

USO DO ACIDO HIALURONICO NA PREVENÇÃO DO ENVELHECIMENTO FACIAL

AUTORES

Natália Ribeiro FERREIRA

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Prof^a. Me. Marcela Petrolini CAPOBIANCO

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

RESUMO

Atualmente a sociedade apresenta-se mais vaidosa e preocupada em manter a beleza facial e corporal, mas o envelhecimento é um processo natural. No entanto, através de procedimentos que incrementam a circulação superficial local, melhorando assim, a nutrição, o metabolismo e o tônus muscular, o que proporciona uma melhora no aspecto geral, retardando assim, o envelhecimento precoce da mesma. Com isso, a utilização de ácidos no rejuvenescimento facial vem se tornando um procedimento cada vez mais comum. Na maioria dos tratamentos de rejuvenescimento, uma das etapas consiste na aplicação do Ácido Hialurônico (AH) o qual confere volume, sustentação, hidratação e elasticidade a pele, melhorando assim, os sinais de envelhecimento. Complicações decorrentes do seu uso são infrequentes, mas podem ocorrer devido a reações alérgicas de pacientes em relação às substâncias químicas presentes no material utilizado nas aplicações e também aos componentes proteicos presentes nas preparações do ácido hialurônico.

PALAVRAS - CHAVE

Rejuvenescimento facial, Ácido Hialurônico, Hialuronidase, Dermocosméticos.

1. INTRODUÇÃO

A pele é o órgão que envolve o corpo determinando seu limite com o meio externo, e exerce diversas funções, como: regulação térmica, defesa orgânica, controle do fluxo sanguíneo, proteção contra diversos agentes do meio ambiente e funções sensoriais (calor, frio, pressão, dor e tato), sendo um órgão vital e sem ela, a sobrevivência seria impossível (SCHNEIDER, 2000).

A sociedade apresenta-se mais vaidosa e preocupada em manter a beleza facial e corporal, no entanto, o envelhecimento é um processo natural (SPIRDUSO, 2005). Conforme se aumenta a expectativa de vida, aumenta-se também a preocupação com o envelhecimento da pele, pois através da aparência é possível observar o avanço da idade, principalmente na face; sendo este um dos motivos que levam os indivíduos a procurarem produtos que possam diminuir os efeitos do tempo (MAIA, 2012; SOUZA & ANTUNES JUNIOR, 2009).

O envelhecimento se deve a alterações em nível celular, com diminuição da capacidade dos órgãos de executar suas funções normais, resultando provavelmente em doença e morte (PEREIRA, 2008). Trata-se de deterioração progressiva, tempo-dependente do organismo em resposta adaptativa às mudanças ambientais e, com o passar do tempo, ocorrem alterações moleculares que desencadeiam alterações orgânicas que levam ao envelhecimento (YAAR, 1995). É um processo biológico complexo contínuo, que se caracteriza por alterações celulares e moleculares, com diminuição progressiva da capacidade de homeostase do organismo, senescência e/ou morte celular (BAGATIN, 2011).

O processo do envelhecimento compromete os fibroblastos e, conseqüentemente, a síntese e atividade de proteínas importantes que garantem elasticidade, resistência e hidratação da pele, como a elastina, o colágeno e as proteoglicanas (SCOTTI & VELASCO, 2003). Estas modificações levam ao aparecimento de um fenótipo característico, compreendido pelo aparecimento de rugas, flacidez, manchas, diminuição da capacidade de regeneração dos tecidos, perda do tônus, perda do brilho e aumento da fragilidade capilar (VANZIN & CAMARGO, 2008).

O homem utiliza substâncias para melhorar a aparência há milhares de anos e, inicialmente, essas substâncias utilizadas apresentavam exclusivamente pigmentos de origem animal e vegetal que eram aplicados topicamente na tentativa de melhorar somente a aparência facial (MONTEIRO & PARADA, 2010). No entanto, o mercado consumidor cosmético oferece preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas utilizadas na manutenção e aperfeiçoamento da estética do corpo humano, com o objetivo principal de limpá-los, perfumá-los, alterar ou corrigir sua aparência, colaborando de modo a melhorar a qualidade da pele e seus anexos (GOMES E GABRIEL, 2006; ANVISA, 2005).

