

Ácido hialurônico e as diversas formulações farmacêuticas no envelhecimento

Hyaluronic acid and the various pharmaceutical formulations in aging

Ácido hialurónico y las diversas formulaciones farmacéuticas en el envejecimiento

Recebido: 10/05/2023 | Revisado: 22/05/2023 | Aceitado: 24/05/2023 | Publicado: 29/05/2023

Jamilly Karyn de Souza Mira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4886-8224>

Faculdade Cosmopolita, Brasil

E-mail: jamylly@gmail.com

Sabrina de Carvalho Cartágenes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-0695>

Faculdade Cosmopolita, Brasil

E-mail: sabrina.carvalho@faculadecosmopolita.edu.br

Resumo

O ácido hialurônico (AH) é uma substância endógena presente em vários tecidos e fluidos biológicos. Devido às suas propriedades físico-químicas, ele contribui para muitos processos biológicos em níveis intra e extracelulares, como hidratação da pele, lubrificação das articulações e cicatrização de feridas, além de seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. Por essa razão o AH tem sido aplicado como uma molécula anti-envelhecimento na forma de produtos cosméticos. Desta forma, o presente artigo objetivou através de uma revisão bibliográfica descrever os benefícios das diversas formas farmacêuticas com ácido hialurônico no manejo do envelhecimento cutâneo. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, a qual permitiu aos autores apresentar as diversas atribuições do ácido hialurônico em diferentes formulações farmacêuticas no combate ao envelhecimento. Como procedimento técnico foi utilizado os descritores de saúde, “ácido hialurônico”, “formas farmacêuticas”, “benefícios do ácido hialurônico” e “indicações com ácido hialurônico”. Os resultados obtidos permitiram observar que o AH hialurônico tornou-se um dos ativos mais promissores contra o envelhecimento cutâneo, estando presente em diferentes formulações cosméticas, podendo ser encontrado em hidratantes e protetores. Logo, as evidências sobre os resultados permitem afirmar que, as diferentes formas farmacêuticas contendo AH resulta em vários benefícios na prevenção contra envelhecimento na pele.

Palavras-chave: Ácido hialurônico; Formulação farmacêutica; Enrugamento da pele.

Abstract

Hyaluronic acid (HA) is an endogenous substance present in various tissues and biological fluids. Due to its physicochemical properties, it contributes to many biological processes at intra and extracellular levels, such as skin hydration, joint lubrication and wound healing, in addition to its anti-inflammatory and antioxidant effects. For this reason, HA has been applied as an anti-aging molecule in the form of cosmetic products. In this way, the present article aimed, through a bibliographic review, to describe the benefits of the different pharmaceutical forms with hyaluronic acid in the management of skin aging. This is a narrative review of the literature, which allowed the authors to present the different attributes of hyaluronic acid in different pharmaceutical formulations in the fight against aging. As a technical procedure, the health descriptors “hyaluronic acid”, “pharmaceutical forms”, “benefits of hyaluronic acid” and “indications with hyaluronic acid” were used. The results obtained allowed observing that hyaluronic HA has become one of the most promising actives against skin aging, being present in different cosmetic formulations, and can be found in moisturizers and protectors. Therefore, the evidence on the results allows us to state that the different pharmaceutical forms containing HA result in several benefits in preventing skin aging.

Keywords: Hyaluronic acid; Pharmaceutical formulation; Skin wrinkling.

Resumen

El ácido hialurónico (HA) es una sustancia endógena presente en diversos tejidos y fluidos biológicos. Por sus propiedades fisicoquímicas, contribuye a muchos procesos biológicos a nivel intra y extracelular, como la hidratación de la piel, la lubricación de las articulaciones y la cicatrización de heridas, además de sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Por este motivo, el HA se ha aplicado como molécula anti-envejecimiento en forma de productos cosméticos. De esta forma, el presente artículo tuvo como objetivo, a través de una revisión bibliográfica, describir los beneficios de las diferentes formas farmacéuticas con ácido hialurónico en el manejo del envejecimiento cutáneo. Esta es una revisión narrativa de la literatura, que permitió a los autores presentar los diferentes atributos del ácido hialurónico en diferentes formulaciones farmacéuticas en la lucha contra el envejecimiento. Como procedimiento técnico se utilizaron los descriptores de salud “ácido hialurónico”, “formas farmacéuticas”, “beneficios del ácido

hialurónico” e “indicaciones con ácido hialurónico”. Los resultados obtenidos permitieron observar que el AH hialurónico se ha convertido en uno de los activos más prometedores contra el envejecimiento cutáneo, estando presente en diferentes formulaciones cosméticas, pudiendo encontrarse en hidratantes y protectores. Por lo tanto, la evidencia sobre los resultados nos permite afirmar que las diferentes formas farmacéuticas que contienen HA resultan en varios beneficios para prevenir el envejecimiento de la piel.

