

MECANISMO DE AÇÃO DE COMPOSTOS UTILIZADOS NA COSMÉTICA PARA O TRATAMENTO DA GORDURA LOCALIZADA E DA CELULITE

Tuane Krupek

Graduação em Tecnologia em Estética e Cosmética pelo Centro Universitário de Maringá – CESUMAR; Especialista em Fisiologia Humana pela Universidade Estadual de Maringá – UEM; Mestranda em Biociências Aplicada à Farmácia pela Universidade Estadual de Maringá - UEM; E-mail: tuane.krupek@hotmail.com

Cecília Edna Mareze-da-Costa

Doutora em Fisiologia (ICB/USP/SP); Docente do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Maringá - UEM.

RESUMO: A gordura localizada e a celulite são as principais causas de insatisfação corporal. A gordura localizada se caracteriza por hipertrofia dos adipócitos em determinadas regiões, enquanto que, na celulite, além da presença de adipócitos maiores, ocorre também deficiência no retorno venoso e linfático, levando ao acúmulo de líquido e toxinas no interstício, dando à pele o aspecto irregular característico. Este trabalho apresenta os mecanismos de ação, os efeitos fisiológicos, as restrições e as contraindicações dos principais ativos cosméticos lipolíticos e anticelulíticos de uso tópico, utilizados para o tratamento da celulite e da gordura localizada. Foram identificados como lipolíticos as metilxantinas (cafeína, teofilina, aminofilina, etc.) que atuam aumentando os níveis de AMPc, o retinol que inibe a diferenciação dos pré-adipócitos por redução do gene ob, a fosfatidilcolina que não tem mecanismo de ação totalmente esclarecido, a L-carnitina que auxilia na continuidade da lipólise e o hormônio do crescimento e o extrato de gelidium que estimulam os receptores β -adrenérgicos. Como anticelulíticos foram citados o ginkgo biloba, nicotinato de metila, mentol, cânfora, centelha asiática e silício que atuam, basicamente, melhorando a circulação sanguínea. Apesar dos avanços na área da cosmetologia, não foram encontrados princípios ativos inovadores. No caso dos lipolíticos, ainda prevalecem as metilxantinas para tratar a lipodistrofia localizada e os que atuam na microcirculação juntamente com os lipolíticos para o tratamento da celulite.

PALAVRAS-CHAVE: Agentes Lipolíticos; Celulite; Gordura Localizada; Tecido Adiposo.

MECHANISM OF COMPOUNDS USED IN COSMETICS TO TREAT LOCALIZED FAT AND CELLULITES

ABSTRACT: Localized fat and cellulites are the main causes of people's lack of satisfaction with their body. Whereas localized fat is characterized by the hypertrophy of adipose tissues in some body regions, cellulites is characterized by larger adipose tissues and deficiencies in the venous and lymphatic return with subsequent accumulation of liquid and toxins in the interstices featuring a special irregular aspect to the skin. Current research analyzed the mechanisms, physiological effects, restrictions and counter-indications of the main cosmetic lipolytic and anti-cellulites active principles, used topically for the treatment of cellulites and localized fat. Lipids were identified in methylxanthines (caffeine,

theophylline, aminophylline etc) which increase the AMPc levels, in retinol that inhibits the difference of the pre-adipocytes by a decrease of the ob gene, phosphatidylcholine with still unknown mechanism, L-carnitine that helps in lipolysis and the growth hormone and gelidium extract that stimulate β -adrenergic receptors. Anti-cellulites compounds were ginkgo biloba, methyl nicotinate, menthol, camphor, centella asiatica and silicon which mainly improve blood circulation. No new active principles were extant in spite of improvements in cosmetics. Methylxanthines predominate in the treatment of localized lipodystrophy coupled to other compounds that are active in micro-circulation together with lipids for the treatment of cellulites.

KEYWORDS: Lipid Agents; Cellulites, Localized Fat; Adipose Tissue.

INTRODUÇÃO

A valorização da aparência é algo presente na história da humanidade, com o padrão de beleza sofrendo mudanças radicais através do tempo. Atualmente, vivemos sob a ditadura de um corpo perfeito e, a todo o momento, surgem novas dietas, tratamentos estéticos, tipos de ginásticas ou produtos que prometem alcançar esta perfeição (MENEZES, 2006).

Dentre os principais motivos de queixas em relação às imperfeições estéticas, principalmente entre as mulheres, estão a gordura localizada e o fibro edema geloide, este último conhecido como celulite. Diversos cosméticos com diferentes princípios ativos prometem o tratamento, no entanto há pouca informação científica disponível a respeito dos mecanismos de ação, dos efeitos fisiológicos, das restrições ou contraindicações desses medicamentos. Esta falta de informação dificulta o trabalho dos profissionais da estética que buscam avaliar cuidadosamente cada produto de modo a optar pelo uso daqueles que, além de mais eficientes, também representem menor risco à saúde.

Diante disso, este trabalho reuniu uma

série de informações relevantes referentes ao mecanismo de ação, efeitos fisiológicos e adversos e contraindicações dos princípios ativos mais utilizados em formulações cosméticas de uso tópico para o tratamento da gordura localizada e da celulite.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo é um tecido conjuntivo frouxo, tendo como principal componente celular o adipócito, uma célula derivada de fibroblastos, que é especializada em armazenar o excedente de calorías na forma de triacilglicerol. Além da importante função de ser o principal reservatório de energia do organismo, o tecido adiposo também sustenta e protege diversos órgãos, atua como isolante térmico e secreta muitas citocinas que modulam diversas funções (FONSECA-ALANIZ et al., 2006). Seu metabolismo é controlado por hormônios e pelo sistema nervoso (CURI et al., 2003).

