

SLIMBUSTER L

DESCRIÇÃO

Extrato concentrado de materiais insaponificáveis e ácidos graxos poli-insaturados do óleo de café verde (*Coffea arabica*) e fitoesteróis esterificados de *Brassica campestris*.

INCI Name: Coffea Arabica (Coffee) Seed Oil (and) Brassica Campestris (Rapeseed) Sterols.

INTRODUÇÃO

Celulite, também conhecida como lipoesclerose, lipodistrofia ginoide, edematofibrose e dermopaniculite é a preocupação que mais aflige mulheres que buscam tratamentos de pele em consultórios dermatológicos. Apesar do forte impacto que apresenta, a celulite não pode ser considerada uma condição patológica devido à ausência de morbidade e mortalidade relacionada a esta condição¹. Porém, esta desordem estética acomete todas as etnias, apesar de maior prevalência em caucasianos, e afeta mais de 85% de todas as mulheres acima de 20 anos¹, fazendo com que tratamentos para amenizar ou tratar a aparência de “casca de laranja” da pele estejam constantemente em alta.

A celulite é mais comumente encontrada nas coxas e nádegas, mas também pode acometer outras áreas como as mamas, abdômen e os braços. De fato, a celulite pode ser encontrada em qualquer região do corpo onde há um excesso de tecido adiposo, não sendo o sobrepeso um pré-requisito para seu surgimento².

Goldman³ descreve a celulite como um estado fisiológico normal na mulher pós-adolescente que apresenta maior acúmulo de gordura para garantir disponibilidade calórica adequada como preparação para futura gravidez ou lactação. No entanto, este depósito de gordura vem associado de uma série de alterações na estrutura e fisiologia da derme, da microcirculação na área e no próprio tecido adiposo que resultam nas alterações estéticas visíveis na superfície da pele.

Vários fatores influenciam o aparecimento da celulite como alterações hormonais, pré-disposição genética, alimentação entre outros¹. Por este motivo, o tratamento da celulite deve sempre levar em consideração sua multifatorialidade e tratar não somente as alterações fisiológicas cutâneas em si, mas também deve buscar amenizar ou controlar os fatores que influenciam diretamente o seu aparecimento.

Vários estudos exploram as principais alterações na fisiologia da pele que culminam no aparecimento da celulite. Podemos destacar entre eles (1) o próprio depósito da gordura, resultado do balanço de lipogênese (síntese de gordura) e a lipólise (quebra e oxidação da gordura); (2) a perda de integridade da matriz extracelular da região afetada devido à deformação do tecido adiposo e, (3) a alteração microcirculatória, com a compressão do sistema venoso linfático culminando no edema do tecido.

Lipogênese e Lipólise

Os adipócitos são as únicas células especializadas e perfeitamente adaptadas para armazenar lipídeos (gordura) sem que isso comprometa a sua integridade funcional.

Localizam-se na hipoderme, logo abaixo da derme, e possuem a maquinaria enzimática necessária para sintetizar ácidos graxos (lipogênese), estocá-los na forma de triglicerídeos durante os períodos em que a oferta de energia é abundante, e para também mobilizá-los (lipólise) quando há déficit calórico⁴. A regulação destes processos ocorre por meio de nutrientes e sinalizações hormonais e neurais, dependendo da necessidade energética do indivíduo⁴.