Atualmente, existem medidas eficazes para amenizar e retardar o processo de envelhecimento através de procedimentos que incrementam a circulação superficial local, melhorando assim, a nutrição o metabolismo e o tônus muscular, o que proporciona uma melhora no aspecto geral da pele, retardando assim, o envelhecimento precoce da mesma (BAGATIN, 2009; SANTOS, 2011).

Com isso, a utilização de ácidos no rejuvenescimento facial vem se tornando um procedimento cada vez mais comum. Na maioria dos tratamentos de rejuvenescimento, uma das etapas consiste na aplicação do Ácido Hialurônico (AH), que vem ganhando destaque por ser um constituinte da matriz extracelular, cujas

principais funções são preencher os espaços não ocupados pelas células e conferir resistência aos tecidos cutâneos (JHA, et al.,2011).

2. ÁCIDO HIALURÔNICO

O **Ácido Hialurônico (AH)** é uma molécula carregada negativamente e, por isso, possui uma alta capacidade de ligar-se a molécula de água formando um bloco coeso com grande força para preencher as rugas (LIU, et al., 2011). É componente de importantes líquidos do corpo, como, por exemplo, o [líquido sinovial](#), que tem a função de lubrificar as articulações sinoviais, e o humor vítreo, líquido viscoso que atua na manutenção da forma esférica do olho, vale ressaltar que a maior parte do AH no organismo está situada na pele, conferindo volume, sustentação, hidratação e elasticidade a mesma (BANSAL, et al.,2010; NOBLE et al., 2011).

São substâncias presentes em todos os organismos vivos e devido a sua natureza hidratante, viscoelástica e à sua biocompatibilidade, também é utilizado em várias aplicações clínicas, incluindo a suplementação de fluido das articulações em artrite, cirurgia dos olhos, e no auxílio da cicatrização e da regeneração de feridas cirúrgicas (DAHIYA E KAMAL, 2013).

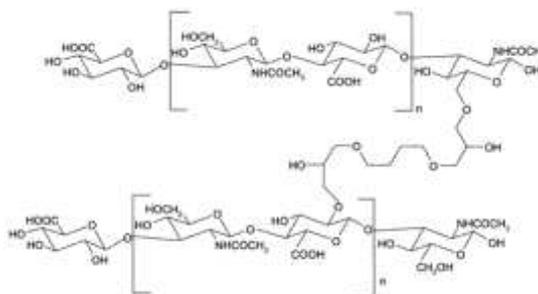
Apresenta uma capacidade de reter até 100 vezes o seu peso molecular (1×10^5 até 5×10^5 daltons) em água, o que induz uma expansão da matriz extracelular facilitando a difusão de moléculas hidrossolúveis, porém a quantidade de AH é inversamente proporcional ao tempo de vida do organismo, com o envelhecimento ocorre a diminuição de AH, alterando a quantidade de água, daí o surgimento de rugas na pele de idosos, desidratação, alteração da elasticidade, perda do turgor e formação de manchas (PRESTWICH, 2011; LAURENT, et al., 2000; LEE, 2006).

Ao devolver o AH nas camadas internas da pele se restabelece o equilíbrio hídrico, filtra-se e regula-se a distribuição de proteínas nos tecidos e compõe-se um ambiente físico no qual ocorre o movimento das células, contribuindo para melhora na estrutura e elasticidade da pele, removendo rugas, realçando e restaurando o volume facial, criando volume labial, suavizando as linhas de expressão e proporcionando o rejuvenescimento facial (BERTOLAMI, et. al., 1992; FRASER, et al., 2007).

Apresenta um efeito antioxidante, pois atua como seqüestrante de radicais livres, aumentando a proteção da pele em relação à radiação Ultra Violeta e contribui para o aumento da capacidade de reparação tecidual, representando assim, uma alternativa no tratamento do envelhecimento facial e no preenchimento de partes moles para corrigir depressões, rugas e sulcos (GUILLAUME, et al., 2006; SALLES, et al., 2011).