Palabras clave: Ácido hialurónico; Formulacione farmacéutica; Arrugas en la piel.

1. Introdução

Ácido hialurônico (AH) é um composto glicosaminoglicano, constituído por ácido glicurônico e N-acetilglucosamina, é um componente dos tecidos conjuntivo, epitelial e neural e representa um constituinte substancial da matriz extracelular (ME). Está presente em todos os tecidos do corpo humano, porém de forma abundante no vítreo (fluido gelatinoso que preenche a maioria do globo ocular) do olho, cordão umbilical, líquido sinovial, nas válvulas cardíacas, pele e nos tecidos esqueléticos (Custódio, 2018). No corpo humano, o conteúdo total de AH encontrado é de aproximadamente 15g a cada 70 kg e metade encontra-se na pele mais especificamente entre a derme e epiderme (Barrichelo et al. (2020).

O AH é responsável em manter as fibras de colágeno íntegra, para auxiliar na sustentação, elasticidade e hidratação da pele (Moraes et al., 2017). São substâncias presentes em todos os organismos vivos e devido a sua natureza hidratante, viscoelástica e à sua biocompatibilidade, também é utilizado em várias aplicações clínicas, incluindo a suplementação de fluido das articulações em artrite, cirurgia dos olhos, auxílio da cicatrização e da regeneração de feridas cirúrgicas (Martins, 2023).

Apresenta uma capacidade de reter até 100 vezes o seu peso molecular 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. (Ferreira, 2010).

Em decorrência do alto peso molecular o AH é absorvido por transporte passivo e assim contribui facilmente a hidratação dos tecidos, através do equilíbrio osmótico estabilizando a estrutura do ME. Por outro lado, o HA interage com diferentes proteínas de ligação ao receptor, e seu peso molecular pode influenciar a afinidade do receptor ou sua absorção pelas células, levando a efeitos opostos. Por exemplo, o alto peso molecular do AH inibe o crescimento celular (atividade angiogénica) e protege a cartilagem articular devido às suas propriedades lubrificantes, enquanto o baixo peso molecular do AH pode induzir a progressão do tumor ou apresenta atividade pró-inflamatória (Girish & Kemparaju, 2007; Fallacara et al., 2018).

Ressaltamos que o primeiro tecido identificado com AH foi o humor vítreo, líquido que preenche a parte anterior do olho dos bovinos. Seu nome deriva desse tecido e de um dos açúcares que o constituem, o ácido urônico. O AH foi descoberto por Meyer e Palmer em 1934 através do isolado o humor vítreo de gado foi realizado a extração aquosa de cetona e do cordão umbilical por extração aquosa de clorofórmio. (Agostini, 2010).

O AH possui importantes aplicações nas áreas médico-farmacêutica e cosmética. É usado no tratamento de doenças degenerativas e inflamatórias das articulações dos ossos, na reposição do fluido sinovial, na liberação de agentes quimioterápicos em implantes cirúrgicos, como meio hidratante e como sistema para encapsulação e liberação controlada de fármacos e cosméticos. (Ogrodowski, 2006).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica - SBCP (2016), em 2014 a procura por procedimentos não cirúrgicos representava apenas 17,4% dos tratamentos de beleza feitos por médicos especialistas em plásticas. No ano de 2016 esse número saltou para 47,5%. Este aumento pode ser explicado pela procura de técnicas menos invasivas e preventivas por pessoas mais jovens, a fim de se evitar cirurgias. (Rodrigues, 2019).

Ainda segundo a SBCP (2016) nos anos de 2015 e 2016 as buscas por técnicas estéticas com finalidades de reconstrução aumentaram em 390%. Entre os procedimentos cirúrgicos, as operações com fins reconstrutores subiram 23%, enquanto as cirurgias com fins estéticos, apenas 8%. (Rodrigues, 2019).

Diante do cenário apresentado acima, destacamos o uso do ácido hialurônico em diversas formas farmacêutica com intuito de combater o envelhecimento cutâneo. Desta forma o presente artigo objetivou através de uma revisão bibliográfica descrever os benefícios das diversas formas farmacêuticas com ácido hialurônico no manejo para atenuar o envelhecimento.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, a qual permitiu aos autores construir uma revisão detalhada sobre as diversas atribuições do ácido hialurônico em diferentes formulações farmacêuticas. Este tipo de revisão é útil para reunir um volume de literatura em uma área de assunto específica de forma resumida e sintética (Cronin et al., 2008). Logo, na revisão narrativa o estudo descritivo e abordagem qualitativa, fazem parte dessa metodologia.

Os pesquisadores que utilizam os métodos qualitativos buscam explicar o porquê das coisas, exprimindo o que convém ser feito, se valem de diferentes abordagens (Gerhardt & Silveira, 2009), desta forma a pesquisa exploratória possui planejamento flexível, o que permite o estudo do tema sob diversos ângulos e aspectos (Prodanov & Freitas, 2013).

