

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA - ICET
CURSO DE FARMÁCIA**

DANIELLY DA SILVA COSTA

**BIOATIVOS EM FORMULAÇÕES COSMÉTICAS PARA REJUVENESCIMENTO
CUTÂNEO**

ITACOATIARA

2024

DANIELLY DA SILVA COSTA

**BIOATIVOS EM FORMULAÇÕES COSMÉTICAS PARA REJUVENESCIMENTO
CUTÂNEO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Amazonas (UFAM), como requisito para obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Aluízio Gonçalves Brasil Júnior

ITACOATIARA

2024

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

C837b Costa, Danielly da Silva
Bioativos em formulações cosméticas para rejuvenescimento
cutâneo / Danielly da Silva Costa . 2024
40 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Aluizio Gonçalves Brasil Júnior
TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade Federal do
Amazonas.

1. Rejuvenescimento cutâneo. 2. Dermocosméticos. 3. Ácido
hialurônico. 4. Vitamina A. 5. Vitamina C. I. Brasil Júnior, Aluizio
Gonçalves. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

DANIELLY DA SILVA COSTA

**BIOATIVOS EM FORMULAÇÕES COSMÉTICAS PARA REJUVENESCIMENTO
CUTÂNEO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Amazonas (UFAM), como requisito para obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 01/04/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Aluizio Gonçalves Brasil Júnior - UFAM
Orientador

Profa. Dra. Giana Thais Kaufmann - UFAM
Avaliadora

Profa. Keiciane Carvalho de Andrade - UFAM
Avaliadora

Dedico esta monografia ao meu tão querido e estimado pai, Leonardo Ferreira Costa (in memoriam), pois foi graças ao seu esforço e incentivo que hoje posso concluir este curso, do qual sempre sonhamos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, que até aqui me sustentou, foi minha base e alicerce para que eu pudesse tornar esse sonho em uma realidade, à Ele toda a Glória, honra e louvor.

Minha eterna gratidão ao meu querido pai, Leonardo, que já descansa no Senhor, que foi meu grande incentivador, encorajador e contribuinte para que tudo se tornasse possível, foram anos de muito apoio e dedicação. A maior herança que poderia ter me deixado, com certeza, foi a educação. Agradeço também à minha mãe, Dionete, e ao meu irmão, Daniel, que nunca mediram esforços para me apoiar em tudo o que fosse preciso, sem dúvida alguma, vocês foram essenciais e indispensáveis nessa jornada, obrigada por terem sido o meu alicerce em todos os momentos da minha vida, e principalmente no momento em que eu mais precisei, sem o apoio de vocês, eu não teria conseguido.

Aos meus familiares do Piauí e de Itacoatiara, que sempre torceram por mim. Em especial, minha vizinha Maria José e vó Esmeralda, tias: Roselita; Nancy e Laudete, tio Felix, meu primo Marcos e minha irmã do coração Jennyfer Trueecy.

Não posso deixar de agradecer aos grandes amigos de minha família, Raiana; Raimundo e Érica, que se fizeram imprescindíveis e fundamentais em vários momentos da minha vida, dando apoio e suporte nos momentos difíceis e de grande importância.

Agradeço às minhas amigas e companheiras de sempre, Aparecida; Carolinne; Cristiane; Cristyne; Thatianne e Yasmin, por todo o companheirismo e apoio moral e emocional de sempre.

Minha gratidão às minhas colegas de curso que se tornaram amigas e me ajudaram a tornar essa trajetória menos difícil, Aline; Amanda; Anyele e Juliane.

Ao meu colega de curso e também parceiro de estágio, Hugo Felipe, e demais colegas que estiveram comigo ao longo dessa jornada.

Por fim, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Aluizio Gonçalves, por toda a assistência e disposição prestadas, suas orientações foram de grande importância para a conclusão bem-sucedida deste trabalho. Também expresso a minha gratidão à nossa professora Shelida, a qual também foi crucial para que esse trabalho fosse construído com esmero.

Agradeço a todos os professores que contribuíram com a minha formação acadêmica, de forma humana, ética e profissional.

RESUMO

Os estudos revisados sobre ácido hialurônico, vitamina A e vitamina C demonstram sua eficácia e versatilidade no cuidado da pele. O ácido hialurônico, conhecido por suas propriedades hidratantes, atua na retenção de umidade, proporcionando uma hidratação profunda e ajudando a reduzir a aparência de linhas finas e rugas. Além disso, o ácido hialurônico estimula a produção de colágeno, promovendo a firmeza e elasticidade da pele. A vitamina A, em suas formas ativas como retinoides, demonstrou ser eficaz no tratamento de diversas condições dermatológicas, incluindo hiperpigmentação e sinais de envelhecimento. Os retinoides estimulam a renovação celular, aumentam a produção de colágeno e melhoram a textura da pele, proporcionando uma aparência mais jovem e saudável. Por sua vez, a vitamina C destaca-se por sua potente ação antioxidante e seu papel na síntese de colágeno. Ela protege a pele contra danos causados pelos radicais livres, reduz a hiperpigmentação e melhora a aparência geral da pele, promovendo uma aparência mais luminosa e uniforme. Embora esses ingredientes ofereçam uma variedade de benefícios para a pele, é importante considerar seus possíveis efeitos colaterais, como irritação e sensibilidade, especialmente durante as primeiras semanas de uso. Além disso, é essencial escolher formulações adequadas e seguir as recomendações de uso e conservação para obter os melhores resultados e minimizar qualquer risco potencial. Em suma, ácido hialurônico, vitamina A e vitamina C representam opções valiosas para promover a saúde e beleza da pele, oferecendo uma abordagem abrangente e eficaz para os cuidados dermatológicos.

Palavras-chave: rejuvenescimento cutâneo; dermocosméticos; ácido hialurônico; vitamina A, vitamina C.

ABSTRACT

The reviewed studies on hyaluronic acid, vitamin A, and vitamin C demonstrate their efficacy and versatility in skincare. Hyaluronic acid, known for its moisturizing properties, works on moisture retention, providing deep hydration and helping to reduce the appearance of fine lines and wrinkles. Additionally, hyaluronic acid stimulates collagen production, promoting skin firmness and elasticity. Vitamin A, in its active forms such as retinoids, has been shown to be effective in treating various dermatological conditions, including hyperpigmentation and signs of aging. Retinoids stimulate cell renewal, increase collagen production, and improve skin texture, providing a younger and healthier appearance. In turn, vitamin C stands out for its potent antioxidant action and its role in collagen synthesis. It protects the skin against damage caused by free radicals, reduces hyperpigmentation, and enhances the overall appearance of the skin, promoting a brighter and more uniform appearance. Although these ingredients offer a variety of benefits for the skin, it is important to consider their possible side effects, such as irritation and sensitivity, especially during the initial weeks of use. Additionally, it is essential to choose appropriate formulations and follow usage and storage recommendations to achieve the best results and minimize any potential risk. In summary, hyaluronic acid, vitamin A, and vitamin C represent valuable options for promoting skin health and beauty, offering a comprehensive and effective approach to dermatological care.

Keywords: skin rejuvenation; cosmeceuticals; hyaluronic acid; vitamin A, vitamin C.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Morfologia da pele humana.....	15
Figura 2: Estrutura normal da pele e estrutura apresentando envelhecimento cutâneo.....	16
Figura 3: A pele jovem e a pele madura após os 75 anos de idade.....	18
Figura 4: Fórmula estrutural do ácido hialurônico.....	19
Figura 5: Fórmula estrutural do ácido ascórbico.....	19
Figura 6: Molécula da vitamina A.....	23
Figura 7: Fluxograma.....	27
Quadro 1: Resumo contendo informações sobre cada estudo explorado	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido ascórbico
AH	Ácido Hialurônico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	<i>Enzyme-Linked</i>
MEC	Matriz Extracelular
RNA	Ácido ribonucleico
RUV	Raios ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1	MORFOLOGIA E FISIOLOGIA DA PELE	14
2.2	ENVELHECIMENTO CUTÂNEO	16
2.3	ATUAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA PELE	18
2.4	ATUAÇÃO DO ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C).....	21
2.5	VITAMINA A.....	23
3	OBJETIVO	25
3.1	OBJETIVO GERAL.....	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4	METODOLOGIA	26
4.1	TIPO DE ESTUDO	26
4.1.1	Etapa I: Consulta das fontes nas bases de dados	26
4.1.2	Etapa II: Critérios de inclusão e exclusão	26
4.1.3	Etapa III: Coleta de dados e análise de fontes	27
4.1.4	Etapa IV: Organização e síntese	27
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A pele é um órgão de extrema importância para o corpo humano, desempenhando um papel fundamental em diversos aspectos, especialmente ao longo do processo de envelhecimento. Mantendo-se saudável, ela atua como uma barreira protetora, prevenindo a perda de água e mantendo a hidratação, elasticidade e firmeza. Além de sua função física, a pele, que constitui o revestimento externo do corpo humano, desempenha um papel estético e psicológico crucial. Sua condição reflete não apenas a saúde e beleza, mas também tem um impacto significativo na autoestima, nos relacionamentos sociais e na qualidade de vida (Gupta; Gilcrest, 2005).

