando na perda de umidade da pele(STERN; MAIBACH, 2008).

Na derme, a principal alteração relacionada à idade são as crescentes modificações degenerativas que ocorrem nas fibras colágenas e elásticas, a derme se apresenta mais fina, reduz a produção de fibroblastos, com a tendência de diminuição da quantidade de água, Ácido Hialurônico e glicogênio.

Assim, ocorre o processo de envelhecimento em virtude de uma desordem no metabolismo do colágeno, ou seja, à reticulação polimérica progressiva do colágeno e a constante perda da capacidade de extração desse com a idade(BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

Todos os fenômenos relacionados ao processo de alterações da derme contribuem para a aparente desidratação, atrofia e perda de elasticidade que caracteriza a pele envelhecida (STERN; MAIBACH, 2008).

Relacionado aos fatores de meio intracelular podemos citar a redução de hormônios, diminuição na produção efetiva de colágeno, diminuição de água e da renovação celular. O que pode ser feito naturalmente para amenizar e retardar o envelhecimento são: balancear a dieta, hidratar ingerindo água, reduzir o stress, aliviar a mente praticando exercícios físicos e mentais ou praticar um hobby (LEONARDI;SILVA, 2017).

3.4.5 Receptores de Ácido Hialurônico

Existe uma variedade de proteínas que se ligam ao Ácido Hialurônico, chamadas hialaderinas, que são amplamente distribuídas na matriz extracelular, na superfície celular, no citoplasma e no núcleo. As que ligam ao Ácido Hialurônico à superfície da célula constituem receptores de Ácido Hialurônico (PAPAKONSTANTINOU, 2012).

O mais proeminente entre esses receptores é o "cluster de diferenciação 44" (CD44) da glicoproteína transmembrana que ocorre em muitas isoformas, que são produtos de um único gene com expressão variável do exon. O CD44 é encontrado em praticamente todas as células, exceto os glóbulos vermelhos, e regula a adesão, migração, ativação, endereçamento linfocitário e metástase do câncer (PAPAKONSTANTINOU, 2012).

Devido a sua ampla distribuição, o CD44 é o principal receptor de Ácido Hialurônico na maioria das células, em que exerce a função de adesão celular. O CD44 enquanto receptor para Ácido Hialurônico na intervenção das funções fisiológicas vinculando proteínas e receptores de superfície celular na epiderme, contribuindo para que a molécula possa ser abrangida na função da célula. Considera-se possível que a fabricação de Ácido Hialurônico fisiológico carregue a aptidão de ligação ao CD44 no grau de equilíbrio (GARBUGIO; FERRARI, 2010).

A interação do Ácido Hialurônico e CD44 tem se associado a disseminação e mineralização, assim considera como o principal fator no mecanismo da motilidade celular. O receptor de Ácido Hialurônico se torna significativo por contribuir no reparo e na regulação da motilidade celular (NASCIMENTO; LOMBELLO, 2016).

Portanto, uma vez que Ácido Hialurônico está se ligando aos seus receptores, ele desencadeia a proliferação celular e a diferenciação de queratinócitos por regulação positiva da expressão de marcadores de diferenciação, e também regula a síntese de lipídios. Durante a diferenciação de queratinócitos, as membranas lamelares extracelulares enriquecidas com lipídios no estrato córneo são formadas, que são as principais responsáveis pela barreira de permeabilidade ao trânsito de água e eletrólito (ZHU, et al., 2020).

O receptor da motilidade mediada por Ácido Hialurônico (RHAMM) também é um receptor pertinente para Ácido Hialurônico, e é impresso em diversas isoformas. RHAMM é um receptor funcional em muitos tipos de células, incluindo células endoteliais e em células musculares lisas de artérias pulmonares humanas e as vias aéreas(GUILLAUMIE, 2006).

As interações do Ácido Hialurônico com RHAMM controlam o crescimento e a migração celular por uma complexa rede de eventos de transdução de sinal e interações com o citoesqueleto. Fator de crescimento transformador (TGF) -β1, que é um potente estimulador da célula motilidade, provoca a síntese e expressão de RHAMM e Ácido Hialurônico e, assim, inicia a locomoção (GUILLAUMIE, 2006).

