

ARTIGO DE REVISÃO

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO ORAL DO ÁCIDO HIALURÔNICO NO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO

(EFFECTS OF ORAL ADMINISTRATION OF HYALURONIC ACID ON SKIN AGING: A REVIEW)

AUTORES: **BIANCA BARRICHELO¹**; **VANESSA YURI SUZUKI^{2A}**; **FABIANA KUSTER³**; **FELIPE ABRAHÃO⁴**;
JULIANA DA SILVEIRA GONÇALVES⁵; **GABRIELA DEUTSCH⁶**; **RAQUEL ELEINE WOLPE⁷**; **CARLOS ROCHA OLIVEIRA⁸**;
LYDIA MASAKO FERREIRA⁹

¹Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – Brasil.

³Instituto de Cosmetologia e Ciências da Pele – São Paulo – Brasil

⁴Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil.

⁵Universidade do Vale do Taquari – Lajeado – Rio Grande do Sul – Brasil.

⁶Universidade Federal Fluminense – Niterói – Rio de Janeiro – Brasil.

⁷Universidade do Estado de Santa Catarina – Florianópolis – Santa Catarina – Brasil.

⁸Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil.

⁹Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – Brasil.

RESUMO

Introdução: No corpo humano, o conteúdo total de ácido hialurônico (AH) encontrado é de aproximadamente 15g a cada 70kg e metade encontra-se na pele mais especificamente entre a derme e epiderme. Com o passar dos anos, observa-se um declínio da sua produção endógena alterando seu volume, hidratação, sustentação e elasticidade, deixando a pele com um aspecto mais envelhecido. **Objetivo:** Avaliar o impacto da suplementação oral do ácido hialurônico no envelhecimento cutâneo. **Material e Método:** Foi realizada uma revisão bibliográfica nas principais bases de dados em saúde *MEDLINE*, *LILACS* e *SCIELO*, utilizando os descritores em Ciências da Saúde (DeCS): **ácido hialurônico, envelhecimento** cutâneo e pele, nos idiomas português e inglês, considerando os últimos 5 anos. **Resultado:** Foram encontrados 51 estudos, 5 foram incluídos e 46 excluídos por não atenderem os critérios de elegibilidade. 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. Sua utilização como suplemento oral também é relativamente nova em comparação com outros nutrientes usados para a pele seca e o seu envelhecimento. **Conclusão:** O AH possibilitou melhora na hidratação e na elasticidade da pele. Nesta revisão, a suplementação oral de diferentes doses e pesos moleculares apresentaram benefícios na saúde da pele. Entretanto, são necessários estudos clínicos randomizados para confirmar seus efeitos e estabelecer o peso molecular ideal, bem como, a dose adequada para minimizar os sinais clínicos do envelhecimento cutâneo.

Palavras-chave: ácido hialurônico, envelhecimento cutâneo, pele.

^AAutor correspondente

Vanessa Yuri Suzuki – E-mail: contato@vanessasuzuki.com.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9390-058X>

DOI: <https://doi.org/10.48051/rcec.v1i1.23> Artigo recebido em 29 de setembro de 2020; aceito em 05 de outubro 2020; publicado em outubro de 2020 na Revista Científica de Estética e Cosmetologia, disponível online em <http://rcec.healthsciences.com.br/>. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

ABSTRACT

Introduction: In the human body, the total hyaluronic acid (AH) content found is approximately 15g every 70kg and half is found in the skin more specifically between the dermis and epidermis. With the passing of the years, it is observed a decline of its endogenous production altering its volume, hydration, sustentation and elasticity, leaving the skin with a more aged aspect. **Objective:** To evaluate the impact of oral supplementation of hyaluronic acid on skin aging. **Material and Method:** A bibliographic review in the main health databases MEDLINE, LILACS and SCIELO was performed, using the descriptors in Health Sciences (DeCS): hyaluronic acid, skin and skin aging, in Portuguese and English, considering the last 5 years. **Result:** 51 studies were found, 5 were included and 46 excluded for not meeting the eligibility criteria. The observed studies suggest that the ingestion of AH by oral route increases hydration and decreases expression lines, being a possible treatment in the prevention of skin aging. Its use as an oral supplement is also relatively new compared to other nutrients used for dry skin and its aging. **Conclusion:** AH has improved the hydration and elasticity of the skin. In this review, the oral supplementation of different doses and molecular weights showed benefits in skin health. However, randomized clinical studies are necessary to confirm its effects and establish the ideal molecular weight, as well as the appropriate dose to minimize the clinical signs of skin aging.