Com o passar do tempo, a pele passa por alterações em sua estrutura, como o envelhecimento cutâneo, que resulta de processos naturais ou influenciados por hábitos individuais. Esses processos são dois mecanismos diferentes, conhecidos como envelhecimento intrínseco e extrínseco (Papakonstantinou *et al.*, 2012)

Segundo Miranda (2015) a pele requer cuidados diários uma vez que está constantemente sujeita a fatores que contribuem para o surgimento de sinais de envelhecimento cutâneo, como rugas, manchas, alterações de textura, flacidez, sulcos ou queda da pálpebra superior, entre outros.

O envelhecimento é um processo complexo resultante de uma série de mecanismos bioquímicos conhecidos. Isso inclui o encurtamento e ruptura dos telômeros, a redução da atividade mitocondrial e produção de energia, a diminuição dos mecanismos de defesa contra espécies reativas de oxigênio, a degradação e diminuição da síntese de colágeno na matriz celular, bem como a glicação de proteínas, que contribui para a apoptose dos fibroblastos e alterações mecânicas na derme (Baumam, 2004; Pereira, 2008, APUD Puhl, G. M. D., *et al.*, 2018, p. 48).

Atualmente, há uma variedade de ativos disponíveis que atuam retardando o encurtamento dos telômeros, além de outros que estimulam mensageiros celulares específicos para a produção de colágeno e elastina. Diversas moléculas com atividade biológica são empregadas em formulações cosméticas, como a vitamina A, C e o ácido hialurônico. Entre esses ativos, destaca-se a vitamina C, que tem sido amplamente utilizada para minimizar os efeitos do envelhecimento celular, por agir

inibindo e neutralizando a ação dos radicais livres nas células, demonstrando alta eficácia como antioxidante (Silva; Ferrari, 2011).

Dentre as diversas teorias que buscam explicar o processo de envelhecimento, a mais aceita cientificamente é a teoria do envelhecimento causado pelos radicais livres (Rocha *et al.*, 2016).

À medida que o processo de envelhecimento se inicia, a derme tende a se tornar mais fina, enquanto a quantidade de colágeno diminui. A exposição aos raios ultravioleta (RUV) pode acelerar essas alterações. A vitamina C desempenha um papel importante nesse contexto, estimulando a produção de fibras de colágeno pelos fibroblastos, o que ajuda a manter a firmeza e sustentação da epiderme. Além disso, a vitamina C possui propriedades antioxidantes, reduzindo os danos causados pelos radicais livres, que são neutralizados por sua ação nas células. Por esses motivos, a vitamina C tem sido amplamente utilizada para reduzir os efeitos do envelhecimento na pele (Azulay *et al.*, 2003; Silva; Ferrari, 2011).

O ácido ascórbico pode ser combinado com o ácido hialurônico, que é um importante agente higroscópico devido à sua capacidade de se ligar a átomos de hidrogênio. Essa propriedade permite aumentar a hidratação cutânea. Juntos, esses compostos atuam para manter ou recuperar a elasticidade da pele, além de proporcionar um efeito antioxidante. Eles agem como sequestrantes de radicais livres, contribuindo para a reparação tecidual. Além disso, o ácido hialurônico possui a capacidade de estimular a produção de novas moléculas de colágeno, o que é benéfico para a saúde e a aparência da pele (Oliveira, 2009; Straham; Cohen, 2010).

O emprego tópico da vitamina A como componente ativo em cosméticos destinados ao rejuvenescimento facial é amplamente reconhecido por seus benefícios. Tal substância é frequentemente incorporada a formulações cosméticas na forma do éster palmitato de retinol. Ao entrar em contato com a pele e ser convertida em ácido retinoico, essa vitamina desempenha diversas funções no combate ao envelhecimento cutâneo. Suas propriedades permitem atingir camadas mais profundas da pele, como a derme, onde estimula a renovação celular, promove a síntese de colágeno, aumenta a elasticidade da pele, reduz a aparência de rugas e linhas de expressão, além de auxiliar na hidratação cutânea e aumentar a concentração de glicosaminoglicanos (Teston; Nardino; Pivato, 2010).

Nesse contexto, o desenvolvimento de procedimentos e produtos destinados a retardar e/ou minimizar os sinais do envelhecimento tem experimentado um crescimento significativo. Este fenômeno é acompanhado por uma notável busca por métodos e produtos que possam retardar esse processo, pois é importante ressaltar que essas mudanças físicas têm um impacto significativo na autoestima dos indivíduos. Profissionais da área da cosmetologia dedicam-se a criar procedimentos que abordem essa questão (Mota *et al.*, 2014; Andrade; Carvalho ,2019).

O presente estudo tem por finalidade pesquisar na literatura trabalhos que utilizaram e comprovaram o emprego exitoso dos bioativos supracitados em formulações dermocosméticas voltadas a promover rejuvenescimento cutâneo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 MORFOLOGIA E FISIOLOGIA DA PELE

A pele, o maior órgão do corpo humano, representa aproximadamente 16% do peso corporal total. Sua função primordial é proteger as estruturas internas do corpo do ambiente externo. A pele é composta por três camadas distintas: a epiderme, a derme e a hipoderme, também conhecida como tela subcutânea. A camada mais externa, a epiderme, é avascular e varia em espessura de 75 a 150 micrômetros, alcançando entre 0,4 a 0,6 mm nas palmas das mãos e plantas dos pés. Sua principal função é oferecer proteção contra agentes externos. A epiderme é composta por células epiteliais achatadas dispostas em diferentes camadas, que, de dentro para fora, são conhecidas como germinativa ou basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea (Domansky; Borges *et al.*, 2012).

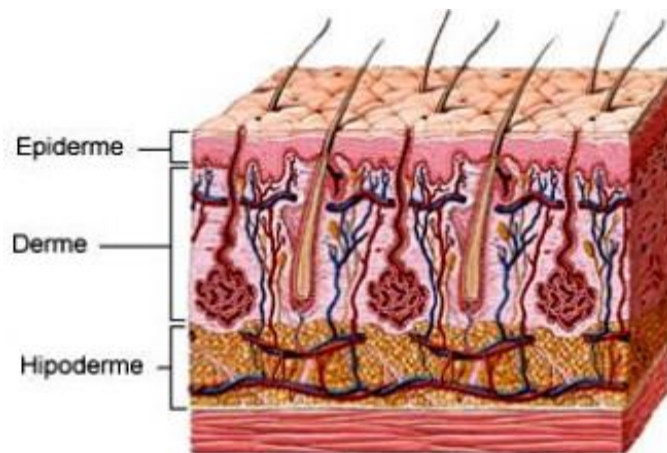
O estrato basal, constitui a camada mais profunda da epiderme. É separado da derme pela membrana basal, à qual está aderido por hemidesmossomos. Nesta camada, encontram-se as células-tronco mitoticamente ativas, responsáveis pela produção de queratinócitos. O estrato espinhoso é conhecido como a camada de células espinhosas, apresentando processos citoplasmáticos chamados "espinhos", que se estendem e se conectam às células vizinhas por desmossomos. O estrato granuloso, contém células em forma de diamante que possuem grânulos de querato-hialina e grânulos lamelares. Os grânulos de querato-hialina contêm precursores de queratina, enquanto os grânulos lamelares contêm glicolipídios que funcionam como uma cola, mantendo as células unidas. O estrato lúcido é uma camada fina e clara, constituída por eleidina, um produto de transformação da querato-hialina. Já o estrato córneo é a camada mais externa, é formado por queratinócitos mortos, conhecidos como células escamosas anucleadas, e contém queratina (Yousef H; Alhadj; Sharma, 2022).

A derme, que está conectada à epiderme através da membrana basal, é composta por duas camadas de tecido conjuntivo: a camada papilar e a camada reticular. Essas camadas se fundem sem uma demarcação clara. A camada papilar, que é a camada superior e mais fina, consiste em tecido conjuntivo frouxo e está em

contato com a epiderme. Enquanto isso, a camada reticular, mais profunda e espessa, é menos celular e é composta por tecido conjuntivo denso e feixes de fibras colágenas (Yousef H; Alhajj; Sharma, 2022).

A hipoderme, também chamada de fáscia subcutânea, é a camada mais profunda da pele, composta principalmente por tecido adiposo. Ela abriga folículos pilosos, neurônios sensoriais e vasos sanguíneos, desempenhando funções como isolamento térmico, armazenamento de energia e proteção dos órgãos subjacentes (Yousef H; Alhajj; Sharma, 2022).