A lipogênese consiste na síntese de triacilglicerol a partir da hidrólise dos quilomícrons e das lipoproteínas pela enzima lípase de lipoproteínas. Os ácidos graxos são convertidos em acetilCoa, esterificados em glicerolfosfato e o ácido fosfatídico formado se transforma em diglicerídeo ao perder o fosfato e, em triacilglicerol, ao ser adicionado o terceiro acetilcoa (BORGES, 2010). O catabolismo destas reservas de gordura, denominado de lipólise, é um evento controlado por hormônios (catecolaminas, glucagon, paratormônio, tirotrópina, hormônio melanócito estimulante e adenocorticotropina), citocinas e adipocinas (ZECHNER et al., 2009). Os adipócitos possuem receptores β -adrenérgicos (agonistas) e α_2 adrenérgicos (antagonistas) associados à proteína G estimulatória e inibidora, respectivamente (RIBEIRO, 2010). Quando o receptor adrenérgico β é estimulado, ocorre a ativação da enzima de membrana adenilciclase que transforma o ATP em AMPc, a proteína quinase inativa é ativada

e, assim, também a triglicéride lipase que irá hidrolisar os triacilgliceróis. Os ácidos graxos liberados são metabolizados ou atravessam a membrana da célula e chegam à circulação sanguínea, se ligam à albumina sérica e são transportados até a célula que os utiliza. Já o glicerol, como é solúvel no plasma, é captado pelo fígado e reaproveitado (ZECHNER et al., 2009; BORGES, 2010; RIBEIRO, 2010).

A quantidade destes receptores presentes nos adipócitos varia de acordo com a região do corpo, sendo que os receptores do tipo α_2 estão presentes em maior quantidade em adipócitos da região glútea e coxas. Por isso é mais difícil a redução de medidas desta região (inibem a lipólise), ao contrário da região abdominal, que possui mais receptores β favorecendo a lipólise (RIBEIRO, 2010).

O tecido adiposo forma uma camada quase que contínua abaixo da pele, a hipoderme, que em crianças tem espessura uniforme e nos adultos varia de acordo com a região. Nos homens é mais espessa na nuca, região acima da sétima vértebra cervical, recobrando o deltoide e o tríceps, região lombossacra e nádegas. Nas mulheres principalmente nas mamas, nádegas, região epitrocantérica e parte anterior da coxa (BORGES, 2010). A arquitetura do tecido adiposo mostra que as células adiposas estão dentro de septos de tecido conjuntivo, que possuem a função de ligar a derme reticular à fáscia muscular. Esta arquitetura tecidual também apresenta diferenças sexuais. Nos homens estes septos têm conformação diagonal rígida e alojam adipócitos pequenos, enquanto nas mulheres estes são dispostos na vertical, são mais frouxos e alojam adipócitos maiores (TERRANOVA; BERARDESCA; MAILBACH, 2006; RIBEIRO, 2010). Essas diferenças se manifestam após a puberdade devido à secreção dos hormônios femininos, principalmente o estrógeno, que desfazem o cruzamento das fibras permitindo seu alargamento (GOMES; DAMAZIO, 2009). O estrógeno causa nos adipócitos um aumento na resposta dos receptores α -adrenérgicos antilipolíticos e estimula a lipase lipoproteica (LPL),

responsável pela lipogênese. Na matriz intersticial o estrógeno estimula a produção dos fibroblastos e altera o *turnover* das macromoléculas, levando à hiperpolimerização do ácido hialurônico e à perda da elasticidade das fibras colágenas. Na microcirculação, aumenta a permeabilidade e diminui o tônus vascular, facilitando o edema e diminuindo o fluxo sanguíneo o que também estimula a lipogênese (KEDE; SABATOVICH, 2009).

Os sistemas nervosos simpático e parassimpático também interferem no metabolismo do tecido adiposo. A ativação simpática estimula a lipólise, sendo mediada por receptores β -adrenérgicos que induzem à ação da enzima lipase hormônio-sensível (LHS). A ativação parassimpática tem efeitos anabólicos, como a captação de glicose e ácidos graxos, estimulada pela insulina (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; BORGES, 2010).

2.2 GORDURA LOCALIZADA E CELULITE

A gordura localizada ou lipodistrofia localizada consiste em uma alteração das células adiposas caracterizada como um distúrbio no metabolismo de gordura ou crescimento anormal de gordura na hipoderme, acometendo principalmente quadris, oblíquo, abdome e coxas (GOMES; DAMAZIO, 2009).

O termo celulite foi definido pela primeira vez pelos médicos franceses Alquier e Pavot em 1922, que a descreveram como uma distrofia nos tecidos mesenquimais, resultante de um elemento nocivo de caráter traumático, tóxico ou infeccioso (TERRANOVA; BERARDESCA; MAILBACH, 2006). Outros termos para designá-la são: lipodistrofia ginoide, fibro edema geloide, paniculopatia edematofibroesclerótica, lipodistrofia localizada, mesenquimatose, lipoesclerose, dermatopaniculose vasculopática e paniculose. O termo celulite, quando relacionado a esta disfunção estética, na verdade está incorreto, pois não ocorre inflamação do tecido celular (BORGES, 2010). Assim, alguns autores preferem utilizar o termo fibro edema geloide, caracterizando

a disfunção como uma desordem no tecido dérmico e subcutâneo, com alterações vasculares e formação de fibroses. Um quadro mais avançado causa dores pela compressão de terminações nervosas e pode ainda levar a complicações como quase total imobilidade dos membros inferiores (GUIRRO; GUIRRO, 2007).

