



## Ácido Hialurônico pó (HA)

*Suplemento multifuncional para saúde das articulações e da pele*

**Apresentação:** pó

**Sinônimos:** Hialuronato de sódio, *Sodium Hyaluronate*.

**Fórmula molecular (FM):**  $C_{14}H_{20}NO_{11}Na$

**Peso Molecular (PM):** 401,30

**Fator Equivalência:** não se aplica.

**Fator de correção:** Sim, para uso oral, de acordo com o teor descrito no certificado de análise.

**USO ORAL E TÓPICO**

**USO HUMANO E VETERINÁRIO**

O ácido hialurônico (HA) é um biopolímero formado pelo ácido glucorônico e a N-acetilglucosamina. Está presente no líquido sinovial, humor vítreo (olhos) e no tecido conjuntivo colágeno de numerosos organismos, sendo uma importante glicosaminoglicana (GAG) na constituição da articulação. Esta molécula é a única GAG não sulfatada e possui a capacidade de se associar às proteínas para formar agregados moleculares, mas não forma proteoglicanos. O HA é encontrado em quase todos os órgãos dos vertebrados, mas mais abundantemente na matriz extracelular dos tecidos conjuntivos moles. É particularmente abundante na pele dos mamíferos e está presente na matriz extracelular da derme (JUHLIN L, 1997; TAMMI R, 1994).

A quantidade total estimada de HA na pele humana tem sido relatada como sendo 5g, cerca de um terço da quantidade total de HA presente em todo corpo humano (BANKS J, 1976; LAURENT TC, 1995). Está presente em ambas: derme ( $\approx 0,5\text{mg/g}$  tecido úmido) e a epiderme ( $\approx 0,1\text{mg/g}$  de tecido úmido).

Produzido naturalmente pelo corpo, possui biocompatibilidade, sendo um potente cicatrizante; é constituinte do fluido que lubrifica a cartilagem que há entre as articulações.

### Propriedades

- Saúde das articulações;
- Aumento da hidratação cutânea;
- Diminuição dos sinais do envelhecimento na pele;
- Melhora a saúde das articulações dos animais.

### Mecanismo de ação

O ácido hialurônico possui um número de funções físico-químicas protetoras que podem fornecer alguns efeitos condroprotetores adicionais *in vivo* e podem explicar seus efeitos mais longos na cartilagem articular. O ácido hialurônico pode reduzir os impulsos nervosos e a sensibilidade nervosa associada à dor. Na osteoartrite experimental, essa glicosaminoglicana mostrou ter efeitos protetores sobre a cartilagem (AKMAL M, 2005). Sabe-se que o ácido hialurônico é incorporado à cartilagem (ANTONAS KN, 1973). A suplementação com HA aumenta a síntese de condrocitos, HA e proteoglicanos; reduz a produção e a atividade de mediadores pró-inflamatórios e metaloproteinases de matriz e altera o comportamento das células imunes. Essas funções se manifestam na eliminação de radicais livres, na inibição da aderência do complexo imune a células polimorfonucleares, na inibição de leucócitos e migração e agregação de macrófagos e a regulação da proliferação de fibroblastos. Muitos dos efeitos fisiológicos da HA podem ser funções do seu peso molecular (NOBLE PW, 2002; UTHMAN I, 2003; HASCALL VC, 2004; MEDINA JM, 2006).

O HA é altamente higroscópico e acredita-se que essa propriedade seja importante para modular a hidratação do tecido e o equilíbrio osmótico. Além de sua função como molécula estrutural passiva, o HA também atua como uma molécula de sinalização, interagindo com os receptores da superfície celular e regulando a proliferação, migração e diferenciação celular. Além disso, é essencial para a embriogênese e é provável que seja importante na tumorigênese (NECAS J, 2008).

As funções de ácido hialurônico são diversas. Devido às suas propriedades higroscópicas, influencia significativamente a hidratação e as propriedades físicas da matriz extracelular. O HA também é capaz de interagir com vários receptores, resultando na ativação de cascatas de sinalização que influenciam a migração, proliferação e expressão gênica celular (TURLEY EA, 2002; TAYLOR KR, 2004).

