

ÁCIDO HIALURÔNICO DENTRO DA ÁREA DE ESTÉTICA E COSMÉTICA

Bruna Rodrigues de Moraes – Acadêmica do Curso de Tecnologia em Estética e Cosmética do Centro Universitário Amparense, Amparo, São Paulo (UNIFIA)

Janaina Alves Bonami - Acadêmica do Curso de Tecnologia em Estética e Cosmética do Centro Universitário Amparense, Amparo, São Paulo (UNIFIA)

Leticia Romualdo - Acadêmica do Curso de Tecnologia em Estética e Cosmética do Centro Universitário Amparense, Amparo, São Paulo (UNIFIA)

Ms. Ana Carla Comune - Coordenadora (UNIFIA)

Dra. Rosely Alvim Sanches – Professora (UNIFIA)

O Ácido Hialurônico (AH) é um composto glicosaminoglicano, constituído de ácido glucorônico. Podemos encontra-lo na matriz extracelular da pele. Eles mantem vivas as fibras de colágeno que dão sustentação, hidratação e também elasticidade. Conforme envelhecemos a produção do ácido ira diminuindo gradativamente isso é um processo biológico complexo e contínuo que se caracteriza por alterações celulares e moleculares. Por causa dessa diminuição acaba surgindo as famosas rugas. Conseguimos produzi-lo artificialmente por alguns métodos, sendo aplicado por médicos através de uma agulha ou por cremes que tem na composição o ácido. Conclui-se que podemos fazer a utilização do mesmo para a reposição em nosso organismo, hidratando e restaurando a pele facial, assim alcançando um efeito antienvelhecimento.

Palavras chaves: Ácido Hialurônico, estética, saúde da pele, hidratação.

Introdução

A pele reveste todo o organismo humano e faz parte do sistema tegumentar o qual inclui também cabelos, pelos, unhas, glândulas sudoríparas e sebáceas. Entre suas principais funções, a pele constitui uma barreira protetora dos tecidos e órgãos contra a entrada de agentes infecciosos, propicia a regulação da temperatura corporal, evitando a desidratação, além do armazenamento de água e nutrientes que alimentam as várias camadas dos tecidos. Também apresenta numerosas terminações nervosas livres o que faz da pele o principal órgão de comunicação com o meio exterior. É composta por uma estrutura complexa de tecidos de naturezas diversificadas, assim favorece a manutenção do equilíbrio da superfície do corpo, livrando-o de danos físicos, químicos e biológicos.

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico complexo e contínuo que se caracteriza por alterações celulares e moleculares, com a perda de água, colágeno e outras biomoléculas importantes na estrutura e manutenção da pele. Entre estas se destaca o ácido hialurônico (AH), uma molécula da família dos carboidratos e presente nos tecidos conjuntivos. O AH na indústria de cosméticos tem sido utilizado há mais de uma década no preenchimento de rugas, sulcos, entre outros. Uma vez que o comportamento biológico do AH é bem conhecido, conforme pesquisas histológicas disponíveis, este composto é absorvido gradativamente ao longo dos meses pelo organismo. (SALLES et al., 2009)

Devido a sua importância crescente na área de Estética e Cosmética, o presente artigo foi oriundo dos seminários e discussões em sala de aula e tem por objetivo fazer uma revisão da composição, síntese e importância do ácido hialurônico.

Ácido Hialurônico: composição

O ácido hialurônico é um polissacarídeo composto de unidades dissacarídicas de ácido D-glicurônico (GlcUA) e N-acetilglicosamina (GlcNAc) unidas alternadamente por ligações glicosídicas β -1,3 e β -1,4 (LEHNINGER, 1988). Esse polissacarídeo é encontrado naturalmente nos tecidos conjuntivos de mamíferos e pode ser extraído do fluido sinovial (ou seja, um líquido transparente e viscoso presente nas cavidades articulares e bainhas dos tendões), na pele, nos tendões, no corpo vítreo dos olhos, no cordão umbilical e da crista de galo (KIM et al., 1996). Também pode ser obtido a partir da fermentação de bactérias, que causa menos alergias em pessoas hipersensíveis do que a extraída dos animais. Além disso, o

AH é utilizado no tratamento de disfunções articulares, na prevenção de aderências causadas por cirurgias abdominais (HOARE et al., 2014) e nas cirurgias oftalmológicas (KRETZ et al., 2014).