O fibro edema gelóide apresenta infiltração edematosa do tecido conjuntivo por estase capilovenular e linfática, não inflamatória, que leva a hiperpolimerização da substância fundamental amorfa e formação de fibroses, ocorrendo também aumento da espessura dos tecidos subcutâneos e diminuição de sua mobilidade. Essa hiperpolimerização dos mucopolissacarídeos se deve às alterações da estrutura histológica da pele e do tecido conjuntivo, que causam a retenção de água, sódio e potássio, elevando, assim, a pressão intersticial e causando a compressão de veias, vasos linfáticos e nervos (BORGES, 2010; SANTOS et al., 2011). Observando histologicamente tem-se uma extrema variabilidade no tamanho e forma dos adipócitos, edema na derme, dilatação dos vasos linfáticos e locais de hiperqueratose, dando à pele aparência conhecida como “casca de laranja” (TERRANOVA; BERARDESCA; MAIBACH, 2006).

Os fatores que predisõem seu aparecimento são diversos. Entre eles estão: fatores genéticos, sexo, idade, desequilíbrios hormonais, hábitos de vida, perturbações metabólicas, disfunções hepáticas e perturbações hemodinâmicas. Também existem diversas teorias que tentam explicar o surgimento de tal disfunção como a teoria alérgica, metabólica, tóxica, circulatória, bioquímica e hormonal (GUIRRO; GUIRRO, 2007).

Nas últimas décadas, três teorias têm ganhado mais destaque indicando as principais causas da celulite: 1) o edema, devido à característica hidrofílica da matriz intercelular; 2) a alteração na microcirculação e, 3) as características diferentes na conformação anatômica do tecido subcutâneo de homens e mulheres (TERRANOVA;

BERARDESCA; MAIBACH, 2006).

Certos hábitos alimentares também influenciam no desenvolvimento da celulite, como o excesso de doces e, principalmente, de bebidas gasosas, pois o gás carbônico presente nelas se transforma em ácido carbônico que, em excesso na derme e hipoderme, leva à acidificação dos tecidos, normalmente com pH levemente alcalino. Com esta alteração ocorre o endurecimento das fibras proteicas (colágenas e elásticas). Estas perdem sua elasticidade e a capacidade de reter líquido. A permeabilidade e a resistência dos capilares sanguíneos se alteram, levando formação de edemas, intoxicação do tecido, falta de nutrição e oxigenação, todos favorecedores do surgimento do fibro edema gelóide (GOMES; DAMAZIO, 2009).

Ainda com relação aos efeitos dos hábitos alimentares, o álcool, o açúcar e a gordura estimulam a lipogênese; o sal contribui para a retenção hídrica; a deficiência de proteínas resulta em desestruturação do tecido conjuntivo e, por fim, a baixa ingestão de água e fibras dificulta o funcionamento intestinal, causando a estase venosa por comprimir as veias ilíacas (KEDE; SABATOVICH, 2009).

O fibro edema gelóide pode ser classificado em quatro formas clínicas: a dura, que ocorre em pessoas com boa tonicidade muscular; a flácida, característica de quem apresenta flacidez; a edematosa, em que há grande edema; e a mista, em que se tem uma mescla das anteriores em uma mesma pessoa, mas em regiões diferentes (BORGES, 2010).

A gravidade de cada uma das formas é expressa em graus (I a IV). O grau I só é observado com a compressão do tecido e não há alterações de sensibilidade; no grau II se visualiza depressões mesmo sem a compressão do tecido; no grau III se tem aspecto de “saco de nozes” e pode ser observado com o paciente em qualquer posição, apresenta diminuição da temperatura no local e dor; e no grau IV se observam as mesmas características do grau III, porém, mais agravadas, com alterações circulatórias como telangectasias, microvarizes e

varizes (BORGES, 2010).

O conhecido aspecto de “casca de laranja” se deve às implicações dermo-hipodérmicas do quadro, ou seja, a hipertrofia dos adipócitos fica mais visível pela presença das bandas de tecido conjuntivo que se fixam na derme e na fáscia profunda, aparecendo, assim, irregularidades na superfície da pele (GUIRRO; GUIRRO, 2007). Os locais mais afetados são a porção superior da coxa, a porção interna dos joelhos, a região abdominal, a região glútea e a porção superior dos braços (BORGES, 2010).

Para o tratamento dessas disfunções existe uma série de produtos no mercado de cosméticos que afirmam possuírem princípios ativos lipolíticos eficientes. Diversos produtos de uso tópico com novos ativos estão sendo desenvolvidos a fim de se evitar procedimentos invasivos; estes são indutores da lipólise e são eficazes na redução de medidas, e, em conjunto com hábitos de vida saudáveis, ajudam a delinear as formas do corpo, melhorando também a aparência da pele. (TERRA; MININ; CHORILLI, 2009).

A melhora clínica pode demorar alguns meses para ser observada, pois o fibro edema geloide se desenvolve e se agrava ao longo dos anos, havendo diversos fatores associados. Adicionalmente, existe a necessidade dos princípios ativos presentes nos cosméticos chegarem aos locais da ação em concentração necessária (RAWLINGS, 2006).

2.3 PRINCÍPIOS ATIVOS LIPOLÍTICOS

2.3.1 Metilxantinas

Dentre as metilxantinas que atuam sobre o tecido adiposo tem-se a cafeína, a teofilina, a aminofilina e a teobromina (GUIRRO; GUIRRO, 2007). Elas atuam causando a lipólise dos adipócitos, através da inibição da fosfodiesterase e aumento da adenosina monofosfato cíclica (AMPC) (RAWLINGS, 2006; DUNCAN, 2007; RIBEIRO, 2010).

