

UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E
INOVAÇÃO - PROPEIN
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Audrey Stefani Naufal Hernandez

PRODUTO COSMÉTICO COM CAFEÍNA ASSOCIADA A LÍQUIDO IÔNICO
PARA TRATAMENTO DE CELULITE

Sorocaba/SP
2020

Audrey Stefani Naufal Hernandez

**PRODUTO COSMÉTICO COM CAFEÍNA ASSOCIADA A LÍQUIDO IÔNICO
PARA TRATAMENTO DE CELULITE**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora
do Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba,
como exigência parcial para obtenção do título
de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Profa. Dra. Marta Maria Duarte Carvalho Vila
Coorientador: Prof. Dr. Victor Manuel Cardoso Figueiredo Balcão

Sorocaba/SP

2020

Ficha Catalográfica

Hernandes, Audrey Stefani Naufal
H477p Produto cosmético com cafeína associada a líquido iônico para
tratamento de celulite / Audrey Stefani Naufal Hernandez. – 2020.
119 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Marta Maria Duarte Carvalho Vila
Coorientador: Prof. Dr. Victor Manuel Cardoso Figueiredo Balcão
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de
Sorocaba, Sorocaba, SP, 2020.

1. Celulite. 2. Celulite - Tratamento. 3. Farmacologia. 4. Cosméticos. I.
Vila, Marta Maria Duarte Carvalho, orient. II. Balcão, Victor Manuel
Cardoso Figueiredo, coorient. III. Universidade de Sorocaba. IV. Título.

Audrey Stefani Naufal Hernandez

**PRODUTO COSMÉTICO COM CAFEÍNA ASSOCIADA A LÍQUIDO IÔNICO
PARA TRATAMENTO DE CELULITE**

Dissertação aprovada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Ciências
Farmacêuticas do Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas da Universidade de
Sorocaba.

Aprovada em: 10/11/2020

BANCA EXAMINADORA:



Profa. Dra. Marta Maria Duarte Carvalho Vila
Universidade de Sorocaba



Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol
Universidade de Sorocaba



Prof. Dr. Robson Vicente Machado de Oliveira
Universidade de Sorocaba

DEDICATÓRIA

Dedico essa conquista ao meu marido André e a meus pais, Aurea e Richard, que me ajudaram a chegar até aqui, pois nos momentos mais difíceis estiveram ao meu lado, me proporcionando a oportunidade de desfrutar deste momento tão marcante.

Agradeço a Deus pela família especial que tenho! Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a meu Deus Jeová, que me permitiu chegar até aqui. Agradeço em especial ao meu marido André Hernandes que sempre me apoiou, me incentivou e nunca me deixou desistir.

Meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para realização desse trabalho, em especial:

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Marta Maria Duarte Carvalho Vila, que não mediu esforços em me auxiliar no desenvolvimento deste estudo e pela total disponibilidade. Ao meu coorientador Prof. Dr. Victor Manuel Cardoso Figueiredo Balcão pelos ensinamentos. Ao meu aluno Gabriel Ferreira dos Santos que me ajudou no desenvolvimento das análises, à equipe inteira do Phagelab, especialmente à Erica Cristina Santos Silva, Wellida Francielly Campos, Rodrigo Boscariol e à Giovana Sabadim; à equipe do LaPENM, em especial a Natalia Tribuiani; à querida Valéria Campos e aos técnicos dos laboratórios do Apoio 2, que em cada fase desse estudo estiveram presentes me auxiliando onde eu precisava.

Também agradeço ao meu colega de trabalho e companheiro nas aulas, o Prof. Ederson Constantino, por me ajudar em outros aspectos não menos importante dessa caminhada. E não podia deixar de agradecer ao professor que sempre me incentivou na carreira acadêmica e quem plantou em mim a sementinha da pesquisa Dr. Sandro Percário.

O apoio de vocês foi fundamental para o êxito deste projeto.

A minha profunda gratidão a todos, pela dedicação, compreensão, profissionalismo e orientações!

