

A BIOTECNOLOGIA DO ÁCIDO HIALURÔNICO E SEUS CAMPOS DE APLICAÇÃO.

Fernanda de Medeiros Xavier Alves¹

Solange Aparecida Da Costa ²

RESUMO

A pele representa cerca de 16% do peso corporal, cobre e isola os órgãos e tecidos internos, protege-os do ambiente externo, regula a síntese de vitamina D, absorção e remoção de impurezas químicas e radiação UV, regula a temperatura corporal, previne a desidratação, mantém a hidratação e nutrição das várias camadas de tecido. À medida que envelhecemos, nosso corpo reduz a fabricação de AH, processo considerado a principal causa da perda de umidade da pele. O ácido hialurônico é uma molécula grande e hidrofílica, possui alta propriedade de retenção de líquido, hidratação, elasticidade da pele e funções articulares. Sua capacidade de retenção de água também ajuda a preencher o espaço entre as células da pele, melhorando a aparência e a firmeza. O ácido hialurônico é produzido pela fermentação de certos microrganismos cuidadosamente selecionados para esse fim. O ácido hialurônico é um polissacarídeo natural que consiste em cadeias lineares repetidas de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina. Ocorre naturalmente no organismo humano, principalmente na pele, cartilagem, líquido sinovial e humor vítreo.

Palavras chaves: Ácido Hialurônico. Biotecnologia. Dermocosméticos. Antienvelhecimento.

ABSTRACT

The skin represents about 16% of body weight, covers and isolates internal organs and tissues, protecting them from the external environment, controls vitamin D synthesis, absorption and elimination of chemical substances and UV radiation, regulates body temperature, preventing dehydration, in addition to

storing water and nutrients that feed the various layers of tissue. With age our organism decreases the production of levels of hyaluronic acid AH, this process being one of the main causes of loss of skin hydration Hyaluronic acid is a large and hydrophilic molecule, it has a high water retention capacity collaborating with hydration and elasticity of the skin, as well as the functioning of the joints. Its water retention capacity also helps to fill the space between skin cells, improving appearance and firmness. Hyaluronic acid is produced from the fermentation of some types of microorganisms carefully chosen for this purpose. Hyaluronic acid is a natural polysaccharide consisting of a linear chain of repeating units of D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucosamine. It is naturally found in the human body, especially in the skin, cartilage, synovial fluid and vitreous humor.

Keywords: Hyaluronic Acid. Biotechnology. Dermocosmetics. Anti aging.

1. INTRODUÇÃO

A pele é um órgão, considerado o maior do corpo humano, atua como escudo protetor dos tecidos e órgãos contra agentes infecciosos, também controla a síntese de vitamina D, a absorção e remoção de substâncias químicas e radiação UV, regula a temperatura corporal, previne desidratação, e armazena líquidos e nutrientes que nutrem as diversas camadas dos tecidos. À medida que envelhecemos, nosso corpo reduz a fabricação da quantidade de ácido hialurônico, processo considerado a principal causa da perda de umidade da pele (MORAES et al., 2017). O HA tem sido usado na indústria de cosméticos por mais de dez anos como, por exemplo, para preenchimento de rugas e sulcos. Como a reação biológica do AH é conhecida, esse composto é gradualmente absorvido pelo organismo ao longo de meses, conforme estudo histológico existente (SALLES et al., 2009). Devido à sua crescente importância no campo da estética ecosmética, o objetivo deste artigo é revisar a composição, síntese e importância do ácido hialurônico.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura em bibliotecas científicas online, utilizando as seguintes bases de dados: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Web of Science e National Library of Medicine (PubMed/Medline), e Google Acadêmico, através dos descritores.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Pele

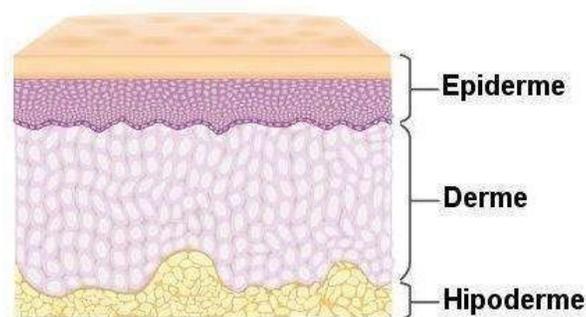
A pele representa em torno de 16% da massa corporal, reveste e isola os órgãos e tecidos internos, protegendo do meio externo. Envolve o corpo humano totalmente e possui três camadas: epiderme, derme e hipoderme (Figura 1) (BERNARDO et al., 2019).