A Anvisa (Agência Nacional de Vigilância

Sanitária) estipulou, por meio do Parecer técnico nº 1, de 29 de junho de 2002, que em cosméticos a cafeína deve ter limite de concentração de 8% e, no caso das demais xantinas, não deve ultrapassar 4%. Os cosméticos que contêm estas formulações são considerados como de grau de risco 2.

Essa classificação se refere ao grau de risco que o cosmético representa à saúde humana; no Brasil foi estipulada pela RDC 343/05 da Anvisa. Pertencendo ao grau de risco 1 estão as formulações com propriedades básicas e que não necessitam de comprovação prévia ou especificação da forma de uso e não possuem restrições, por apresentarem risco mínimo. Já os de grau 2 apresentam um risco potencial e têm indicações específicas, sendo requeridas sua comprovação de segurança e a eficácia e as informações referentes a forma de uso e restrições (RIBEIRO, 2006).

A cafeína ou 1,3,7-trimetilxantina é lipossolúvel e, quando ingerida, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal; sua metabolização acontece no fígado, iniciando com a retirada dos grupos metila 1 e 7, reação catalizada pelo citocromo P450 1A2, levando à formação de três grupos metilxantina. Sua ação lipolítica se deve à mobilização dos ácidos graxos livres dos tecidos ou estoques intramusculares. Atua ainda como competidor dos receptores de adenosina e como estes atuam inibindo a lipólise, tem-se um aumento nos níveis de AMPC, que ativa as lipases hormônios sensíveis, promovendo a lipólise (MELLO; KUNZLER; FARAH, 2007).

Sua ingestão pode contribuir para o aumento da perda de peso e para a manutenção do mesmo, através da oxidação da gordura e termogênese (DUNCAN, 2007). Seu efeito estimulante sobre o sistema nervoso central se dá pelo aumento da concentração plasmática de noradrenalina, assim estimula o processo lipolítico ao inibir a fosfodiesterase, aumentar a meia-vida do AMPC e, conseqüentemente, a atividade da proteína quinase A (PKA) e da lipase hormônio sensível (LSH) (CURI

et al., 2003).

Adicionalmente, parece aumentar os níveis de proteínas desacopladoras do tipo 3 (UCP-3) no tecido adiposo branco. As proteínas desacopladoras estão presentes nas mitocôndrias das células e têm a capacidade de desacoplar a fosforilação oxidativa por dissipar na forma de calor o gradiente eletroquímico que foi gerado pelo processo respiratório. É através desse processo que nos mantemos aquecidos durante o inverno, a chamada termogênese. Foi demonstrado que animais transgênicos que expressavam essas proteínas além do normal apresentaram redução do tecido adiposo. Portanto, esta seria outra ação da cafeína na lipodistrofia localizada e no fibro edema geloide (RAWLINGS, 2006; MORI et al., 2009).

A cafeína também é encontrada no mercado na forma combinada com a sinefrina, que é extraída da laranja amarga, recebendo o nome comercial de Amarashape®. A sinefrina tem estrutura semelhante à adrenalina, ela se liga a receptores adrenérgicos dos adipócitos e aumenta a quantidade de AMPc intracelular levando a lipólise. Considerando que a cafeína é a substância lipolítica mais conhecida, que atua inibindo a fosfodiesterase (que faz a quebra do AMPc), a junção desses dois princípios aumenta a quantidade de AMPc e, conseqüentemente, a atividade lipolítica (TERRA; MININ; CHORILLI, 2009).

A teofilina, outra metilxantina, tem taxa de permeação cutânea inferior à cafeína, baixa solubilidade em água e efeitos secundários marcantes, mas o ácido teofilino acético, um derivado da teofilina, é hidrossolúvel e seguro para uso tópico (RIBEIRO, 2010).

Outro princípio ativo muito utilizado é o chá verde, extraído a partir da *Camellia sinensis*. Este chá contém polifenóis, metilxantinas, epigalocatequina-3-galato, entre outros componentes. Estudo *in vitro* realizado por Sohle et al. (2009) avaliou os efeitos do chá verde na hipertrofia e diferenciação de pré-adipócitos e adipócitos, sendo observada uma redução de mais de 70% na quantidade de

triacilgliceróis quando comparando com as células controle. Também verificaram que o extrato induz a lipólise por haver aumento na taxa de glicerol livre (32 µg/ml) ao comparar com as células controle (20 µg/ml) e, ainda, afirmam que a epigalocatequina-3-galato presente no extrato reduz a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos.

2.3.2 Retinol

Segundo Garcia et al. (2000) e Machinal-Quelin et al. (2001) apud Rawlings (2006), o retinol atua como um antiadipogênico por inibir a diferenciação dos pré-adipócitos, através da redução do gene *ob*. No entanto, Rawlings (2006) menciona que se trata do mesmo efeito do ácido retinoico *in vivo*, que pode aumentar as proteínas mitocondriais de desacoplamento (UCP), assim através da dissipação de calor que estas promovem ocorreria a redução da gordura subcutânea.

A vitamina A, de acordo com a Anvisa (Parecer técnico nº 3, de 22 de março de 2002), pode ser utilizada em preparações cosméticas na concentração máxima de 10.000 UI quando na forma de Retinol e Palmitato de retinila, devendo ser especificado o teor da substância ativa na formulação, e em concentração máxima de 0,05% quando na forma de Retinaldeído. Os cosméticos que contenham qualquer forma de retinoides devem ser classificados como grau de risco 2.