Como procedimento técnico da revisão bibliográfica, a pesquisa foi realizada no período de fevereiro a março de 2023, com corte temporal de 2013 a 2022 por meio dos descritores de saúde, “ácido hialurônico”, “formas farmacêuticas”, “benefícios do ácido hialurônico” e “indicações com ácido hialurônico”. Esses descritores foram inicialmente consultados no site dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da biblioteca virtual em saúde. Posteriormente utilizamos as bases de dados da plataforma Database of U.S. National Library of Medicine (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Google Acadêmico, para a coleta dos artigos conforme tema proposto.

3. Resultados e Discussão

3.1 AH no combate ao envelhecimento da pele

O envelhecimento é um processo natural, e a pele representa um ideal marcador de idade cronológica. Esse processo é classificado como intrínseco ou cronológico, e extrínseco ou fotoenvelhecimento (Morgana et al., 2013). O envelhecimento intrínseco é determinado geneticamente e descreve o processo fisiológico inevitável que resulta no desenvolvimento de rugas finas em pele fina e seca. Os fatores extrínsecos do envelhecimento abrangem fatores ambientais, como exposição ao sol, poluição do ar e tabagismo ocasionam uma pele de textura áspera e a formação de rugas mais profundas e grossas (El Domyati et al., 2002). Para se proteger desses fatores externos, a pele tem várias camadas que exercem função de defesa contra patógenos, Luz ultravioleta, lesões físicas e muito mais. A epiderme, derme e hipoderme são essas camadas da pele que exercem tal função e podem variar em estrutura (George et al., 2022).

Logo, manter uma aparência jovem e agradável na cultura atual afeta a qualidade de vida de muitos pacientes. O envelhecimento facial é um processo complexo e dinâmico e todas as pessoas envelhecem de maneira diferente como resultado do desequilíbrio, falta de harmonia e desproporção do processo de envelhecimento entre a pele sobrejacente e os tecidos moles subcutâneos, bem como as estruturas ósseas subjacentes (Bravo et al., 2022).

A função da pele como barreira é parcialmente atribuída aos corpos lamelares, pensados para serem lisossomos modificados contendo enzimas hidrolíticas. Eles se fundem com as membranas plasmáticas de queratinócitos maduros e têm a capacidade de acidificar via bombas de prótons e convertem parcialmente seus lipídios polares em lipídios neutros (Papakonstantinou et al., 2012). A difusão de material aquoso através da epiderme é bloqueada por esses lipídios sintetizados

por queratinócitos no estrato granuloso. Uma área rica em AH pode obter água e aumenta a umidade, e conseqüentemente essa água não pode penetrar além do estrato granuloso rico em lipídios. Desta forma, a hidratação da pele depende criticamente da água ligada ao AH na derme e na área vital da epiderme, enquanto a manutenção da hidratação depende essencialmente do estrato granuloso (Stern et al., 2008).

Outra ação do AH sobre as camadas da pele, é através da derme, as proteínas de ligação ao AH (HABPs) são reduzidas em comparação com a pele jovem, enquanto o nível de AH em si não é significativamente diferente. Os HABPs são conhecidos por desencadear várias vias de sinalização intracelular que regulam a proliferação, migração e diferenciação celular, em contraste, o conteúdo dérmico de AH na pele fotoenvelhecida é significativamente aumentada, particularmente em regiões de elastose solar (Weissmann et al., 1954; Papakonstantinou et al., 2012). Embora a irradiação UV induza a ativação da enzima AH sintase, os níveis de AH no ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) na pele envelhecida exposta ao sol são significativamente reduzidos em comparação com aqueles cuja pele é protegida do sol, assim, o aumento do AH dérmico pode ser uma resposta de recuperação para compensar o dano infligido. Todos os fenômenos relacionados à idade acima contribuem para a aparente desidratação, atrofia e perda de elasticidade que caracteriza a pele envelhecida (Tzello et al., 2009; Bai et al., 2005).

A baixa ingestão hídrica compromete o aspecto de pele saudável, com contorno e volume bem definidos visto que a molécula produzida pelo nosso corpo, chamada ácido hialurônico, ajuda a reter a água na pele devido a suas características químicas, preservando a hidratação natural da pele (Oligoflora, 2020).

3.2 Uso do Ácido Hialurônico na Cosmetologia

O crescimento da indústria cosmética, junto com o aumento nos avanços na química cosmética, tem sido uma interface cada vez maior na cosmetologia. O uso de novos produtos como complemento à prática da dermatologia coincide muito bem com os últimos estudos sobre estética a respeito da busca pela “pele saudável” e variações sobre tal (Millikan, 2001).