Como preenchedor dérmico o AH foi desenvolvido em 1989, quando Endre Balazs observou sua biocompatibilidade com a pele e ausência de imunogenicidade (PIACQUADIO, et al., 1997). Entretanto, a degradação do produto era extremamente rápida e a meia-vida do AH não estabilizado era por volta de 24 horas no tecido cutâneo (MONTEIRO, 2011). Portanto, o produto teve que ser estabilizado por meio de uma tecnologia molecular denominada *cross-linking*, através de substâncias geradoras de ligações intermoleculares que aumentam a estabilidade e durabilidade clínica do implante, com o objetivo de produzir formas adequadas para utilizá-lo como um preenchedor cutâneo (GOLÇAVES, et al.,2006; FALCONE, et al., 2008), conforme descrito na figura 1.

Figura 1. Ligação intermolecular que aumentam a estabilidade do ácido hialurônico.



Fonte: < http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4342 > .

Acesso em: 19 março de 2016.

Sabe-se que, na ausência do processo de estabilização desta molécula, o tempo de permanência no tecido cutâneo seria de horas ou dias apenas (PILLONI, 2011). Por outro lado, o excesso de modificações na sua estrutura molecular para aumentar o tempo de permanência tecidual, pode afetar negativamente suas propriedades e diminuir sua biocompatibilidade cutânea (PRESTWICH, 2011).

Complicações decorrentes do seu uso são infrequentes e autolimitadas, incluindo reações inflamatórias, pequenos hematomas, abscessos nos sítios de aplicação, necrose tecidual (por injeção intravascular ou compressão da rede vascular adjacente), edema persistente e granulomas (ALSTER, 2000; HOFFMANN, et al., 2003). Ressalta-se que edema persistente e granulomas podem ser desencadeados por alergia ao material que contém substâncias como: divinil sulfona e butanediol-diglicidil-éter, ou resposta imunológica aos componentes proteicos presentes nas preparações de AH. Estas complicações podem ser tratadas com injeção local de hialuronidase (BRODY, 2005; CROCCO, et al., 2012).

A hialuronidase é uma enzima produzida a partir da fermentação bacteriana não patogênica de *Streptococcus* e *Stafilococcus* que hidrolisam o AH no tecido conjuntivo e reduzem sua viscosidade, aumentando assim, a permeabilidade hídrica dos tecidos (NECAS, et al., 2008; OGRODOWSKI, et al., 2006).

São as diferentes origens, formulações e concentrações que geram grandes polêmicas em relação à possibilidade de efeitos colaterais e eventos alérgicos decorrentes do uso do AH. As maiores desvantagens são o custo elevado e a baixa durabilidade dos resultados, que são evidenciados por 6 a 12 meses após o uso (LIU, et al., 2008; PRINCE, 2005).

3. FONTES DE EXTRAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO

O AH foi isolado pela primeira vez em 1934, a partir do humor vítrio da vaca. Depois foi isolado do cordão umbilical humano, fluido sinovial e mais tarde da crista de galos (PIRES, et al., 2010; BANSAL, et al., 2010). No entanto, sua obtenção a partir dessas fontes naturais apresenta algumas desvantagens como a necessidade de purificação laboriosa, pois se encontra usualmente misturado com outros mucopolissacarídeos e proteínas, o que gera uma redução da sua massa molar devido à degradação das suas cadeias nos procedimentos de purificação (OGRODOWSKI, 2005; GONTIJA, et al., 2012).

Ressalta-se que os métodos de extração utilizando diferentes líquidos extratores, como acetona, clorofórmio, hidróxido de sódio, etanol e metanol, são necessários para garantir a quebra da molécula e liberação do AH do complexo de outros polissacarídeos e proteínas (ROSA, 2008; IGNATOVA, et al.,1990).

4. USO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA COSMETOLOGIA

Existem várias empresas que comercializam o produto legalmente no Brasil, trata-se de uma grande evolução da indústria química e farmacêutica (ROCQUET, et al., 2008). Algumas das marcas mais comumente utilizadas são o **Surgiderm**, **Juvederm**, **Hylaform**, **Restylane**, **Perlane**, **Esthelis**, **Forthelis**. Ressalta-se que a escolha da marca a ser utilizada depende do profissional que irá realizar o procedimento e da queixa de cada paciente (PINSKY, et al., 2008).