2.3.3 Fosfatidilcolina

A lecitina, também chamada de fosfatidilcolina, é uma mistura de ácido esteárico, palmítico e oleico ligado a um éster de colina do ácido fosfórico. Sua forma poli-insaturada é extraída da soja e tem sido usada oralmente, desde 1968, para o tratamento e a profilaxia da aterosclerose, hiperlipidemia, hepatite, embolia gordurosa, hipercolesterolemia e diabetes (RITTES; RITTES; CARRIEL, 2006).

O uso cosmético deste composto se iniciou

na Itália, sendo proposto por Sergio Maggiori para o tratamento de xantelasma, durante o Quinto Encontro Internacional de Mesoterapia que ocorreu em 1988. No Brasil, seu uso cosmético teve início no final de 1990, mas atualmente não é aprovado pela Anvisa, mesmo com evidências clínicas de sua eficácia quando injetado para tratar a gordura localizada (HEXSEL, 2003).

Mesmo com a proibição, na última década ela tem sido usada para reduzir bolsas da região infrapalpebral e gordura localizada nas regiões abdominal, lombar e de quadris. A aplicação via subcutânea passou a ser divulgada pela mídia leiga, mesmo sem o conhecimento de seus reais efeitos, o que gerou infecções secundárias e paniculites devido ao uso indiscriminado (ASSUMPCÃO; MACHADO FILHO, 2005).

Segundo Ribeiro (2010), o nome comercial da preparação cosmética à base de fosfatidilcolina que foi usada no Brasil é Lipostabil®, havendo três teorias sobre seu mecanismo de ação:

1. Teria a capacidade de penetrar nos adipócitos por ser anfifílica e, no citoplasma, seria hidrolisada pela fosfolipase D, liberando ácido fosfatídico, e este levaria à ativação da proteína quinase C que, por sua vez, ativaria a transferência da lipase do citoplasma do adipócito para o vacúolo onde se encontram os triacilgliceróis; eles seriam hidrolisados, e os ácidos graxos e o glicerol seriam usados em outras vias metabólicas ou eliminados pela urina.
2. Ocorreria ativação de receptores específicos na membrana dos adipócitos, o que desencadearia reações bioquímicas e resultaria na hidrólise de triacilgliceróis.
3. Por seu caráter anfifílico teria ação solubilizante sobre os adipócitos dissolvendo a gordura e destruindo as células.

Em estudo realizado por Hexsel et al. (2003),

aplicações subcutâneas de fosfatidilcolina (250 mg/ml) foram efetuadas em 205 pacientes, estando o princípio ativo puro ou dissolvido em solução salina, dependendo da extensão da área tratada. A profundidade das aplicações foi de 1 a 2 cm, sendo aplicado 0,2 ml em cada ponto, com distância de 2 cm entre os mesmos. Em cada sessão o volume máximo de aplicação foi de 10 ml de produto. Foram realizadas de 1 a 5 sessões com intervalo de 15 dias; e, após 24 a 48 horas da aplicação, o local apresentava edema severo, eritema e calor localizado. Com as aplicações, a grande maioria dos pacientes apresentaram redução da espessura e dimensão do tecido subcutâneo, porém os autores acreditam serem necessários mais estudos que atestem a segurança da droga, apesar da mesma não ter apresentado hepatotoxicidade ou causado alterações no metabolismo lipídico nas doses usadas.

Em outro estudo, realizado por Rittes, Rittes e Carriel (2006), um grupo de 10 coelhos foi tratado com injeção subcutânea de 0,8 ml de fosfatidilcolina e outros 10 coelhos formaram um grupo controle recebendo aplicações subcutâneas com solução salina, após foi realizada a análise histológica. No grupo tratado foi observada reação inflamatória (com predominância de neutrófilos), necrose no tecido adiposo, fibrose e redução do volume de gordura, já o grupo que recebeu a solução salina apresentou fibrose mínima no tecido adiposo, porém, de qualquer forma, o mecanismo de ação da substância não foi esclarecido.

Pela falta de estudos clínicos que mostrem a eficácia e segurança de sua aplicação intradérmica, a Anvisa proibiu a importação, distribuição e comércio em todo o território nacional de produtos injetáveis e manipulação de preparações estéreis injetáveis de pequeno volume para fins estéticos que contenham a substância. Com isso passou-se a utilizá-la em cosméticos de aplicação tópica; e, como tem estrutura anfifílica, acredita-se que possa chegar facilmente às camadas mais profundas da pele, mas como o uso é recente ainda não tem eficácia

comprovada (RIBEIRO, 2010).

A Anvisa esclarece que a substância é uma lipoproteína presente na membrana plasmática; sendo assim, a utilização desta em fórmulas cosméticas podem influenciar na integridade e funcionamento da mesma. Assim a Anvisa determina que só pode ser usada em cosméticos desde que seja comprovada sua segurança e que traga algum benefício à pele e a anexos (Parecer técnico nº 3 da Anvisa, de 6 de julho de 2005).

2.3.4 L-carnitina

A L-carnitina geralmente é adicionada aos cosméticos lipolíticos por atuar como coadjuvante, pois, com o aumento da lipólise, pode ocorrer o acúmulo de ácidos graxos dentro dos adipócitos, o que tende a inibir a mesma. A L-carnitina atua aumentando a transferência dos ácidos graxos para o interior das mitocôndrias; assim eles podem ser oxidados pela adenosina trifosfato (KEDE; SABATOVICH, 2009; RIBEIRO, 2010).

