

Cafeína lipossomada atuando no tratamento da lipodistrofia ginoide

Bianca Rodrigues PESSOA¹

Júlia TONIZA²

Regiane de Oliveira SEBASTIÃO³

Juliana Aparecida Ramiro MOREIRA⁴

Débora Laís Justo JACOMINI⁵

Resumo: A lipodistrofia ginóide, mais conhecida como “celulite”, é uma disfunção do tecido adiposo subcutâneo, resultante de várias alterações fisiológicas, se caracteriza por uma expansão das células adipócitas, comprometimento da circulação periférica e aumento de tecido fibroso. É algo que atinge a maioria das mulheres, depois da puberdade, abrangendo as regiões de coxa, abdômen e nádegas. Os produtos de uso tópico utilizados para trazer melhora dessa aparência celulítica atuam estimulando a lipólise, aumentando a circulação, favorecendo o retorno venoso e reforçando as paredes dos capilares. A cafeína contém metilxantinas que atuam no processo de quebra e queima dos triglicerídeos e age na derme melhorando os fibroblastos para a síntese de colágeno. No entanto por se tratar de um ativo natural, a sua eficácia em cosméticos é comprometida pela instabilidade, a fim de melhorar essa condição, foram desenvolvidos diversos sistemas de nanoencapsulação. O objetivo do estudo foi apresentar a utilização da cafeína lipossomada atuando no tratamento da lipodistrofia ginóide. Para essa pesquisa bibliográfica foi feito o levantamento de uma diversidade de estudos publicados, em forma de livros, revistas científicas. Diante da revisão realizada, concluímos que há resultados satisfatórios na redução da celulite com a utilização da cafeína lipossomada. Além de permitir a permeação dos ativos até as camadas mais profundas da pele, os lipossomas atuam evitando a desidratação das células. Benefícios esses, adquiridos através do desenvolvimento cada vez maior da nanotecnologia. Contudo, é necessária a continuação dos estudos e pesquisas a fim de oferecer mais segurança quanto à utilização desse tipo de nanotecnologia.

Palavras-chave: Cafeína. Celulite. Lipossomas. Lipodistrofia Ginoide.

¹ **Bianca Rodrigues Pessoa.** Bacharelada em Estética pelo Claretiano – Centro Universitário. *E-mail:* <bi.123.br@gmail.com>.

² **Júlia Toniza.** Bacharelada em Estética pelo Claretiano – Centro Universitário. *E-mail:* <julia.toniza@outlook.com>.

³ **Regiane de Oliveira Sebastião.** Bacharelada em Estética pelo Claretiano – Centro Universitário. *E-mail:* <regianesebastiao@gmail.com>.

⁴ **Juliana Aparecida Ramiro Moreira.** Mestra em Ciências Biomédicas pelo Centro Universitário Hermínio Ometto (UNIARARAS). Especialista em Fisioterapia Dermato-Funcional e Estética e Bacharel em Fisioterapia pela mesma instituição. *E-mail:* <julianamoreira@claretianorc.com.br>.

⁵ **Débora Laís Justo Jacomini.** Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP). Mestre em Medicina Tropical pela Universidade do Estado do Amazonas (UEA). Bacharel em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Nilton Lins (UNINILTON). *E-mail:* <deborajacomini@claretianorc.com.br>.

Caffeine lipossomada acting in the treatment of lipodystrophy gynoid

Bianca Rodrigues PESSOA

Júlia TONIZA

Regiane de Oliveira SEBASTIÃO

Juliana Aparecida Ramiro MOREIRA

Débora Laís Justo JACOMINI

Abstract: Lipodystrophy gynoid, better known as “cellulitis”, is a dysfunction of the subcutaneous adipose tissue, resulting in various physiological changes, is characterized by an expansion of the adipocyte cells, impaired peripheral circulation and increased fibrous tissue. It is something that affects most women after puberty, covering the regions of thigh, abdomen and buttocks. Topical products used to bring this cellulite appearance improvement act stimulating lipolysis, increasing circulation, favoring the venous return and by improving the walls of capillaries. Caffeine contains methylxanthines that act in the process of breaking and burning of triglycerides and acts in the DermIS improving fibroblasts for the synthesis of collagen. However because it is a natural asset, your effectiveness in cosmetics is compromised by instability, in order to improve this condition, various nanoencapsulation systems have been developed. The objective of this study was to present the use of caffeine liposome working in treatment of lipodystrophy gynoid. For this literature search was made the lifting of a diversity of studies published in the form of books, scientific journals. On the review conducted, we concluded that there are satisfactory results on cellulite reduction with the use of caffeine liposome. In addition to allow the permeation of assets up to the deeper layers of the skin, the liposomes act preventing dehydration of the cells. These benefits, purchased through the increasing development of nanotechnology. However, there is a need for the continuation of studies and research in order to offer greater security with regard to the use of this type of nanotechnology.

Keywords: Caffeine. Cellulitis. Liposomes. Lipodystrophy Gynoid.

1. INTRODUÇÃO

A lipodistrofia ginoide (LDG), conhecida popularmente como celulite, é uma afecção que atinge a maioria das mulheres (mais de 95%). Constitui, portanto, um motivo de consulta bastante frequente a profissionais da área de estética (BORGES, 2010).