A epiderme é constituída de tecido avascular medindo de 75 a 150mm de espessura, sendo que as palmas das mãos e plantas dos pés medem de 0,4 a 0,6mm de espessura. As células existentes na epiderme são epiteliais achatadas e sobrepostas dispostas de seguinte maneira: germinativa ou basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea (BERNARDO et al., 2019).

A derme está localizada com mais profundidade integrado por tecido conjuntivo denso e irregular. Encontramos a derme entre a epiderme e a hipoderme. É constituída abundantemente por colágeno e elastina, oferece sustentação e participa dos processos fisiológicos e patológicos da pele (BERNARDO et al., 2019).

A hipoderme é constituída por adipócitos, é considerada um órgão endócrino e possui capacidade de armazenamento de energético, protege contra impactos, forma uma proteção isolante térmica e ajuda na modelagem do corpo (BERNARDO et al., 2019).

Figura 1. A representação esquemática da epiderme, derme e hipoderme constituindo a pele humana.



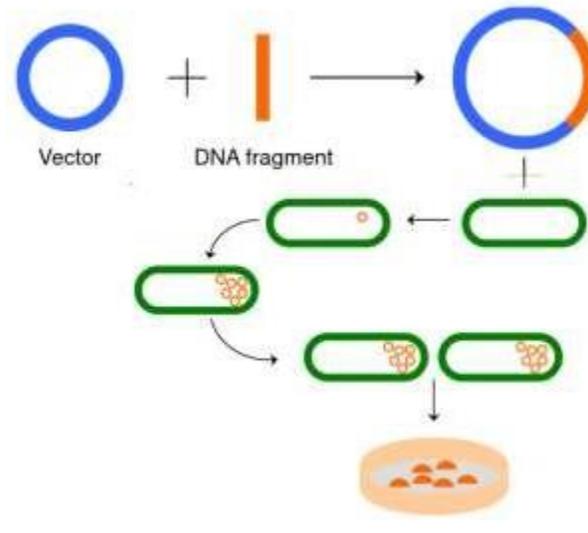
FONTE:(Copyright Sociedade Brasileira de Dermatologia – 2021)

3.2 Biotecnologia

Pode ser definido como um conjunto de atividades multidisciplinares baseadas no conhecimento que utilizam agentes biológicos para desenvolver produtos úteis ou resolver problemas. Para Oliveira e Fernandes (2010), a biotecnologia refere-se ao uso de sistemas e organismos biológicos para aplicar uma gama de tecnologias para criar ou modificar produtos, usando técnicas tradicionais, como a fermentação de alimentos, bem como tecnologias mais avançadas, como o DNA recombinante, conhecido como projeto genético (EMILIANO et al.,2022).

A biotecnologia conta com um processo complexo e altamente regulamentado, que geralmente envolve a clonagem e modificação genética: as células produtoras do biofármaco são selecionadas e modificadas geneticamente, ocorre assim a inserção do gene de interesse em uma molécula de DNA circular chamada plasmídeo. O plasmídeo pode ser replicado nas bactérias, fazendo muitas cópias do gene de interesse. O gene é expresso também nas bactérias pela formação de uma proteína (processo denominado tradução) produzindo grandes quantidades da proteína terapêutica desejada (Figura 2) (PAIVA, 2019).

Figura 2. Clonagem de DNA recombinante - gene é inserido no plasmídeo, e produz uma molécula de **DNA recombinante**



FONTE:(https://moodle.ufsc.br/pluginfile.php/1391255/mod_resource/content/1/Clonagem_molecular.pdf)

As células produtoras são cultivadas em grandes biorreatores sob condições controladas de temperatura, pH, oxigênio, nutrientes e agitação, para permitir o crescimento e a produção da proteína terapêutica (PAIVA, 2019) .

A purificação é o processo em que a proteína terapêutica é isolada e purificada a partir da mistura complexa de proteínas presentes no meio de cultura celular, usando diferentes técnicas de purificação, como cromatografia (PAIVA, 2019).