2.3.5 Hormônio do crescimento

O hormônio do crescimento também tem sido apontado como potencial redutor de gordura localizada, e as primeiras publicações a respeito de seus efeitos sobre o metabolismo datam de antes de 1948, sugerindo que ele induz o metabolismo de gordura e inibe a proteólise (VIJAYAKUMAR et al., 2011).

Além de atuar na regulação do crescimento somático, também regula processos metabólicos por aumentar a oxidação de ácidos graxos quando da restrição calórica, acelerar a lipólise, promover conservação de nitrogênio e alterações na composição corporal (HALPERN et al., 2006). Os mesmos autores realizaram estudo com 40 pacientes obesos, que foram divididos em grupo experimental e placebo. O primeiro recebeu injeções subcutâneas diárias de 8,3µg/kg/dia do hormônio nas duas semanas iniciais, sendo aumentada a dosagem até

o final do estudo para 16,7 µg/kg/dia, e o grupo placebo recebeu apenas o solvente do hormônio do crescimento. Ao final do tratamento os pacientes do grupo experimental apresentaram perda de peso ($-3,5 \pm 2,9$ Kg), do índice de massa corporal ($-1,2 \pm 1,2$ kg/m²), da massa adiposa ($-2,4 \pm 1,0$ kg) e ainda do colesterol total ($-4,0 \pm 3,3$ mg/dl), já no grupo placebo houve elevação do peso ($+0,9 \pm 2,9$ kg), do IMC ($+0,4 \pm 1,0$ kg/m²) e do colesterol total ($+4,4 \pm 3,3$), com diminuição da massa adiposa ($-1,2 \pm 1,0$ kg), sendo que a comparação entre os grupos apresentou significância estatística. Assim os autores concluíram que a administração do hormônio aos pacientes obesos resultou em redução do peso, gordura visceral e massa adiposa, bem como melhora do perfil lipídico, porém ainda são necessários estudos que avaliem os benefícios e riscos do uso do mesmo a longo prazo.

Seus efeitos podem ser explicados pelo aumento da lipase, hormônio sensível no tecido adiposo através da estimulação de receptores β adrenérgicos. Esta lipase tem efeito indutor da lipólise maior no tecido adiposo visceral, mas também atua no tecido subcutâneo (VIJAYAKUMAR et al., 2011).

2.3.6 Extrato de gelidium

Este extrato é obtido da alga vermelha *Gelidium* sp, com marca comercial Rhodysterol®, e contém 1,5% de esterol ativo. A capacidade lipolítica foi comprovada em meio de cultura de adipócitos onde, em concentração de 2,5 a 5%, o extrato apresentou efeitos comparáveis ao da cafeína e teofilina; e por aplicação tópica de pomada contendo 5% do extrato por quatro semanas na região das coxas, 10 dos 16 sujeitos participantes apresentaram redução de 0,2 mm a 1 cm na espessura do tecido adiposo (BRIAND, 2003). De acordo com o autor, o esterol do extrato de *Gelidium* atua como sinalizador para os receptores dos adipócitos, estimulando a lipólise. E também parece estimular os fibroblastos, promovendo reorganização do tecido conectivo devolvendo sua elasticidade e tonicidade. Ribeiro

(2010) afirma que, em concentração de 2-4 %, seu mecanismo de ação se dá por estímulo aos receptores β .

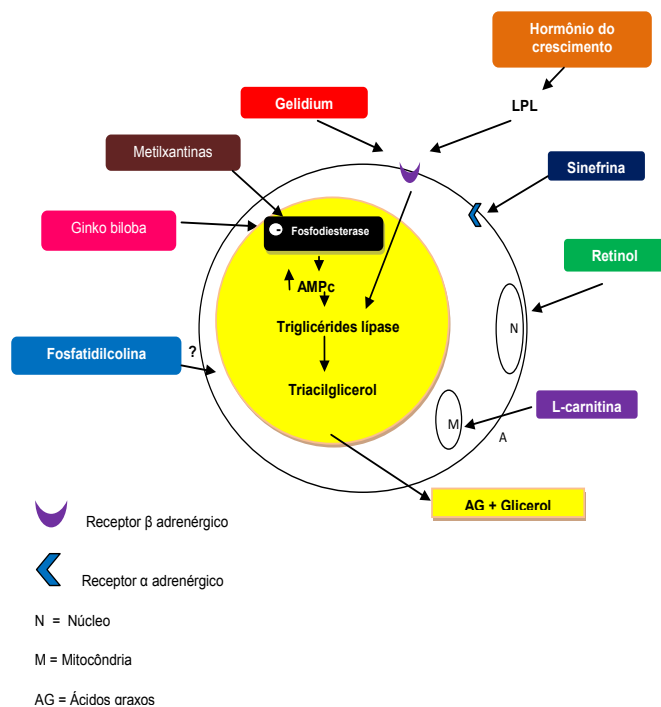


Figura 1 Representação esquemática dos mecanismos de ação de compostos lipolíticos na célula adiposa.

2.4 ANTICELULÍTICOS

Os cosméticos anticelulíticos possuem substâncias vasoprotetoras, com ações vasodilatadoras, que ajudam na eliminação dos exudatos celulares e reabsorção de edemas; são exemplos as saponinas (escina, hederacoside, alfahederina, neuruscogenina e ruscogenina) e os bioflavonoides (quercetina, esculina e rutina), estes ativos são presentes em vegetais como a castanha da índia (*Aesculus hippocastanum*), era (*Hedera helix*) e ruscus (*Ruscus aculeatus*) (RIBEIRO, 2010).