Figura 1: Morfologia da pele humana



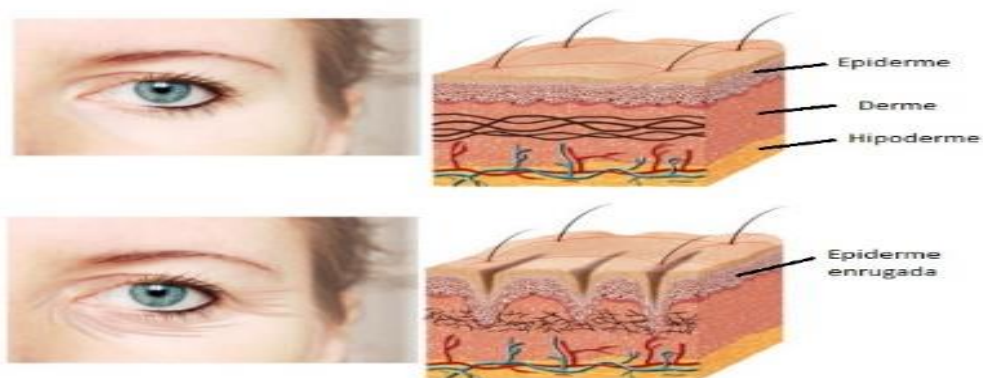
Fonte: Disponível em <https://static.todamateria.com.br/upload/ca/ma/camadasdapele.jpg>

A pele desempenha múltiplos papéis vitais no organismo, atuando como uma defesa contra diversos elementos externos. Além de ser uma barreira contra a água e microrganismos, protege contra danos mecânicos e químicos, bem como os efeitos nocivos da luz UV. Mantém a temperatura corporal e regula a quantidade de água liberada no ambiente, enquanto também desempenha funções endócrinas, como a produção de vitamina D, e exócrinas, por meio das glândulas sudoríparas e sebáceas. A integridade da barreira epidérmica é influenciada por fatores como a produção de sebo, a hidratação da epiderme, a perda transepidérmica de água e o equilíbrio do pH entre a superfície da pele e o interior do corpo (Boer; Maleszka; Marchlewicz, 2016; Yousef H; Alhajj; Sharma, 2022).

2.2 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

O envelhecimento da pele é um fenômeno complexo que resulta de uma combinação de fatores internos e externos. O envelhecimento intrínseco, também conhecido como cronológico, é determinado geneticamente e representa uma inevitável progressão natural na vida da pele. Este tipo de envelhecimento está associado a processos programados de senescência celular, desencadeados por estresse oxidativo endógeno e danos celulares ao longo do tempo (Shin *et al*, 2023; Chaudhary; Khan; Gupta, 2020; Boismal *et al*, 2020).

Figura 2: Estrutura normal da pele e estrutura apresentando envelhecimento cutâneo



Fonte: Disponível em: <https://dermatosaude.com.br/wpcontent/uploads/2015/12/envelhecimento-2-470x451.jpg>

Por outro lado, o envelhecimento extrínseco é impulsionado por influências externas, como a exposição aos raios ultravioleta (UV) e poluentes ambientais. A radiação solar, em particular, é reconhecida como um dos principais agressores da pele. Os sinais clínicos do envelhecimento induzido pelo sol, conhecido como fotoenvelhecimento, incluem ressecamento, rugas, pigmentação irregular, perda de firmeza, vasos sanguíneos dilatados e áreas de descoloração. Ambos os processos de envelhecimento, intrínseco e extrínseco, contribuem para as alterações estruturais e funcionais observadas na pele ao longo do tempo, resultando em uma aparência envelhecida, com flacidez e linhas de expressão mais proeminentes, além de outros sinais visíveis de envelhecimento (Shin *et al*, 2023; Khavkin; Ellis, 2011).

O processo de envelhecimento intrínseco, juntamente com o envelhecimento programado, resulta de danos cromáticos contínuos, principalmente devido ao estresse oxidativo causado por espécies reativas de oxigênio (EROs). As células possuem mecanismos de defesa endógenos contra o estresse oxidativo, como a superóxido dismutase, o tripeptídeo glutatona e a catalase. No entanto, com o avanço da idade, o comprometimento desses sistemas antioxidantes leva ao acúmulo de EROs, causando danos às proteínas, lipídios e DNA celulares, resultando em disfunção celular (Shin *et al*, 2023).

Além disso, a degradação da matriz extracelular (MEC) é observada como resultado de células senescentes alteradas e produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs). O excesso de EROs ativa a via da proteína quinase ativada por mitógeno/proteína ativadora 1, que conseqüentemente induz a expressão de metaloproteinases da matriz, resultando na quebra do colágeno. Além disso, os inibidores teciduais de metaloproteinases são regulados negativamente durante o processo de envelhecimento. A presença de células senescentes contribui para a degradação da MEC ao promover respostas inflamatórias crônicas e degradação do colágeno. Em resposta aos fatores de estresse, as células entram em um estado de parada de crescimento irreversível, que é conhecido como senescência celular (Shin *et al*, 2023).

A pele começa a mostrar sinais de envelhecimento por volta dos 30 anos, com muitos dos problemas relacionados à deterioração do colágeno e da elastina. Essas são fibras proteicas complexas encontradas no tecido conjuntivo, essenciais para manter a pele firme e sustentada. Com o tempo, essas fibras se degradam, resultando em perda de elasticidade e rigidez da pele, além de uma redução na espessura que pode chegar a até 50% a 75% aos 75 anos de idade. O envelhecimento da pele também se manifesta por meio de rugas, textura áspera, mudança na cor, diminuição do volume, surgimento de manchas pigmentadas, sardas e vasos sanguíneos dilatados. (Pereira *et al.*, 2004; Souza *et al.*, 2008, APUD Teston, 2010, p. 75).

Figura 3: A pele jovem e a pele madura após os 75 anos de idade

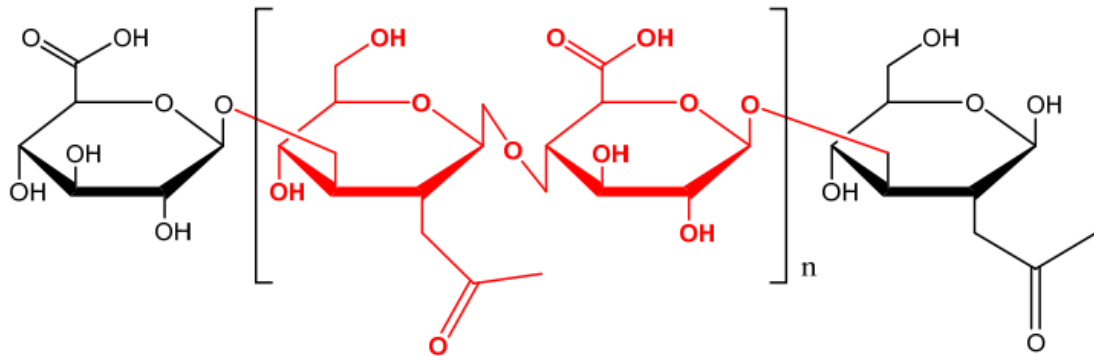


Fonte: Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-57686607>

2.3 ATUAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA PELE

A figura 4 exibe a estrutura de uma molécula de ácido hialurônico (AH), que figura como a principal molécula responsável pela hidratação da pele, e à medida em que ele migra para camadas mais profundas contribui para a perda de umidade cutânea, um fator que acarreta no envelhecimento da mesma. Como um glicosaminoglicano (GAG), o AH possui uma capacidade única de atrair e reter moléculas de água, sendo uma das principais moléculas da matriz extracelular (MEC). Tradicionalmente, os estudos sobre a pele se concentravam nas células que a compõem, como a epiderme, a derme e o tecido subcutâneo. No entanto, recentemente, tornou-se evidente que as moléculas da MEC, localizadas entre as células, desempenham um papel crucial na função celular. Essas moléculas, embora pareçam amorfas à microscopia óptica, formam uma estrutura altamente organizada, composta principalmente por GAG, proteoglicanos, fatores de crescimento e proteínas estruturais, como colágeno. O AH é o componente predominante da MEC da pele, desempenhando um papel fundamental na hidratação e na manutenção da estrutura e função celular (Papakonstantinou *et al.*, 2012).

Figura 4: Estrutura química do ácido hialurônico



Fonte: Disponível em: mdpi.com/1420-3049/26/15/4429#metrics

O uso de peptídeo de ligação ao ácido hialurônico (AH) biotinizado revelou não apenas a capacidade das células mesenquimais de sintetizar o AH, mas também possibilitou a localização histológica do AH no compartimento dérmico da pele e da epiderme. Essa abordagem permitiu a visualização do AH na epiderme, especialmente na matriz extracelular das camadas espinhosas e granulares superiores, enquanto na camada basal o AH foi predominantemente observado intracelularmente (Papakonstantinou *et al.*, 2012).

O ácido hialurônico está amplamente distribuído, desde organismos procarióticos até células eucarióticas. Nos seres humanos, é especialmente abundante na pele, está disponível no vítreo do olho, no cordão umbilical e no líquido sinovial. Além disso, está presente em todos os tecidos e fluidos do corpo, como tecidos esqueléticos, válvulas do coração, pulmão, aorta, próstata, túnica albugínea, corpos cavernosos e corpo esponjoso do pênis. Sua produção ocorre principalmente em células mesenquimais, embora também seja sintetizado por outros tipos celulares (Papakonstantinou *et al.*, 2012).