Pode-se dizer que “celulite” não é o termo mais adequado para definir tais ondulações cutâneas, pois estas não indicam uma condição de inflamação do tecido celular subcutâneo. Existem outros termos que foram utilizados ao longo do tempo na tentativa de abranger as diferentes conotações morfológicas e patogênicas da disfunção abordada, como: paniculopatia edemato-fibroesclerótica, lipoesclerose e lipoedema (TERRANOVA; BERARDESCA; MAIBACH, 2006).

Pode-se dizer que se trata de uma infiltração edematosa do tecido conjuntivo, não inflamatória, seguida de formação de macromoléculas na substância intercelular que, infiltrando-se nas tramas, produz uma reação fibrótica consecutiva (GUIRRO; GUIRRO, 2002).

Na maioria das vezes, surgem em mulheres, após a puberdade, nas regiões de coxas e nádegas, também ocorrem nas mamas e regiões inferiores do abdômen e dos braços (AVRAM et al., 2008).

Borges (2010) cita que o tratamento de gordura localizada e de celulite pode ser feito de duas maneiras. A primeira envolve medidas gerais com dieta e reeducação alimentar, atividade física, fisioterapia dermatofuncional e farmacoterapia. A segunda, tratamento loco-regional com cosmetologia, drenagem linfática, ultrassom, infravermelho longo, eletroestimulação, entre outros.

Segundo Vanzin e Camargo (2011) a preocupação com o tratamento da celulite afeta 41% das mulheres no país, gerando a necessidade de desenvolvimento de produtos cosméticos com essa finalidade. A indústria, então, para suprir o pedido de mercado, investe em novidades. Contudo, para o produto ser rotulado como “anticelulítico”, é exigida comprovação de eficácia, fiscalizada pelo Ministério da Saúde. Por isso, alguns dos produtos recebem

a identificação de “coadjuvantes”, “preventivos” ou “auxiliares”. Como nos lembram Potts e Guy (1992) e Guirro e Guirro (2002), na questão de permeabilidade, por se tratar de um tecido profundo, a maior barreira a ser vencida é o estrato córneo. Então, para que os ativos lipolíticos cheguem até as camadas mais profundas e cumpram sua função, é necessário o uso de veículos vetoriais como nanosferas, fitossomas, lipossomas e silanóis. Como se sabe, o mercado que dificilmente enfrenta crises é o de cosméticos, e a nanotecnologia contribui para o seu crescimento, possibilitando a incorporação de princípios ativos em dermocosméticos, ou seja, cosméticos que ultrapassem a epiderme e atinjam as camadas mais profundas, trazendo assim, uma maior eficácia ao produto.

Entre todas as formas de tratamento para a LDG, os cosméticos se evidenciam pela maior disposição. Eles possuem substâncias ativas que agem como vasoprotetoras, anti-inflamatórias, lipolíticas e ativadoras da microcirculação (SANTOS et al., 2011 apud BALDISSERA, 2014).

De acordo com a DERMAGE cosméticos a cafeína é um extrato vegetal indutor da lipólise, contém metilxantinas que promovem a quebra e a queima dos triglicerídeos, e também atua na derme, melhorando a aparência da pele e estimulando a produção de colágeno e elastina.

Em face dessa dinâmica, o objetivo desse estudo é fazer um breve levantamento literário do que se sabe acerca da lipodistrofia ginóide, e os efeitos na célula adiposa da cafeína encapsulada, no caso, em lipossomas.

2. METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada no período de agosto a novembro de 2016, por meio de levantamento literário em material didático, no Google Acadêmico, SciELO (de 1997 a 2016), livros do acervo da biblioteca Claretiano – Faculdade, em Rio Claro (SP) (de 2002 a 2011). A pesquisa bibliográfica tratou do levantamento de uma diversidade de estudos publicados em livros e em revistas científicas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O estrato córneo é a camada mais superficial da epiderme composta de células queratinizadas, seguida de mais outras quatro camadas – basal, espinhosa, granulosa e lúcida –, com uma espessura de 0,07 a 0,12 mm dependendo da região. Logo abaixo dela, está a derme, composta por vasos sanguíneos, glândulas, fibras de colágeno e elastina, nervos, folículos pilosos e outros. Esses tecidos estruturalmente organizados conferem a pele em média 1,5 mm. E só então, abaixo dela, está a hipoderme, composta principalmente de tecido conjuntivo frouxo e células adiposas entrelaçadas com vasos sanguíneos (GRAAFF, 2003).

A hipoderme se localiza sob a pele e acima dos músculos, é constituída basicamente por adipócitos, células que funcionam como a reserva de gordura do organismo e que aumentam de tamanho se a quantidade de alimento ingerida for maior que a necessária. Com essa expansão das células, a microcirculação sofre alterações, desenvolvendo aumento do tecido fibroso e originando a celulite (FERREIRA; MEJIA, 2013 apud ALMEIDA; KILIAN; MOREIRA, 2015).

Nas regiões onde ocorre a celulite, a superfície da pele possui aspecto de “casca de laranja”. Ainda não se tem total clareza quanto aos aspectos fisiopatológicos, podendo ser influenciados pelo sexo, hereditariedade, peso, etnia e idade. A condição etiológica no caso da celulite é resultado, na maioria das vezes, da ação hormonal e comprometimento da circulação periférica e linfática (RONA, 2006).