A proteína terapêutica purificada (proteína recombinante) é formulada em uma forma farmacêutica adequada, como uma solução injetável ou um pó liofilizado, e envasada em frascos estéreis para uso clínico (PAIVA, 2019).

3.3 – Descoberta

Dois cientistas, Karl Meyer e John Palmer, do New York College of Veterinary Medicine, descobriram a molécula AH no vítreo bovino em 1934. Para a

nomenclatura, eles escolheram uma combinação do termo grego hialoide, que significa vítreo, e ácido hialurônico o nome de uma das moléculas de monossacarídeo em sua composição (PAN et al., 2013).

Na década seguinte, Meyer e colaboradores realizaram o isolamento do ácido hialurônico AH em pele, articulações, cordão umbilical e células de galinha (LAURENT, 2002). Em 1937, Kendall, Heidelberg e Dawson descobriram uma semelhança entre o polissacarídeo da cápsula do gênero *Streptococcus* do grupo A (que é considerado um patógeno humano) e o AH, o que deu início ao estudo do AH de origem microbiana. Somente em 1950 Meyer e seus assistentes definiram a estrutura do AH e suas características (MEYER, 2002). Foram necessários quase 25 anos de pesquisa para elucidar a estrutura da unidade básica do polímero hialuronano, o dissacarídeo de repetição glucuronato- β -1,3-N-acetilglucosamina- β 1, (MEYER, 2002).

3.3.1 Extração

As pesquisas a respeito da produção microbiana de AH, tem atraído muita atenção nas últimas décadas (SERRA et al.,2023).

A produção de AH acontece por fermentação através de microrganismos como bactérias e leveduras. A bactéria Gram-positiva *Streptococcus zooepidemicus*, é um dos organismos mais utilizados nesse processo por produzir uma grande quantidade de AH e pela simplicidade de cultivo (SERRA et al.,2023).

A necessidade de produção de AH de fontes fermentativas foi motivada pelas dificuldades encontradas na extração tradicional, como por exemplo, estabilização do tecido animal, bem como os altos custos e questões éticas que envolvem a extração animal (SERRA et al.,2023).

Na produção de AH ainda existem muitas barreiras que necessitam ser superadas como a limitação da quantidade produzida devido à alta viscosidade do caldo, que dificulta a mistura e transferência de massa do oxigênio, aumento do

ácido láctico que é o principal subproduto da fermentação do AH inibindo o crescimento celular e produção de ácido hialurônico (SERRA et al.,2023).

Algumas estratégias têm sido estudadas para a melhoria da produção de AH, tais como, selecionar Cepas produtoras e meios de cultura adequados, padronização de métodos e condições de cultura (SERRA et al.,2023).

3.3.2 Microrganismos mais utilizados no processo de extração

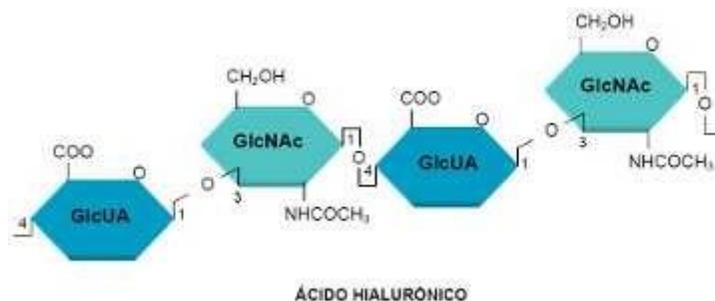
A escolha do microrganismo é essencial para a produção de ácido hialurônico. Cada microrganismo possui vantagens e desvantagens em termos de produção e retorno financeiro. Um desses microrganismos é a bactéria *Streptococcus zooepidemicus*, que produz moléculas de AH de alto peso molecular com excelente biocompatibilidade, tornando possível o uso em aplicações médicas. No entanto, o organismo tem um crescimento lento, o que torna o processo de produção mais demorado e encarecido (SERRA et al., 2023).

Outra bactéria utilizada na produção de AH é a *Bacillus subtilis*, que apresenta altos rendimentos de AH e não é patogênica, sendo capaz de produzir moléculas de AH com baixo peso molecular, ideais para aplicações cosméticas. Além disso, ela tem um crescimento rápido e apresenta baixo custo. No entanto, o cultivo pode apresentar algumas dificuldades (SERRA et al., 2023).