Santos et al. (2011) apresentam como princípios ativos vasoprotetores os extratos vegetais ricos em flavonoides, as leucoantocianidinas e saponinas que melhoram a circulação sanguínea e linfática; os anti-inflamatórios como castanha da índia, alcaçuz, camomila, ácido glicirrízico, abisabolol e mucopolissacaridase, que inibem a síntese de prostaglandinas, leucotrienos, mediadores inflamatórios e a liberação de histamina; e os

estimuladores da circulação periférica como a arnica, urtiga e nicotinato de metila.

2.4.1 Nicotinato de metila

O nicotinato de metila, segundo a Anvisa (Parecer técnico nº 5 da Anvisa, de 23 de agosto de 2005), tem ação vasodilatadora após 5 minutos de aplicação que se mantém por pelo menos 60 minutos. O processo se deve ao extravazamento de sangue visualizado pelo rubor causado na área de aplicação, porém não induz a resposta imunológica ou formação de edema. Diante disso e do fato de até a data da publicação não existirem estudos que comprovem a eficácia e segurança de seu uso em cosméticos, a Anvisa determina que os cosméticos que o contenham devem ser classificados como grau de risco 2 e apresentados à autoridade sanitária com testes que comprovem a segurança do produto.

2.4.2 Ginkgo biloba

O ginkgo biloba, além de aumentar a resistência dos capilares, diminui a permeabilidade vascular, aumenta a tonicidade dos vasos e diminui a agregação plaquetária e também tem ação antirradical livre, ativa o metabolismo celular e inibe a fosfodiesterase (KEDE; SABATOVICH, 2009).

2.4.3 Mentol

O mentol pode ser utilizado na concentração de no máximo 1% em cosméticos, como consta no Parecer técnico da Anvisa nº 8, de 1º de novembro de 2005, sendo caracterizado pelo mesmo como vasodilatador e analgésico quando aplicado sobre a pele.

2.4.4 Cânfora

A cânfora em produtos cosméticos deve ter concentração máxima de 2,5%, classificados como grau de risco 2, não podendo ser aplicadas em crianças com menos de 2 anos pela hepatotoxicidade;

e ainda deve conter na rótulo do produto que não pode ser aplicado sobre a pele irritada ou lesada e não deve ser usado durante a gravidez, conforme consta no Parecer técnico nº 2, de 28 de junho de 2001, da Anvisa.

2.4.5 Centelha asiática

A centelha asiática é de origem vegetal, sendo composta de asiaticosídeo (40%), ácido madecássico (30%) e ácido asiático (30%), ela normaliza o tecido conjuntivo e seus derivados, acelera a integração e o metabolismo de lisina e prolina fundamentais na estrutura do colágeno e também tem flavonoides cujo efeito na microcirculação reduz edemas (KEDE; SABATOVICH, 2009).

2.4.6 Silício

Atuando no interstício, Kede e Sabatovich (2009) citam os silícios orgânicos ou silanóis, sendo o silício presente em diversas moléculas biológicas, como elastina, colágeno, proteoglicanas, e assim atua induzindo e regulando a proliferação fibroblástica, favorecendo a regeneração de fibras elásticas e colágenas, antirradicais livres, anti-inflamatórias, favorece a drenagem dos tecidos e ativa a adenilciclase (ação na lipólise).

Enfim, diversos são os meios utilizados atualmente para tratar a gordura localizada e o fibro edema gelóide; porém, como cita Terranova et al. (2006), apenas recentemente foi reconhecido que o tecido adiposo não é apenas um depósito de gordura, mas possui diversas outras funções, como controle do balanço energético e função glandular; não apenas atua na secreção dos hormônios, mas também na produção de diversas adipocinas com funções endócrinas e parácrinas.

Assim, segundo os mesmos autores, estas propriedades funcionais do tecido adiposo e sua plasticidade, pela capacidade de seus elementos mesenquimais se converterem em adipócitos, devem ser consideradas na avaliação da fisiopatologia

da celulite. E ainda afirmam que estudos recentes mostraram que, em pessoas obesas com a hipertrofia dos adipócitos, há aumento na liberação de citocinas e estas têm efeito sistêmico que culmina na infiltração de macrófagos. Sendo assim, essa reação inflamatória teria grande influência na celulite, e este termo, considerado incorreto, poderia se adequar ao quadro; porém, são necessários mais estudos a respeito desta nova teoria.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tanto a gordura localizada como a celulite não têm sua fisiopatologia totalmente esclarecida e a causa disto, pelo menos em parte, é que estes dois distúrbios envolvem o funcionamento do tecido adiposo, que só nas duas últimas décadas é que começou a ser mais bem investigado.

Os princípios ativos mais utilizados para o tratamento destes distúrbios são as metilxantinas (cafeína, teofilina, aminofilina, etc), que atuam aumentando os níveis de AMPc; o retinol que inibe a diferenciação dos pré-adipócitos por redução do gene *ob*; a fosfatidilcolina que não tem mecanismo de ação totalmente esclarecido; a L-carnitina que auxilia na continuidade da lipólise e o hormônio do crescimento que estimula os receptores β adrenérgicos. Já como anticelulíticos tem-se o ginkgo biloba, o nicotinato de metila, mentol, cânfora, centelha asiática e silício, que atuam basicamente melhorando a circulação sanguínea.

Apesar dos avanços na área da cosmetologia, não foram encontrados muitos princípios ativos inovadores. No caso dos lipolíticos, ainda prevalecem as metilxantinas para tratar a lipodistrofia localizada e os que atuam na microcirculação juntamente com os lipolíticos para o tratamento da celulite. E muitos cosméticos ainda têm os mecanismos de ação e efeitos fisiológicos pouco esclarecidos, apesar de serem comercializados normalmente e sem restrições.