Em ação, o Ácido Hialurônico contribui fortemente no aumento de reparação tecidual cutânea e possui efeito antioxidante. Ele age severamente sequestrando os radicais livres mais próximos, o que resulta em proteção da cútis aos raios ultravioleta na exposição à luz (GUILLAUMIE, 2006). O mecanismo de ação do Ácido Hialurônico em relação a permeabilidade de pele é demonstrado na Figura 5.

Baixo/Médio/Elevado Mwt AH Estrato Córneo Hidratação da pele Interação Hidrofóbica com estrato córneo - Liga a queratina Receptor AH Propriedades Bioadesivas Baixo/Médio/Mwt AH Propriedades Viscoelásticas Queratinócitos **Epiderme** Interação com receptores de AH Propriedades Bioadesivas Células Estaminais Camada Basal Baixo Mwt AH Derme Interação com receptores de AH Fibroblastos Propriedades Bioadesivas

Figura 5 - Mecanismos proposto a permeabilidade de pele de Ácido de Hialurônico

Fonte: Adaptado de ZHU, et al. (2020, p. 4)

Na pele, o Ácido Hialurônico é capaz de promover a proliferação de células de fibroblastos que por sua vez, produz muito mais Ácido Hialurônico. É capaz de manter a estrutura da célula contando com a super retenção de água e viscosidade. Além disso, o aumento de células fibroblásticas suprime a perda de água da pele formando retículos de colágeno e diminuindo o espaço intercelular. A maneira mais direta e conveniente para avaliar o Ácido Hialurônico penetrando na pele é exercendo um papel de medição da umidade e da perda transepidérmica de água (ZHU, et al., 2020).

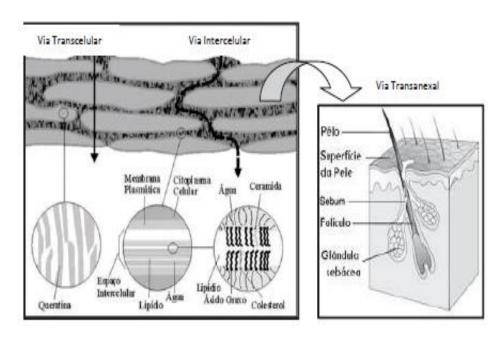
Nesse contexto, a difusão do material aquoso através da epiderme é bloqueada pelos lipídios sintetizados por queratinócitos no estrato granuloso. A hidratação da pele depende fortemente da água ligada ao Ácido Hialurônico na derme e na área vital da epiderme, enquanto a manutenção principal da hidratação depende essencialmente da soma granular do estrato (ZHU, et al. 2020).

3.5 PROCESSO DE ABSORÇÃO NAS DIFERENTES PELES.

A literatura evidencia que o Acido Hialurônico não adentra nas camadas mais profundas da pele, porém constitui um invólucro superficial, não oleoso, que auxilia na manutenção da hidratação (MARTINI, 2011).

Para ocorrer à absorção, de substâncias presentes em produto cosmético é necessário superar algumas barreiras como a camada mais superficial da epiderme, o chamado estrato córneo. Após transpô-lo, não há outro obstáculo à propagação nas camadas sequentes, caso a molécula não for armazenada ou metabolizada no trajeto. Compreende-se que para ocorrer partição e expandir-se de maneira passiva pela área de interação, veículo-estrato córneo, o ativo requer previa solubilização (VIERA, 2013). Esse processo é demonstrado na Figura 6.

Figura 6 - Vias de penetração de compostos ativos através do estrato córneo.



Fonte: Martini (2011, p. 26)

Nota-se que por via transcelular ou por difusão através das células a penetração sucede com os corneócitos e matriz intercelular; Via intercelular ou por difusão entre células observa-se que a penetração incide entre os corneócitos e pela matriz lipídica; por sua vez, via transanexal ou por difusão com os folículos pilosos, glândulas sudoríparas, sebáceas e anexos pilo sebáceos (MARTINI, 2011).

É evidente que à pele em virtude da sua complexidade e condições biológicas diversificadas dificulta o entendimento acerca dos mecanismos de absorção e penetração dos cosméticos. Ainda sobre influência de outros segmentos funcionais como sensoriais, mecânicos, endócrinos, imunológicos, metabólicos, entre outros, resultantes da estrutura complexa microanatômica da pele, que possibilitam por meio de seu conhecimento auxiliar na compreensão dos fatores biológicos que impactam na absorção e penetração cutânea(MORAES; BONAMI; ROMUALDO, 2017).