A solução de AH tem consistência gelatinosa, alta viscoelasticidade e alto grau de hidratação por causa de suas características estruturais da molécula. Quando ele é incorporado a uma solução aquosa neutra ocorrem ligações por pontes de hidrogênio entre as moléculas de água, os grupos carboxila e N-acetil, conferindo ao polímero capacidade de retenção de água e dureza conformacional, que limita a sua flexibilidade (CHONG et al., 2005). Assim devido as 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 (ROCCQUE et al., 2008). A penetração de fragmentos de AH 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 mesmo.

Aspecto histórico do ácido hialurônico

Em 1934, iniciou-se o estudo de uma molécula versátil, o ácido hialurônico, no laboratório de Bioquímica do Departamento de Oftalmologia da Universidade de Columbia, onde Karl Meyer e seu assistente, John Palmer, descreveram o procedimento para isolamento desta substância, até então desconhecida, a partir do humor vítreo bovino. Na década subsequente, Meyer e colaboradores se dedicaram a isolar o AH presente na pele, articulações, cordão umbilical e crista de galo. Em 1937, Kendall, Heidelberger e Dawson observaram semelhança entre um polissacarídeo da cápsula de bactérias do gênero *Streptococcus* do grupo A hemolítica e o AH, dando início assim ao estudo do AH de origem microbiana. Só em 1950, Meyer e seus ajudantes determinaram a estrutura do AH e suas propriedades. A nomenclatura desta biomolécula resultou da junção entre o termo grego hialoide, que significa vítreo, e ácido urônico, que é a denominação de uma das moléculas de monossacarídeo que o compõem. Atualmente, o AH é classificado como *hialuronato* por estar presente na natureza ou em condições fisiológicas, na forma de um poliânion e não na forma de ácido.

Produção Microbiana de AH por *Streptococcus zooepidemicus*

Processos fermentativos do AH vem sendo proposta como alternativa aos processos convencionais de extração, por resultarem em maiores rendimentos e maior gama de aplicações industriais (CHONG et al., 2005). Em escala industrial, a produção microbiana de AH ocorreu na década de 1980. A cepa comumente utilizada é *Streptococcus zooepidemicus*, que pode produzir, em condições adequadas, cerca de 6-7 g.L⁻¹ de AH. Contudo, a produção dele é limitada pela alta viscosidade no meio de fermentação gerada pela produção do polímero, disputa entre o crescimento microbiano e a síntese do mesmo, e a formação de subprodutos como o ácido lático. Desta forma, muitos estudos têm se concentrado na busca por alternativas que elevem a produtividade e a qualidade dele produzido por *Streptococcus zooepidemicus*.

Fatores que interferem na produção do ácido hialurônico

O AH de *S. zooepidemicus* é tradicionalmente produzido por fermentação em batelada em temperaturas próximas a 37°C e pH 7,5. Porém, a alta viscosidade do meio limita a produção do AH acima de 5-10 g.L⁻¹, concentrações estas alcançadas por estirpes selvagens após 6 a 16 horas de cultivo. A fermentação contínua pode ser uma alternativa para aumentar a produção, reduzir os custos e diminuir os polímeros sem uniformidade de pesos moleculares (polidispersar) observada em processos em batelada (ARMSTRONG e JOHNS, 1997). Contudo, os processos contínuos apresentam restrições no que diz respeito à sua baixa produtividade volumétrica, e ao uso de altas taxas de diluição, devido à instabilidade do fenótipo da cepa produtora, o que justifica o amplo emprego de processos em batelada na produção industrial do AH (CHONG et al., 2005).

A temperatura é um importante fator que influencia tanto o crescimento celular, quanto a produção de AH. Armstrong e Johns (1997) observaram um aumento no rendimento e massa molar de AH em temperaturas entre 32°C a 35°C, enquanto a velocidade específica de crescimento foi maior em 40°C.