## Comprovação de eficácia

### 1. Efeitos condroprotetores

As propriedades físicas do HA são importantes, mas há evidências que sugerem que o suplemento pode fornecer vantagens tanto físico-químicas quanto farmacológicas. Os condrócitos expressam a glicoproteína CD44 em sua superfície celular. Isso tem a capacidade de funcionar como um receptor e está envolvido em interações bioquímicas com os condrócitos. O efeito de uma injeção de HA pode ser mediado via ações de CD44 (AKMAL M, 2005).

O HA tem sido estudado experimentalmente como um potencial agente de intervenção terapêutica na osteoartrose (OA). O ácido hialurônico tem sido aplicado na terapia experimental da OA. Investigações mostraram que a injeção intra-articular de HA reduz lesões artríticas em modelos animais experimentais de lesão de cartilagem articular (BALAZS EA, 1989; NEO H, 1997; KIM CH, 2001; MORELAND LW, 2003; LEACH JB, 2004; DING M, 2005; ROTH A, 2005; ECHIGO R, 2006).

### 2. Efeitos condroprotetores

O HA tem sido estudado experimentalmente como um potencial agente de intervenção terapêutica na osteoartrite (OA). O ácido hialurônico tem sido aplicado na terapia experimental da OA. Investigações mostraram que a injeção intra-articular de HA reduz lesões artríticas em modelos de animais experimentais de lesão de cartilagem articular.

O HA desempenha um papel vital no desempenho da cartilagem, na manutenção do líquido sinovial e na regeneração de tendões (TOOLE, 1997, 2001). Altas concentrações de HA foram encontradas na MEC de todos os tecidos articulares de adultos, incluindo o líquido sinovial e a camada externa da cartilagem (LEACH e SCHMIDT, 2004). Em parte devido à sua natureza viscoelástica e capacidade de formar matrizes altamente hidratadas, o HA atua na articulação como um lubrificante e amortecedor.

As alterações patológicas do ácido hialurônico do líquido sinovial, com seu peso molecular e concentração, levaram ao conceito de viscosuplementação.

### 3. Ácido hialurônico oral alivia rugas

Watanabe e colegas trataram 28 voluntárias com idade entre 30 e 49 anos que apresentavam rugas do tipo pés de galinha (grupo placebo n = 14, grupo HA n = 14) com HA (MW, 38 k, 240 mg/dia) durante 8 semanas. O grupo HA apresentou uma diminuição significativa da profundidade média da rugosidade máxima em comparação com o grupo placebo ( $p < 0,01$ ).

### 4. Dermatologia e aplicações de cicatrização de feridas

O HA está naturalmente presente em altas concentrações na pele e nos tecidos conjuntivos moles. Portanto, HA é uma escolha apropriada para apoiar a regeneração e aumento da matriz dérmica. Por exemplo, Prestwich e colaboradores descobriram que filmes de hidrogel de HA com ligações cruzadas aceleram a cicatrização de feridas de espessura total, presumivelmente fornecendo um ambiente altamente hidratado e não imunogênico que é propício para a reparação de tecidos. As estruturas cultivadas *in vitro* com queratinócitos e fibroblastos têm sido usadas para criar materiais semelhantes à pele, incluindo duas camadas distintas de tecido epidérmico e dérmico. Além disso, como resultado de sua capacidade de formar matrizes hidratadas expandidas, o HA também tem sido usado com sucesso em aplicações cosméticas, como o aumento de tecidos moles (LEACH e SCHMIDT, 2004; DECHERT et al, 2006).

## Sugestão de dosagem (uso oral)

### USO HUMANO

Uso oral: Dosagem usual de 50mg a 250mg ao dia, divididas em 2 a 5 vezes ao dia, com ou entre as refeições.

Para uso oral, é necessário corrigir o teor, de acordo com o doseamento de hialuronado de sódio descrito no certificado de análise.

### USO VETERINÁRIO

O ácido hialurônico é indicado para cães e gatos e equinos para auxiliar no tratamento de patologias articulares não infecciosas, tais como artrites, artroses, sinovites, osteodistrofias e condrodistrofias, além de pós-operatório de cirurgias articulares.