A função da pele como barreira é parcialmente atribuída aos corpos lamelares, que são considerados lisossomos modificados contendo enzimas hidrolíticas. Esses corpos lamelares fundem-se com as membranas plasmáticas dos queratinócitos maduros e têm a capacidade de acidificar através de bombas de prótons, convertendo parcialmente seus lipídios polares em lipídios neutros. A difusão do material aquoso através da epiderme é bloqueada por esses lipídios, sintetizados pelos queratinócitos no estrato granuloso. Esse efeito de barreira corresponde ao nível de concentração de ácido hialurônico. A área rica em AH

abaixo desta camada pode adquirir água da derme, rica em umidade, e a água contida nessa área não pode penetrar além do estrato granuloso, rico em lipídios. 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, 2008).

O ácido hialurônico (AH) presente na pele representa a maior parte, aproximadamente 50%, do total de AH encontrado no corpo humano. O conteúdo de AH na derme é consideravelmente maior do que na epiderme, sendo que a derme papilar apresenta níveis muito mais elevados de AH do que a derme reticular. O AH presente na derme está em conexão com os sistemas linfático e vascular. Ele desempenha várias funções vitais, incluindo a regulação do equilíbrio hídrico, da pressão osmótica e do fluxo iônico. Além disso, atua como uma espécie de peneira, excluindo certas moléculas e melhorando o ambiente extracelular das superfícies celulares. O mesmo também desempenha um papel crucial na estabilização das estruturas da pele por meio de interações eletrostáticas. Os fibroblastos dérmicos são os encarregados da produção do ácido hialurônico dérmico e são considerados alvos promissores e bastante qualificados para intervenções farmacológicas com o objetivo de aprimorar a hidratação da pele (Papakonstantinou *et al.*, 2012).

O ácido hialurônico, enquanto bioativo exógeno, é amplamente reconhecido por sua eficácia no tratamento do envelhecimento cutâneo, sendo obtido principalmente por duas vias: a fermentação microbiana e a extração de tecidos de mamíferos ou animais marinhos. Essas metodologias são preferidas devido à eficiência e à capacidade de manter as qualidades naturais do AH através de processos de extração e produção altamente otimizados (Rodriguez, 2022).

Muitas formulações contendo ácido hialurônico já estão disponíveis no mercado, com ampla experiência em sua utilização. O AH é um ingrediente hidratante especial em cosméticos, frequentemente formulado como emulsões ou soros, que proporcionam um efeito hidratante e elástico à pele. É importante considerar que a eficácia do ácido hialurônico depende em grande parte do peso molecular (Juncan, A. *et al.*, 2021).

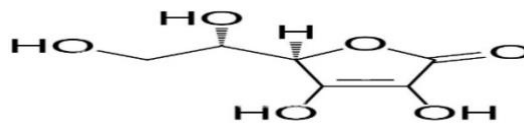
A função do ácido hialurônico nas preparações cosméticas é a de agente condicionador ou modificador de viscosidade, sendo principalmente utilizado em produtos cosméticos destinados ao rejuvenescimento cutâneo, sendo que AH de

baixo peso molecular tem a capacidade de aumentar o nível de hidratação da pele e acelerar a sua regeneração, em contrapartida o de alto peso molecular forma um filme viscoelástico após sua aplicação na pele e possui apenas ação de hidratação (Juncan, A. *et al.*, 2021).

2.4 ATUAÇÃO DO ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C)

A vitamina C, que também é conhecida como ácido ascórbico, é um nutriente essencial para a saúde, mas não é produzida pelo corpo. Ela é uma molécula ácida, derivada de açúcares e possui uma forte atividade redutora. O ácido ascórbico desempenha um papel fundamental no crescimento e na reparação do tecido conectivo, além de ser crucial na síntese de colágeno e glicosaminoglicanos, que são essenciais para a tonicidade e firmeza da pele (Maciel *et al.*, 2011).

Figura 5: Estrutura química do ácido ascórbico



Fonte: Disponível em <https://www.alamy.es/formula-esqueletica-y-estructura-molecular-de-la-vitamina-c-acido-ascorbico-tambien-conocido-como-ascorbato-una-vitamina-que-se-encuentra-en-varios-alimentos-image352682652.html?imageid=2142E2CC-BC3C-4446-A73B-D7115CDD678C&p=183153&pn=1&searchId=b3336f11759150efe11f62fdf6a52f76&searchtype=0>

Devido a principal ação antioxidante do ácido ascórbico, esse bioativo é bastante utilizado em produtos cosméticos e suas funções principais incluem a neutralização de radicais livres e a hidroxilação do colágeno, estimulando assim a síntese dessa proteína. Essas propriedades contribuem para a melhoria da saúde da pele e para a prevenção do envelhecimento precoce (Araújo *et al.*, 2019).

Oliveira *et al.* (2018) demonstraram que o uso tópico de formulações cosméticas contendo vitamina C promove a formação de uma camada fotoprotetora na epiderme, protegendo-a assim contra os radicais livres formados pela exposição aos raios UV.

Quando os níveis plasmáticos de vitamina C estão diminuídos, a administração dessa vitamina à camada epidérmica pode ser realizada por meio da

aplicação tópica. No entanto, a eficácia desse método depende da formulação do creme utilizado. Devido à sua carga e solubilidade em água, a vitamina C é repelida pela barreira física das células epidérmicas terminais. A penetração ocorre apenas quando os níveis de pH estão abaixo de 4 e a vitamina C está presente como ácido ascórbico. No entanto, ainda não está claro se essa penetração resulta em níveis aumentados no estrato córneo metabolicamente ativo. Portanto, esforços significativos têm sido direcionados ao desenvolvimento de derivados de ácido ascórbico para aplicação tópica. Esses derivados devem estabilizar a molécula contra a oxidação e superar os desafios de penetração na pele, além de que para serem eficazes devem ser convertidos em ácido ascórbico *in vivo* (Pullar et al., 2017).

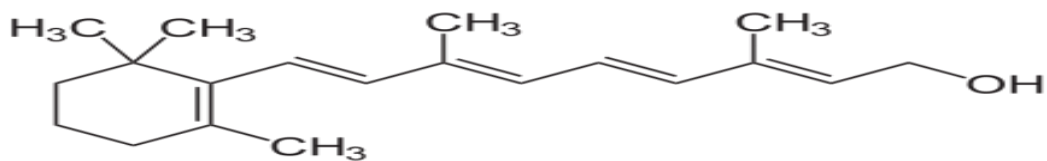
Compreende-se que a eficácia dos cremes tópicos de vitamina C na pele enrugada pode variar conforme o nível de vitamina C presente na pessoa em questão. Evidências indicam que a melhoria dos níveis de vitamina C pode ajudar a prevenir a formação de rugas ao aumentar a síntese de colágeno, conforme observado em estudos sobre cicatrização de feridas e síntese de colágeno em fumantes, ex-fumantes e não fumantes, com variações associadas ao estado de vitamina C no plasma. Fumantes apresentaram níveis reduzidos de vitamina C em comparação com não fumantes, mas esses níveis podem ser melhorados após a cessação do tabagismo, resultando em uma melhora na produção de colágeno (Sorensen, *et al.*, 2010).

Estudos revelam que o ácido L-ascórbico deve ser formulado em níveis de pH inferiores a 3,5 para facilitar sua penetração na pele. A concentração máxima recomendada para uma absorção percutânea ideal é de 20%. Os níveis de ácido ascórbico nos tecidos cutâneos atingem a saturação após três aplicações diárias, e sua meia-vida de desaparecimento tecidual é de aproximadamente 4 dias. Derivados do ácido ascórbico, como fosfato de ascorbilo de magnésio, ascorbil-6-palmitato e ácido dehidroascórbico, não demonstraram aumentar os níveis de ácido L-ascórbico na pele (Pinnell *et al.*, 2001)

2.5 VITAMINA A

A vitamina A foi descoberta em 1913 por pesquisadores como McCollum e Davis, da Universidade de Wisconsin, e Osborne e Mendell, da Universidade de Yale. É reconhecida como a primeira vitamina lipossolúvel. Sua estrutura molecular consiste em uma molécula com 20 carbonos, sendo caracterizada como um álcool primário, polietilênico e lipossolúvel. A vitamina A possui capacidade reativa, sendo uma substância instável em processos oxidativos e em temperaturas acima de 34°C (Silva, 2014).