Segundo Siqueira (2014), podemos classificar a LDG em quatro formas clínicas: a dura, que acomete indivíduos jovens que praticam atividade física e possuem tônus muscular e tissular, só é visível com a palpação; a flácida, que geralmente ocorre em pessoas inativas que perderam peso rapidamente, denota uma falência do sistema de sustentação conjuntivo por rompimento do ácido hialurônico e músculo flácido; a edematosa, que aparece frequentemente após o início do uso de anticoncepcionais, os sinais são evidentes e o prognóstico é ruim quanto à reversão do problema;

e, por fim, a mista, que caracteriza uma celulite dura na região das coxas junto a uma flácida no abdômen.

Rosebaum (1998) diz que não há nenhuma evidência de qualquer papel primordial para a fisiologia do tecido adiposo, fluxo de sangue, bioquímica ou na etiologia da celulite, embora o tecido conjuntivo da coxa feminina esteja estruturado e pré-disposto a acentuar diferenças de pequenos depósitos de tecido adiposo subdérmicos.

O desenvolvimento da celulite pode ser dividido em fases, segundo Rona (2006). Na fase I, as paredes dos vasos tornam-se permeáveis e induzem a perda de fluídos para os espaços intersticiais (edema), adipócitos inchados se aglutinam e comprimem a rede linfática. Na fase II, há aglomeração de adipócitos e a ligação das fibras de colágeno dificulta a circulação sanguínea, ocorre também diminuição da espessura de epiderme e derme. Já na fase III, entre os efeitos do comprometimento vascular sobre a derme, há redução na síntese de proteínas e alteração metabólica, e os adipócitos não participam dos eventos de remoção de toxinas, mas se juntam constituindo micronódulos rodeados por uma dura e espessa camada de colágeno e gordura. Na fase IV, os micronódulos se agregam e formam macronódulos rígidos em camada dérmica, cujas dimensões variam entre 2 e 20 mm, a dor é recorrente nessa fase por conta da compressão dos nervos.

No nosso organismo, a hidrólise de gordura é efetuada pela enzima monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), que é fornecida ao adipócito pela mitocôndria. A quantidade insuficiente de AMPc acarretará acúmulo de gordura, portanto um dos caminhos para o tratamento da gordura localizada é aumentar a produção dessa enzima; elevar a temperatura fará o metabolismo da mitocôndria acelerar e, por consequência, sintetizar mais AMPc (BORGES, 2010).

Existem várias terapias para tratar a celulite; entre elas, a radiofrequência, aparelho eficaz também para a flacidez da pele (DE LA TORRE et al., 2011). O *laser*, que consiste na produção de radiação luminosa monocromática, é usado na fisioterapia por sua ação anti-inflamatória e regeneradora (GUIRRO; GUIRRO, 2002; CARATI, 2003 apud LEAL et al., 2009). A massagem modeladora

tem a função de melhorar a vasodilatação, a oxigenação e a nutrição dos tecidos (MAKISHI et al., 2014). O ultrassom atua estimulando o sistema circulatório e linfático (SIMON, 2012 apud ALMEIDA; KILIAN; MOREIRA, 2015).

Entre todas as formas de tratamento para a LDG, os cosméticos se evidenciam pela maior disposição. Eles possuem substâncias ativas que agem como vaso protetoras, anti-inflamatórias, lipolíticas e ativadores da microcirculação (SANTOS et al., 2011 apud BALDISSERA, 2014).

Esses cosméticos podem veicular vários agentes farmacológicos, como metilxantinas, ácido retinoico, catecolaminas e extratos botânicos. Entre os extratos botânicos, destacam-se castanha-da-índia, ginkgobiloba, centella asiática, uvas vermelhas, chá verde, inhame-selvagem, laranja-amarga, bayberry e hera (HEXSEL et al., 2005; RAWLINGS, 2006; DAVID; PAULA; SCHNEIDER, 2011; SANTOS et al., 2011 apud BALDISSERA, 2014).

Lopes et al. (2013), no estudo que realizou, puderam observar que a cafeína, também encontrada no chá verde, está associada às três classes de medicamentos mais utilizadas pela população, classificadas farmacologicamente como analgésicos, anti-inflamatórios e miorreaxantes.

Além da estimulação do sistema nervoso central, a cafeína impulsiona o fluxo sanguíneo, a função cardíaca e a liberação de adrenalina. Juntamente com a cafeína, a adrenalina incita uma grande diversidade de tecidos, potencializa a contração muscular, e aumenta a taxa de quebra do glicogênio hepático e muscular (MELLO, 2007).

Caracterizada no ramo químico por 1,3,7-trimetilxantina, a cafeína é a substância ativa do café, porém está presente também em outros alimentos e bebidas que consumimos. Atribuída à classe de compostos das metilxantinas, na qual também se encontra o chá. As naturezas das xantinas estimulam o sistema nervoso, provocando um estado de alerta de pequena duração (SILVA, 2003).

Segundo Magalhães, Camargo e Higuchi (2013), a fórmula química da cafeína é $C_8H_{10}N_4O_2$, catalogada como um alcaloide do

grupo das xantinas. É extraída da *Coffea arábica*, e também encontrada nas folhas da *Ilexparaguariensis*, *Camelliasinensis* e frutos da *Theobromacação* e da *Paullinia*.

A cafeína começou a ser estudada no século XIX e era tida como tônico mantenedor da sobriedade. Ultimamente pesquisas vêm examinando seus efeitos nocivos e até que ponto pode ser consumida sem que se configure vício (JAMES, 1997 apud FOCCHI, 2001).

Sua ingestão pode contribuir para o aumento da perda de peso e para sua manutenção, por meio da oxidação da gordura e da termogênese (DUNCAN, 2007 apud KRUPEK; COSTA, 2012).