Dentre os diversos fatores, encontram-se as variáveis biológicas que compreendem as patologias dermatológicas e sistêmicas, a hereditariedade, idade e sexo; as variáveis extrínsecas que remetem ao ambiente abrangendo temperatura e umidade, dietas relacionadas aos componentes nutricionais e fatores toxicológicos, compostos coadministrados e lesão física(MARTINI, 2011).

Desse modo as variáveis biológicas e extrínsecas culminam nas propriedades intrínsecas afetadas, que compreendem a estrutura abarcando a densidade pilosa, espessura e integridade; Bioquímicas que abrangem a composição lipídica, atividade enzimática e bioenergia celular; grau de hidratação; fluxo sanguíneo cutâneo e função glandular. Todos esses mecanismos impactam na velocidade e/ou extensão da absorção percutânea (VIERA, 2013).

Nesse contexto, considera-se relevante conhecer os fatores que impactam na permeação e a absorção Cutânea, conforme ilustra o Quadro 1, a seguir:

Biológicos		
Biologicos	Espessura Idade Fluxo sanguíneo Metabolismo	Hidratação Local de aplicação Espécies animais
Fatores de Permeação	Peso molecular Coeficiente partição Solubilidade	Grau de dissociação Concentração Dimensão molecular (difusibilidade)
	Ligação à pele	
Fatores do Veículo	Penetração Efeito promotor Oclusão Cap. Tensioativa	Liberação Ativ. termodinâmica pH
Fatores físicos	Temperatura Clima	Tempo
Lesões	Mecânica Doença	Química

Fonte: Adaptado de Martini (2011, p. 26)

Observa-se certa complexidade no mecanismo de permeabilidade dos ativos, com dependência de fatores distintos. A absorção assim como a permeação podem ser afetados caso a integridade da pele se apresente alterada, conforme a quantidade de folículos pilosos, a altura da queratina, intensidade da hidratação e área de aplicação (BARATA, 2018).

Quanto à natureza do Ácido Hialurônico, as substâncias associadas, viscosidade, dimensão das partículas, grau de solubilidade, podem propiciar adulterações na permeabilidade. Também se atenta que o veículo pode ocasionar impacto na permeabilidade da composição resultante do pH e da solubilidade que exigem compatibilidade com o ativo, na liberação do ativo do veículo e ainda na lipossolubilidade (BARATA, 2018).

Compreende-se que os agentes da absorção atuam por um ou vários mecanismos, tais como: a ruptura da estrutura dos lipídios com grande organização dos elementos do estrato córneo; influência mútua com proteínas intracelulares; elevação da partição do fármaco ou desempenho como promotor ou solvente no estrato córneo (MARTINI, 2011).

No que se refere à idade, evidencia-se que a pele jovem se apresenta com maior permeabilidade que a pele do adulto e de modo geral, a pele do idoso é a menos permeável. Mediante essa constatação, à integridade da pele reforça a concepção básica da função que essa se reveste quando em condições perfeitas. Portanto, qualquer evento físico, químico ou biológico que impacte na sua característica, promovendo alteração no grau de permeabilidade, consequentemente, interfere no índice da absorção (PUPO, 2019).

Nota-se, portanto, ao contrário do que se pressupunha inicialmente de ser a pele composta por uma estrutura impermeável, atualmente se tem conhecimento de não ser somente permeável como se mostra inclusive com graus de permeabilidade distintas em relação às faixas etárias. Além do fator idade, que se reporta ao nível de impermeabilidade, também se condiciona a intensidade do grau de absorção

cutânea maior ou menor do Ácido Hialurônico é a sua lipossolubilidade, ou seja, o coeficiente de partição (AFORNALI et al., 2017).

Por seu turno, alguns aspectos também devem ser ponderados, a exemplo do coeficiente de difusão, a concentração e o peso molecular do Ácido Hialurônico. O coeficiente de difusão tem relação com o coeficiente de partição, a substância ativa, a camada córnea e o peso molecular do Ácido Hialurônico em proporção inversa à difusão.

Notadamente, as especificidades individualizadas da pele, em conformidade com a idade, raça, gênero, entre outros, agregadas à heterogeneidade dos tecidos cutâneos e aos eventos metabólicos verificados na condição do estrato granuloso, e da derme subjacente, impedem a individualização dos fatores que impactam a absorção(VIERA, 2013).