Figura 6: Estrutura da vitamina A



Fonte: <https://www.infoescola.com/bioquimica/vitamina-a/>

A vitamina A é reconhecida como a vitamina da pele devido ao seu papel crucial no processo de restauração e regeneração celular, fundamentais para o crescimento, diferenciação e queratinização, mantendo assim a integridade das células epiteliais. Nos cosméticos e em produtos antienvhecimento, a vitamina A é frequentemente empregada com o intuito de estimular a proliferação celular e ativar a mitose e o metabolismo epidérmico na pele envelhecida, resultando em uma epiderme mais espessa. Além disso, ela promove a produção de matriz extracelular pelos fibroblastos na derme, o que a torna um ativo valioso na melhoria da pele envelhecida, reduzindo sua aspereza e rugas finas. A forma ácida da vitamina A, conhecida como ácido retinóico ou tretinoína, é especialmente reconhecida por sua ação antirugas e é frequentemente usada em tratamentos antienvhecimento. No entanto, sua utilização é restrita à cosmética médica. A vitamina A é encontrada principalmente em alimentos de origem vegetal, como cenoura, abóbora, laranja e manga, além de verduras de folhas verde-escuras, onde os carotenos, pró-vitamina A, são abundantes. A dose recomendada para a manutenção diária dos níveis adequados de vitamina A no organismo de adultos é de cerca de 1g. (Batistuzzo;

Itaya; Eto, 2006; Oliveira, 2008; Ribeiro, 2006; Strutzel *et al.*, 2007, APUD Teston, 2010, p. 79).

As formulações cosméticas contendo vitamina A são frequentemente desenvolvidas utilizando-a na forma esterificada, como o palmitato de retinol, visando proporcionar maior estabilidade, embora com uma absorção reduzida. Quando aplicado na pele, o éster de vitamina A é convertido em retinol, que por sua vez passa por oxidação e transforma-se em ácido retinóico. Esse processo estimula a renovação celular, promovendo o aumento da elasticidade da pele através da produção de colágeno, atenuando rugas e linhas de expressão, enquanto hidrata e aumenta a concentração de glicosaminoglicanos. As formulações típicas incluem cremes, géis ou emulsões contendo 2 a 10% de lipossomas de retinol, 0,5 a 4% de palmitato de retinol, ou 5.000 a 1.000.000 UI% de vitamina A oleosa. Por outro lado, o ácido retinóico, ou tretinoína, age de maneira semelhante a outras formulações de vitamina A, porém seu uso é restrito à orientação médica, sendo empregado como um peeling superficial potente que afeta apenas a camada epidérmica da pele. Entre as formulações mais comuns com este ativo, estão os cremes com concentrações variando de 0,025% a 0,4%, e géis com 0,025% (Kede; Sabatovich, 2004; Souza, 2005; Velasco *et al.*, 2004, APUD Teston, 2010, p. 80).

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar através de dados publicados em estudos científicos, a eficácia do emprego dos bioativos: ácido hialurônico, vitamina A e vitamina C em preparações cosméticas de uso tópico, destinadas ao rejuvenescimento cutâneo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar e avaliar as vantagens da utilização de formulações contendo os bioativos abordados no presente trabalho, para o tratamento de danos causados pelos fatores intrínsecos e extrínsecos de envelhecimento cutâneo;
- Avaliar os benefícios desses agentes no processo de reversão das alterações causadas nas estruturas do tegumento;
- Analisar os efeitos benéficos que essas biomoléculas causam à pele humana.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual segundo Silveira (2005), se destaca como uma metodologia que possibilita a síntese do conhecimento e a integração da aplicabilidade de resultados de estudos relevantes na prática. Seguindo essa abordagem e as orientações estabelecidas, para a elaboração deste trabalho, foram executadas as seguintes etapas:

4.1.1 Etapa I: Consulta das fontes nas bases de dados

Para conduzir esta revisão bibliográfica, foram exploradas bases de dados científicos, como PubMed, e Scielo, incluindo fontes de busca online, como o Google Acadêmico, a fim de identificar artigos científicos e outros periódicos pertinentes ao tema tratado.

A presente pesquisa se fundamentou em artigos da língua portuguesa e inglesa, sendo empregadas em língua portuguesa as seguintes palavras-chave: rejuvenescimento cutâneo; dermocosméticos; ácido hialurônico; vitamina A; vitamina C, e no caso da língua inglesa as palavras-chave: *skin rejuvenation; cosmetics; hyaluronic acid; vitamin A; vitamin C*.

4.1.2 Etapa II: Critérios de inclusão e exclusão

Para a seleção dos artigos, foram considerados aqueles que abordassem exclusivamente o uso tópico dos bioativos de interesse: ácido hialurônico, vitamina A e vitamina C, e que apresentassem resultados satisfatórios, os quais evidenciassem que a utilização de formulações contendo os bioativos supracitados, demonstrassem eficácia no tratamento das alterações decorrentes do envelhecimento cutâneo. A análise abrangeu publicações do período de 2004 a 2023. E como critério de exclusão, foram removidos os artigos que tratavam desses

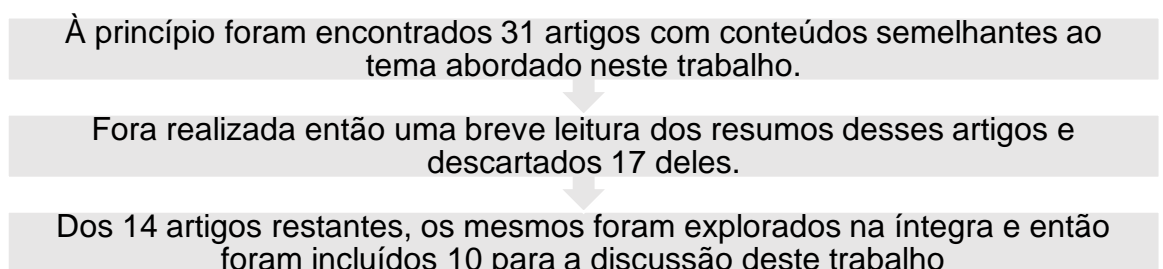
bioativos voltados para o uso injetável e/ou aqueles que os associavam a outros bioativos, os quais não estão relacionados ao tema de interesse.

4.1.3 Etapa III: Coleta de dados e análise de fontes

- Os dados foram coletados por meio de uma leitura inicial de todo o material selecionado.
- Verificou-se a relevância do tema do estudo em relação à pesquisa em questão.
- Os objetivos do estudo foram avaliados quanto à sua compatibilidade com os objetivos da pesquisa em andamento.
- Os resultados e conclusões do estudo foram avaliados quanto à sua pertinência e potencial contribuição para a presente pesquisa.
- A credibilidade da fonte do estudo foi verificada, garantindo que fosse proveniente de fontes confiáveis, como as de bases de dados de periódicos científicos.
- Buscou-se determinar se o estudo oferecia informações relevantes que pudessem contribuir diretamente para a pesquisa em curso, nos quais demonstrassem de forma clara a importância terapêutica dos bioativos abordados.

4.1.4 Etapa IV: Organização e síntese

Figura 7: Fluxograma do levantamento de dados



Fonte: O próprio autor, 2024.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos após a seleção dos artigos podem ser analisados de acordo com o quadro 1, que contém informações como título do artigo, autores, ano de publicação, metodologia e os resultados e conclusões alcançadas em cada estudo. Para a elaboração dos resultados, foram selecionados 10 artigos, sendo todos eles encontrados na base de dados científicos PubMed.

Quadro 1 – Resumo contendo informações sobre as atividades e os efeitos que os bioativos abordados neste trabalho causam na pele, no contexto do rejuvenescimento cutâneo

Base de dados		Título	Autor e ano	Metodologia	Resultados e conclusões
1	PUBMED	Hyaluronic Acid: A Key Molecule in Skin Aging	Papakonstantinou, E. <i>et al</i> 2012	O estudo consistiu em uma revisão da literatura existente sobre o papel do ácido hialurônico no envelhecimento cutâneo. Os autores compilaram e analisaram dados de estudos prévios, revisões e artigos científicos relacionados ao tema, além de ensaios clínicos a partir de amostras de tecido cutâneo.	Os autores constataram que o ácido hialurônico (AH) desempenha um papel crucial na hidratação e integridade da pele. Para uma compreensão mais abrangente do metabolismo do AH nas diversas camadas da pele, são necessárias mais informações. Segundo esses autores, essas informações facilitarão o entendimento da capacidade de regular a hidratação da pele de forma mais precisa, levando ao refinamento de tratamentos futuros.
2	PUBMED	Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin	Riahi, R. <i>et al.</i> 2016	O artigo revisa os mecanismos terapêuticos dos retinoides (vitamina A) tópicos, com foco em seu papel no tratamento da pele fotodanificada. Os autores analisam estudos prévios e revisões científicas para compreender os efeitos dos retinoides tópicos.	Constatou-se que retinoides tópicos mostraram-se eficazes no tratamento da pele fotodanificada, agindo por meio de diversos mecanismos terapêuticos. Eles estimulam a produção de colágeno, promovem a renovação celular da pele e reduzem a aparência de sinais de envelhecimento, como rugas finas e grossas. Foi relatado que um derivado da vitamina A (adapaleno) foi eficaz na redução de rugas na testa, ao redor dos olhos e dos lábios.