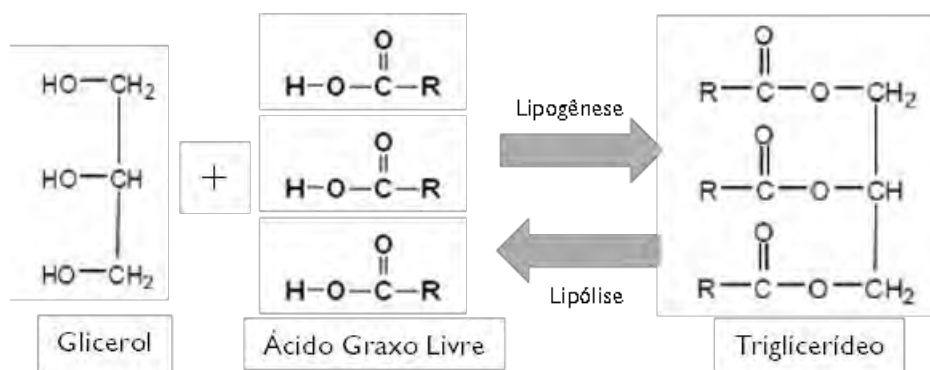


Figura 1: Processos da lipogênese e lipólise

As adipocinas são fatores proteicos e não-proteicos produzidos e liberados pelo tecido adiposo, influenciando diretamente o balanço entre lipogênese e lipólise. Entre elas, a leptina é a mais relevante devido a sua sinalização ao sistema nervoso central sobre os estoques corporais de energia, estimulando a lipólise e oxidação lipídica⁵. Outra adipocina importante na regulação da lipogênese é o TGF- β . Dentre as atividades do TGF- β destacam-se a regulação da proliferação de pré-adipócitos e a diferenciação dos adipócitos. Sua presença bloqueia a diferenciação dos adipócitos que, em sua forma diferenciada, passa a acumular gordura em seu interior⁵.

Alterações da Matriz Extracelular (MEC)

A invaginação do tecido adiposo na derme também já foi descrita como uma das principais alterações morfológicas e fisiológicas para o aparecimento da celulite⁶ uma vez que o tecido adiposo acaba empurrando as camadas da pele para cima de forma heterogênea, formando a característica “casca de laranja”². Esta pressão constante sobre a derme acaba comprometendo também a qualidade das fibras de colágeno e elastina, favorecendo uma excessiva flacidez localizada.

Alteração da Microcirculação

O acúmulo de fluidos no tecido começa a ocorrer inicialmente devido à ruptura do sistema capilar com a invaginação do tecido adiposo na derme⁷. Um aumento da produção de glicosaminoglicanas (GAGs) na tentativa de aumentar a reposição de colágeno e elastina na região, aumenta a habilidade do tecido em reter água em excesso, iniciando o edema no tecido^{6,7}. Com o declínio da microcirculação no local o metabolismo da derme fica comprometido, diminuindo ainda mais a síntese de matriz extracelular o que reduz sua espessura, agravando a flacidez e aparência da celulite.

Slimbuster L foi desenvolvido para o tratamento da celulite ao atuar na sua multifatorialidade, regulando o depósito da gordura pelo balanço de ativação da lipólise (queima de gordura) e redução da lipogênese (deposição de gordura), além de melhorar a qualidade da matriz extracelular e, consequentemente, a microcirculação da região.

Slimbuster L

Slimbuster L é um ingrediente ativo concentrado em materiais insaponificáveis e ácidos graxos poli-insaturados do óleo de café verde (*Coffea arabica*) e fitoesteróis vegetais esterificados de *Brassica campestris*.

Como componentes insaponificáveis do óleo de café verde podemos citar os diterpenos. A presença de diterpenos no óleo dos grãos verdes de *Coffea arabica* cultivada no Brasil, está na ordem de 14%⁸ e é especialmente representada por Cafestol e Kahweol, ocorrendo somente no café. Estes compostos estimulam a enzima adenilato ciclase, reponsável pela conversão de ATP em AMPc⁸, fator essencial para o início do mecanismo de lipólise.

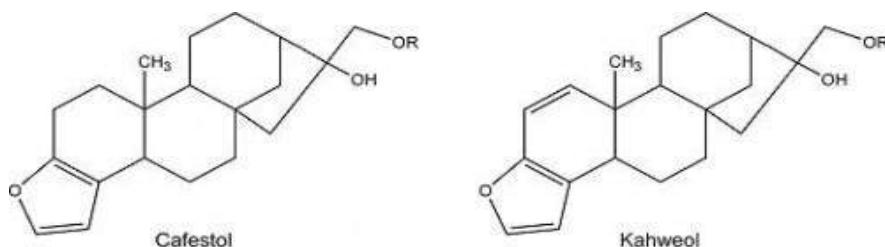


Figura 2: Diterpenos do óleo de café verde.

Já os ácidos graxos poli-insaturados reduzem a lipogênese por diminuírem a síntese de ácidos graxos que serviriam para a produção e armazenamento dos triglicerídeos pelos adipócitos. No caso do óleo de café verde podemos citar o ácido linoleico (C18:2).

Os fitoesteróis são compostos que apresentam estrutura análoga ao colesterol e, por este motivo, são extremamente hábeis em modificar as propriedades estruturais e funcionais da barreira cutânea e das membranas celulares, favorecendo a permeação e ação de compostos no interior da pele e das células⁹. Os fitoesteróis mais comumente encontrados em plantas são o β -sitosterol, estigmasterol e campesterol que estão presentes em alta concentração no óleo de café verde e na *Brassica campestris*.