Cabe destacar que o Ácido Hialurônico costumeiramente é bem aceito pelos diversificados tipos de pele sem contraindicações. Contudo, cada tipo de pele pode requerer um tipo de produto diferente. Assevera-se que todos os tipos de pele, jovem e madura necessitam de hidratação, incluindo as peles oleosas, quanto mais manter a barreira cutânea, a capa hidrolipídica íntegra, mais saudável a pele se apresenta e com menor propensão aos impactos externos e desenvolvimento de patologias dermatológicas (PUPO, 2019).

O Ácido Hialurônico com maior peso molecular, superiora 1000 *kilodaltons*, permanece na superfície da pele, absorvem água do ambiente e retendo-a, propiciando excelência na hidratação. Nota-se que o Ácido Hialurônico de baixo peso molecular que alcançam até 50 *kilodaltons*, apresentam maior capacidade de adentrar as camadas da pele e estimular a produção de Ácido Hialurônico natural. Mediante esse aspecto, alguns produtos contêm distintos tipos de Ácido Hialurônico na formulação, que apresentam variáveis pesos moleculares (ALMEIDA; SAMPAIO, 2016; PUPO, 2019).

Alguns estudos reportam a medição da aspereza da pele que demonstra estrutura de pele de maneira significativa mais fina após algumas semanas de tratamento com uma diversidade de produtos. Denota melhora na elasticidade da pele em comparação com pele não tratada, evidenciando que o uso tópico de Ácido Hialurônico em menor peso molecular do ativo, resulta em maior penetração, absorção e hidratação cutânea(JEGASOTHY; ZABOLOTNIAIA; BIELFELDT, 2014).

Outra especificidade que abrange a denominação envolvendo o ativo se trata de ser reticulado ou não reticulado, que retrata a finalidade que se destina. No que se refere ao reticulado tem seu uso destinado às terapêuticas estéticas, são os injetáveis entre as utilizações destacam-se o preenchimento e volume. O tempo de absorção é mais demorado em contrapartida seus efeitos perduram por um período maior. Por seu turno, o não reticulado consiste no veículo de cremes e séruns, nos quais as moléculas que constituem o ácido não se encontram unidas, porém circula livremente, conveniente para aplicação em uso tópico na pele(MARTINI, 2011; PORTILHO, 2017; SANTONI, 2018).

Os cremes como Ácido Hialurônico em sua maioria apresentam alto peso molecular. Dessa maneira a molécula é grande e, não obtém a absorção pela pele, portanto, o Ácido Hialurônico permanece sobre a pele, retendo água e proporcionando hidratação na epiderme. Embora se mostrem bastante eficazes, os cremes agem somente até a pele ser lavada. Em contrapartida, objetivando o incentivo de o próprio organismo produzir o Ácido Hialurônico natural, diversos cremes são

compostos por Ácido Hialurônico de baixo peso molecular. Esses possuem capacidade de penetrar nas primeiras camadas da pele, resultando na hidratação e estímulos do metabolismo (PUPO, 2019).

Em se tratando do Ácido Hialurônico com baixíssimo peso molecular, são compostos por moléculas muito pequenas, desse modo, penetra nas camadas mais profundas da pele, estimulando-as a produção do Ácido Hialurônico pelo organismo, contribuindo para o rejuvenescimento da pele. O Ácido Hialurônico de baixo e baixíssimo peso molecular, o efeito continua até que o organismo reabsorvê-lo, na grande maioria por cerca de 24 a 48 horas(ALMEIDA, A.R.T.; SAMPAIO, 2016; SANTONI, 2018).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediante a revisão sistemática de literatura, os resultados obtidos nesse estudo evidenciam que com o aumento da idade, o indivíduo se depara com a redução da absorção de uma diversidade de substâncias, entre elas as hidrofílicas. Nesse processo ocorre um decréscimo da quantidade de melanócitos ativos enzimaticos, aproximadamente de 10% á 20% por década. Com o passar da idade também verifica-se a perda da espessura da derme, redução das fibras colágenas e elásticas, resultando nas rugas (ISABEL, 2012; LEONARDI; SILVA, 2017; BARATA, 2018; SATURNO; MARTINS; MEDEIROS, 2019; LIMA; ALMEIDA; COSTA, 2019).