O profissional irá considerar vários aspectos para a escolha do AH mais apropriado para cada situação, considerando além das características químicas, a segurança, a compatibilidade biológica, o baixo risco de alergia, a baixa imunogenicidade, o tempo de reabsorção, a forma de obtenção do produto e o custo para o paciente (JOHANNEN, 2009). Estas são as características de preenchedores dérmicos que são muito bem respondidas pelo Ácido Hialurônico, o que o faz ser um produto muito bem aceito em todo o mundo para o preenchimento cutâneo temporário (MONTEIRO, 2010).

Segundo a Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos no ano de 2012 foram realizados cerca de dois milhões de procedimentos utilizando AH como preenchedor dérmico, resultando em um aumento de 5% dos procedimentos realizados em 2011 e 205% em 2000, ficando apenas atrás da toxina botulínica (AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEON, 2012).

Atualmente, o AH na forma de gel injetável é considerado tratamento padrão ouro na abordagem estética para correção de rugas, perda de contorno e reposição de volume facial. Como exemplo cita-se sua utilização no preenchimento dos sulcos nasojugais (conhecido popularmente como olheira), nos sulcos nasogenianos (conhecido como “bigode chinês”), nas rugas glabellares (rugos do nariz e entre as sobrancelhas) e nas rugas finas conhecida popularmente como “pés de galinha” (JAIN, 2013). Pode-se observar melhor estas áreas de aplicação na figura 2 abaixo:

Figura 2. Aplicação do Ácido Hialurônico



Deve-se levar em consideração que o volume de AH a ser injetado para uma boa correção depende da profundidade dos sulcos das rugas e também da viscosidade do ácido que será utilizado neste procedimento (FRASER, et al., 2007). Para exemplificar, no quadro 1 observa-se as diferentes aplicações do AH levando em consideração sua densidade.

Quadro 1. Diferentes densidades, diferentes aplicações:
▪ Apresentações sem cross linking: para hidratação da derme.
▪ Apresentações com baixa viscosidade com cross-linking (aplicação intradérmica superficial): rugas finas superficiais.
▪ Apresentações com moderada viscosidade (aplicação intradérmica): rugas médias e sulcos.
▪ Apresentações com moderada para alta viscosidade (aplicação intradérmica): sulcos moderados.
▪ Apresentações com alta viscosidade (aplicação subdérmica ou supraparietal): rugas e sulco profundos, aumento de volume.

Quadro 1: As diferentes densidades e aplicações do ácido hialurônico. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=4382&fase>. (com modificações). Acesso: [10 agosto de 2010](#).

A aplicação dérmica de preenchedores de alta viscosidade tem como função preencher grandes volumes e, desse modo, remodelar o rosto e corrigir depressões (SALLES, et al., 2011). Os comercializados no Brasil são o **Juvederm**, **Belotero**, **Restylane**, **Redexis**, **Reviderm**, **Matridex** entre outros. Esta aplicação pode ser feita com agulha ou com cânula, dependendo da preferência do médico (GLADSTONE, et al., 2005). O uso da agulha é mais simples e mais preciso que o uso da cânula, pois atinge uma menor profundidade no tecido, devido a espessura da agulha ser mais fina e delicada, oferecendo mais conforto e suavidade ao paciente, principalmente para os pacientes mais sensíveis (EL-SAYAD, et al., 2012).

Enfim, mesmo em meio a polêmicas o AH representa uma alternativa moderna e eficaz para o tratamento do envelhecimento cutâneo sendo utilizado para preenchimento de partes moles e também para corrigir depressões, rugas e sulcos, resultando em uma pele aparentemente melhor e mais jovial (SANTOS, 2011).

5. JUSTIFICATIVA

O processo de envelhecimento cutâneo não pode ser revertido, portanto, as rugas não podem ser evitadas e mais cedo ou mais tarde, elas irão aparecer. No entanto, o mercado consumidor cosmético oferece medidas eficazes para amenizá-las através de procedimentos que utilizam o AH como um agente precursor, proporcionando uma melhora no aspecto geral, retardando assim, o envelhecimento precoce cutâneo.