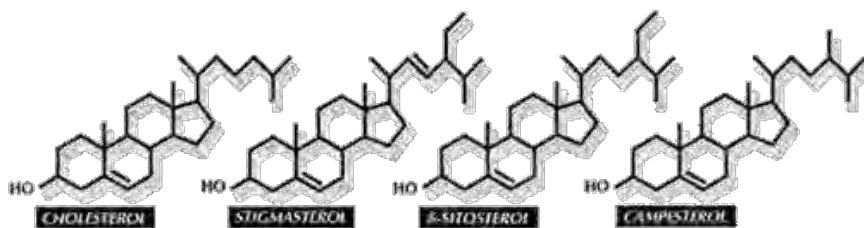


Figura 3: Estrutura química do Colesterol e Fitoesteróis presentes na *Brassica campestris* e óleo de café verde.

DIFERENCIAIS/VANTAGENS

- Ativador da lipólise
- Redutor da lipogênese
- Melhora da aparência lisa da pele

FABRICANTE

Chemyunion

TESTES DE EFICÁCIA

1. Eficácia *In Vitro*

1.1. Atividade Lipolítica através da quantificação da liberação de ácidos graxos livres (NEFA)

A quantificação de ácidos graxos livres foi feita por meio de um método enzimático colorimétrico NEFA C (*Wako Chemicals USA*) no sobrenadante da cultura de adipócitos humanos. Os pré-adipócitos (*Poietics™*) foram cultivados e diferenciados completamente em adipócitos por aproximadamente 10-15 dias antes da incubação com as amostras a serem avaliadas conforme descrito por Pereda¹⁰. O sobrenadante foi coletado após 2, 8 e 24 horas de incubação com 2,5% de **Slimbuster L** para a mensuração de NEFA comparado com um controle positivo, a IBMX (isobutimetilxantina) à 5 nM, um derivado xantínico, reconhecidamente lipolítico.

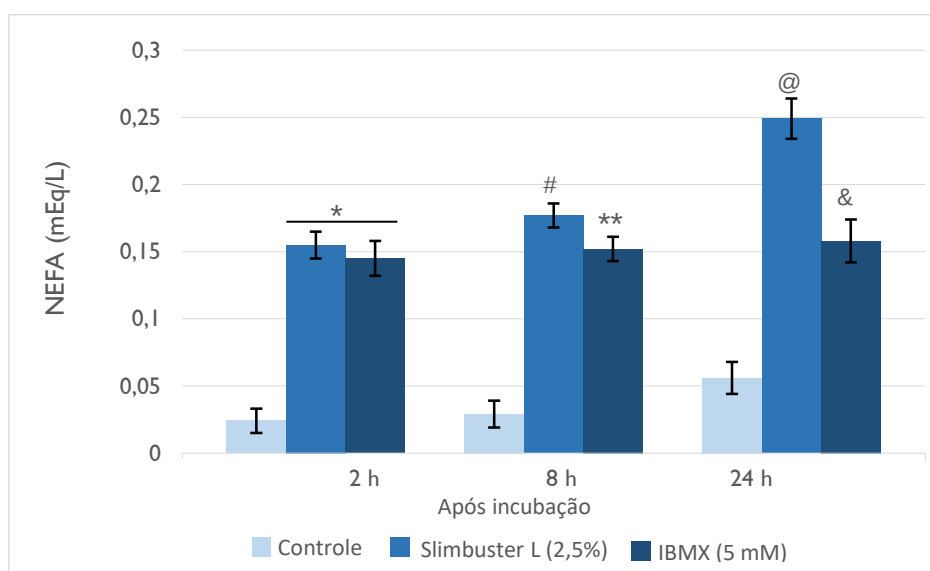


Figura 4: Efeitos do **Slimbuster L** sobre a resposta lipolítica de adipócitos humanos *in vitro* (mensuração de NEFA). * $p < 0.001$, em relação ao controle 2 horas; # $p < 0.001$, em relação ao controle 8 horas e IBMX 8 horas; ** $p < 0.001$, em relação ao controle 8 horas; @ $p < 0.001$, em relação ao controle 24 horas, $p < 0,01$ em relação a IBMX 24 horas; & $p < 0,01$, em relação ao controle 24 horas. (ANOVA, Tukey).

A figura acima demonstra os efeitos do **Slimbuster L** na indução da lipólise *in vitro*. De acordo com os resultados obtidos podemos afirmar que o produto apresenta uma atividade lipolítica significativa nos três períodos avaliados (2, 8 e 24 horas de incubação), quando comparado ao grupo controle (sem tratamento). O controle positivo (IBMX) apresenta um efeito na lipólise constante, independente do período avaliado; ou seja, gera uma quebra de TAG intracelulares de uma só vez, sem aumento na eficácia com o aumento do tempo de incubação.