Com os avanços da ciência, da tecnologia e inovações na área da saúde a busca pelo rejuvenescimento conquista espaço evidenciado em diversas investigações que o uso do Ácido Hialurônico reveste-se de potencial na terapêutica facial. O referido produto contribui no combate da redução da elasticidade da pele, que resulta em flacidez e rugas. Dessa maneira, o Ácido Hialurônico tornou-se largamente utilizado no setor cosmecêutico, por se tratar de procedimento prático, não-invasivo e amplamente aceito na estética, em virtude dos efeitos restauradores da aparência de pele saudável, minimizando linhas e rugas (DOMANSKY; BORGES et al., 2012; TESTON; NARDINO; PIVATO, 2017; MOTA; BARJA, 2018;.

Os estudos visitados demonstraram ainda, que o uso do Ácido Hialurônico por determinado período promove hiperplasia da epiderme, restaura a espessura normal da pele humana atrófica, e, consequentemente, incentivam-se tendências otimistas de que seu uso possa ser empregado em novas estratégias de tratamentos desenvolvidos para doenças de pele caracterizada por atrofia (AGOSTINI; SILVA, 2010; TORTORA; DERRIKSON, 2017; PERSEGONA; SANTANA; 2018).

É relevante destacar que os resultados das investigações disponibilizadas, não apresentam registros de efeitos colaterais e adversos provenientes do uso do Ácido Hialurônico, exceto reações alérgicas mínimas causadas por impurezas do mesmo. Em virtude do seu potencial benéfico, supõe-se que as alterações estruturais resultantes do envelhecimento, mesmo consideradas normais, podem ser retardadas através de terapêuticas com o auxílio de cosmético tópico composto de Ácido Hialurônico. Trata-se de uma opção significativa na batalha contra os sinais de envelhecimento, propiciando uma pele com aparência mais jovem e hidratada, com aspecto natural(GARBUGIO; FERRARI, 2010; OLIVEIRA, 2011; VIERA, 2013; JEGASOTHY; ZABOLOTNIAIA; BIELFELDT, 2014;).

A permeação e absorção cutânea do Ácido Hialurônico, são evidenciados em alguns estudos e, demonstram que os géis não favorecem a passagem do Ácido Hialurônico a fase receptora. No entanto, demonstrou-se a retenção no estrato

córneo, derme e epiderme. Estes resultados se mostram benéficos e favoráveis a terapêutica antienvelhecimento, haja vista que, não se almeja que o fármaco adentre a circulação sanguínea, mas que permaneça armazenado no estrato córneo, na epiderme e derme (MARTINI, 2011; ALMEIDA; SAMPAIO, 2016; MORAES; BONAMI; ROMUALDO, 2017; PUPO, 2019).

O Ácido Hialurônico associando sua excelente biocompatibilidade à sua habilidade diferenciada de ligação vem se consolidando como decisivo na terapêutica de várias patologias e ramos da ciência. Se mostra promissor tanto na terapêutica, quanto no comércio, apontado como tendência de alto impacto dentro da indústria cosmética de ponta e alto padrão da medicina (LÓPEZ; QUINTERO, 2019).

Uma área que vem se mostrando promissora é a nanotecnologia com grande potencialidade para resultados positivos, com o Ácido Hialurônico, em destaque como nova molécula para terapêutica em lesões da derme e epiderme. Essas nanopartículas de ouro apresentam permeabilidade celular e elevada capacidade de ampliar a potencialidade farmacocinética, absorção celular, efeito antioxidante e anti-inflamatória, em exemplares de lesão cutânea (MENDES, 2019).