3	PUBMED	Topical Vitamin C and The Skin: mechanisms of action and Clinical applications	Al-Niaimi F. <i>et al</i> 2017	O estudo revisa a literatura existente sobre os efeitos da vitamina C tópica na pele, analisando seus mecanismos de ação.	Os autores destacam que a vitamina C tópica exerce seus efeitos através da atividade antioxidante, e promove a produção de colágeno influenciando diversos processos celulares envolvidos na saúde da pele.
4	PUBMED	The Roles of Vitamin C in Skin Health	Pullar, J. <i>et al</i> 2017	Os autores revisam a literatura existente sobre os efeitos da vitamina C na pele, incluindo sua atividade antioxidante, seu papel na síntese de colágeno e elastina, e seu potencial para proteger contra danos causados pelos raios ultravioletas.	Constatou-se que a vitamina C desempenha múltiplos papéis na saúde da pele, incluindo a proteção contra danos oxidativos, a promoção da produção de colágeno e elastina, e a redução dos efeitos nocivos da exposição aos raios ultravioleta.
5	PUBMED	Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments	Zasada, M. <i>et al.</i> 2019	Este estudo consistiu em uma revisão abrangente da literatura sobre o papel dos retinoides na formação da estrutura da pele e seu uso em tratamentos cosméticos e dermatológicos. Os autores realizaram uma pesquisa extensiva em bases de dados acadêmicas, revisões e estudos relevantes para compreender os efeitos dos retinoides na pele e sua eficácia em diferentes condições dermatológicas.	O retinol foi identificado como um composto multifuncional que estimula a atividade de diversos tipos de células da pele, incluindo queratinócitos, fibroblastos, melanócitos e células de Langerhans. Ao interagir com os receptores presentes nos queratinócitos, ele estimula sua atividade, promovendo sua proliferação e fortalecendo a função protetora da camada epidérmica. É reconhecido por seus efeitos positivos na pele, como melhora na textura, redução de manchas, ressecamento e diminuição de linhas finas. No entanto, ainda não foi estabelecida uma concentração ideal que equilibre eficácia e tolerabilidade da pele.

6	PUBMED	Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals	Juncan, A. <i>et al.</i> , 2021	Revisão de literatura, incluindo estudos de ensaios clínicos.	Os resultados destacaram que o ácido hialurônico (AH), desempenha um papel crucial no crescimento celular. Na matriz intercelular, sua função principal é fortalecer as estruturas intercelulares e formar uma matriz fluida elastoviscosa que envolve firmemente as fibras de colágeno e elastina. Essa substância não apenas retém a umidade, mas também confere firmeza e luminosidade à pele. Embora o ácido hialurônico possa ser aplicado topicamente para promover a regeneração da pele e apoiar a hidratação, seu alto peso molecular geralmente limita sua penetração através da camada córnea.
7	PUBMED	Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations	Milosheska, D. <i>et al.</i> 2022	O estudo consistiu em uma revisão detalhada da evidência clínica disponível sobre o uso de retinoides em tratamentos antienvhecimento tópicos. Os autores revisaram artigos científicos, revisões e estudos clínicos relevantes que investigaram a eficácia de formulações convencionais e nanoformuladas de retinoides na melhoria da aparência da pele envelhecida.	Os resultados da revisão destacaram a eficácia dos retinoides nas formulações convencionais através de um derivado a Vitamina A. A tretinoína, também conhecida como ácido retinoico, é amplamente considerada o padrão ouro entre os retinoides tópicos. Embora as formulações mais prevalentes para o tratamento do envelhecimento cutâneo contenham 0,05% de tretinoína, a concentração ideal, frequência de aplicação e a duração do tratamento devem ser adaptados individualmente, levando em consideração o equilíbrio entre eficácia e tolerância à irritação.
8	PUBMED	Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence	Bravo, B. <i>et al</i> 2022	O estudo realizou uma revisão da literatura, além de revisar estudos clínicos para avaliar a eficácia do ácido hialurônico de uso tópico.	Foi observado que o ácido hialurônico de alto peso molecular tem uma capacidade limitada de penetrar na pele e geralmente permanece na superfície, formando uma camada protetora fina de hidratação. Por outro lado, o ácido hialurônico de baixo peso molecular pode atravessar o estrato córneo, a epiderme e alcançar camadas mais profundas da derme. Com base nas evidências revisadas, o ácido hialurônico tópico mostra-se uma opção promissora para o tratamento da pele, proporcionando benefícios na qualidade da pele e na redução

					dos sinais de envelhecimento cutâneo.
9	PUBMED	A Review of Clinical Efficacy of Topical Vitamin C and Its Derivatives	Oormila, S. <i>et al.</i> 2023	O estudo consistiu em uma revisão da literatura existente sobre a eficácia clínica da vitamina C tópica e seus derivados. Foram consultadas diversas fontes, incluindo artigos científicos, revisões e estudos clínicos relevantes sobre o tema.	Foi relatado que um ensaio clínico envolvendo 19 mulheres que aplicaram 5% de ácido ascórbico no peito e antebraço ao longo de 6 meses revelou um aumento na densidade da pele, melhora na ultraestrutura cutânea e redução de sulcos profundos.
10	PUBMED	A Novel Hyaluronic Acid Matrix Ingredient with regenerative, Anti-Aging and Antioxidant Capacity	Galvez, P. <i>et al.</i> 2023	O estudo envolveu uma série de experimentos in vitro e in vivo para avaliar a eficácia do ingrediente de matriz de ácido hialurônico. Foram realizados testes para avaliar sua capacidade regenerativa, antienvelhecimento e antioxidante. Testes também foram conduzidos em modelos animais para avaliar os efeitos na pele.	Nesse estudo foi demonstrado pela análise in vitro que a matriz de AH possui propriedades regenerativas em fibroblastos e queratinócitos, além de apresentar efeitos hidratantes, antienvelhecimento e antioxidantes. Adicionalmente, os resultados sugerem que a matriz de AH pode ser absorvida no intestino, indicando um potencial para uso oral e tópico em cuidados com a pele, seja como componente de um produto nutracêutico ou cosmético.

Fonte: O próprio autor, 2024

As presentes pesquisas revelaram o potencial multifacetado de ativos como ácido hialurônico, vitamina A (retinoides) e vitamina C na manutenção e na regeneração da pele. Através de uma variedade de mecanismos de ação, estes compostos oferecem benefícios significativos, incluindo hidratação, renovação celular, proteção antioxidante e promoção da síntese de colágeno.

Nas pesquisas conduzidas por Galvez *et al* (2023), investigou-se o efeito da matriz de ácido hialurônico (AH) na produção da matriz extracelular (MEC) em fibroblastos dérmicos humanos. Utilizando quantificação indireta via ELISA, os níveis de colágeno maduro tipo I e tipo III, assim como elastina, foram avaliados como componentes funcionais da MEC em fibroblastos dérmicos humanos cultivados. Os resultados revelaram que a matriz de AH teve um efeito estimulante significativo na produção de MEC em fibroblastos dérmicos humanos, aumentando a síntese das três proteínas avaliadas após 72 horas de tratamento em comparação com o controle

não tratado (NT). Em particular, o fibroblasto dérmico humano tratado com a concentração mais alta de matriz de AH testada (1mg/mL) apresentou um aumento significativo de $48,04 \pm 11,49\%$ no colágeno tipo I. A produção de colágeno tipo III aumentou significativamente em fibroblastos dérmicos humanos tratados com 0,05 mg/mL e 1 mg/mL de matriz de AH, com incrementos de $59,28 \pm 21,31\%$ e $77,27 \pm 9,28\%$, respectivamente, em relação ao NT. Além disso, a quantificação da elastina em fibroblastos dérmicos humanos revelou aumentos significativos de $18,53 \pm 6,70\%$ e $24,09 \pm 1,57\%$ após tratamento com 0,2 mg/mL e 1 mg/mL, respectivamente (Galvez, P. *et al.*, 2023).

O ácido hialurônico (AH) é renomado por sua importante funcionalidade em absorver e reter água, o que contribui significativamente para a hidratação e flexibilidade da pele. Estudos como o de Bravo *et al* (2022), demonstraram que a aplicação tópica de AH promove melhorias notáveis na textura e na aparência geral da pele, atenuando eficazmente os sinais visíveis de envelhecimento. O ácido hialurônico tópico está disponível tanto em sua forma isolada quanto em combinação com outros princípios ativos, como vitaminas, ceramidas, água termal ou vulcânica, glicerina e extratos de ervas, entre outros. Na literatura especializada, os estudos clínicos sobre produtos contendo ácido hialurônico abrangem uma ampla gama de benefícios para o envelhecimento facial, desde tratamentos dermatológicos até abordagens estéticas e procedimentos específicos. O estudo de Bravo *et al* (2022), relata que o uso do ácido hialurônico de alto peso molecular é mais comumente inserido em formulações cosméticas para melhorar a viscosidade da formulação e a estabilidade do filme formado, quando aplicado na pele. Isso, por sua vez, contribui positivamente para hidratar as camadas superficiais da epiderme, resultando em uma redução da perda de água transepidérmica (Bravo *et al.*, 2022).