A indústria cosmética está continuamente estudando a possibilidade de adquirir ou reenquadrar alguns princípios ativos, tal como o Retinol, apontado como aditivo que pode afetar a estrutura do corpo humano. Nesse caso, o retinol, demonstrou-se penetrar facilmente a epiderme, e conseqüentemente o uso regular pode fornecer propriedades antioxidantes para a pele, retardando o processo de envelhecimento (Duell et al., 1997). Logo, as indústrias cosméticas vêm desenvolvendo produtos cada vez mais avançados que podem amenizar problemas estéticos e com dois importantes diferenciais que correspondem ao menor custo e tempo de recuperação (Santos et al., 2022).

Adicionalmente o uso de ácido hialurônico tornou-se um dos ingredientes mais importantes no cosmético, bem como nos produtos nutricosméticos. Quase todos os produtos hidratantes, protetores da pele e com propriedade para antienvelhecimento consiste em AH. É bem estabelecido sua capacidade de repor a umidade na pele, o que resulta em um tecido mais macio, suave e radiante. A hidratação da pele também retarda a formação de rugas e melhora as linhas finas, profundas e rugas já desenvolvidas que geralmente aparecem com a idade (Bukhari et al., 2018).

Como cosmético a familiaridade da molécula de ácido hialurônico com a água é utilizada como ponto de partida para manter a pele hidratada e evitar a degradação do colágeno, que além de dar firmeza contribui para maciez, brilho e textura. (Alves, 2020)

Uma das vantagens do AH em cosméticos é a sua baixíssima toxicidade e sua não sensibilização sobre os tecidos, pode ser aplicado com segurança sobre todos os tipos de pele sem risco de causar reações alérgicas. Esse ativo encontra-se em formulações injetáveis, cremes, pomadas e loções, sendo incorporado em produtos cosméticos para diversas aplicações, essencialmente como agente hidratante e antienvelhecimento (Tezel et al., 2008; Galus et al., 2006). Vale destacar também que

o número de produtos cosméticos que incluem o AH na sua formulação também está atribuído à natureza viscoelástica única desta substância, bem como ao fato de sua tolerância, ou seja, baixo risco ou quase nenhum efeito adverso (Price et al., 2005).

Há ainda outra característica que justifica seu acelerado componente nos cosméticos, ele pode ser reticulado ou não reticulado, que indica para que fins é destinado. O reticulado é o que é usado para tratamentos estéticos, são geralmente utilizados para preenchimento e volume, por exemplo. Resultando em um tempo de meia vida maior, e consequentemente maior biodisponibilidade. O não reticulado é o veículo de cremes e sérums, nesses casos, as moléculas que compõe o ácido não estão unidas, mas circula livremente, o que é interessante para que possa ser aplicado em uso tópico na pele, por exemplo. (sallve, 2023).

Por fim, AH tem uma infinidade de aplicações com base em propriedades específicas, tais como: (1) alta higroscopicidade; (2) natureza viscoelástica; (3) biocompatibilidade; (4) não imunogenicidade. No entanto, o mecanismo de penetração do HA na pele ainda é pouco compreendido, o que justifica o elevado número de estudos que buscam entender os mecanismos que a substância atua e principalmente os tipos de receptores de AH que auxiliam no transporte ativo e uma estrutura particular do AH hidratado. (Schiraldi et al., 2010; Essendoubi et al., 2016).

3.3 Efeitos do AH em cremes e pomadas

As pomadas são preparações semissólidas destinadas a aplicação tópica. Elas são usadas para fornecer efeitos protetores e emolientes na pele ou transportar medicamentos para o tratamento de certas doenças tópicas (Mahalingam et al., 2010). Na cosmetologia é utilizada quando se busca um revestimento viscoso, adesão e oclusão de ativos na pele ou de seus anexos. As matérias-primas utilizadas para a formulação de pomadas podem ser hidrocarbonetos, como a vaselina, ou óleos fixos de origem vegetal. Atualmente, algumas pomadas possuem como base os silicones (Campos & Mercúrio, 2014).

As pomadas sendo mais oclusivas (induzem uma maior hidratação por acumulação de suor entre a pele e a camada de pomada), favorecem a absorção do medicamento (Queiroz, 2021).

Por outro lado, os cremes são basicamente pomadas que se tornam menos gordurosas pela incorporação de água. A presença de água nos cremes faz com que eles atuem como emulsões e, portanto, são às vezes referidos como emulsões semissólidas. Os cremes hidrofílicos contêm grandes quantidades de água em sua fase externa e cremes hidrofóbicos contêm água na fase interna (por exemplo, creme frio) [Mahalingam et al., 2010].