Com intuito de ampliar os benefícios e a capacidade de absorção do Ácido Hialurônico, essencialmente em peles maduras. Observa-se que várias organizações renomadas do setor de cosméticos, a exemplo da "Allergan, Galderma, L'Oreal e Fidia Farmaceuti", entre outras, acompanham e investigam os produtos existentes e criam novas formulações, procedimentos e soluções com base no Ácido Hialurônico. Tais estudos evidenciam suas características para desenvolvimento de metodologias biotecnológicas no Brasil, com a finalidade de criar produtos que apresentem elevada pureza, a baixo custo, incrementando a oferta de produtos para atender a demanda nacional (OLIVEIRA, 2020).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante os estudos visitados na literatura atual foi possível considerar que a pele se constitui no maior órgão e reveste quase toda a superfície externa do corpo humano. Além da proteção a pele desempenha outras funções abrangendo o controle de temperatura, absorção da radiação ultravioleta (UV), síntese da vitamina D, absorção e eliminação de substâncias químicas. Ainda se destaca sobremaneira na área da estética sendo impactado por uma diversidade de fatores intrínsecos e extrínsecos. Com o passar da idade o organismo reduz a produção do Ácido Hialurônico, cujo processo resulta na perda da hidratação da pele contribuindo para o envelhecimento desta.

Por sua vez, o Ácido Hialurônico é produzido de forma natural no corpo humano a partir do polissacarídeo denominado glicosaminoglicano, encontrado nas camadas mais profundas da pele. A finalidade deste composto é exercer a função de proporcionar firmeza, elasticidade e hidratação a pele. Contudo com a idade a produção diminui, e concomitantemente se reduz também a jovialidade da pele.

As peles jovens e maduras respondem de maneiras diferentes ao uso tópico do Ácido Hialurônico e para cada tipo de pele se deve seguir procedimentos distintos, por conta de peculiaridades no processo absortivo, dada a dificuldade de absorção. A partir da anamnese que determinará o tipo de terapêutica e de produto para cada pele, com base na necessidade de Ácido Hialurônico com maior ou menor peso molecular.

O uso do Ácido Hialurônico é realizado para suprir a carência deste na produção do organismo, com a finalidade de melhoria estética e minimização dos sinais da idade.

Atenta-se ainda que tais terapêuticas requeiram cuidados em situações específicas que devem ser analisadas cada caso em particular, observando, peles que apresentam quadros infecciosos ou inflamações locais. De modo geral, a literatura evidencia que o uso na terapêutica facial com Ácido Hialurônico se mostra seguro, melhora o aspecto de linhas de expressão e remodela as expressões que não condizem com a simetria facial.

Em virtude de ficar evidente que a utilização do Ácido Hialurônico se mostra em ampla expansão, esse estudo contribui para agregar conhecimento a temática e incentivar novos estudos com maior aprofundamento do tema. Este estudo é importante forma de demonstrar a importância de desenvolvimento tecnológico farmacêutico no sentido de oportunizar formulações que favorecem a melhoria da absorção do Ácido Hialurônico, que pode ser inclusive espelho para outros ativos cosméticos, para atender variações naturais da pele, a citar o processo de envelhecimento.

REFERÊNCIAS

AFORNALI, V.I.H. et al. **Análise prévia da eficácia da hidratação utilizando diferentes formulações contendo ácido hialurônico**.Promoção Humana. Universidade Tuiuti, Curitiba/PR. 2017.

AGOSTINI, T.; SILVA, D. **Ácido hialurônico**: princípio ativo de produtos cosméticos. Cosmetologia e Estética do Vale do Itajai. Balneário Camboriú/SC: UNIVALE, 2010.

ALMEIDA, A.R.T.; SAMPAIO, G.A.A. Ácido Hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização - Parte 1. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v.8, n.2, p.148-153, 2016.

BANSAL, J. KEDIGE, SD. ANAND, S. **Ácido hialurônico**: um mediador promissor para a regeneração periodontal. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010.

BARATA. E.A.F. **Cosméticos:** a cosmética, inovações e enquadramento legal. São Paulo: Lidel, 2018.

BERNARDO, A.F.C; SANTOS, K.; SILVA, D.P. Pele:alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em Foco**. Ed. nº 11, Ano: 2019.

BROMMONSCHEK, J.; SEICK L.; PESSOTTI V.M.U. Cavalcanti ASS, Cavalcanti LC, Garcia Júnior RP. Os efeitos do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento cutâneo: revisão de literatura. **EFDeportes.com, Revista Digital**. Buenos Aires, 19(192), 2014.

CORAZZA S.; LUCA, C., PIRES, M.C.C.L.; HIGUCHI, C. A atuação da cosmetologia genética sobre os tratamentos antienvelhecimento. **Revista de Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade**, 8(2), 63–91, 2013. Disponível em: http://www3.sp.senac.br/hotsites/blogs/InterfacEHS/wp-ontent/uploads/2013/09/88_artigo_InterfacEHS.pdf>. Acesso em: 31 mar. 2020.