6. OBJETIVOS

- Relatar os benefícios do Ácido Hialurônico no rejuvenescimento facial;
- Relatar as possíveis complicações em decorrência do seu uso;
- Demonstrar o uso do Ácido Hialurônico na cosmetologia.

7. METODOLOGIA

Este trabalho consistiu na elaboração de um artigo científico de revisão bibliográfica. Para a revisão foram utilizados os bancos de dados google acadêmico e scielo, no período de janeiro à junho de 2016. As palavras-chaves utilizadas na busca foram: rejuvenescimento facial, ácido hialurônico, hialuronidase e dermocosméticos.

8. CONCLUSÃO

Conclui-se que:

- O ácido hialurônico ajuda na prevenção do envelhecimento facial, pois apresenta propriedades antioxidantes, confere volume, sustentação, hidratação, e elasticidade à pele, melhorando assim, sua estrutura e as linhas de expressão.
- Complicações relatadas decorrentes de seu uso, geralmente são infrequentes, mas podem ocorrer devido a reações alérgicas de pacientes em relação às substâncias químicas presentes no material utilizado nas aplicações e também aos componentes proteicos presentes nas preparações do ácido hialurônico.
- O uso do ácido hialurônico na cosmetologia tem se tornado muito frequente, pela capacidade desta substância atuar como preenchedor dérmico, corrigindo as rugas e repondo o volume facial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALSTER, T. S.; WEST, T. B. **Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery.** *Plast Reconst Surg*, v. 25, p.105-105, 2000.
- AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. **Plastic surgery procedural statistics.** Disponível em: <http://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics/2012-plastic-surgery-statistics.html>. Acesso em: 20 de julho 2012.
- BAGATIN, E. **Mecanismos do envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos.** *Revista Brasileira de Medicina*, v. 66, n. 3, p.5-11, 2009.
- BAGATIN, E.; VIEIRA, M. **Mecanismos do envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos.** *Revista Brasileira Med: REV BRAS. FARM*, v. 66, p.80-89, 2011.
- BANSAL, J.; KEDIGE, S. D.; ANAND, S. **Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration.** *Indian Journal Of Dental Research*, India, n. 21, p.575-578, 2010.
- BERTOLAMI, C.N.; BERG, S.; MESSADI, D.V. **Binding and internalization of hyaluronate by human cutaneous fibroblasts.** *Matrix*, v.11, p. 11-21, 1992.
- BRASIL, ANVISA. **Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes:** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dfa9b6804aee482bb7a1bfa337abae9d/Resoluçã+RDC+nº+211,+de+14+de+julho+de+2005.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 14 jul. 2005.
- BRODY, H. J. **Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement.** *Dermatol Surg*, v. 8, n. 1, p. 31, 2005.
- CROCCO, E. I.; ALVES, R. O.; ALESSI, C. **Efeitos adversos do ácido hialurônico injetável.** *Surg Cosmet Dermatol*, v.4, n. 3, p. 259 -2 63, 2012.
- DAHIYA, P.; KAMAL, P. **Hyaluronic Acid: A Boon in Periodontal Therapy.** *North American Journal of Medical Sciences*, v. 5, n. 5, p. 309-315, 2013.
- EI-SAYED; FAWZY, K. M. **Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial.** *Clinical Oral Investigations*, v. 16, n. 4, p. 1229-1236, 2012.
- FALCONE, R. A; BERG, S. J. **Crosslinked hyaluronic acid dermal fillers: a comparison of rheological properties.** *J Biomed Mater Res A*, v. 87, n.1, p. 264, 2008.

FRASER, J. R. E.; LAURENT, T. C.; LAURENT, U. B. G. **Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover.** Journal of Internal Medicine, v. 242 n. 1, p. 27-33, 2007.

GLADSTONE, H. B.; PEGGY, W.; CARRUTHERS, J. **Informações básicas no uso de preenchedores estéticos.** In: CARRUTHERS, J.; CARRUTHERS, A. **Técnicas de preenchimento.** 2nd. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap.1, p.01-10, 2005.