Por fim, a *Escherichia coli* é uma bactéria Gram-negativa que pode ser utilizada na produção de AH e tem material genético disponível para uso em engenharia genética. No entanto, o rendimento na produção de AH é menor em comparação com *Streptococcus zooepidemicus* e *Bacillus subtilis* (SERRA et al., 2023).

3.3.3 Características e ação

Figura 3. Representação estrutural de Ácido Hialurônico



Fonte: Ácido Hialurônico: Princípio ativo de produtos cosméticos (TATIANE et al., 2019)

O ácido hialurônico é um polissacarídeo natural que consiste em uma cadeia linear de unidades repetidas de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina (Figura 3). É encontrado naturalmente no corpo humano, especialmente na pele, cartilagem, fluido sinovial e humor vítreo (SILVA et al, 2023).

O ácido hialurônico é uma molécula grande e hidrofílica, o que significa que tem uma alta capacidade de retenção de água. Isso ajuda a manter a hidratação e elasticidade da pele, bem como o funcionamento das articulações. A sua capacidade de retenção de água também ajuda a preencher o espaço entre as células da pele, dando uma aparência mais preenchida e firme. Além disso, o ácido hialurônico é biodegradável e não tóxico, o que o torna seguro para uso em produtos cosméticos e médicos. Ele também pode ser produzido por meio de técnicas de biotecnologia, o que permite a produção em larga escala para uso em vários tipos de produtos (SILVA et al, 2023).

O ácido hialurônico, ajuda a compensar a perda de água, por meio da sua capacidade de retenção, e quando aplicado topicamente, forma um filme hidratante na epiderme que ajuda a compensar a perda de água e melhora a condição da pele, proporcionando elasticidade, suavidade e uma superfície mais uniforme (SILVA et al., 2023).

A água se difunde da derme para as diferentes camadas até atingir a superfície do estrato córneo e evaporar. Por outro lado, o estrato córneo pode absorver umidade da atmosfera ou de formulações cosméticas devido ao seu fator

hidratante natural. Uma boa hidratação é o resultado de um equilíbrio adequado entre a água evaporada da pele e a água absorvida pela pele do meio externo. Quando este equilíbrio é perturbado, podem ocorrer dois extremos: o excesso de umidade levando a pele enrugada e a desidratação que pode levar ao ressecamento (SILVA et al., 2023).

O ácido hialurônico se mescla com a pele alterando o volume dérmico e a compressão, mantendo o equilíbrio interno. Possui também, a capacidade de migrar as moléculas de água para as partes superficiais fazendo com que aconteça o armazenamento de líquido na derme. O baixo peso molecular de ácido hialurônico está relacionado a uma redução importante na profundidade das rugas e por esse motivo melhora a penetração na pele através de folículos pilosos. Na parte mais profunda da pele, a absorção de ácido hialurônico aumenta e melhora as condições de produção de fibroblastos, posteriormente na produção de colágeno. Com contraindicações muito baixas, pode ser indicado para qualquer faixa etária, por se tratar de reposições de uma substância que já existe no organismo humano. Portanto, é sugerido que as aplicações sejam realizadas nos primeiros aparecimentos dos sinais de enrugamento e ressecamento da pele, como forma de tratamento e prevenção (SILVA et al., 2023).

3.4 Aplicações

O AH possui muitas propriedades biológicas, como capacidade de retenção de água e comportamento viscoelástico, que lhe conferem propriedades únicas que o tornam adequado para aplicações médicas e farmacêuticas de diferentes tecnologias e diferentes usos (MORAES et al., 2017).

Na estética, o AH é aplicado com o objetivo de rejuvenescimento, na forma de preenchimento de olheiras profundas, linhas de expressão rugas e preenchimento labial, isso deve ser feito por um especialista na área.

Caso o paciente não sinta necessidade de utilizá-lo como preenchedor, ele pode ser obtido junto por alguns cremes dermatológicos, que devem ser aplicados topicamente, formando uma película hidratante na superfície da pele, ajudando a reter a umidade e aumenta a hidratação. Isso pode resultar em uma pele mais macia, suave e com aparência mais saudável. Os cremes que contêm AH de alto peso molecular tem uma absorção mais superficial, enquanto o de baixo peso molecular pode penetrar mais profundamente na pele a esfoliação regular ajudar a remover as células mortas da superfície da pele, melhorando a absorção do produto 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 (MORAES et al.,2017).