O pH também desempenha papel importante na produção da biomolécula. A influência do pH na síntese de AH por *S. zooepidemicus* foi avaliada por John, Goh e Oeggerli (1994) que observaram maiores produções em pH 6,7 ± 0,2. Embora o pH exerça

uma influência considerável na taxa de produção e rendimento da biomolécula, Armstrong e John (1997) observaram pouca atuação na massa molar do AH produzido em pH variando de 6,3 a 8,0. Investigaram uma estratégia de cultivo de *S. zooepidemicus* WSH- 24 sob stress alcalino intermitente (pH 7,0-8,5) a 37°C e taxa de aeração 2 L.min⁻¹, o que aumentou a produção do AH de 5 g.L⁻¹, controle mantido em pH 7,0 para 6,5 g.L⁻¹. Este comportamento pode ser explicado pela exposição do microrganismo a condições de estresse, situação em que as células produzem uma cápsula de AH como uma proteção ao meio ácido ou alcalino (PIRES e SANTANA, 2010).

O efeito da agitação na produção de AH ainda não foi completamente esclarecido, sendo descrita a necessidade de agitação vigorosa para melhorar a transferência de massa, ainda que a cadeia polimérica possa ser suscetível à tensão mecânica (ARMSTRONG e JOHNS, 1997). Um estudo mostrou que diferentes níveis de agitação (300 a 1000 rpm) não afetaram a massa molar do AH produzido por *S. zooepidemicus*, sugerindo que as moléculas de AH são resistentes às forças cisalhantes (ARMSTRONG e JOHNS, 1997).

O AH pode ser produzido tanto em anaerobiose quanto em aerobiose, sendo a última condição mais favorável para a obtenção de AH de maior massa molar. Assim como sugerido para as condições de estresse em meio ácido ou alcalino, condições aeróbias estimulam a produção de AH por um mecanismo protetor das células (ARMSTRONG e JOHNS, 1997).

O AH obtido por condições anaerobiose geralmente possui massa molar média de 7 x 10⁵ Da ou menor. Sob circunstâncias aeróbias, um produto com maior massa molar (cerca de 2x 10⁶ Da ou mais) pode ser obtido com produção igual avaliação da função do oxigênio dissolvido e da agitação na produção de AH por *S. zooepidemicus* ATCC 39920 e sugeriram que a função do oxigênio na síntese de AH não é limitante, mas sim e. Logo, determinaram o nível crítico de oxigênio dissolvido para produção de AH em 5% de saturação do ar.

Aplicações do Ácido Hialurônico

São muitas as propriedades biológicas do AH, tais como a capacidade de retenção de água e o comportamento visco-elástico, que lhe confere um perfil peculiar tornando-o apropriado para diversas técnicas e diferentes finalidades de aplicações médicas e farmacêuticas.

Em estética o AH é aplicado com o objetivo de rejuvenescimento, em forma de preenchimento da boca, em olheiras profundas, em sulcos e rugas, o que deve ser feito por

médicos especialistas nessa área. Caso a pessoa não sinta a necessidade de usá-lo como preenchimento, o AH pode ser adquirido a partir de alguns cremes dermatológicos. Cabe ressaltar que o objetivo do creme é diferente das outras aplicações mencionadas, pois ele apenas recruta mais água aos tecidos que se tornam desvitalizados com o envelhecimento (Fig.1).