Já os resultados observados do **Slimbuster L** demonstraram efeito a longo prazo uma vez que quanto maior o tempo de contato com as células adipocitárias, maior seu efeito lipolítico. Outro fator relevante é que no período de 24 horas o **Slimbuster L** apresentou aumento na liberação de NEFA quase duas vezes maior que o grupo tratado com IBMX e oito vezes maior que o grupo de células que não recebeu tratamento (controle). Portanto, podemos concluir que **Slimbuster L** promove efeito lipolítico prolongado, o que potencializa seu efeito comparativamente a outras substâncias comumente utilizadas em cosméticos como as xantinas.

1.2. Atividade reguladora da lipólise através da quantificação de leptina

A quantificação de leptina foi realizada no sobrenadante de cultura de adipócitos humanos utilizando kit de ensaio imunoenzimático (ELISA) disponível comercialmente (DuoSet, R&D Systems, USA). Os pré-adipócitos (Poietics™) foram cultivados e diferenciados completamente em adipócitos por aproximadamente 10-15 dias antes da incubação com a amostra a ser avaliada conforme descrito por Pereda¹⁰. O sobrenadante foi coletado após 48 horas de incubação com 2,5% de **Slimbuster L** e os resultados reportados na **Figura 5**.

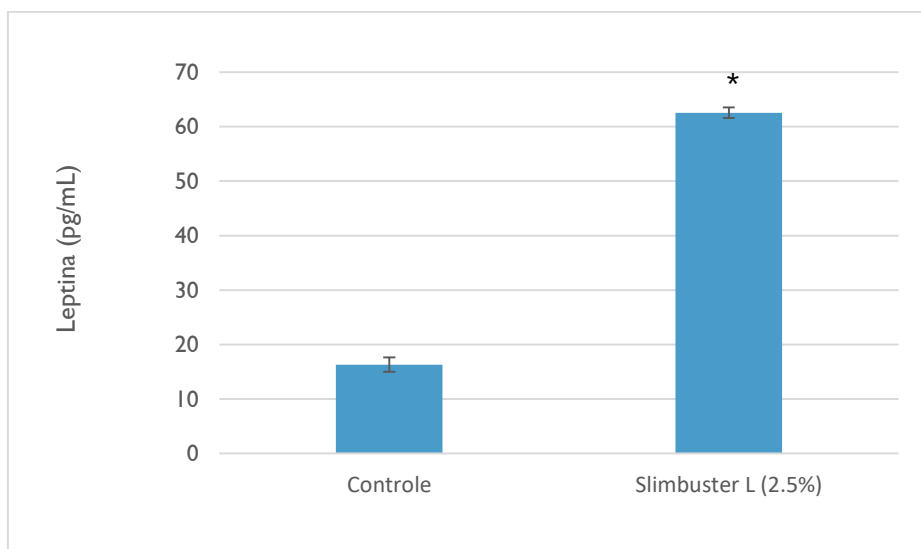


Figura 5: Avaliação da produção de leptina no sobrenadante de uma cultura de adipócitos humanos durante período de incubação de 48 horas. * $p < 0.001$, em relação ao controle (ANOVA, Tukey).

Com base nos dados reportados, **Slimbuster L** mais que triplicou a quantidade de leptina liberada por cultura de adipócitos humanos o que pode impactar na diminuição do processo da lipogênese e, autocrinamente, no processo de lipólise.

1.3. Atividade reguladora da lipogênese através da quantificação de TGF- β

A quantificação de TGF- β foi realizada utilizando-se um kit de ensaio imunoenzimático (ELISA) disponível comercialmente (DuoSet, R&D Systems, USA). Fibroblastos humanos (Clonetics™ NHDF- *Normal Human Dermal Fibroblasts*) foram cultivados de acordo com protocolos descritos por Pereda¹⁰. Após 48 horas de incubação com 2,5% de **Slimbuster L**, os sobrenadantes foram avaliados e os resultados reportados na **Figura 6**.