“Sabedoria é a coisa mais importante, então

Adquira sabedoria;

E, além de tudo que você adquirir,

Adquira entendimento”

Provérbios 4:7

RESUMO

Introdução: A hidrolipodistrofia ginoide, conhecida como “celulite”, envolve alteração do relevo cutâneo e ocorre em 80-95% da população feminina. Vários tratamentos tópicos são empregados com o uso de substâncias capazes de estimular a lipólise, como a cafeína. No entanto, a eficácia da terapia tópica está relacionada aos processos de liberação e permeação do princípio ativo nas células da pele. Neste sentido, os líquidos iônicos, como o geranato de colina, são considerados agentes facilitadores da permeação tópica, melhorando a ação de algumas substâncias ativas. **Objetivos:** Desenvolver um produto cosmético do tipo gel com cafeína associada a geranato de colina para tratamento tópico da celulite. **Métodos:** O geranato de colina foi sintetizado pela reação entre ácido gerânico e hidróxido de colina [1:2]. O gel foi preparado utilizando 2% de Carpobol 940®, 5% de cafeína e 1% de geranato de colina. Foram realizados os ensaios de estabilidade preliminar e acelerada determinado-se pH, espalhabilidade e características organolépticas. Foram avaliadas a capacidade de permeação transdérmica da cafeína *in vitro* pelo ensaio de permeação em células de Franz, e a citotoxicidade pelo método de MTS, (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio). Para comprovação da eficácia no tratamento da celulite foi realizado um ensaio clínico piloto tipo I. **Resultados e Discussão:** A formulação foi considerada estável e o produto manteve suas características físico-químicas durante os 180 dias de armazenamento. O produto apresentou elevada capacidade de permeação cutânea. No ensaio clínico o produto cosmético apresentou resultados superiores ao gel de cafeína sem líquido iônico. Observou-se 100 % de melhora na aparência entre as participantes que receberam o gel com líquido iônico 16,7% que entre as que receberam o gel sem o líquido iônico. **Conclusão:** O gel desenvolvido favoreceu a permeação cutânea da cafeína mostrando-se um produto promissor no tratamento da celulite.

Palavras-chave: Hidrolipodistrofia ginoide. Celulite. Geranato de colina. Cafeína. Permeação cutânea.

ABSTRACT

Introduction: Gynoid hydrolipodystrophy (HLDG), known as “cellulite”, involves alteration of the cutaneous relief and occurs in 80-95% of the female population. Several topical treatments are made with the use of substances capable of stimulating lipolysis, such as caffeine. However, the effectiveness of topical therapy is related to the processes of release and permeation of the active in skin cells. In this sense, ionic liquids, such as choline geranate are considered to facilitate topical permeation, improving the action of some active substances. **Objectives:** To develop a cosmetic product of the gel type for topical with caffeine in association to choline geranate for treatment of cellulite. **Methods:** The ionic liquid (choline geranate) was synthesized by the reaction between geranic acid and choline hydroxide [1: 2]. The gel was prepared using 2% Carbopol 940®, 5% caffeine and 1% choline geranate. Preliminary and accelerated stability tests were performed by checking pH, spreadability and organoleptic characteristics. In vitro transdermal permeation of caffeine was determined using Franz-type diffusion cells, and gel cytotoxicity by the MTS method (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl) -2- (4-sulfophenyl) -2H-tetrazolium). To prove the efficacy in the treatment of cellulite, a pilot type 1 clinical trial was carried out. **Results and Discussion:** The formulation was considered stable and the product maintained its characteristics during 180 days of storage. The product showed moderate cytotoxicity and high skin permeation capacity. In the clinical trial it showed results superior to the caffeine gel without ionic liquid. A 100% improvement in appearance was observed among the participants who received the gel with ionic liquid and 16.7% in those who received the gel without the ionic liquid. **Conclusion:** The developed gel favored the cutaneous permeation of caffeine, showing a promising product in the treatment of cellulite.