- DAHER, J.C.; SILVA, S.V.; CAMPOS, A.C.; DIAS, R.C.S.; DAMASIO, A.A.; COSTA, R.S.C. Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com Ácido Hialurônico: confecção de protocolo de prevenção e tratamento. **Rev. Bras. Cir. Plást**. 35(1):2-7, 2020.
- DOMANSKY, C.R; BORGES, L.E. **Manual para prevenção de lesões de pele. Recomendações baseadas em evidências.** Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2012.
- ENDOCRINO, Dermato. Cosméticos x cosmecêuticos x medicamentos: você sabe a diferença?. 2018. Disponível em: http://dermatoendocrino.com.br/dermatologia/cosmeticos-x-cosmeceuticos-x-medicamentos-voce-sabe-a-diferenca/. Acesso em: 23 set. 2020.
- GASPERI, Elaine Neves de. Cosmetologia I. Indaial: UNIASSELVI, 2015.
- GARBUGIO, A.F.; FERRARI, G.F. Os benefícios do Ácido Hialurônico no envelhecimento facial. **UNINGÁ Review.** No. 04(2). p. 25-36, out. 2010.
- GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6 ed. São Paulo: Atlas 2010. JEGASOTHY, S. Manjula: ZABOLOTNIAIA, Valentina; BIELFELDT, Stephan. Efficacy of a New Topical Nano-hyaluronic Acid in Humans. **J Clin Aesthet Dermatol**. 7 (3): 27–29, Mar. 2014.
- GUILLAUMIE, F. et al. A new sodium hyaluronate for skin moisturization and antiaging. **Cosmetics and toiletries.** v. 121, n. 4. 2006.
- ISABEL, A.P.F. **Cuidados dermocosméticos para uma pele saudável**: Aconselhamento farmacêuticos nos casos mais comuns. Mestrado integrado em ciência farmacêutica. Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia. 2012. Disponível em http://hdl.handle.net/10400.1/3134 Acesso em: 06 mai. 2020.
- KIM, J., YOO, S., OH, D., KWEON, Y., PARK, D., LEE, C., GIL, G. Seleção de um Mutante de Streptococcus Equi e Otimização das Condições de Cultura para a Produção de Ácido Hialurônico de Alto Peso Molecular. **Enzima e Tecnologia Microbiana**. v.19, 1996.
- LEONARDI, G.R.; SILVA, V.R.L. **Guia para aulas práticas de cosmetologia**. São Paulo: Mar de Livros, 2017.
- LIMA, C.D.; ALMEIDA, I.B.; COSTA, M.M. Estudo dos benefícios da radiofrequência para o tratamento de rugas. **Tecnologia em Estética e Cosmética da Faculdade Evangélica.** Goiania, Ceres, 2019.
- LÓPEZ, V.M.; QUINTERO Q.S.S. Diseño de una crema de manzanilla y ácido hialurónico incorporada a un sistema de liberación prolongada. Facultad Ciencias Químicas Carrera: Química Y Farmacia Unidad De Titulación, Guayaquil, Ecuador, 2019.

- MARTINI, P.C. Avaliação da segurança e estudo da permeação e retenção cutânea de géis de Ácido Hialurônico. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo: UNESP, 2011.
- MENDES, C. Efeitos da associação entre a fotobiomodulação e o ácido hialurônico ligado a nanopartículas de ouro em modelo de lesão epitelial. Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2019.

MORAES, B.R.; BONAMI, J.A.; ROMUALDO, L.; COMUNE, A.C.; SANCHES, R.A. Ácido Hialurônico dentro da área de estética e cosmética. **Revista Saúde em Foco.** Edição nº 9, Ano: 2017.

MOTA JP, BARJA, PR. **Classificação de fototipos de pele**: análise fotoacústica versus análise clínica. [Monografia] set. 2018. Disponível em: http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2006/epg/03/EPG00000385-ok.pdf Acesso em 28 out. 2020.

NASCIMENTO, M.H.M.; LOMBELLO, C.B. Hidrogéis a base de ácido hialurônico e quitosana para engenharia de tecido cartilaginoso. **Polímeros**, 26(4), 360-370, 2016.