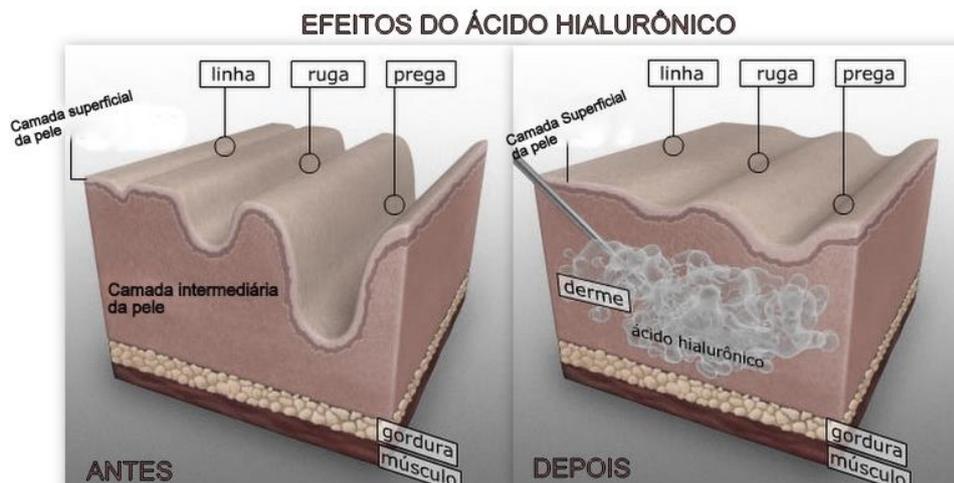


Figura 1: Aplicação e efeitos do ácido Hialurônico por agulha. Fonte: Wulkan, C. Disponível em < <http://clinicawulkan.com.br/dermatologia-estetica-2/preenchimentos-acido-hialuronico-restylane-juvederm/>>

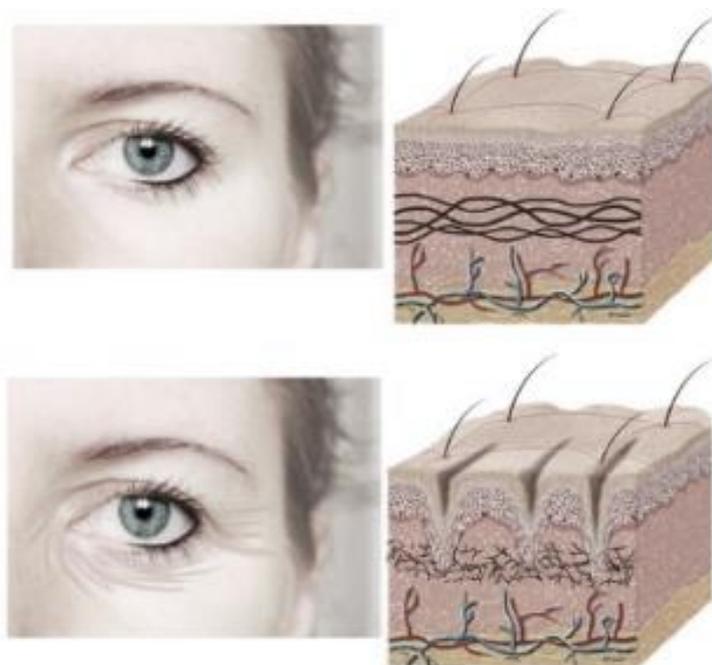


Figura 2: Como são as rugas na pele. Fonte: Imagem 2. Disponível em <http://dermatosaude.com.br/envelhecimento-da-pele/>

Benefícios do ácido hialurônico

O AH não causa reação inflamatória, por estar presente nas camadas basais para suporte e hidratação da pele, sua aplicação é praticamente indolor, uma vez que para o preenchimento depende de anestesia local, auxilia na reparação de tecidos, no estímulo e reparação do colágeno, além de proteger a pele contra fatores intrínsecos (aquele que resulta do nosso organismo) e extrínsecos (aquele que resulta da influência da exposição a fatores externo-ambientais), ajudando a garantir a umidade, diminuir rugas e restaurar a hidratação profunda da pele.

Contraindicações do ácido hialurônico

Assim como recomendado para os diferentes produtos cosméticos, o AH não deve ser utilizado em indivíduos com hipersensibilidade conhecida, em mulheres grávidas ou no período de amamentação, não deve ser injetado em uma área onde um implante permanente tem sido colocado, nem ser aplicado dentro ou próximas de áreas em que haja doença ativa de pele, inflamações ou feridas.

Indústria cosmética e produto antienvhecimento

A indústria cosmética constitui-se em um dos maiores mercados do AH, devido às suas propriedades hidratante, antioxidante e visco-elástica (KOGAN et al., 2007). Em 2006, cerca de 1,6 milhões de produtos cosméticos continham AH em sua formulação, representando um mercado de US\$ 850 milhões. Por conseguinte, em 2007, estimou-se uma produção de 15 mil toneladas de AH por ano (KOGAN et al., 2007). O primeiro produto comercializado utilizando AH foi um creme para tratamento de queimaduras e úlceras denominado *Hyalgan* pela Fidia (Padua, Itália), em 1960 (CHONG et al., 2005). Posteriormente, em 2003, o Hylaform (Genzyme) e Restylane (Q-Med) foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) aumentando assim o número de cosméticos que utilizam esse ativo hidratante (KOGAN et al., 2007).