Nos estudos como o de Juncan *et al* (2021), foram destacadas as concentrações de ácido hialurônico utilizadas nas formulações cosméticas e elas variam de 0,2 a 1%. Já o hialuronato de sódio, um derivado do ácido hialurônico, pode chegar a concentração máxima de 2%, em uma loção corporal. Quando aplicada uma quantidade de 1 mg/cm² de um produto, a contribuição do ácido hialurônico na pele é de 0,02 mg/cm² de pele (Juncan, A. *et al.*, 2021).

Os cosméticos que incluem ácido hialurônico ou seu derivado, frequentemente apresentam em sua composição uma variedade de ingredientes ativos adicionais,

como extratos vegetais, vitaminas, aminoácidos, peptídeos, proteínas, dentre outros. Esses ingredientes adicionais podem aumentar o preço das formulações, apesar de provavelmente possuírem efeitos secundários inferiores ao do AH (Juncan, A. *et al.*, 2021).

Quando em contato com a água, o ácido hialurônico (AH) tem a notável capacidade de expandir seu volume. Esse efeito é especialmente útil para suavizar rugas, já que o AH preenche os espaços entre as células da pele, criando uma matriz de gel viscosa. No entanto, a meia-vida natural do AH nos tecidos é relativamente curta, variando de apenas 12 a 24 horas. Por isso, formas reticuladas de ácido hialurônico são frequentemente usadas em preparações tópicas e cosméticas. Sua principal ação é a formação de um filme protetor que reduz a evaporação da água da pele, conferindo efeito oclusivo. Contudo, devido ao seu alto peso molecular, o ácido hialurônico não consegue penetrar profundamente nas camadas da pele, o que limita seus benefícios aos efeitos tópicos, no entanto, a combinação com a ingestão oral, podem maximizar e potencializar os seus efeitos benéficos. (Juncan, A. *et al.*, 2021).

Por sua vez, os retinoides, derivados da vitamina A, são amplamente reconhecidos por seu papel na renovação celular, como destacado por Riahi *et al.* (2016). Este estudo enfatiza como os retinoides podem atenuar os sinais de dano solar e envelhecimento, através da promoção da renovação epidermal e do aumento da produção de colágeno. No entanto, os autores também destacam a importância de considerar os possíveis efeitos colaterais e limitações associadas ao uso de retinoides tópicos, enfatizando a necessidade de orientação adequada durante o tratamento (Riahi *et al.*, 2016).

Nos estudos como o de Milosheska *et al.* (2022), foi observado que embora os retinoides sejam amplamente utilizados em cosméticos como ingredientes anti-envelhecimento e despigmentantes, seu uso é muitas vezes limitado devido a questões relacionadas à baixa penetração e aos efeitos colaterais comuns, como irritação da pele. Esses efeitos adversos são frequentemente atribuídos às propriedades físico-químicas dos retinoides e à sua instabilidade. A irritação da pele, conhecida como "dermatite retinoide", é um efeito colateral comum observado na área de aplicação e geralmente está relacionada à dose do produto aplicado (Milosheska, D. *et al.* 2022).

Nas pesquisas realizadas por Zasada *et al.* (2019) observou-se que as propriedades irritantes da vitamina A e seus derivados, bem como a sua instabilidade são fatores que limitam a sua aplicação em produtos cosméticos e farmacêuticos. Quando aplicado topicamente, o retinol interage com receptores nucleares específicos na pele. Essa interação leva ao afrouxamento das conexões entre as células epidérmicas, facilitando a ceratose. O retinol é conhecido por suas propriedades de melhoria da textura da pele, redução da hiperpigmentação, hidratação e diminuição de linhas finas. No entanto, a concentração ideal para obter benefícios eficazes sem causar irritação na pele ainda não foi completamente estabelecida. A concentração de retinol em produtos cosméticos geralmente varia entre 0,0015% e 0,3%, mas pesquisas adicionais são necessárias para determinar a concentração mais eficaz e segura para diferentes tipos de pele (Zasada, M. *et al.* 2019).

Dentro do conjunto de retinoides, a tretinoína se destaca como a mais eficaz na reversão dos sinais de envelhecimento cutâneo, com sua eficácia comprovada no tratamento tópico de rugas, acne e hiperpigmentação, presentes em formulações medicamentosas aprovadas. Enquanto outros retinoides em preparações tópicas têm aplicações diversas, apenas o tazaroteno também recebeu aprovação como coadjuvante no tratamento de rugas finas e pigmentação facial. Já os retinoides mais populares, como retinol, retinaldeído e palmitato de retinila, são comumente encontrados em cosméticos regulamentados como cosmecêuticos. Contudo, dado que não há exigência de estudos clínicos para comprovar a eficácia dos cosméticos, há preocupações sobre a real efetividade desses retinoides nesse tipo de formulação (Milosheska, D. *et al.* 2022).

A vitamina C, por outro lado, é celebrada por sua potente ação antioxidante e sua habilidade de estimular a síntese de colágeno, contribuindo para a firmeza e reparação da pele. Pullar *et al.* (2017) e Al-Niaimi e Chiang (2017) destacam a importância da vitamina C na proteção contra o fotoenvelhecimento e na melhoria da luminosidade da pele, demonstrando sua eficácia em formulações tópicas. Em um estudo clínico observados por esses autores, revelou-se que a aplicação tópica diária contendo 3% de vitamina C ao longo de um período de quatro meses resultou em um aumento significativo na densidade das papilas dérmicas, contribuindo com o

processo de rejuvenescimento cutâneo (Pullar *et al.*, 2017; Al-Niaimi e Chiang, 2017).

Apesar dos benefícios indiscutíveis desses ativos, a seleção adequada destes é crucial para maximizar sua eficácia e minimizar possíveis irritações. As pesquisas sugerem a importância de uma abordagem personalizada no cuidado da pele, considerando as características individuais da mesma e as especificidades de cada composto ativo. Em resumo, a literatura atual reafirma o valor do ácido hialurônico, vitamina A e vitamina C como pilares no cuidado da pele, mas a partir dos estudos explorados, percebe-se que a associação e a compatibilidade desses três compostos ainda não foram bem elucidadas, evidenciando a necessidade de mais pesquisas para a obtenção de possíveis formulações combinadas desses bioativos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de envelhecimento é inevitável, sendo causado por diversos fatores, nos quais muitas das vezes afetam diretamente a saúde emocional dos indivíduos, fatores esses que atualmente podem ser revertidos por meio de soluções de tratamentos farmacológicos e dermatológicos, como no que diz respeito à utilização de dermocosméticos contendo os bioativos abordados neste trabalho (ácido hialurônico, vitamina A e vitamina C), tendo em vista que está comprovado cientificamente a importância do emprego desses bioativos em formulações para rejuvenescimento cutâneo.

Com relação ao ácido hialurônico e a vitamina C percebeu-se que esses agentes possuem boa tolerância e baixa probabilidade de reação adversa na pele humana, sendo o seu uso muito bem indicado para o tratamento antienvhecimento. Já no que diz respeito a vitamina A, percebeu-se que, apesar de desempenhar efeitos benéficos no contexto do rejuvenescimento, esta possui propriedades irritantes e eventuais efeitos colaterais, variando de pele para pele de determinados indivíduos, além de possuir baixa estabilidade em formulações cosméticas. É certo que mais estudos são necessários para se compreender melhor as formulações e concentrações adequadas dessa biomolécula e seus derivados para cada tipo de pele.

A importância do emprego desses bioativos em formulações cosméticas antienvhecimento cutâneo consiste no fato de que eles oferecem variados mecanismos para combater os sinais de envelhecimento. E ao incorporar esses ingredientes em produtos cosméticos é possível melhorar a textura do tegumento, reduzir rugas e linhas de expressão, além de aumentar a firmeza e elasticidade da pele. No entanto, ainda há espaço para otimizações, como por exemplo, explorar diferentes concentrações e combinações desses bioativos para minimizar quaisquer efeitos colaterais e maximizar os seus benefícios.

REFERÊNCIAS

AL-NIAIMI, F.; CHIANG, N. Y. Z. Topical Vitamin C and The Skin: mechanisms of action and Clinical applications. **J Clin Aesthet Dermatol**. v. 10, n. 7, p. 14-17. Jul. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104718/>. Acesso em: 14 de março de 2024

ANDRADE, R. C.; CARVALHO, J. M. F. R. Rejuvenescimento facial e as novas tecnologias. **Revista Diálogos em Saúde**, São Paulo, v. 2, n. 1, p.103-115, jan./jun. 2019. Disponível em: [https://rejuvenescimento facial e as "novas tecnologias" | Diálogos em Saúde \(iesp.edu.br\)](https://rejuvenescimento facial e as). Acesso em: 16 de janeiro de 2024.

ARAÚJO, M. *et al.* **Vitamina C e Seus Benefícios na Prevenção do Envelhecimento Cutâneo: Revisão de Literatura**. Mostra Científica Da Farmácia, v. 6 n. 1, 2019. Acesso em: 02 de fevereiro de 2024.