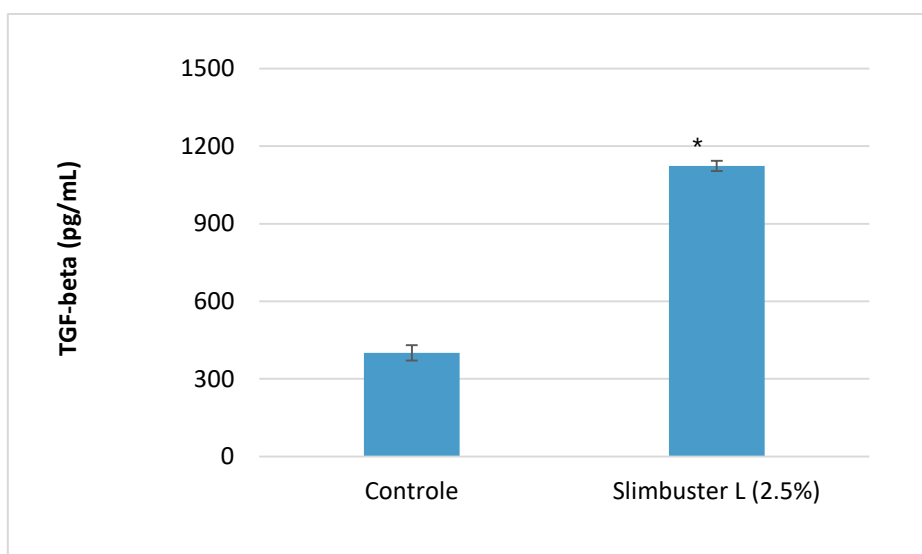


Figura 6: Avaliação da produção de TGF-beta em sobrenadante de cultura de fibroblastos humanos após 48 horas de incubação.

* $p < 0,001$, comparado ao controle (ANOVA, Tukey).

Slimbuster L aumentou de maneira significativa a produção de TGF-beta em cultura de fibroblastos humanos. Tendo em vista o papel fundamental deste fator de crescimento tecidual sobre a regulação da proliferação de pré-adipócitos e a diferenciação dos adipócitos, podemos inferir que seu estímulo pelo **Slimbuster L** bloqueia a diferenciação dos adipócitos, reduzindo, consequentemente, o processo da lipogênese.

1.4. Atividade estimulatória da matriz extracelular para firmeza da pele

A quantificação de colágeno solúvel (tipo I e IV) e de elastina foram realizadas utilizando-se métodos colorimétricos disponíveis comercialmente (Sircol Kit Biocolor e Fastin, Belfast, Irlanda, respectivamente). Fibroblastos humanos (Clonetics™ NHDF- *Normal Human Derm al Fibroblasts*) foram cultivados de acordo com protocolos descritos por Pereda¹⁰. Foi utilizado como controle positivo, o fator de crescimento epidermal (EGF), reconhecido estimulador da matriz extracelular. Após 48 horas de incubação com 2,5% de **Slimbuster L** ou 5ug/ml de EGF, os sobrenadantes foram avaliados e os resultados reportados na **Figura 7**.

Estes resultados corroboram o efeito firmador de **Slimbuster L** ao potencializar a resistência e elasticidade da pele frente às invaginações do tecido adiposo na derme.

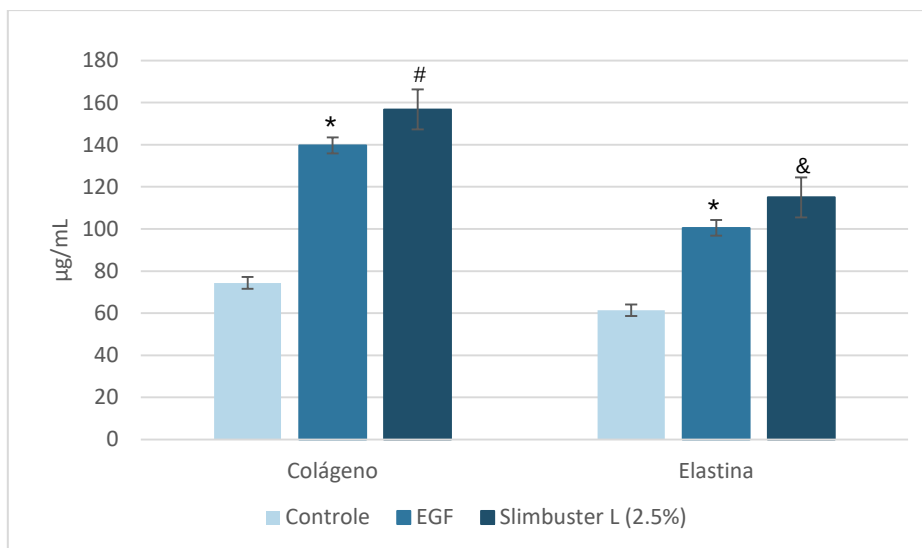


Figura 7: Avaliação da produção de colágeno e elastina em sobrenadante de cultura de fibroblastos humanos após 48 horas de incubação. * $p < 0,001$, comparado ao controle; # $p < 0,001$, em relação ao controle e $p < 0,05$, em relação ao EGF; & $p < 0,001$, em relação ao controle e ao EGF (ANOVA, Tukey).