A cafeína é um extrato vegetal indutor da lipólise, contém metilxantinas que promovem a quebra e queima dos triglicerídeos, também atua na derme, melhorando a aparência da pele, estimulando os fibroblastos para a síntese de colágeno e de outros componentes da matriz extracelular, ocasionando aumento da firmeza da pele. Além disso, aumenta os níveis de AMP cíclico na célula, promovendo proliferação por meio do estímulo ao metabolismo celular (MAGALHÃES; CAMARGO; HIGUCHI, 2013).

Quando ingerida, sua ação lipolítica se deve à movimentação dos ácidos graxos livres dos tecidos ou estoques intramusculares. Age também como competidor dos receptores de adenosina, elevando os níveis de AMPc, que ativa as lipases hormônios sensíveis, promovendo a lipólise (MELLO; KUNZLER; FARAH, 2007).

Nos capilares do tecido adiposo, os triglicerídeos sofrem a ação da enzima lipase HS e de monoglicerídeos, separando ácidos graxos e glicerol. Estes se difundem para o citoplasma da célula adipócita, onde são depositados. A norepinefrina estimula o sistema intracelular de AMP cíclico que ativa a lipase, e conseqüentemente realiza a lipólise (MENDES; BENDER; LACERDA, 2014).

A cafeína atua inibindo a fosfodiesterase, enzima responsável por degradar a adenosina monofosfato cíclica (AMPc). Com isso, elevam-se os níveis de AMPc na célula (SNYDER, 1984 apud SOUZA; SICHIERI, 2005).

Segundo Leonardi e Chorilli (2010 apud MAGALHÃES; CAMARGO; HIGUCHI, 2013), os efeitos da cafeína, que podem ser potencializados pela coenzima A e a L-carnitina, promovem a hidrólise das triglicérides, pois aumentam os gastos e quebras dos ácidos graxos livres, estimulando seu transporte ativo pela membrana da mitocôndria, que disponibiliza ATP, elevando a atividade da triglicéride lipase.

Quando se trata de ativos naturais, a instabilidade é algo que pode atrapalhar a eficácia e acelerar a deterioração do produto. A nanoencapsulação é uma maneira de melhorar essa condição, além de fazer a liberação gradativa das substâncias. O tamanho desses vetores se encontra na zona nanométrica, em geral de 50 a 300 nanômetros (DAUDT et al., 2013).

Hoje, estão disponíveis diversos sistemas de nanopartículas, suas estruturas são constituídas de diferentes materiais selecionados de acordo com sua finalidade, levando-se em consideração via de administração, células-alvo, ativos e suas características físico-químicas, além da taxa de liberação, para se fazera dosagem correta das substâncias e reduzir os riscos de possíveis efeitos adversos (GONÇALVES, 2014).

No mercado, existem tipos de nanoestruturas variados, como as nanocápsulas, microemulsões, nanoemulsões, lipossomas, nanoesferas e niossomas (SANTOS; MIYASHIRO; SILVA, 2015). O ramo de nanocosméticos começou a ser explorado há 15 anos, com um lançamento da Lancôme de um creme facial antienvhecimento com vitamina E pura nanoencapsulada. Os estudos foram realizados na Universidade de Paris 11, que patenteou a novidade (ERENE, 2008).

A questão da segurança de tais produtos foi pauta no III Diálogo Internacional em Pesquisa Responsável e Desenvolvimento de Nanotecnologia, em março de 2008, na Bélgica. “A posição mais responsável é considerar o fato de que há possibilidade de algum risco na utilização de qualquer produto novo, seja ele nanotecnológico ou não”, disse Mario Baibich, coordenador-geral de Micro e Nanotecnologia do Ministério da Ciência e Tecnologia (ERENE, 2008).

A preocupação está relacionada ao tamanho das partículas, considerando a possibilidade de absorção pelas paredes capilares e a introdução das substâncias à corrente sanguínea. Esse controle de parâmetros é feito no Brasil pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro), por meio da nanometrologia, o que também eleva o preço para o desenvolvimento dos produtos (ERENE, 2008).

Os produtos cosméticos de forma geral são sujeitos a uma regulamentação que estabelece normas de fabricação, comercialização, segurança e controle de qualidade. Quanto à nanotecnologia utilizada para sua produção, essa legislação ainda não está totalmente estabelecida, o que deixa o consumidor sem acesso suficiente às informações e sem a garantia de que os produtos não prejudicam a saúde (GONÇALVES, 2014; SANTOS; MIYASHIRO; SILVA, 2015).

Quando um fármaco é administrado, desde a sua absorção até o local onde atuará, é fato que muitas barreiras como as membranas celulares, constituídas por fosfolipídios, proteínas e glicoproteínas, terão que ser ultrapassadas. Os lipossomas são pequenas vesículas compostas por bicamadas também de fosfolipídeos, tipicamente fosfatidilcolina. Para dar mais rigidez à estrutura, utiliza-se colesterol (VASIR et al., 2005 apud MATOS; MOUTINHO, 2008; BIOTEC, 2014; DAUDT et al., 2013).

A primeira descrição de lipossomas foi feita por Banghamet (1965), associando duas palavras gregas: “lipo” (gordura) e “soma” (corpo), termo utilizado pela primeira vez no mercado 20 anos depois, pela Christian Dior (MAGDASSI, 1997 apud SAUER; MILITZER; NETZ, 2011). Quando os lipídeos são dispostos em fase aquosa os lipossomas se constroem de forma espontânea, são capazes de carregar ativos hidrossolúveis e lipossolúveis, e não são tóxicos nem invasivos (DAUDT et al., 2013).