AZULAY, M.M. *et al.* Vitamina C. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 3, p. 265-274, maio/jun. 2003. DOI:10.1590/S0365-05962003000300002. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/26369328_Vitamina_C. Acesso em: 14 de janeiro de 2024.

BOER, M.; DUCHNIK, E.; MALESZKA, R.; MARCHLEWICZ, M. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. **Postepy Dermatol Alergol**. v. 33, n. 1, p. 1-5, Fev. 2016. DOI: 10.5114/pdia.2015.48037. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26985171/>. Acesso em: 19 de março de 2024.

BOISMAL, F. *et al.* Vieillissement cutané - Physiopathologie et thérapies innovantes [Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies]. **Med Sci**. França, v. 36, n. 12, p. 1163-1172, dez. 2020. DOI: 10.1051/medsci/2020232. Disponível em: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/11/msc200325/msc200325.html. Acesso em: 05 de fevereiro de 2024

BRAVO, B. *et al.* Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. **Dermatologic Therapy**. Rio de Janeiro, v. 35, n. 12 p. 1-9, dez. 2022. DOI: 10.1111/dth.15903. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36200921/>. Acesso em: 14 de março de 2024.

CHAUDHARY, M.; KHAN, A.; GUPTA, M.; Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. **Current Aging Science**. Índia, v. 13, n. 1, p. 22-30, maio 2020. DOI: 10.2174/1567205016666190809161115. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7403684/>. Acesso em: 19 de março de 2024.

DOMANSKY, C.R; BORGES, L.E. **Manual para prevenção de lesões de pele. Recomendações baseadas em evidências**. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2012. Disponível em:

https://issuu.com/editorarubio/docs/issuu_manual_para_preven____o_de_le. Acesso em: 01 de fevereiro de 2024.

GALVEZ-MARTIN, P. *et al.* A novel hyaluronic acid matrix ingredient with regenerative, anti-aging and antioxidant capacity. **International Journal of Molecular Sciences**. Barcelona, v. 24, n. 5, p. 1-26, mar. 2023. DOI: 10.3390/ijms24054774. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902203/>. Acesso em: 14 de março de 2024.

GUPTA, M. A.; GILCHREST, B. A. **Psychosocial aspects of aging skin**. **Dermatologic Clinics**. Londres, v. 23, n. 4, p. 643- 648, out. 2005. DOI: 10.1016/j.det.2005.05.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16112440/>. Acesso em: 14 de janeiro de 2024.

JUNCAN AM, MOISĂ DG, SANTINI A, MORGovan C, RUS LL, VONICA-ȚINCU AL, LOGHIN F. **Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals**. **Molecules**. 2021 Jul 22;26(15):4429. doi: 10.3390/molecules26154429. PMID: 34361586; PMCID: PMC8347214. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8347214/>. Acesso em: 24 de março de 2024.

KHAVKIN, J.; ELLIS, D. A. F. Aging skin: histology, physiology, and pathology. **Facial Plast Surg Clin North Am**. V. 19, n. 2, p. 229-34, maio 2011. DOI: 10.1016/j.fsc.2011.04.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21763983/>. Acesso em: 19 de março de 2024.

MACIEL, D.; OLIVEIRA, G. G. **Prevenção do envelhecimento cutâneo e atenuação de linhas de expressão pelo aumento da síntese de colágeno**. V Congresso Multiprofissional em Saúde: Atenção ao Idoso. Londrina, 2011.

MILOSHESKA, D.; ROŠKAR, R. Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations. **Advances in Therapy**. V. 39, n. 12, p. 5351-5375, out. 2022. DOI: 10.1007/s12325-022-02319-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9618501/>. Acesso em: 14 de março de 2024.

MIRANDA, L. H. S. **Ácido poli-L-lático e hidroxapatita de cálcio: melhores indicações**. In: LYON S, SILVA RC. **Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética**. Rio de Janeiro: MedBook, 2015. p. 267-280. Acesso em: 14 de janeiro de 2024.

MOTA, D. *et al.* Cosméticos: ação e reação. **Revista Interfaces**. v. 2, jun. 2014. DOI:10.16891/67. Acesso em: 16 de janeiro de 2024.

OLIVEIRA, A. Z. M. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico**. Dissertação de Mestrado em Tecnologia Farmacêutica, dez. 2009. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/44681>. Acesso em: 14 de janeiro de 2024.

OORMILA, S.; ANJALI, G.; RACHNA, R. A Review of Clinical Efficacy of Topical Vitamin C and Its Derivatives. **Pharmaceutical Science and Technology**. V. 7, n. 2, p. 20-26, jul. 2023. DOI: 10.11648/j.pst.20230702.11. Disponível em: <https://sciencepublishinggroup.com/article/10.11648/j.pst.20230702.11>. Acesso em: 14 de março de 2024.

PAPAKONSTANTINO, E.; ROTH, M.; KARAKIULAKIS, G. Hyaluronic Acid: A Key Molecule in Skin Aging. **Dermato-Endocrinology**. V. 4, n. 3, p. 253-258, jul. 2012. DOI: 10.4161/21923. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23467280/>. Acesso em: 14 de março de 2024.

PINNELL SR, YANG H, OMAR M, MONTEIRO-RIVIERE N, DEBUYS HV, WALKER LC, WANG Y, LEVINE M. **Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies**. *Dermatol Surg*. 2001 Feb;27(2):137-42. doi: 10.1046/j.1524-4725.2001.00264.x. PMID: 11207686. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11207686/>. Acesso em: 20 de março de 2024.

PUHL, G. M. D.; SILVA, E.; FELLER, A. G.; ZIMMERMANN, E. C. A Importância Do Ácido Ascórbico No Combate Ao Envelhecimento. **Revista Saúde Integrada**. V. 11, n. 22, p. 47-58, 2018. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/229765819.pdf>. Acesso em: 15 de janeiro de 2024.

PULLAR, J. M.; CARR, A. C.; VISSERS, M. C. M. The Roles of Vitamin C in Skin Health. **Nutrients**. V. 9, n. 8, p. 2-27, ago. 2017. DOI: 10.3390/nu9080866. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28805671/>. Acesso em: 14 de março de 2024

RIahi RR, BUSH AE, COHEN PR. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Jun;17(3):265-76. doi: 10.1007/s40257-016-0185-5. PMID: 26969582. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969582/>. Acesso em: 14 de março de 2024.

ROCHA, E. C.; SARTORI, C. A.; NAVARRO, F. F. A aplicação de alimentos antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Revista científica da 28 FHO/UNIARARAS**. São Paulo, v. 4, n. 1, p. 19-26, jun. 2016. DOI: 10.55660/revfho.v4i1.71. Disponível em: <https://ojs.fho.edu.br:8481/revfho/article/view/71>. Acesso em: 14 de janeiro de 2024.

RODRIGUEZ-MARQUEZ, C. D. *et al*. Review on Current Strategies for Extraction and Purification of Hyaluronic Acid. **International Journal of Molecular Sciences**. V. 23, p. 2-20, jun. 2022. DOI: 10.3390/ijms23116038. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9181718/>. Acesso em: 15 de março de 2024.

SHIN, S. H.; LEE, Y. H.; RHO, N. K.; PARK, K. Y. Skin aging from mechanisms to interventions: focusing on dermal aging. **Frontiers in Physiology**. Maio de 2023. DOI: 10.3389/fphys.2023.1195272. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37234413/>. Acesso: 19 de março de 2024.

SILVA, W. J. M.; FERRARI, C. K. B. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. V. 14, n. 3, p. 441-451, jul-set. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbagg/a/WDTfDQWP8pKswVmLMFLwQQr/?lang=pt>. Acesso em: 14 de janeiro de 2024.

SORENSEN, L. T. *et al.* Effect of smoking, smoking cessation, and nicotine patch on wound dimension, vitamin C, and systemic markers of collagen metabolism. **Surgery**. V. 148, n. 5, p. 982-990, mar. 2010. DOI: 10.1016/j.surg.2010.02.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347467/>. Acesso em: 14 de março.

STERN, R.; MAIBACH, H. I. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. **Clinics in Dermatology**. V. 26, n.2, p. 106-122, mar-abr. 2008. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2007.09.013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X07001976>. Acesso em: 18 de março de 2024.

STRAHAN, J. E; COHEN, J. L. Preenchedores. In: ALAM M.; GLANDSTONE H.B.; TUNG R. C. **Dermatologia Cosmética**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Acesso em: 14 de janeiro de 2024.

TESTON, A. P. *et al.* Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. **Revista Uningá Review**. V. 1, n. 1, out. 2017. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/451>. Acesso em: 16 de janeiro de 2024.

YOUSEF, H.; ALHAJJ, M.; SHARMA, S. **Anatomy, Skin (Integument), Epidermis**. Jan. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>. Acesso em: 19 de março de 2024.

ZASADA, M.; BUDZISZ, E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. **Postepy Dermatol Alergol**. V. 36, n. 4, p. 392-397, ago. 2019. DOI: 10.5114/ada.2019.87443. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616211/>. Acesso em: 14 de março de 2024.