GOMES, R. K.; GABRIEL, M. **Cosmetologia: Descomplicando os Princípios Ativos.** 1ª ed. São Paulo. Livraria Médica Paulista Editora, 2006.

GONÇALVES, G.M.S; CAMPOS, P.M.B.G. **Ácido Hialurônico na prevenção do envelhecimento cutâneo.** Infarma, nº18, p. 7-8, 2006.

GONTIYA, G.; GALGATI, S. R. **Effect of hyaluronan on periodontitis:** A clinical and histological study. Journal of Indian Society of Periodontology, v. 16, n. 2, 2012.

GUILLAUMIE, F. **New sodium hyaluronate for skin moisturization and antiaging.** *Cosmetics & Toiletries*, v. 121, p.51-58, 2006.

HOFFMANN, K. K.; KUHN, J. J. **Strasnick B. Bone cements as adjuvant techniques for ossicular chain reconstruction.** Otol Neurotol. v. 24, p. 8, 2003.

IGNATOVA, Y.; GUROV, A. **Principles of extration and purification of hyaluronic acid – Review.** Methods of Synthesis and Technology of Drug Production, v. 24, n. 3, p. 211-216, 1990.

JAIN, Y. **Clinical evaluation of 0.2% hyaluronic acid containing gel in the treatment of gingivitis.** Medical Journal of Dr. D. Y. Patil University, v. 6, n. 4, p. 416-420, 2013.

JHA, A.K.; XU, X.; DUNCAN, R.L.; JIA, X. **Controlling the adhesion and differentiation of mesenchymal stem cells using hyaluronic acid-based, doubly crosslinked networks.** Biomaterials, v. 32, p. 2466-2578, 2011.

JOHANNSEN, A. **Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis.** Journal of Periodontology, v. 80, n. 9, p. 1493-1497, 2009.

LAURENT, T.C. **Hyaluronan before 2000.** In: Hyaluronan. Proceedings of the Hyaluronan 2000 conference, Wrexham: Wales, UK, September 3-8, 2000.

LEE, G. R. M. **Mesoplastia facial: escultura facial mini-invasiva progressiva. Reestructuración cutánea como técnica antienvjecimiento.** Cirurgia plástica iberolatina, v. 34, n. 1, p. 41 - 50, 2008.

LIU, L.; LIU, Y.; LI, J.; DU, G.; CHEN, J. **Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives.** Microbial Cell Factories v.10:99, 2011.

LIU, L.; WANG, M.; SUN, J.; DU, G. C.; CHEN, J. **Enhanced hyaluronic acid production by a two-stage culture strategy based on the modeling of batch and fed-batch cultivation of Streptococcus zooepidemicus.** Bioresource Technology, v. 99, p. 1132-1136, 2008.

LORENCINI, M.; BROHEM, A.C.; DIEMANT, C.G.; ZANCHIN, T.I.N.; MAIBCH, I.H. **Active ingredients against human epidermal aging.** Ageing Research Reviews, v.15, p. 100–115, 2014.

MAIA, C. **Aplicattion of acid in cosmetic formulations: stability studies and in vivo efficacy.** Eur J Pharm Biopharm, v.1B, p.1-10, 2012.

MONTEIRO, E. **Envelhecimento facial: perda de volume e reposição com ácido hialurônico.** R B M, v. 67, n. 8, p. 299 - 303, 2010.

MONTEIRO, E. O. **Tratamento de rejuvenescimento facial com ácido hialurônico não estabilizado de origem não animal aplicado na derme.** Moreira Jr. Editora; 198 a 200. Revista Brasileira de Medicina, v. 68, nº 6, 2011.

MONTEIRO, E. O.; PARADA, M. O. **Preenchimentos faciais – parte um.** RBM, v. 67, p. 06 – 14, 2010.

NECAS, J.; BARTOSIKOVA, L.; BRAUNER, P.; KOLAR, J. **Hyaluronic acid (hyaluronan): a review.** Veterinarni Medicina, v. 53 n. 8, p. 397-411, 2008.