São compostos por essas bicamadas concêntricas fosfolipídicas, naturais ou sintéticas, reconhecidas geralmente como seguras, e contêm em seu interior a porção aquosa. Por essa característica, os lipossomas se tornam capazes de se fundir a outras camadas duplas, como é o caso da membrana celular. Assim, facilitam e mantêm por

um período maior a distribuição dos ativos carregados por eles, sendo vantajosos para aplicações cosméticas (RAJ et al., 2012).

O uso de nanoestruturas lipídicas possui várias vantagens em comparação com outros sistemas coloidais, como maior biocompatibilidade, menor toxicidade, facilidade de produção, maior estabilidade durante a estocagem e esterilização (MARCATO, 2009; PUGLIA; BONINA, 2012 apud BALDISERRA, 2014).

Chorilli et al. (2004), em seu estudo de estabilidade e liberação *in vitro*, comprovaram o efeito dos lipossomas de retardar a liberação de cafeína encapsulada, com um maior desempenho em gel do que em solução, atuando provavelmente como vetor de liberação lenta.

Em cosméticos, eles vêm sendo incorporados em formulações para prevenção de queda capilar, envelhecimento cutâneo, clareamento de hiperpigmentações e tratamento da lipodistrofia ginóide (ANTUNES, 2012).

Pelos atributos das suas divisões, podem encapsular tanto ativos lipossolúveis (apolares), como vitamina E, quanto hidrossolúveis (polares), como a cafeína, que não são armazenados e são facilmente excretadas (SAUER; MILITZER; NETZ, 2011). Além de dar estabilidade aos ativos, promovem um efeito oclusivo, Wis-sing e Müller (2003, apud MARCATO, 2009), em um estudo, observaram que o creme que continha as nanopartículas lipídicas de palmitato de cetila apresentou um melhor resultado no quesito hidratação, diminuindo a perda de água da pele, em comparação ao creme que não tinha a nanotecnologia.

Ji e Jeon (1997) perceberam, por meio de estudos com um creme contendo 5% de palmitato de retinil – um derivado do retinol facilmente oxidado pelo calor e luz, útil para promover uma maior elasticidade da pele e diminuir a peroxidação lipídica – teve maior estabilidade o palmitato de retinil quando encapsulado em lipossomas, além de promover hidratação do estrato córneo, impedindo a perda de água transepidérmica.

Outro estudo realizado por Siciliano (1985 apud CHORILLI et al., 2004) com glicerol, ureia e PCA-Na encapsulados mostrou

que a ligação de água com a camada córnea desidratada foi de 110% a 240% maior com os lipossomas.

Lautenschlager (1990 apud CHORILLI et al., 2004) aponta duas fases na interação dos lipossomas com a pele. Na primeira, os fosfolípidios se ligam à camada córnea pelos queratinócitos, formando um filme sobre a pele, reforçando a função de barreira e impedindo a perda de água; essa potente ligação rompe algumas estruturas. Na segunda, os fosfolípidios sem ligações ficam dispostos nas camadas mais profundas para serem capturados pelas membranas.

Apesar dos pontos positivos para a utilização dos lipossomas, sua estabilidade é comprometida quando são veiculados junto a tensoativos. Segundo Magdassi (1997 apud CHORILLI et al., 2004), quando incorporados em gel, são estáveis por até 2 anos, porém, quando associados com componentes emulsionantes, como óleos e tensoativos, perduram meses ou semanas.

No entanto, o calor e a exposição à claridade durante a estocagem também comprometem a estabilidade, pois acarretam aumento da energia cinética, alterando a cristalinidade. Isso pode modificar a carga na superfície das partículas, estimulando a repulsão eletrostática e promovendo a agregação delas. (ÜNER et al., 2007; ÜNER, 2006 apud MARCATO, 2009).

O Liporeductyl-Lipotec® é um ativo lipossomado composto por extratos anticelulíticos clássicos, como cafeína, butcherbroom, compostos iodados, Ivy, carnitina, escina, combinados com histidil-lisina (GHK). Essa combinação com o tripeptídeo GHK tem ação lipolítica, amenizando a retenção de líquidos e favorecendo a microcirculação. Foi realizada uma avaliação com 20 voluntárias entre 18 e 70 anos de idade. Um gel contendo 7,0% de Liporeductyl foi aplicado diariamente nos locais afetados por um período de 60 dias. Os resultados demonstraram melhora de 25% na aparência de “casca de laranja” da pele, e de 60% na microcirculação. Além disso, 60% das mulheres apresentaram significativa diminuição dos edemas (GALENA, 2005).

O ativo Iso-Slimcomplex® (Mibelle) combina genisteína com mais três outros ativos: cafeína e carnitina, que estimulam a quebra

de gordura, e espirulina, que promove a firmeza e propriedades de reestruturação. Com base nos estudos realizados, a média de grau da celulite foi 37% menor após seis semanas em comparação com a área não tratada, e diminui até mais de 3,5cm de circunferência (PHARMANOSTRA, 2014).

Já o AmaraShape[®] é composto por sinefrina e cafeína lipossomadas. Um estudo foi realizado com 20 mulheres de 24 a 48 anos. Elas utilizaram, durante seis semanas, uma formulação contendo 3% de AmaraShape[®], aplicada duas vezes por dia na porção interna do antebraço e na cintura. Os resultados obtidos mostram que a redução do diâmetro abdominal foi em média de 2,5cm, além de aumentar elasticidade, maciez, e firmeza cutânea (FARMACAM, 2015).