2. Eficácia *In Vivo*

Para a realização dos testes clínicos de eficácia, 18 mulheres entre 23-38 anos, com presença moderada de celulite, foram selecionadas. Os testes foram realizados em laboratório parceiro (EVIC BRASIL) após aprovação em Comitê de Ética.

Um produto contendo 3% de **Slimbuster L** foi aplicado no abdômen, nas nádegas e nas coxas duas vezes ao dia (manhã e noite) por 60 dias. De acordo com as instruções de uso, o produto deveria ser aplicado em quantidade suficiente para ser espalhado nas regiões de interesse até completa absorção sem massageamento intensivo.

Todas as avaliações foram realizadas após 30 e 60 dias do uso contínuo do produto.

2.1 Teste Clínico com avaliação da variação das medidas, avaliação subjetiva e índice de gordura corporal

A avaliação da variação de medidas foi realizada utilizando-se fita métrica nas seguintes regiões: quadris, coxas (partes superior, mediana e inferior) e pernas (parte superior e inferior), conforme **Figura 8**.

As voluntárias também avaliaram subjetivamente a eficácia do produto através de um teste afetivo de uso. Já o índice de gordura corporal foi calculado com base na aferição de gordura por adipômetro nas regiões do abdômen, supra ilíaca, e coxas (lateral, medial e proximal).

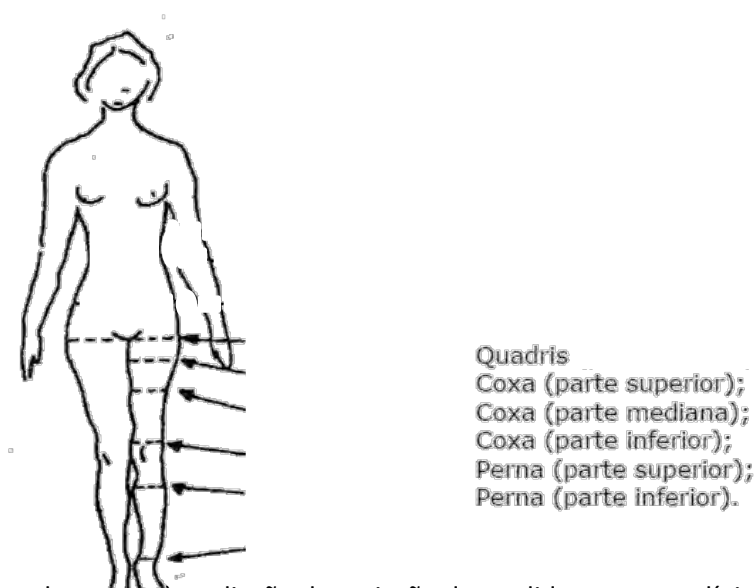


Figura 8: Regiões submetidas à avaliação de variação de medidas no teste clínico.

Todas as regiões avaliadas apresentaram significância estatística na redução de medidas conforme indicado na Figura 9.