Keywords: hyaluronic acid, skin aging, skin.

INTRODUÇÃO

A pele, o maior órgão do corpo humano, está em constante renovação e funciona como uma barreira protetora contra agentes exógenos. No entanto, o processo de envelhecimento natural, modifica sua aparência e funções aumentando a procura por produtos e tratamentos para uma aparência mais jovem e saudável [1,2].

O tecido conjuntivo da pele é formado basicamente por cerca de 70% de água. Os outros 30% caracterizam-se por fibras de colágeno e elastina, mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos; responsáveis por manter a sua elasticidade, hidratação, viscosidade e flexibilidade [3,4]. Sabe-se que inicialmente haverá degeneração bioquímica das células que progressivamente sofrerão alterações moleculares e orgânicas. Suas manifestações clínicas na pele, são: rugas, aumento da espessura da derme, hiperpigmentações, desidratação, entre outras [3].

Trona-se cada vez mais importante estimular moléculas capazes de melhorar a sustentação, o preenchimento e a hidratação. O ácido hialurônico (AH) isolado pela primeira vez em 1934, por Palmer e Meyer, é uma molécula altamente higroscópica, de estrutura linear e não ramificada, composta por duas moléculas de açúcar. Apresenta alta capacidade de fixar água na forma de gel em até 10 mil

vezes o seu volume, permitindo grande expansão da matriz extracelular do tecido e facilitando a difusão de moléculas. Trata-se de uma macromolécula com peso molecular entre $10^5 - 10^7$ Da. Sua consistência gelatinosa e espessa permite que absorva choques, estabilize as propriedades elásticas e preencha os locais onde se encontra. O progressivo entendimento de suas funções biológicas ocasionou interesse no desenvolvimento e na produção de produtos para uso na medicina, em inúmeras aplicações clínicas [5,6,7,8].

No corpo humano, o conteúdo total de AH encontrado é de aproximadamente 15g a cada 70kg e metade encontra-se na pele mais especificamente entre a derme e epiderme. Com o passar dos anos, observa-se uma queda da sua produção endógena alterando seu volume, hidratação, sustentação e elasticidade, deixando a pele com um aspecto mais envelhecido [7,8].

A suplementação de AH pode reestabelecer o equilíbrio osmótico e as propriedades físicas da matriz extracelular da derme e epiderme. Consequentemente, haverá o reestabelecimento do volume, suavizando linhas de expressão. Além disso, possui função antioxidante devido sua capacidade de sequestrar radicais livres oriundos da radiação UV [9,10,11,12,13].

Atualmente, observa-se um crescente interesse,

estimado em pelo menos 10% ao ano em toda na América Latina, de indivíduos adeptos ao uso de ácido hialurônico para manutenção ou benefícios de sua harmonização corpórea. A força da divulgação e testemunhos destes adeptos fomenta o interesse contínuo deste ativo e seus benefícios [14]. Diante deste cenário, torna-se relevante avaliar o impacto da suplementação oral do ácido hialurônico no envelhecimento cutâneo.

MATERIAIS E MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica nos periódicos disponíveis das principais bases de dados em saúde MEDLINE, LILACS e SCIELO, utilizando os descritores

em Ciências em Saúde (DeCS): ácido hialurônico, envelhecimento cutâneo e pele, nos idiomas português e inglês, considerando os artigos publicados nos últimos 5 anos. Para os critérios de elegibilidade, foram considerados de inclusão, os ensaios clínicos randomizados e estudos *in vivo*, e de exclusão, os estudos *in vitro*, literatura cinzenta e relatos de caso.

RESULTADOS

Foram encontrados 51 estudos, 46 excluídos por não atenderem os critérios de elegibilidade.

Tabela 1: Descrição dos cinco estudos selecionados por critérios de elegibilidade do estudo.

Estudo	N*	Quantidade de AH** administrada	Tempo	PM***	Resultados
Kawada <i>et al.</i> , 2015 [15]	24	200mg/dia	6 semanas	300kDa <10kDa	Diminuição da espessura dérmica; Aumento da hidratação; Aumento da expressão do gene HAS2
Watanabe, Matsui, Kondo, 2015 [16]	28	240mg/dia	6 semanas	30kDa	Diminuição das rugas; Aumento da hidratação da pele
Kawada <i>et al.</i> , 2016 [17]	32	200 mg/dia	4 semanas	300kDa <10kDa	Aumento do teor de umidade do estrato córneo; Aumentou a espessura dérmica
Oe <i>et al.</i> , 2017 [18]	60	120mg/dia	4 semanas	2kDa 300kDa	Aumento significativo da umidade da pele
Göllner <i>et al.</i> , 2017 [19]	20	Não descrito	40 dias	1000kDa	Aumento da hidratação; Melhora da elasticidade; Redução da profundidade e da rugosidade