O ácido hialurônico não causa resposta inflamatória pois está presente na camada basal para sustentar e hidratar a pele, sua aplicação é quase indolor pois o preenchimento depende de anestesia local, auxilia na reparação tecidual, estimula e repara o colágeno, além de proteger protegendo a pele de fatores intrínsecos (causados pelo nosso corpo) e fatores extrínsecos (causados pela exposição a influências ambientais externas), ajuda a reter a umidade, reduzir rugas e restaurar a hidratação profunda da pele (MORAES et al., 2017).

Mas o ácido hialurônico tem contraindicações, também é recomendado para vários produtos cosméticos, o HA não deve ser usado por pessoas com hipersensibilidade conhecida, grávidas ou lactantes, não deve ser injetado na área com implante permanente. colocados e não devem ser usados em ou perto de áreas de doença de pele ativa, inflamação ou feridas (MORAES et al., 2017).

Conclusão

Devido à sua crescente importância no campo da estética e cosmética, fez-se necessário o estudo amplificado da síntese para mostrar todas as vertentes do ácido hialurônico.

Em relação às formulações atuais e aos seus respectivos ingredientes, hoje em dia, os cosméticos, em sua maioria, são compostos por ativos sintéticos.

O desenvolvimento de tecnologias inovadoras naturais, orgânicas e ecológicas para apoiar as estratégias de crescimento é de suma importância pela amplitude

de opções para o mercado. Portanto o ácido hialurônico, pode ser desenvolvido por meio de biotecnologia trazendo os mesmos benefícios para utilização em diversas áreas como, injetáveis ou aplicações cosméticas, proporcionando retenção de água e trazendo turgor à pele e, por isso, pode ser usado como hidratante para combater os "sinais" de idade.

REFERÊNCIAS

- 1- CALDAS PAN, N. et al. Ácido hialurônico: características, produção microbiana e aplicações industriais. **BBR - Biochemistry and Biotechnology Reports**, v. 2, n. 4, p. 42, 2013.
- 2- CORDEIRO, F. L. et al. PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA PRODUÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO POR MEIO DE MICROORGANISMOS. **Cadernos de Prospecção**, v. 10, n. 4, p. 866, 2017.
- 3- EMILIANO, A.; GUIMARÃES, F.; AGUILAR NETZ, D. J. **BIOTECNOLOGIA NA OBTENÇÃO DE ATIVOS E EXCIPIENTES COSMÉTICOS 1**. Disponível em: <<http://siaibib01.univali.br/pdf/Aidiane%20Emiliano,%20Fatima%20Guimaraes.pdf>>. Acesso em: 10 maio. 2023.
- 4- FLÁVIA, A. et al. **PELE: ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS DO NASCIMENTO À**. Disponível em: <<http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/PELE-ALTERA%C3%87%C3%95ES-ANAT%C3%94MICAS-E-FISIOLOGICAS-DO-NASCIMENTO-%C3%80-MATURIDADE.pdf>>. Acesso em: 10 maio. 2023.
- 5- PEDROLI, D. B.; (UNESP), U. E. P. Desenvolvimento de plataforma bacteriana para produção de biofármacos. 2021.
- 6- RODRIGUES, B. ÁCIDO HIALURÔNICO DENTRO DA ÁREA DE ESTÉTICA E COSMÉTICA. Disponível em: <<https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp->

content/uploads/sites/10001/2018/06/062_acidohialuronico.pdf>. Acesso em: 03 abril. 2023.

- 7- SERRA, M.; CASAS, A.; TOUBARRO, D.; BARROS, A. N.; TEIXEIRA, J. A. Produção de ácido hialurônico microbiano: uma revisão. *Moléculas*, 2023
- 8- SILVA, V. R. L. E. Desenvolvimento de formulações cosméticas hidratantes e avaliação da eficácia por métodos biofísicos. [s.l.] Universidade de São Paulo, 24 abr. 2015.
- 9- CORDEIRO, F. L. et al. PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA PRODUÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO POR MEIO DE MICROORGANISMOS. *Cadernos de Prospecção*, v. 10, n. 4, p. 866, 2017.