REFERÊNCIAS

- ASSUMPÇÃO, R. T. M. D.; MACHADO FILHO, C. D. S. Uso dermatológico da fosfatidilcolina. **Arq Med ABC.**, v. 31, n. 1, p. 41-45, 2005.
- BORGES, F. S. 2 ed. **Dermato-funcional: modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas.** São Paulo, SP: Phorte, 2010.
- BRASIL. ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Parecer técnico nº 1, de 29 de junho de 2002. Utilização de metilxantinas em preparações cosméticas. Disponível em: <<http://goo.gl/9xM0n>>. Acesso em: 01 set. 2011.
- BRASIL. ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Parecer técnico nº 3, de 06 de julho de 2005. Utilização da fosfatidilcolina em produtos cosméticos. Disponível em: <<http://goo.gl/D498G>>. Acesso em: 01 set. 2011.
- BRASIL. ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Parecer técnico nº 3, de 22 de março de 2002. Utilização de retinóides em produtos cosméticos. Disponível em: <<http://goo.gl/UECNN>>. Acesso em: 01 set. 2011.
- BRASIL. ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Parecer técnico nº 5, de 22 de agosto de 2005. Avaliação toxicológica do nicotinato de metila. Disponível em: <<http://goo.gl/FvKIW>>. Acesso em: 01 set. 2011.
- BRASIL. ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Parecer técnico nº 8, de 1 de novembro de 2005. Mentol em produtos cosméticos. Disponível em: <<http://goo.gl/Y0Nln>>. Acesso em: 01 set. 2011.
- BRASIL. ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Parecer técnico nº 2, de 28 de junho de 2001. Utilização da cânfora em produtos cosméticos. Disponível em: <<http://goo.gl/YzTwX>>. Acesso em: 01 set. 2011.
- BRIAND, X. Substâncias ativas derivadas de algas. **Revista Cosmetics e Toiletries**, v. 15, p. 55-61, 2003.
- CURI, R. et al. Ciclo de Krebs como fator limitante na utilização de ácidos graxos durante o exercício aeróbico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 135-143, 2003.
- DUNCAN, R. E. et al. Regulation of lipolysis in adipocytes. **Annu Rev Nutri.**, v. 27, p. 79-101, 2007.
- FONSECA-ALANIZ, M. H. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 50, n. 2, p. 216-229, abr. 2006.
- GOMES, R. K.; DAMAZIO, M. G. **Cosmetologia: descomplicando os princípios ativos.** 3 ed. São Paulo, SP: Livraria Médica Paulista, 2009.
- GUIRRO, E.; GUIRRO, R. **Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos, recursos, patologias.** 3 e.d. São Paulo, SP: Manole, 2007.
- HALPERN, A. et al. Efeitos do hormônio do crescimento sobre parâmetros antropométricos e metabólicos na obesidade andróide. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 50, n. 1, p. 68-73, 2006.
- HEXSEL, D. et al. Phosphatidylcholine in treatment of localized fat. **J Drugs Dermatol.**, v. 2, n. 5, p. 511-518, oct., 2003.
- KEDE, M. P. V.; SABATOVICH, O. **Dermatologia estética.** 2 ed. São Paulo, SP: Atheneu, 2009.
- MELLO, D.; KUNZLER, D. K.; FARAH, M. A. cafeína e seu efeito ergogênico. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 1, n. 2, p. 30-37, 2007.
- MENEZES, J. A. Ditadura da beleza. **Revista epistemo-somática**, v. 3, n. 2, p. 265-267, set./dez. 2006.
- MORI, S. et al. Body fat mass reduction and up-regulation of uncoupling protein by novel lipolysis-promoting plant extract. **Int J of Biol Sci.**, v. 5, n. 4, p. 311-318, 2009.
- RAWLINGS. A. V. Cellulite and its treatment. **Int J Cosmetic Sci.**, v. 28, n. 3, p. 175-190, jun. 2006.
- RIBEIRO, C. **Cosmetologia aplicada à dermoestética.** 2. ed. São Paulo, SP: Pharmabooks, 2010.

RITTES, P. G.; RITTES, J. C.; CARRIEL, A. M. F. Injection of phosphatidylcholine in fat tissue: experimental study of local action in rabbits. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 30, n. 4, p. 474-478, jul./aug. 2006.

SANTOS, I. M. N. S. R. et al. Hidrolipodistrofia ginoide: aspectos gerais e metodologias de avaliação da eficácia. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 2, p. 85-94, maio/ago. 2011.

SÖHLE, J. et al. White tea extract induces lipolytic activity and inhibits adipogenesis in human subcutaneous (pre)-adipocytes. **Nutrition & Metabolism.**, v. 6, n. 20, p. 1-10, 2009.

TERRA, R. S.; MININ, M. M.; CHORILLI, M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de formulação anticelulítica acrescida de lipossomas contendo sinefrina e cafeína. **Rev Bras Farm.**, v. 90, n. 4, p. 303-308, 2009.

TERRANOVA, F.; BERARDESCA, E.; MAILBACH, H. Cellulite: nature and aetiopathogenesis. **Int J Cosmetic Sci.**, v. 28, n. 3, p. 157-167, jun. 2006.

VIJAYAKUMAR, A. et al. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. **Growth Horm IGF Res.**, v. 20, n. 1, p. 1-14, feb. 2011.

ZECHNER, R. et al. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. **J Lipid Res.**, v. 50, n. 1, p. 3-21, jan. 2009.

Recebido em: 30 de julho de 2012

Aceito em: 11 janeiro de 2013