Fonte: Autores - *Número de participantes do estudo; **Ácido Hialurônico; *** Peso Molecular

Um ensaio *in vivo*, submeteu 24 camundongos sem pelos à radiação ultravioleta (UV). Os animais foram divididos em 4 grupos cada um com seis camundongos. O grupo controle foi irradiado apenas com UV enquanto os outros três grupos receberam 200mg/kg de AH. Dentre estes três grupos, apenas dois foram expostos a radiação UV. Posteriormente foi administrado a um deles AH com peso molecular menor que 10kDa e ao outro AH com peso molecular 300kDa por um período de 6 semanas. Observou-se que no grupo controle, houve aumento da espessura dérmica e diminuição acentuada do teor de umidade da pele. Nos grupos intervenção, particularmente aquele cujo

peso molecular do HÁ foi inferior a 10k, houve reversão do aumento da espessura epidérmica e da diminuição da umidade da pele. Além disso, foi observado aumento nos níveis de expressão do gene HAS2 que codifica a enzima hialuronosintase 2 na pele. Com base nesses achados os autores concluíram que o AH administrado oralmente menor que 10 k, reverteu os distúrbios da pele induzidos pela irradiação UV [15].

Em outro ensaio *in vivo*, os autores avaliaram a administração oral do AH e a consequente melhora na pele de camundongos fotoenvelhecidos sem pelos. Trinta e dois camundongos foram alocados em dois grupos. O

grupo controle foi composto por oito camundongos que não receberam radiação ultravioleta (UV) e o intervenção por 24 camundongos irradiados com UV por 12 semanas. Estes 24 camundongos irradiados foram subdivididos em 3 outros grupos: um grupo que não recebeu qualquer suplementação, um suplementado com AH de peso molecular igual a 300kDa e o terceiro grupo suplementado com AH de peso molecular menor que 10kDa. Os animais tratados com AH receberam uma dose oral de 200mg/kg por dia durante quatro semanas. A concentração de AH nos grupos irradiados por UV e suplementados com AH foi maior do que no grupo não irradiado. Estes resultados sugerem que a administração oral do AH teve boa biodisponibilidade afetando positivamente sua síntese na pele. Observou-se aumento do teor de umidade do estrato córneo e da espessura epidérmica; no entanto as diferenças de atividades fisiológicas na pele pelos diferentes pesos moleculares de AH não foram esclarecidas. Os autores concluíram que o AH administrado por via oral pode melhorar a condição da pele resultante do fotoenvelhecimento [16].

O terceiro estudo foi desenvolvido com 28 mulheres japonesas, com idade entre 30 e 49 anos que apresentavam rugas periorbitais na face. Foram separadas em 2 grupos, onde grupo intervenção, recebeu 240 mg de AH de peso molecular = 38kDa 3 vezes ao dia durante 8 semanas. Os autores observaram que em comparação com o grupo placebo, o grupo de ácido hialurônico mostrou uma tendência de melhorar a umidade e elasticidade da pele em oito semanas de ingestão e a profundidade média máxima de rugas no canto do olho direito em quatro semanas de ingestão. Não foram observados eventos adversos, sugerindo que a ingestão de ácido hialurônico é segura [17].

Em outro ensaio clínico duplo cego randomizado, 60 voluntários de ambos os gêneros, com idade entre 22 e 59 anos, foram divididos em três grupos, 02 de intervenção que suplementavam oralmente AH de peso molecular de 2kDa e 300kDa respectivamente e o terceiro grupo controle. Os voluntários ingeriram as cápsulas durante 12 semanas consecutivas e as avaliações da evolução da pele foram realizadas após 4, 8 e 12 semanas. Os resultados sugerem que tanto o HA oral de 2 kDa e de 300kDa inibem as rugas e melhoram a condição da pele [18].

Em ensaio clínico não controlado, foram selecionados 20 indivíduos com idade entre 45 e 60 anos. Os autores demonstraram que houve melhora em 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, e

concluíram que a suplementação oral de AH por um longo período de tempo, teve impacto positivo na saúde da pele. No entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados para avaliar os benefícios da suplementação oral de AH [19].

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. Sua utilização como suplemento oral também é relativamente nova em comparação com outros nutrientes usados para a pele seca e o seu envelhecimento [20].