Slim&Sculp é uma *mousse* liporredutora desenvolvida pela Valmari. Como princípio ativo leva Cafeisilane C[®] e Unislim[®] (associação de duas xantinas: erva mate e café verde), ativadores da lipólise. Em testes clínicos, feitos com mulheres com idade entre 18 e 50 anos durante 28 dias, 75% das voluntárias perceberam melhora da aparência geral, 78,1% perceberam melhora da redução de medidas, 81,3% perceberam melhora da gordura localizada e 87,5% perceberam melhora da textura da pele (VALMARI, 2016).

Pesquisas feitas pela Exsymol (Mônaco) trazem um novo mecanismo de ação que estimula a lipólise e reduz a lipogênese. A cafeína em silanol foi associada a um neuropeptídeo, dando origem ao NeuroCafein[®]. Essa interação traz melhora na inervação do tecido e conseqüentemente uma comunicação mais efetiva, fomentando a quebra da gordura pela ação da cafeína e diminuindo o acúmulo de lipídeos pela presença do silício orgânico (BIOTEC, 2013).

Um estudo realizado com pacientes em sua maioria mulheres (40 de 41), de 21 a 65 anos, com quantidades mensuráveis de gordura no quadril, abdômen, tríceps, laterais e posterior de coxa, utilizando diariamente durante dois meses creme contendo cafeína encapsulada em lipossomas, apresentou como resultado significativa redução da espessura subcutânea (LESSER; RITVO; MOY, 1999).

Uma pesquisa com 40 mulheres de 26 a 74 anos, com um grau de celulite moderado, apresentou, no geral, diminuição média

de 1,9cm da circunferência da coxa tratada com produto formulado contendo cafeína como princípio ativo, e 1,3cm com placebo. Também mostrou que, além de ser eficaz na redução da aparência da celulite, o produto não ofereceu nenhum efeito adverso (RAO; GOLD; GOLDMAN, 2005).

Pires-de-Campos et al. (2008) realizaram um estudo com aplicações nas áreas dorsais de 5 porcos de 35 dias de idade e 15 kg cada. Foram utilizados em diferentes regiões gel, gel e ultrassom, gel e cafeína (5% v/v), e gel e ultrassom e cafeína, diariamente durante 15 dias. O estudo mostrou que o tratamento com cafeína só foi eficaz quando associado à terapia de ultrassom, resultando na redução significativa da espessura do tecido adiposo e no número de adipócitos.

Já Santos et al. (2005), em sua pesquisa com 99 mulheres de 18 a 40 anos, mostraram que somente a cafeína incorporada em gel, aplicada durante um mês, foi capaz de reduzir 0,5 cm da circunferência da coxa em relação às medidas anteriores ao tratamento, além de aumentar a microcirculação e ser eficaz no manejo clínico da lipodistrofia ginoide.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da revisão realizada, podemos concluir que há resultados satisfatórios na redução da celulite com a utilização da cafeína lipossomada. Além de permitir a permeação dos ativos até as camadas mais profundas da pele, os lipossomas atuam evitando a desidratação das células. Esses benefícios são adquiridos pelo desenvolvimento cada vez maior da nanotecnologia. Contudo, é necessária a continuação dos estudos e pesquisas a fim de oferecer mais segurança quanto à utilização desse tipo de nanotecnologia.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T. P.; KILIAN, T.; MOREIRA, J. A. R. Comparação entre a endermoterapia e o ultrassom no tratamento do fibroedema gelóide. *Revista Científica da FHO/UNIARARAS*, Araras, v. 3, n. 1, p. 73-83, 2015. Disponível

em: <http://www.uniararas.br/revistacientifica/_documentos/art.8-021-2015.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2017.

ANTUNES, C. Lipossomas e as suas aplicações na atualidade. *UEline Jornal Online da Universidade de Évora*, jun. 2012. Disponível em: <http://home.uevora.pt/~ueline/quimica_para_todos/lipossomas_e_as_suas_aplicacoes_na_atualidade.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2017.

AVRAM, M. R. et al. *Atlas colorido de dermatologia estética*. São Paulo: McGraw Hill, 2008.

BALDISSERA, D. B. *Espectrofotometria aplicada na análise de nanocarreadores lipídicos contendo ativos para lipodistrofia ginoide*. 2014. 18f. Dissertação (Mestrado em Nanociências) – Centro Universitário Franciscano, Santa Maria (Unifra). Santa Maria, 2014. Disponível em: <<http://www.periodicos.unifra.br/index.php/disciplinarumNT/article/download/1898/1801>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

BIOTEC. In.cell® nutrição celular em cápsulas. *Revista Biotec Dermocosméticos*, v. 5, n. 18. p. 31, 2014. Disponível em: <<http://www.biotecdermo.com.br/wp-content/uploads/2016/10/Revista-Biotec-18.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

_____. Microneedling therapy: bioestimulação metabólica. *Revista Biotec Dermocosméticos*, v. 5, n. 16, p. 31, 2013. Disponível em: <<http://www.biotecdermo.com.br/wp-content/uploads/2016/10/Revista-Biotec-16.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

BORGES, F. S. *Dermato-funcional: modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas*. 2. ed. São Paulo: Phorte, 2010.