Um agente emulsificante é usado para dispersar a fase aquosa na fase oleosa ou vice-versa. Assim como as pomadas, os cremes são formulados para fornecer ações protetoras e emolientes ou fornecer drogas nas camadas superficiais ou internas da pele, reto e vagina. Os cremes são mais suaves do que pomadas e são preferidos devido à sua fácil remoção dos recipientes e boa espalhabilidade no local de absorção (Ansel et al., 1999; Kaushal & Upadhyaya, 2022).

A característica oleosa das pomadas reduz os problemas de contaminação microbiana e permite maior estabilidade na formulação, enquanto os cremes apresentam melhor aceitação sensorial devido a essa característica menos gordurosa. Em produtos cosméticos, as pomadas são utilizadas para a elaboração de pomadas labiais, pomadas modeladoras capilares e de produtos de relaxamento capilar (Campos & Mercúrio, 2014).

Em cremes e pomadas o AH é comumente utilizado como agente hidratante e antienvhecimento. O ácido hialurônico também é comumente encontrado em cremes antienvhecimento, já que ele atua na hidratação da pele. A substância possui a capacidade de reter água até cerca de mil vezes o seu peso, mantendo a pele hidratada, saudável e com bastante elasticidade (Moura, 2022).

Como a produção do ácido pelo nosso organismo reduz consideravelmente ao longo da vida, é comum que dermatologistas prescrevam o uso tópico do ácido hialurônico, visando retardar o processo de envelhecimento da pele e garantir os benefícios proporcionados pela substância. Vale ressaltar que os cremes são mais indicados para a prevenção dos

sinais do envelhecimento, e não tanto para reparação, isso porque a substância neste tipo de formulação atua de forma superficial na pele, melhorando a hidratação, mas não conseguindo atingir as camadas mais profundas (Moura, 2022).

3.4 Efeitos do AH em cápsulas

As cápsulas são formas farmacêuticas muito difundidas desde o século XIX, são formas constituídas por um invólucro, habitualmente de duas partes, de natureza, formas e dimensões variadas, no seu interior encontramos o fármaco (Cabral & Pita, 2015).

Nota-se uma tendência importante nos cuidados com a pele é o uso de produtos dietéticos e suplementos orais para melhorar a aparência da pele, como pele saudável reflete em grande parte o estado geral de saúde (Draelos, 2010). Fatores nutricionais exercem ações promissoras sobre a pele, mas informações sobre efeitos de doses baixas a moderadas de nutrientes consumidos por muito tempo por indivíduos saudáveis é inexistente, assim como dados sobre efeitos nas propriedades basais da pele, incluindo hidratação, sebo produção e elasticidade (Boelsma et al., 2001; Gollner et al., 2017)

Em um ensaio japonês com ingestão de HA demonstrou melhoras na condição da pele, aumentando a umidade na pele de mulheres japonesas entre os 35 a 60 anos de idade, que se queixavam de pele seca e flácida ou rugas ao redor dos lábios (Kawada et al., 2015). Em 2017, um estudo realizado por Gollner et al. (2017), em caucasianos, foi utilizado AH com peso molecular de 1 MDa, projetado para uso nutricional, diluído em um alimento integral orgânico fermentado, para avaliar o nível de hidratação e elasticidade tecidual. Foi observado claramente que a ingestão oral de um HA resultou em aumento significativo na hidratação e elasticidade da pele. Além disso, resultou em diminuição significativa na aspereza da pele e na profundidade das rugas, e que a ingestão de HA durante um período mais prolongando de tempo parece ter um impacto positivo na saúde da pele (Gollner et al., 2017).

Em outro ensaio clínico não controlado, envolvendo 20 indivíduos com idade entre 45 e 60 anos, revelou uma melhora de até 37,18% na hidratação cutânea, 26,16% na melhora da elasticidade da pele, e redução de até 30,40% da aspereza da pele, e redução máxima de 37,57% na profundidade das rugas na pele (Barrichello et al. (2021).

De forma geral, os estudos observados sugerem que a ingestão de AH via oral aumenta a hidratação e diminui as linhas de expressão, sendo um possível tratamento na prevenção do envelhecimento da pele, e que sua utilização como suplemento oral também é relativamente nova em comparação com outros nutrientes usados para a pele seca e o seu envelhecimento (Barrichello et al. (2021).

3.5 Efeitos do AH em géis

O termo "Gel" foi introduzido pela primeira vez no final de 1800 para nomear algum material semissólido de acordo com sua característica fisiológica em vez da composição molecular (Bhasha, et al., 2013). Define-se géis como um sistema semissólido constituído por dispersão composta por pequenas partículas inorgânicas ou grande moléculas orgânicas que são interpenetradas por líquido (Garje et al., 2012). Os géis são produtos reticulados que não exibe nenhum fluxo quando estão no estado estacionário. Os géis tornaram-se os principais materiais usados para formulações de "drug delivery" devido à sua biocompatibilidade, estrutura de rede e estabilidade molecular do agente bioativo incorporado (Verma et al., 2013; Melo et. al 2018).