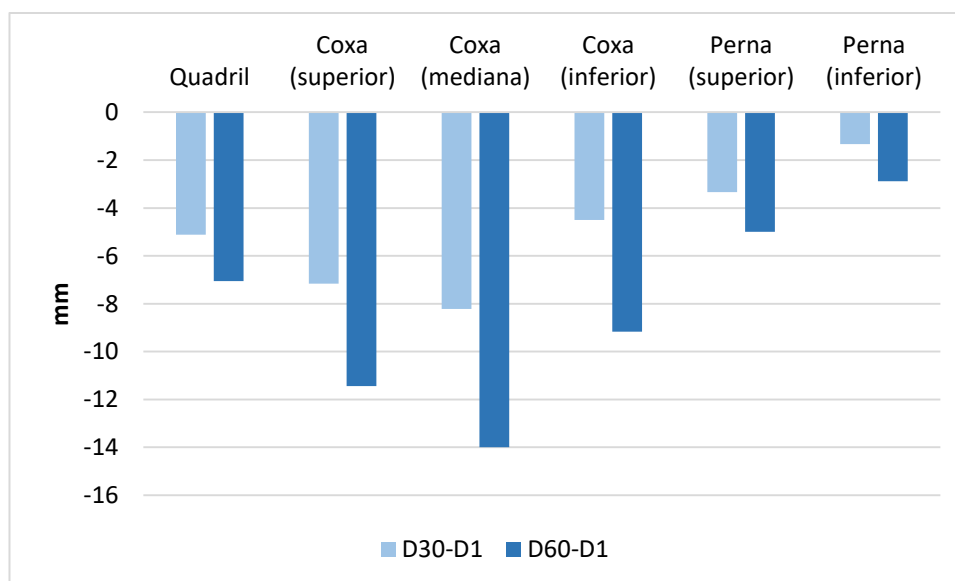


Figura 9: Redução de medidas observadas (em mm) no quadril inferior, coxa (superior, mediana e inferior) e perna (superior e inferior). $p < 0,05$ em comparação ao D1 (Teste T). Média em mm de 18 voluntárias.

Os melhores resultados foram obtidos após 60 dias para as regiões da coxa cujas medidas reduziram 2,1% para a região superior, 2,78% para a mediana e 2,26% para a região inferior, respectivamente.

Já avaliação do índice de gordura está representada na **Figura 10**. A região abdominal frontal apresentou uma redução no índice de gordura de 2,8% enquanto a região lateral do abdômen (região supra ilíaca) apresentou uma redução de 5% no índice de gordura. As regiões da coxa lateral e mediana não apresentaram reduções no índice de gordura apesar de terem apresentado redução de medidas.

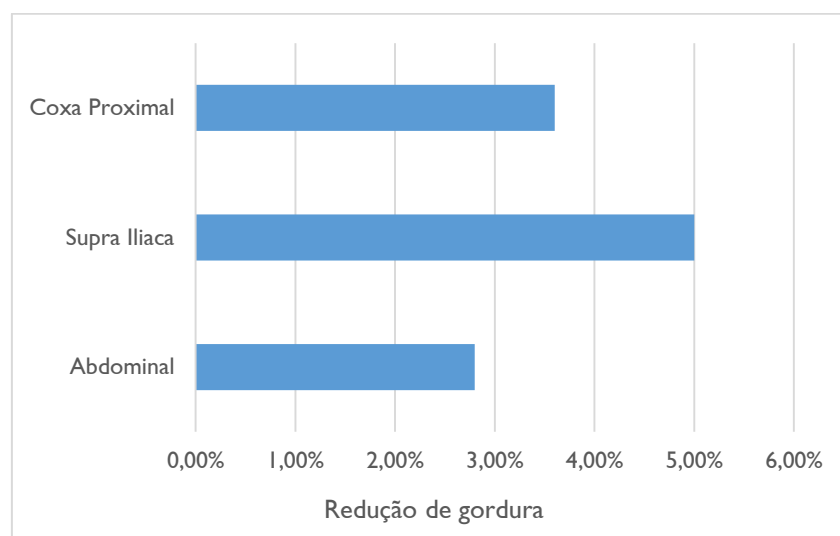


Figura 10: Redução do índice de gordura observadas nas regiões da coxa proximal, supra ilíaca e abdômen após 60 dias de tratamento com 3% de **Slimbuster L**. Porcentagem média de 18 voluntárias.

Interessante notar que 94% das voluntárias notaram a pele mais lisa a partir do 30º dia de tratamento e 72% perceberam significativa atenuação da celulite em 60 dias, conforme indicado na **Figura 11**. Estes dados corroboram a eficácia do **Slimbuster L** no tratamento da celulite e redução de medidas.