### Dose usual sugerida:

É indicado na forma injetável 20mg/mL ou 40mg/mL diários.

Uso oral (cães e gatos) → 4mg/Kg de peso corporal ao dia.

### **Concentração usual (uso tópico)**

#### **USO HUMANO**

É indicado em formulações destinadas ao uso tópico nas concentrações de 1,0% a 5,0%, em géis, géis-creme, emulsões hidratantes e cremes antienvhecimento.

Não é necessário corrigir o teor para manipulação de fórmulas destinadas ao uso tópico.

Conversão do pó em solução de 1%: Para preparações líquidas, é necessário realizar uma diluição de 1% do pó em água.

### **Indicações e aplicações**

#### **USO HUMANO**

O ácido hialurônico é indicado para o uso oral em cápsulas no tratamento e prevenção da osteoartrite, osteodistrofia e artrite reumatóide. Também através da ingestão é um potente antienvhecimento e regenerador celular da pele. Possui uso odontológico no tratamento da gengivite. E é utilizado em cosméticos com aplicação em cremes anti-sinais e cicatrizantes, loções corporais, géis hidratantes e loções pós-barba.

#### **Aplicações para uso tópico (Uso humano):**

- Géis hidratantes;
- Cremes e loções hidratantes;
- Tônicos para peles secas e sensíveis;
- Hidratantes faciais e corporais;
- Produtos para mãos;
- Pós-sol;
- Loções e géis pós-depilatórios;
- Pós-barba.

#### **USO VETERINÁRIO**

O ácido hialurônico é indicado para cães e gatos e equinos para auxiliar no tratamento de patologias articulares não infecciosas, tais como artrites, artroses, sinovites, osteodistrofias e condrodistrofias, além de pós-operatório de cirurgias articulares.

### **Informações de Segurança**

Não foi observada evidência de diminuição da fertilidade em ratos e coelhos que receberam HA em doses até 1,43 mg por kg de peso corporal, aproximadamente 11 vezes a dose máxima recomendada em humanos, por ciclo de tratamento.

Estudos de toxicidade reprodutiva, incluindo estudos multigeracionais, foram realizados em ratos e coelhos em doses até 11 vezes a dose humana prevista (1,43 mg / kg por ciclo de tratamento) e não revelaram evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto animal experimental causada por injeções intra-articulares de HA.

### **Interações medicamentosas**

Informações não encontradas nas literaturas consultadas.

### **Recomendações farmacotécnicas**

#### Uso oral:

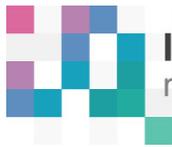
Aplicar fator de correção do Hialuronato de sódio somente para uso oral.

#### Uso tópico:

pH final das formulações com ácido hialurônico: 5,5 – 7,5.

Não aquecer a temperaturas acima de 80°C.

- Conteúdo de álcool maior que 35% pode levar a formação de precipitados ao longo do tempo;
- Surfactantes catiônicos levam a formação de complexos insolúveis e, conseqüentemente precipitação;
- Uso de agentes quelantes, tais como EDTA, podem diminuir a viscosidade das formulações com ácido hialurônico;
- Uso de sistemas tamponantes, tais como fosfatos ou citratos é recomendado.



- Para preparações líquidas, é necessário realizar uma diluição de 1% do pó em água.

### **Informações de armazenamento**

Verificar informações no certificado de análise ou rótulo do produto.

### **Referências bibliográficas**

Akmal ., Singh A, Anand A, Kesani A, Aslam N, Goodship A, Bentley G. The effects of hyaluronic acid on articular c: hondrocytes. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2005; 8: 1143-1149.

Antonias KN, Fraser JRE, Muirden KD. Distribution of biologically labelled hyaluronic acid injected into joints. *Annals of Rheumatic Diseases* 1973; 32: 103-111.

Balazs EA, Denlinger JL. Clinical uses of hyaluronan. *Ciba Found Symp* 1989; 143: 265-280.

Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 3-9.

Banks J, Kreider JW, Bhavanadan VP, Davidson EA. Anionic polysaccharide production and tyrosine activation in cultured human melanoma cells. *Cancer Res* 1976; 36: 424 – 431.

Dechert TA, Ducale AE, Ward SI, Yager DR. Hyaluronan in human acute and chronic dermal wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 2006; 14: 252–258.

Ding M, Danielsen CC, Hvid I. Effects of hyaluronan on three-dimensional microarchitecture of subchondral bone tissues in guinea pig primary osteoarthritis. *Bone* 2005; 36: 489-501.

Echigo R, Mochizuki M, Nishimura R, Sasaki N. Suppressive effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis in experimente induced acute osteoarthritis in dog. *Journal of Veterinary Medical Sciences* 2006; 68: 899-902.

Hascall VC, Majors AK, de la Motte CA, Evanko SP, Wang A, Drazba JA, Strong SA, Wight TN. Intracelular hyaluronan: a new frontier for inflammation? *Biochimica and Biophysica Acta* 2004; 1673: 3-12.

<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/9067-32-7> - último acesso: 29/03/2018.

Juhlin L. Hyaluronan in Skin. *J Intern Med* 1997;242: 61-66.

Kim CH, Lee BJ, Yoon J, Seo KM, Lee JW, Choi ES, Hong JJ, Lee YS, Park JH. Therapeutic effect of hyaluronic nacid on experimental osteoarthritis of ovine temporomandibular joint. *Journal of Veterinary Medical Sciences*, 2001; 63: 1083-1089.

Laurent TC. An early look at macromolecular crowding, *Biophys Chem* 1995; 57: 7 – 14.

Leach JB, Schmidt CE. Hyaluronan. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. Marcel Dekker, New York, 2004; 779–789.

Leach JB, Schmidt CE. Hyaluronan. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. Marcel Dekker, New York 2004; 779-789p.

Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: Should your patient opt for hyaluronic acid injection? *Journal of Family Practice* 2006; 8: 667-675.

Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (Hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanism of action. *Arthritis Reasearch and Therapy* 2003; 5: 54-67.

Neo H, Ishimaru JI, Kurita K, Goss AN. The effect of hyalurinic acid on experimental temporomandibular joint osteoarthritis in the sheep. *Journal of Oral Maxillofacil Surgery* 1997; 55: 1114-1119.

Nescas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar j. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinarni Medicina* 2008; 53(8): 397-411.

Noble PW. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. *Matrix Biology* 2002; 21: 25-29.

Oe M, et al. Oral hyaluronan relieves wrinkles: a double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period. *Clinical, Cosmetic and Investigation Dermatologi*, 2017; 10: 267-273. DOI: [10.2147/CCID.S141845](https://doi.org/10.2147/CCID.S141845).

Roth A, Mollenhauer J, Wagner A, Fuhrmann R, Straub A, VenbrocksRA, Petrow P, Brauer R, Schubert H, Ozegowski J, Peschel G, Muller PJ. Intra-articular injections of high-molecular-weight hyaluronic acid have biphasic effects on joint inflammation and destruction in rat antigen-induced arthritis. *Arthritis Research and Therapy* 2005; 7:677-686.

Tammi R, Agren UM, Tuhkanen AL, Tammi M. Hyaluronan metabolism in Skin – Introduction. *Prog Histochem Cytochem* 1994; 29: 1 – 77.

Taylor KR, Trowbridge JM, Rudisill JA, Termeer CC, Simon JC, Gallo RL. Hyaluronan fragments stimulate endothelial recognition of injury through TLR4. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279: 17079-17084.

Toole BP. Hyaluronan in morphogenesis. *Cell and Developmental Biology*, 2001; 12: 79–87.

Toole BP. Hyaluronan in morphogenesis. *Journal of Internal Medicine*, 1997; 242:35-40.

Turley EA, Noble PW, W.Bourguignon LY. Signaling properties of hyaluronan receptors. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 4589-4592.

Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgradual Medicine Journal* 2003; 79: 449-453.

*Última atualização: 16/04/2018.*