CONCLUSÃO

O AH possibilitou melhora na hidratação e na elasticidade da pele. Nesta revisão, a suplementação oral de diferentes doses e pesos moleculares apresentaram benefícios na saúde da pele. Entretanto, são necessários estudos clínicos randomizados para confirmar seus efeitos e estabelecer o peso molecular ideal, bem como, a dose adequada para minimizar os sinais clínicos do envelhecimento cutâneo.

AGRADECIMENTOS

Aos alunos da Graduação em Medicina da Faculdade Santa Marcelina – São Paulo Brasil - Luana Cristina Leite de Freitas e Jorge Alberto Torres Madeiro Leite pela formatação do manuscrito nas normas RCEC.

REFERÊNCIAS

- [1] Souza VM, Antunes Junior D. Ativos Dermatológicos: Guia de ativos dermatológicos utilizados na farmácia de manipulação para médicos e farmacêuticos. São Paulo: Tecnopress. 2009.
- [2] Maia Campos PM, Gianeti MD, Camargo FB Jr, Gaspar LR. Application of tetra-isopalmitoyl ascorbic acid in cosmetic formulations: stability studies and in vivo efficacy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012 Nov;82(3):580-6.
- [3] Yaar M. Molecular mechanisms of skin aging. *Adv Dermatol.* 1995 Dec;10(0):63-75.
- [4] Ross MH, Pawlina, W. *Histologia: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular.* 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 105, 164.
- [5] Ignatova EY, Gurov AN. Principles of extration and purification of hyaluronic acid (Review). *Phatm Chem J.* 1990 Mar;24(3):211-6.

- [6] Pires AM, Macedo AC, Eguchi SY, Santana MH. Microbial production of hyaluronic acid from agricultural resource derivatives. *Bioresour Technol.* 2010 Aug;101(16):6506-9.
- [7] Devlin T M. Manual de bioquímica com correlações clínicas. São Paulo: Editora Blucher. 2007.
- [8] Liu L, Liu Y, Li J, Du G, Chen J. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives. *Microb Cell Fact.* 2011 Nov 16; 10:99.
- [9] Bertolami CN, Berg S, Messadi DV. Binding and internalization of hyaluronate by human cutaneous fibroblasts. *Matrix.* 1992 Feb;12(1):11-21.
- [10] Kajimoto O, Odanaka W, Sakamoto W, Yoshida K, Takahashi T. Clinical effect of hyaluronic acid diet for dry skin -objective evaluation with microscopic skin surface analyzer. *J New Rem Clin.* 2001; 50:548-60.
- [11] Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997 Jul;242(1):27-33.
- [12] Gonçalves GMS, Campos PMBG. Ácido Hialurônico na prevenção do envelhecimento cutâneo. *Infarma.* 2006; 18(?):7-8.
- [13] Kim HK, Moon TK, Kim NS. Effect of hyaluronan on wrinkle. *Food Style* 21. 2007 ;11(0):42-46.
- [14] Maia, C. Aplicattion of acid in cosmetic formulations: stability studies and in vivo efficacy. *Eur J Pharm Biopharm*, v.1B, p.1-10, 2018.
- [15] Kawada C, Kimura M, Masuda Y, Nomura Y. Oral administration of hyaluronan prevents skin dryness and epidermal thickening in ultraviolet irradiated hairless mice. *J Photochem Photobiol B.* 2015 Dec;153:215-21.
- [16] Watanabe M, Matsui K, Kondo S. Effects of low molecular weight hyaluronic acid by oral intake to beautify skin -placebo-controlled double-blind comparative study. *Jpn Pharmacol Ther.*; 2015;43:57-64.
- [17] Kawada C, Kimura M, Masuda Y, Nomura Y. Orally administered hyaluronan affects skin dryness and epidermal thickening in photoaged hairless mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry.* 2016 Mar; 80(6):1192-5.
- [18] Oe M, Sakai S, Yoshida H, Okado N, Kaneda H, Masuda Y, Urushibata O. Oral hyaluronan relieves wrinkles: a double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017 Jul; 10:267-73.
- [19] Göllner I, Voss W, von Hehn U, Kammerer S. Ingestion of an Oral Hyaluronan Solution Improves Skin Hydration, Wrinkle Reduction, Elasticity, and Skin Roughness: Results of a Clinical Study. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017 Oct;22(4):816-823.
- [20] Lorencini M, Brohem CA, Dieamant GC, Zanchin NI, Maibach HI. Active ingredients against human epidermal aging. *Ageing Res Rev.* 2014 May;15(0):100-15.