Atualmente, o AH na forma de gel é considerado tratamento com resultados promissores na correção de rugas/ rítides, perda de contorno e reposição de volume facial (Santos et. al 2022). Além disso, a substância em gel também é utilizada no tratamento de cicatrizes de acne e aumentar o volume das bochechas e dos lábios, no conhecido processo de preenchimento labial.

Entender as características físicas do gel com ácido hialurônico é fundamental para o sucesso dos tratamentos de preenchimento facial. Há vários produtos dermatológicos disponíveis no mercado e cada um deles dispõe de produtos com diferentes apresentações comerciais, tais como, reticulação, “Crosslink” e a Viscoelasticidade da pele. A reticulação é a primeira característica física do gel de ácido hialurônico, trata-se da capacidade em reter a água, enquanto o “crosslink” é a ação desencadeada à partir da reticulação do gel de ácido hialurônico, e a viscoelasticidade é uma característica reológica do gel de ácido hialurônico, que tende a manter-se unido, ou seja, não sofre deformação. Em todo o processo o gel se expande a medida que absorve água, formando pontes de ligação e ligações cruzadas entre as fibras do produto (Melo et al., 2020).

O AH em gel é aplicado nas concentrações de 1% p/p e 2,5% p/v, mas infelizmente, as formulações tópicas convencionais de HA não têm a capacidade de penetrar na pele e permanecem como uma barreira na superfície da pele devido ao grande peso molecular do ativo (Lubart et al., 2019), por esse motivo um estudo realizado por Sharma et al. (2022), verificou que a deposição de HA da formulação de gel etossômico (forma farmacêutico com biotecnologia para aumentar o carreamento dos ativos presentes nos géis) aumentou significativamente a biodisponibilidade do AH sobre o tecido de ratos, quando comparado a formulação tópica comercial, resultando em maior concentração do ativo na corrente sanguínea (Sharma et al., 2022).

Atualmente, o AH na forma de gel é considerado um tratamento com melhores resultados na abordagem estética para correção de rugas/ ríntides, perda de contorno e reposição de volume facial, como exemplo cita-se sua utilização no preenchimento dos sulcos nasojugais (conhecido popularmente como olheira), nos sulcos nasogenianos (conhecido como “bigode chinês”), na região da glabella (rugos do nariz e entre as sobrancelhas), na região periocular (conhecida como “pés de galinha”), bem como, no aumento do volume labial, linha de marionete, região malar, mandibular, mento, pescoço e mãos, cicatriz, sendo usado também na rinomodelação (Silva et al., 2021).

4. Considerações Finais

Após realização dessa revisão, considera-se que:

- As diferentes formas farmacêuticas contendo AH pode resultar em um processo de antienvhecimento distinto, devido aos fatores de permeabilidade sobre a pele;
- O AH pode agir de forma diferente no envelhecimento intrínseco, que difere no envelhecimento extrínseco;
- O uso de biotecnologias nas formas farmacêuticas sólidas (cápsula) ou em semissólidas (gel), contribui para o aumento da biodisponibilidade do AH no organismo, favorecendo os efeitos sobre a pele, quanto aos fatores antienvhecimento, hidratante e reparador; além de resultar em formulações não irritantes e seguras.

Referências

- Alves, D. (2020). *Para que serve o ácido hialurônico e como ele pode ajudar sua pele. leger clínicas*. <https://www.clinicaleger.com.br/acido-hialuronico-funcao-e-beneficios-para-sua-pele/>
- Agostini, T. (2010). *Ácido hialurônico: princípio ativo de produtos cosméticos*. Artigo Científico. Balneário Comboriú- Santa Catarina.
- Ansel, H. C., Allen, L. V., & Popovich, N. G. (1999). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, (7th ed.), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 245 – 250
- Bai, K.J., Spicer, A.P., Mascarenhas, M.M., Yu, L., Ochoa, C.D., & Garg, H.G. (2005). The role of hyaluronan synthase 3 in ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 172:92-8.
- Barrichelo, B., Suzuki, V.Y., Kuster, F., Abrahão, F., Gonçalves, J.S., Deutsch, G...Ferreira, L. M. (2020). Efeitos da administração oral do ácido hialurônico no envelhecimento cutâneo, uma revisão. *Revista científica de estética e cosmetologia-v1-n1*. <https://rcec.com.br/journal/index.php/rcec/article/view/23/43>
- Bhasha, S.A., Khalid, S.A., Duraivel, S., Bhowmik, D., & Kumar, K.S. (2013). Recent trends in usage of polymers in the formulation of dermatological gels, *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 1(2), 161-168.