A perda do AH natural na pele é considerada a principal causa de ressecamento e perda de elasticidade associada ao envelhecimento. Logo, alguns cosméticos denominados anti-idade são formulados com AH com o intuito de evitar o aparecimento de marcas da idade

(KOGAN et al., 2007). O envelhecimento cutâneo é um processo natural que conduz a alterações fisiológicas nas funções da pele. A exposição à radiação UV afeta os processos biológicos, acelerando o processo de envelhecimento. A pele envelhecida é, tipicamente, seca e irregular e apresenta rugas e rídulhas, bem como elasticidade reduzida.

O envelhecimento extrínseco (aquele que resulta da influência da exposição a fatores externo-ambientais) está associado a inúmeras alterações, entre elas a expressão do AH e suas enzimas de metabolização (KOGAN et al., 2007).

A perda de hidratação cutânea é uma das desordens mais evidentes da pele envelhecida, por isso, um dos gestos diários essenciais para manter a pele saudável é o uso de produtos hidratantes. Estudos têm demonstrado que a aplicação tópica de um hidratante contendo AH constitui um tratamento eficaz no combate à desidratação cutânea e, por conseguinte, na prevenção do envelhecimento da pele, o que está diretamente relacionado com a sua capacidade de retenção da água (GUILLAUMIE *et al.*, 2006). Além disso, o AH exibe efeito antioxidante, pois sequestra os chamados de radicais livres, o que aumenta a proteção da pele em relação à radiação UV e contribui para aumentar a capacidade de reparação tecidual.

Conclusão

Primeiramente o que vem a ser o ácido hialurônico? Trata-se de um material sintetizado no corpo humano a partir de um polissacarídeo chamado glicosaminoglicano, presente em camadas mais profundas da pele. Nós humanos produzimos naturalmente este composto. Ele tem a função de dar firmeza, elasticidade e hidratação para nossa pele.

A pele é o maior órgão do corpo humano. Ela reveste a superfície externa do corpo, protegendo-o e, também, exerce outras funções como: controle de temperatura, sensorial, estética, absorção da radiação ultravioleta (UV), síntese da vitamina D, absorção e eliminação de substâncias químicas. A pele é um dos órgãos que mais é afetado por diversos fatores intrínsecos e extrínsecos. Com a idade nosso organismo diminui a produção dos níveis de ácido hialurônico sendo este processo uma das principais causas da perda da hidratação da pele.

Sendo assim podemos fazer a utilização de produtos para a reposição do ácido hialurônico em nosso organismo, porém, só podemos utilizar esta reposição em rugas estáticas, como por exemplo, o famoso "bigode chinês" (linha do sulco nasogeniano que são

provocadas pela repetição de expressões faciais assim criando dobras permanentes); ou ainda utilizar para dar mais volume aos lábios. Outro benefício é a sua qualidade de estimular a produção de novo colágeno. Diferente do botox que é utilizado para rugas dinâmicas, onde é necessário paralisar a musculatura para só depois sumir a ruga, o ácido hialurônico não tem essa função de paralisar; ele utiliza a ruga estática, já existente na face. Porém, devemos ter alguns cuidados com a aplicação como, por exemplo, em gestantes e em período de amamentação, quando não devemos aplicá-lo; também não pode em peles infeccionadas ou com inflamações no local. Um aspecto importante é observar a viscosidade da pele, que determinará qual a profundidade da aplicação.

Como discutido, o envelhecimento é um processo natural, onde há perda da capacidade funcional e das reservas do organismo, mudanças na resposta celular e da perda da capacidade de reparação. Os benefícios do ácido hialurônico estão em sua grande capacidade de reter água, que proporciona turgor à pele e, por isso, pode ser usado como hidratante para combater os "sinais" de idade. Tem também efeito antioxidante, que elimina radicais livres, proporcionando maior proteção contra os raios ultravioletas, quando associado aos filtros solares.