CHORILLI, M. Desenvolvimento e caracterização de lipossomas contendo cafeína veiculados em géis hidrofílicos: estudos de estabilidade e liberação in vitro. 149f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp). Araraquara, 2004. Disponível em: <www2.fcfar.unesp.br/Home/Pos-graduacao/.../MARLUS_CHORILLI.doc>. Acesso em: 15 ago. 2017.

_____. et al. Lipossomas em formulações dermocosméticas. *Infarma – Ciências Farmacêuticas*, v. 16, n. 7-8, p. 75-79, 2004. Disponível em: <<http://www.nanobiotec.iqm.unicamp.br/download/lipossomasecosmeticos.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

DAUDT, R. M. et al. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. *Ciência e Cultura*, São Paulo, v. 65, n. 3, p. 28-31, jul. 2013. Disponível em: <<http://cienciaecultura.bvs.br/pdf/cic/v65n3/a11v65n3.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

DE LA TORRE, J. R. et al. Multisource, Phase-controlled Radiofrequency for Treatment of Skin Laxity: *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, v. 4, n. 1, p. 28-35, jan. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278896>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

ERENE, D. Tecnologia: beleza fundamentada. Grupo de pesquisadores em conjunto com empresas prepara nanocosméticos com aplicações variadas. *Revista Pesquisa Fapesp*, v. 146, abr. 2008. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2008/04/01/beleza-fundamentada/>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

FARMACAM – FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO E HOMEOPATIA. *Amarashape*[®]: tecnologia em combinação efetiva para delinear formas. 2015. Disponível em: <<http://www.farmacam.net.br/Literatura%20Alopatia%20FARMACAM/monografias%20FARMACAM/amarashapefarmacam.pdf>>. Acesso em: 29 set. 2016.

FOCCHI, G. R. A. Cafeína: generalidades, farmacologia, mecanismos neurobiológicos de ação e potencial de abuso. *Psychiatry on line Brazil*, v. 6, n. 10, out. 2001. Disponível em: <http://www.polbr.med.br/ano01/artigo1001_a.php>. Acesso em: 15 ago. 2017.

GALENA. *Liporeductyl*[®]: Ativo lipossomado com ações combinadas e sinérgicas para combater a celulite. 2005. Disponível em: <<http://pharmarav.com.br/area-de-pesquisa/artigos-j-k-l/>>. Acesso em: 29 set. 2016.

GONÇALVES, J. C. *Nanotecnologia aplicada à pele*. 73f. 2014. Dissertação (Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas) – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT). Lisboa, 2014. Disponível em: <http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/4719/Nano%20aplica_pele%20J_Gon%C3%A7alves.pdf?sequence=1>. Acesso em: 23 out. 2016.

GRAAFF, V. Sistema Tegumentar: a pele como um órgão e camadas da pele. In: _____. *Anatomia humana*. 6. ed. São Paulo: Manole, 2003. p. 106-112.

GUIRRO, E.; GUIRRO, R. *Fisioterapia dermato-funcional: fundamentos, recursos e patologias*. 3. ed. São Paulo: Manole, 2002.

JI, H. K.; JEON, Y. H. Study on stability, efficacy, and effect of a cream containing 5% of retinylpalmitate. In: *I.F.S.C.C. INTERNATIONAL CONFERENCE*, Acapulco, p. 48-74., 1997. Disponível em: <http://ocean.kisti.re.kr/downfile/volume/scsk/HJPHBN/1997/v23n3/HJPHBN_1997_v23n3_48.pdf>. Acesso em: 24 out. 2016.

KRUPEK, T.; COSTA, C. E. M. Mecanismo de ação de compostos utilizados na cosmética para o tratamento da gordura localizada. *Saúde e Pesquisa*, v. 5, n. 3, p. 555-566, set./dez. 2012. Disponível em: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/viewFile/2444/1819>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

LEAL, N. F. B. S. et al. Physiotherapy treatments for breastcancer-related lymphedema: a literature review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 17, n. 15, set. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692009000500021>. Acesso em: 15 ago. 2017.

LESSER, T.; RITVO, E.; MOY, L. S. Modification os subcutaneous adipose tissue by a methylxanthine fromulation: a double-blind controlled study. *American Society for Dermatologic Surgery*, v. 25, n. 6, p. 455-462, jun. 1999. Disponível em: <http://faculty.uca.edu/johnc/Cellulite_Study%5B1%5D.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2017.

LOPES, D. M. et al. Avaliação da cafeína em associações medicamentosas. *Revista Infarma – Ciências Farmacêuticas*, v. 25, n. 2, p. 1-5, 2013. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/450>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

MAGALHÃES, B. H.; CAMARGO, M. F.; HIGUCHI, C. T. Indicação de uso de espécies vegetais para tratamento da celulite com fins cosméticos. *InterfacEHS – Revista de Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade*, São Paulo: Senac, v. 8, n. 3, p. 62-83, 2013. Disponível em: <<http://www3.sp.senac.br/hotsites/blogs/InterfacEHS/indicacao-de-uso-de-especies-vegetais-para-o-tratamento-da-celulite-com-fins-cosmeticos/>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

MAGDASSI, S. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. *Science Direct*, v. 123–124, p. 671-679, 1997. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927775797037928?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

MAKISHI, C. A. S. et al. *Massagem Modeladora no tratamento da FEG*. São Paulo: Faculdades Metropolitanas Unidas, 2014.