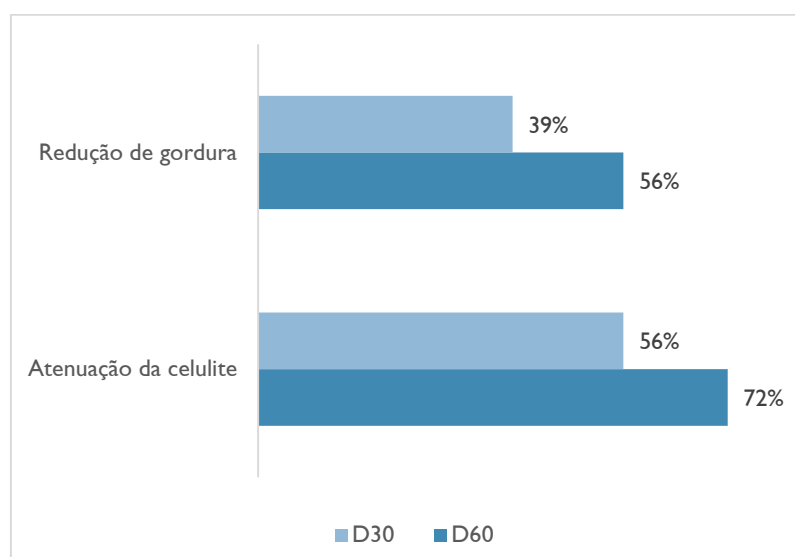


Figura 11: Avaliação subjetiva das voluntárias quanto a eficácia do produto contendo 3% de **Slimbuster L**.

2.2. Ecografia para avaliação da espessura do tecido celular subcutâneo

A avaliação da espessura do tecido celular subcutâneo foi realizado por ultrassonografia na região do abdômen por um médico radiologista.

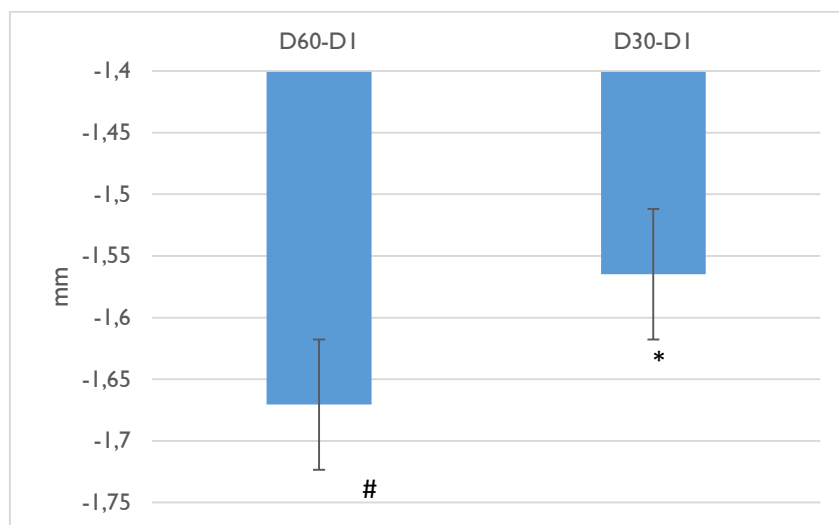


Figura 12: Avaliação do efeito de **Slimbuster L** na espessura do tecido subcutâneo na região do abdômen. Média em mm de 17 voluntárias e erro padrão. * $p < 0,01$, comparado ao D1; # $p < 0,05$, comparado ao D1 (Teste T).

Os resultados apresentados na Figura 12 demonstram uma redução de 4,64% na espessura do tecido subcutâneo em 30 dias e 5,26% após 60 dias de uso contínuo do produto. Ambas diferenças são estatisticamente significantes e corroboram com o potencial efeito lipolítico de **Slimbuster L**.

APLICAÇÕES /INDICAÇÕES

- Creme, loção, gelcreme anticelulite
- Creme, loção, gelcreme adelgaçante

FARMACOTÉCNICA

Slimbuster L deve ser fundido até 80°C e incorporado na fase oleosa. Apresenta leve odor que pode ser mascarado facilmente com fragrância.

ASPECTOS FÍSICO-QUÍMICOS

Descrição Química: Extrato concentrado e modificado de materiais insaponificáveis e PUFA's de óleo de café verde (*Coffea arabica*) e fitosteróis vegetais esterificados de *Brassica campestris*.

Prazo de Validade: 24 meses

País de Origem: Brasil

Fabricante : Chemyunion Ltda.

Aspecto: Líquido viscoso, levemente turvo a turvo

COMPATIBILIDADE

Compatível com a maioria dos ativos dermocosméticos.

CONCENTRAÇÃO SUGERIDA

3% (p/p).

SUGESTÕES DE FÓRMULAS

Redutor de gordura e firmador

Slimbuster L	3%
Loção corporal qsp	200g

Aplicar na região comprometida durante o dia.

Auxiliar na definição da silhueta e redutor da celulite

Slimbuster H	5%
Slimbuster L	3%
Creme-gel qsp	200g

Aplicar na área desejada a noite.

CONSERVAÇÃO/ARMAZENAMENTO

Conservar em frasco bem fechado e ao abrigo da luz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Material do fabricante: Chemyunion

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE DOCUMENTO – 10/10/16 – RW