Referências Bibliográficas

ARMSTRONG, D. C., JOHNS, M. R. Culture Conditions Affect the Molecular Weight Properties of Hyaluronic Acid Produced by *Streptococcus zooepidemicus*. **Applied and Environmental Microbiology**. v.63, n.7, p. 2759-2764, 1997. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1389204/>>. Acesso em: mar. 2017.

CHONG, Barrie Fong; BLANK, Lars M.; MCLAUGHLIN, Richard.; NIELSEN, Lars .K., Microbial Hyaluronic acid production, **Applied Microbiology and Biotechnology**. v.66, n.4, p.341-351, 2005. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-004-1774-4>>. Acesso em: mar. 2017.

GUILLAIMIE Fanny; MALLE, Birgitte M.; SCHWACH-ABDELLAOUI, Khadija; BECK, Thomas C. A new sodium hyaluronate for skin moisturization and antiaging. **Cosmetics & Toiletries**, v. 121, p.51-58, 2006.

HOARE, T.; YEO, Y.; BELLAS, E.; BRUGGEMAN, J.P.; KHOANE, D.S. Prevention of Peritoneal Adhesions Using Polymeric Rheological Blends. **Acta Biomater**, v. 10, p. 1187–93. 2014

KIM, J., YOO, S., OH, D., KWEON, Y., PARK, D., LEE, C., GIL, G. Selection of a *Streptococcus equi* Mutant and Optimization of Culture Conditions for the Production of High Molecular Weight Hyaluronic Acid. **Enzyme and Microbial Technology**. v.19, p.440-445, 1996.

KOGAN, G.; SOLTÉS, L.; STERN, R.; GEMEINER, P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. **Biotechnol Lett**, v.29, n.1, p.17–25, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091377>>. Acesso em: mar. 2017.

KRETZ, F.T.A; LIMBERGER, I. J.; AUFFARTH, G;U. Corneal Endothelial Cell Coating During Phacoemulsification Using a New Dispersive Hyaluronic Acid Ophthalmic Viscosurgical Device. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, v. 40, p. 1879–1884, 2014. Disponível em:< [http://www.jcrsjournal.org/article/S0886-3350\(14\)01109-2/fulltext](http://www.jcrsjournal.org/article/S0886-3350(14)01109-2/fulltext)>. Acesso em: mar. 2017.

LEHNINGER, A. L. **Princípios de Bioquímica**. São Paulo: Editora Sarvier, 1988.. 219p.

OGRODOWSKI, Christiane Saraiva. **Produção de ácido hialurônico por *Streptococcus*: estudo da fermentação e caracterização do produto**. 2006. Tese (Doutorado). Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.2006. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=vtls000379878&fd=y>>. Acesso em: mar. 2017.

PEPINO, Luciana. **Tudo que você precisa saber sobre o Ácido Hialurônico**. 2017. Disponível em: <<https://www.lucianapepino.com.br/blog/beleza/procedimentos-esteticos/tudo-sobre-acido-hialuronico/>>. Acesso em: mar. 2017.

PIRES, A.M.B., SANTANA, M. H. A Metabolic Effects of the Initial Glucose Concentration on Microbial Production of Hyaluronic Acid. **Applied Biochemistry and Biotechnology**. v. 162, p. 1751–61, 2010. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12010-010-8956-6>>. Acesso em: mar. 2017.

ROCCQUE, Celina; REYNAUD, ROMAIN; FRANCE, Soliance. RenocHyal,a Patented Anti-Ageing Cosmetic Ingredient. **Cosmetic Science Technology**, p.112-129, 2008. Disponível em; < <http://cosmeticsciencetechnology.com/companies/articles/1531.pdf>>. Acesso em: mar. 2017.

SALLES; Alessandra Grassi; REMIGIO, Adelina Fátima do Nascimento; SAITO, Osmar de Cássio; CAMARGO, Cristina Pires; ZACCHI, Valéria Berton; SAITO, Pricilla Lotierzo; FERREIRA, Marcus Castro. Avaliação da durabilidade de preenchimento de ácido hialurônico com ultra-som facial. **Arquivos Catarinenses de Medicina** v. 38, n.1, 2009. Disponível em: <<http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/719.pdf> >. Acesso em: mar. 2017.