- Boelsma, E., Hendriks, H.F., & Roza, L. (2001). Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr.*, 73:853-864.
- Bravo, B., Correia, P., Junior, J. E. G., Sant'Anna, B., & Kerob, D. (2022). Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. *Dermatologic therapy*. <https://doi.org/10.1111/dth.15903>
- Bukhari, S. N. A. B., Roswandi, N. L., Waqas, M., Habib, H., Hussain, F., Khan, S. & Hussain, Z. (2018). Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal of Biological Macromolecules*.
- Cabral, C., & Pita, J. R. (2015). Normas e formatos dos medicamentos A evolução das formas farmacêuticas.
- Campos, P. M. B. G. M., & Mercurio, D. G. (2014). Formas Cosméticas (Série Fundamentos da Cosmetologia) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP artigo publicado na revista *Cosmetics & Toiletries Brasil* -26(2), 36 a 40.
- Cronin, P., Ryan, F., & Coughlan, M. (2008). *Undertaking a literature review: a step-by-step approach*. 17(1).
- Custódio, G. R. (2018). Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas sólidas modificadas com ácido hialurônico para a administração oral de insulina. Dissertação a Universidade Estadual do Oeste do Paraná.
- Draeos, Z.D. (2010). Nutrition and enhancing youthful-appearing skin. *Clin Dermatol*, 28:400-408.
- Duell, E. A., Kang, S., & Voorhees, J.J. (1997). Unoccluded retinol penetrates human skin in vivo more effectively than unoccluded retinyl palmitate or retinoic acid. *J Invest Dermatol*,109:301-5
- El Domyati, M., Attia, S., Saleh, F., Brown, D., & Bark, D.E. (2002). Intrinsic aging vs. photoaging a comparative histopathological immunohistochemical and ultrastructural study of skin. *Experimental dermatology* 11(5): 398-405.
- Essendoubi, M., Gobinet, C., Reynaud, R., Angiboust, J.F., Manfait, M., & Piot, O. (2016). Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy. *Ski. Res. Technol.* 22, 55-62.
- Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S., & Vertuani, S. (2018). Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers*, 10, 701.
- Ferreira, N. R. (2010). Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. <http://www.unilago.edu.br/revista/edicaoatual/Sumario/2016/downloads/33.pdf>
- Galus, R., Antyszko, M., & Wlodarski, P. (2006). Clinical applications of hyaluronic acid. *Pol Merkur Lekarski.*, 20:606-8.
- Garje, K.L., & Salunkhe, K.S. (2012). Review On: Anti-Inflammatory Herbal Gel Of Boswellia Serrata & Vitex Negundo, *Int Journal of Pharma and Bio Sciences*, 3(2), 41-49
- George, J., Sneed, K., & Pathak, Y. (2022). The Skin Aging Process and Anti-Aging Strategies. *Biomedical Journal of scientific & technical research*. Volume 42- Issue 2.
- Gerhardt, T. E., & Silveira, D. T. (2009). Métodos de Pesquisa. Coordenado pela Universidade Aberta do Brasil – UAB/UFRGS e pelo Curso de Graduação Tecnológica – Planejamento e Gestão para o Desenvolvimento Rural da SEAD/UFRGS. – Porto Alegre: Editora da UFRGS.
- Girish, K.S., & Kemparaju, K. (2007). The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview. *Life Sci.* 80,1921-1943.
- Gollner, I., Voss, W., Hehn, U. V., & Kammerer, S. (2017). Ingestion of an Oral Hyaluronan Solution Improves Skin Hydration, Wrinkle Reduction, Elasticity, and Skin Roughness: Results of a Clinical Study. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. 1-8.
- Kaushal, D, & Upadhyaya, N. (2022). Review on ointment. *International Journal of Pharmaceutical Sciences & Medicine (IJPSM)*, Vol.7 Issue. 10, October-2022, pg. 30-38.
- Kawada, C., Yoshida, T., & Yoshida, H. (2015). Ingestion of hyaluronans (molecular weights 800 k and 300 k) improves dry skin conditions: a randomized, double blind, controlled study. *J Clin Biochem Nutr*, 56:66-73.
- Lubart, R., et al. (2019). Topical hyaluronic acid facial cream with new micronized molecule technology effectively penetrates and improves facial skin quality: results from in-vitro, ex-vivo, and in-vivo (openlabel) studies. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 12 (10), 39-44.
- Martins, A. (2023). Ácido hialurônico: o que é, para que serve, efeitos colaterais e dicas. Mundo boa forma. <https://www.mundoboaforma.com.br/acido-hialurônico-o-que-e-para-que-serve-efeitos-colaterais-e-dicas/>
- Mahalingam, R., Li, X., & Jasti, B. R. (2010). Semisolid Dosages: Ointments, Creams, and Gels. *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia*.
- Melo, C. A. S., Domingues, R. J. S., & Lima, A. B. (2018). Elaboração de Géis e Análise de Estabilidade de Medicamentos. Editora da Universidade do Estado do Pará.
- Melo, D. (2020). Características físicas do gel de ácido hialurônico. Instituto Diogo Melo. <https://www.institutodiogomelo.com.br/post/caracteristicas-fisicas-gel-de-acido-hialurônico#:~:text=H%C3%A11%20003%20caracter%C3%ADsticas%20f%C3%ADsticas%20do,o%20Crosslink%20e%20a%20Viscoelasticidade.>
- Millikan, L. E. (2001). MD Cosmetology, Cosmetics, Cosmeceuticals: Definitions and Regulations. *Clinics in Dermatology* Y 19:371-374
- Moraes, B. R., Bonami, J. A., & Romualdo, L. (2017). Ácido hialurônico dentro da área de estética e cosmética. *Revista saúde em foco-edição nº 9*.