OLIVEIRA, I.R.; FONTES, L.V. **Roadmap tecnológico do ácido hialurônico**. Projeto Final em Engenharia Química. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2020.

PERSEGONA, Cíntia Karine Ramalho; SANTANA, Gysella. Cosmetologia aplicada: a importância do conhecimento da cosmetologia para a área da Estética. **EuroAmérica.** 2018. https://www.euroamerica.net/cosmetologia-aplicada-a-importancia-do-conhecimento-da-cosmetologia-para-a-area-da-estetica/

PAPAKONSTANTINOU, E.; ROTH, M.; KARAKIULAKIS, G.; Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. **Dermato-endocrinology**, v. 4, n. 3, 2012. Disponível em https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/derm.21923. Acesso em: 20 jun. 2020.

PORTILHO, L. Ácido Hialurônico e Pele. ICosmetologia Educacional. Revista Ciências da Pele. 16 Fev., 2017. Disponível em https://www.icosmetologia.com.br/post/acido-hialuronico-e-pele Acesso em: 22 set. 2020

PUPO, M. **Ácido Hialurônico**: o que é e como funciona para a pele. Sallve. 08. Jul. 2019.

RODRIGUES, El. **Uso de Ácido Hialurônico para fins cosmetológicos e suas implicações**: revisão da literatura. Faculdade de Educação e Meio Ambiente. Ariquemes/RO: FAEMA, 2019.

SATURNO, J.S.; MARTINS, S.F.; MEDEIROS, F.D. Estudo comparativo das etnias italiana e negra de acordo com o fototipo cutâneo e os cuidados com a pele. **Repositorio Institucional Riuni Ciências e Saúde.**Tecnologia em Cosmetologia e Estética, Tubarão, n. 74, 2019.

- SANTONI, M.T.S. **Uso de Ácido Hialurônico injetável na estética facial**: uma revisão da literatura. Pós-Graduação em Estética da Saúde, do Departamento de Ciências da Vida, Pós-Graduação em Estética da Saúde, do Departamento de Ciências da Vida, Ijui: UNIJUI, 2018.
- SBD. Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Conheça a pele**. Disponível em: https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/cuidados/conheca-a-pele/ Acesso em: 02 abr. 2020.
- SEBRAE. **Caderno de tendências #2019-2020**. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. ABIHPEC, 2019.
- SILVA, Edirlaine Soares da. Desenvolvimento de um compósito de ácido hialurônico com microesferas de fosfato de cálcio bifásico para reparação de estruturas anatômicas subdérmicas. Ciência e Desenvolvimento de Materiais. Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais. **CEFET.** Belo Horizonte, Dez., 2012.
- SILVA NETO, J.M.A.; SILVA, J.L.V.; MENDONÇA, A.J.P.C; DUARTE, I.K.F.; TENÓRIO NETO, J.F. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: Uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 32, p. e1269, 7 out. 2019.
- SPC BRASIL. Serviço de proteção ao consumidor. Análise potencial do mercado de beleza estética. **SPC**, Jul, 2016. Disponível em: www.spcbrasil.org.brwp-contentuploads Acesso em: 11 nov. 2020.
- TESTON, A.P.; NARDINO, D.; PIVATO, L. Envelhecimentocutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. **Revista Uningá Review**, v. 1, n. 1, 2017.
- TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Corpo humano**: fundamentos de anatomia e fisiologia; 10. ed. Porto Alegre/RS: Artmed, 2017.
- VIERA, S.P.P. **Promoção da absorção cutânea de fármacos**: estado da arte. Faculdade de Ciências da Saúde, Ciências Farmacêuticas. Porto, Out., 2013.
- WANICK, Fabiana Braga França. Estudo da remodelação dérmica induzida pela aplicação intradérmica do ácido hialurônico na pele fotoenvelhecida. Niterói: 2016.
- WYSOCKI, A.B. **Anatomy and physicology off skin and soft tissue.** In: Bryant RA, Nix DP. Acute and chronic wounds:current management concepts. 4. Ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2010. p. 53-5.
- ZAZULAK, K.; ZANCAN, R. L.; GUTERRES, S. Ácido hialurônico: principais aplicações cosméticas e terapêuticas. **Cosmetics & Toiletries**, v.18, dez. 2006. ZHU, J., TANG, X., JIA, Y., HO, C. T., & HUANG, Q. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery—A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 578, p. 119127, 2020.