NOBLE, P. W.; LIANG, J.; JIANG, D. **Hyaluronan as an immune regulator in human diseases.** Physiological Reviews, v. 91, n.1, p. 221-264, 2011.

OGRODOWSKI, C. S.; HOKKA, C. O.; SANTANA, M. H. A. **Production of hyaluronic acid by Streptococcus: the effects of the addition of lysozyme and aeration on the formation and the rheological properties of the product.** Applied Biochemistry and Biotechnology, v. 5, p. 121-124, 2005.

OGROSDOWSKI, C. S. **Produção de ácido hialurônico: Streptococcus: estudo da fermentação e caracterização do produto.** Tese de doutorado (Faculdade de Engenharia Química) – Universidade Estadual de Campinas, p. 121, 2006.

PEREIRA, S. **Dermatoses no idoso.** In: Rotta O. **Guia de Dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmética.** São Paulo: Manole,. n. 91, p. 567, 2008.

PIACQUADIO, D.; JARCHO, M.; GOLTZ, R. **Evaluation of hylan b gel as a soft-tissue augmentation implant material.** J Am Acad Dermatol. v. 36, n. 4, p. 544-9, 1997.

PILLONI, A. **Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study.** Annali di Stomatologia, v. 2, n. 3-4, p. 3-9, 2011.

PINSKY, M. A.; THOMAS, J. A.; MURPHY, D. K.; WALKER, P. S. **Zyplast Nasolabial Fold Study Group Juvéderm injectable gel: a multicenter, double-blind, randomized study of safety and effectiveness,** 2008.

PIRES, A., MACEDO, A.C., EGUCHI, S.Y., SANTANA, M.H.A. **Microbial production of hyaluronic acid from agricultural resource derivatives.** Bioresource Technology 101, 6506 – 6509, 2010.

PRESTWICH, G. D. J. **Controlled Release,** p. 155- 193, 2011.

PRICE, R. D. **The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence.** American Journal of Clinical Dermatology, v. 6, n. 6, p. 393-402, 2005.

ROCQUET, C.; REYNAUD, R. **RenovHyal, a Patented Anti-Ageing Cosmetic Ingredient. Cosmetic Science Technology,** p.112-129, 2008.

ROSA, C. S. **Estudo do ácido hialurônico proveniente da crista de frango: extração, purificação, caracterização e atividade antioxidante.** 2008. 106. F Tese (Doutorado em Ciência dos Alimentos) – Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

SALLES, A. G.; REMIGIO, F. N.; ZCCHINI, V. B. L. **Avaliação clínica e da espessura cutânea um ano após preenchimento de ácido hialurônico.** Revista Brasileira de Cirurgia Plástica, v. 26, n. 1, p. 66 – 69, 2011.

SANTOS, J. L. M. **Novas abordagens terapêuticas no combate ao envelhecimento cutâneo.** Tese (Doutorado) - Cidade do Porto, Universidade Fernando Pessoa, 2011.

SCOTTI, L.; VELASCO, M. V. R. **Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia: estudos das alterações da pele no decorrer do tempo e da eficácia das substâncias ativas empregadas na prevenção.** 1ª Ed. São Paulo: Tecnopress, p.114, 2003.

SCHNEIDER, L. V. **Estrutura da Pele e seus Anexos.** Curso Extensivo de Cosmetologia, Porto Alegre: v.1, n. 5, p.2-13, 2000.

SPIRDUSO, W. W. **Dimensões físicas do envelhecimento.** Barueri: Manole, 2005.

SOUZA, V. M.; ANTUNES JUNIOR, D. **Ativos Dermatológicos**: Guia de ativos dermatológicos utilizados na farmácia de manipulação para médicos e farmacêuticos. São Paulo: Tecnopress, v. 1 n. 4, p. 53-55, 2009.

VANZIN, S. B.; CAMARGO, C. P. **Entendendo cosmecêuticos: diagnósticos e tratamentos**. 1ª ed. São Paulo: Livraria Santos Editora, p. 151-241, 2008.

YAAR, M. **Molecular mechanisms of skin aging**. Adv Dermatol, vol. 10, p. 63-75, 1995.