- Morgana, C., Aparecida, B., Ortolan, Maria, L. P., Biondo, Simões., Eloina, R. V. & Simões, R. -B. (2013). Influence of aging on the skin quality of white-skinned women: the role of collagen, elastic material density, and vascularization. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica/Brazilian Journal of Plastic Surgery*. 28(1):41-8.
- Moura, M. (2022). O que é o ácido hialurônico e pra que serve? Minha saúde. <https://minhasaude.proteste.org.br/o-que-e-acido-hialuronico-para-que-serve/>
- Ogrodowski, C. S. (2006). Produção de ácido hialurônico por streptococcus. Tese de doutorado em engenharia química, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.
- Oligoflora, (2020). Uma pele hidratada é uma pele viva: entenda mais sobre hidratação. *Estética funcional*, 2020. <https://oligoflora.com.br/2020/07/01/uma-pele-hidratada-e-uma-pele-viva-entenda-mais-sobre-hidracao/>
- Papakonstantinou, E., Roth, M., & Karakiulakis, G. (2012). Hyaluronic acid A key molecule in skin aging. *Dermato-Endocrinology* 4:3, 253–258.
- Price, R.D., Myers, S., Leigh, I. M., & Navsaria, H. A. (2005). The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence. *Am J Clin Dermatol*, 6:393-402
- Prodanov, C. C., & Freitas, E. C. (2013). *Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico*, 2ed, Novo Hamburgo.
- Queiroz, D. (2021). Características diferenciais entre as principais formas farmacêuticas de para uso tópico. *Panorama farmacêutico*. Recuperado de: <https://panoramafarmacologico.com.br/caracteristicas-diferenciais-entre-as-principais-formas-farmacologicas-de-para-uso-topico/>
- Rodrigues, E. C. (2019). Uso de ácido hialurônico para fins cosmetológicos e suas implicações: Revisão de literatura. Monografia apresentada ao curso de farmácia da Faculdade de educação e meio ambiente.
- Sallve. (2023). *Ácido hialurônico para a pele: como usar, benefícios e tipos*. Recuperado de: <https://www.sallve.com.br/blogs/sallve/acido-hialuronico-beneficios>
- Santos, M. M., Lobo, L. C., & Andrade, L G. (2022). Atuação farmacêutica na estética e o uso do ácido hialurônico. *Pharmaceutical action in aesthetics and the use of hyaluronic acid. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 8(5).
- Schiraldi, C., La Gatta, A., & De Rosa, M. (2010). *Biotechnological Production and Application of Hyaluronan*. In *Biopolymers*, Elnashar, M. M., Ed., InTech Europe: Rijeka, Croatia. pp. 388–412.
- Sharma, T., Thakur, S., Kaur, M., Singh, A., & Jain, S. K. (2022). Novel Hyaluronic Acid ethosomes based gel formulation for topical use with reduced toxicity, better skin permeation, deposition, and improved pharmacodynamics. *Journal of liposome research*.
- Silva, B. R. T., Ferreira, K. S., Costa, L. A., & Martins, M. S. (2021). Ácido hialurônico injetável na harmonização facial: indicações e possíveis efeitos colaterais injectable hyaluronic acid in facial harmonization: indications and possible side effects.
- Stern R., & Maibach, H.I. (2008). Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol*, 26:106-22.
- Tezel, A., & Fredrickson G. H. (2008). The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmetic Laser Therapy*,10:35-42
- Tzellos, T. G., Klagas, I., Vahtsevanos, K., Triaridis, S., Printza, A., Kyrgidis, A. & Papakonstantinou, E. (2009). Extrinsic ageing in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes. *Exp dermatol* 2009, 18:1028-35.
- Verma, A., Singh, S., Kaur, R., & Jain, U. K. (2013). Topical Gels as Drug Delivery Systems: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 23(2), 374-382
- Weissmann, B., & Meyer, K. (1954). The structure of hyalobiuronic acid and of hyaluronic acid from umbilical cord. *J Am Chem Soc* 1954, 76:1753-7.