MARCATO, P. D. Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 6, n. 2, p. 1-37, 2009. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/6545>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

MATOS, C. M.; MOUTINHO, C. G. *Interação de fármacos com lipossomas: áreas de aplicação*. 2008. Disponível em: <<http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/930/1/182-191.pdf>>. Acesso em: 18 set. 2017.

MELLO, D.; KUNZLER, D. K.; FARAH, M. A cafeína e seu efeito ergogênico. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, São Paulo v. 1, n. 2, p. 30-37, mar./abr., 2007. Disponível em: <<http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/download/15/14>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

MENDES, J.; BENDER, M. R. P.; LACERDA, F. *A técnica da criolipólise: achados científicos e pressupostos teóricos*. 2014. 20f. Monografia (Curso Superior de Tecnologia em Cosmetologia e Estética) – Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI). Balneário Camboriú, 2014. Disponível em: <<http://siaibib01.univali.br/pdf/Josiane%20Mendes%20e%20Marcia%20Raquel%20Pauletto%20Bender.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

PHARMANOSTRA. *Cremes para celulite: você está usando um que atinja mesmo a camada mais profunda da pele?* São Paulo, 2014. Disponível em: <<http://www.pharmanostra.com.br/releases/cremes-para-celulite>>. Acesso em: 6 out. 2016.

PIRES-DE-CAMPOS, M. S. M. et al. The effect of topical caffeine on the morphology of swine hypodermis as measured by ultrasound. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 7, n. 3, p. 232-237, set. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789063>>. Acesso em: 21 out. 2016.

POTTS, R. O.; GUY, R. H. Predicting skin permeability. *Pharmaceutical Research*, v. 9, n. 5, p. 663-669, maio 1992. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1608900>> Acesso em: 6 ago. 2017.

RAJ, S. et al. Nanotechnology in cosmetics: opportunities and challenges. *Journal Pharm Bioallied Sciences*, v. 4, n. 3, p. 186-193, jul./set. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3425166/>>. Acesso em: 24 out. 2016.

RAO, J.; GOLD, M. H.; GOLDMAN, M. P. A two-center, double-blinded, randomized trial testing the tolerability and efficacy of a novel therapeutic agent for cellulite reduction. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 4, n. 2, p. 93-102, abr. 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1473-2165.2005.40208.x/abstract>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

RONA, C.; CARRERA, M.; BERARDESCA, E. Testing anticellulite products. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 28, n. 3, p. 169-173, jun. 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2494.2006.00317.x/full>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

ROSENBAUM, M. et al. Anexploratory investigation of morphology and biochemistryof cellulite. *Plastic & Reconstructive Surgery*, v. 101, n. 7, jun. 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9623840>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

SANTOS, O. et al. Therapeutic evaluation os a topical composition with caffeine in the treatment of gynoidlipodystrophy with the ortogonal polarization spectral method. *Journal os the American Academy of Dermatology*, v. 52, n. 3, p. 94,

mar. 2005. Disponível em: <[http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(04\)03158-5/fulltext](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(04)03158-5/fulltext)>. Acesso em: 15 ago. 2017.

SANTOS, P. O.; MIYASHIRO, Y. P.; SILVA, V. A. A nanotecnologia em formulação cosmética. *Revista Eletrônica Beleza In*, São Paulo, dez. 2015. Disponível em: <<http://belezain.com.br/adm/uploads/nanotecnologia.pdf>>. Acesso em: 23 out. 2016.

SAUER, H.; MILITZER, S. E.; NETZ, D. *Liposomes in cosmetics*. 2011. Disponível em: <<http://siaibib01.univali.br/pdf/Hevelin%20Sauer,%20Scheyla%20Miltzer.pdf>>. Acesso em: 24 out. 2016.

SILVA, M. S. Os efeitos da cafeína relacionados à atividade física: uma revisão. *Revista Lecturas, Educación Física y Deportes*, Buenos Aires, v. 9, n. 66, nov. 2003. Disponível em: <<http://www.efdeportes.com/efd66/cafeina.htm>>. Acesso em: 16 out. 2016.

SIQUEIRA, K. S. *Aplicação do ultrassom terapêutico no tratamento da lipodistrofia ginoide*. 2014. 90f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial, Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Curitiba, 2014. Disponível em: <http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/847/1/CT_CPGEI_M_Siqueira%2C%20Karina%20da%20Silva_2014.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2017.

SOUZA, R. A. G.; SICHIERI, R. Consumo de cafeína e de alimentos-fonte de cafeína e prematuridade: um estudo caso-controle. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 6, p. 1919-1928, nov./dez. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000600042&lng=PT>. Acesso em: 15 ago. 2017.

TERRANOVA, F.; BERARDESCA, E.; MAIBACH, H. Cellulite: nature and aetiopathogenesis. *Internacional Journal Cosmetic Science*, v. 28, n. 3, p. 157-167, jun. 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2494.2006.00316.x/abstract>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

VALMARI DERMOCOSMÉTICOS. *Corporal*. Slim&Sculp, 2016. Disponível em: <<http://www.valmari.com.br/produtos/profissionais/corporal-profissionais-1-1-1-1/slim-sculp-2/lipo-reductor-300ml-220g-1/>>. Acesso em: 10 out. 2016.

VANZIN, S. B.; CAMARGO, C. P. Entendendo ativos coadjuvantes no tratamento da celulite e gordura localizada. In: _____. *Entendendo cosmeceuticos: diagnósticos e tratamentos*. 2. ed. São Paulo: Santos, 2011. p. 299.