Keywords: Gynoid hydrolipodystrophy. Cellulite. Choline Geranate. Caffeine. Skin permeation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura da pele indicando as três camadas da pele humana, a derme, epiderme e hipoderme.....	23
Figura 2 - Representação esquemática das células que constituem a epiderme.....	24
Figura 3 - Representação esquemática dos estágios de diferenciação celular da epiderme.....	26
Figura 4 - Representação esquemática das cinco camadas da epiderme.....	27
Figura 5 - Gráfico representativo das espessuras da pele.....	28
Figura 6 - Desenho da estrutura anatômica do folículo piloso.....	31
Figura 7 - Imagem de corte histológico de tecido adiposo. Setas apontam os núcleos deslocados para a periferia.....	33
Figura 8 - Imagem do tecido adiposo multilocular ou marrom.....	34
Figura 9 - Representação esquemática do arranjo anatômico da hipoderme masculina (células adiposas justapostas por feixes conjuntivos como feixes) e feminina (células adiposas justapostas apoiadas por feixes conjuntivos paralelos)	36
Figura 10 - Representação esquemática da compressão do sistema circulatório pelo tecido adiposo e formação da celulite.....	41
Figura 11 - Estrutura molecular da cafeína.....	48
Figura 12 - Fórmulas das estruturas moleculares da xantina e de seus derivados.....	49
Figura 13 - Representação esquemática das vias de permeação do fármaco através do estrato córneo pelas vias transcelular (através dos corneócitos e da matriz lipídica intercelular) e intercelular (entre os corneócitos)	52
Figura 14 - Representação esquemática da desordem relativa provocada por promotores de permeação por via intercelular (entre os corneócitos)	54

Figura 15 - Esquema da célula de difusão de Franz utilizada no estudo de permeação <i>in vitro</i>	63
Figura 16 - Imagens para comparação visual da aparência (coloração e transparência) entre o geranato de colina produzido por Zakrewsky <i>et al.</i> (2016) (A) e o obtido nesse trabalho (B).....	69
Figura 17 - Fotografia do gel de cafeína com e Carbopol 940® a 2% (amostra A2)	73
Figura 18 - Fotografia do gel de cafeína com líquido iônico e Carbopol 940® a 2% (amostra B2)	73
Figura 19 - Valores de pH durante o teste de estabilidade acelerada comparando as amostras A2 (gel de cafeína) e B2 (gel de cafeína com líquido iônico) em temperaturas de 30 °C ±2°C e 75%±5UR e a 40 °C ±°C e 75%±5UR.....	75
Figura 20 - Valores de espalhabilidade durante o teste de estabilidade acelerada comparando as amostras A2 (gel de cafeína) e B2 (gel de cafeína com líquido iônico) em temperaturas de 30 °C ±2°C e 75%±5%UR e a 40 °C ±°C e 75%±5%UR.....	76
Figura 21 - Comparação entre os valores de espalhabilidade dos géis com e sem líquido iônico em função de peso aplicado no tempo 180 dias de armazenamento a 40°C±2°C e 75%±5%	77
Figura 22 - Determinação do comprimento de onda (λ) de maior absorbância para a cafeína em soro fisiológico 0,9% (m/v)	78
Figura 23 - Curva de calibração da cafeína por espectrofotometria UV-Vis.....	78
Figura 24 - Permeação de cafeína em estudo <i>in vitro</i> . Quantidade liberada ($\mu\text{g mL}^{-1}$) em função do tempo (horas) a partir do gel com cafeína (formulação A2) e gel com cafeína e líquido iônico (formulação B2)	80
Figura 25 - Porcentagem de viabilidade celular das amostras de gel sem líquido iônico (LI) (salmão) e gel com líquido iônico (LI) (azul esverdeado) em relação ao controle	

negativo (preto) e ao controle positivo DMSO (azul), obtidos no ensaio de MTS durante 24, 48 e 72 horas.....	81
Figura 26 - <i>Box plot</i> da medida de diminuição no culote (cm) em função do grupo.....	84
Figura 27 - <i>Box plot</i> da medida de diminuição na coxa (direita ou esquerda) (cm) em função do grupo.....	84
Figura 28 - Proporção de participantes com melhora na aparência em função do grupo.....	85
Figura 29 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel e cafeína com líquido iônico da participante 1.....	87
Figura 30 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína com líquido iônico da participante 2.....	87
Figura 31 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína com líquido iônico da 3.....	88
Figura 32 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína com líquido iônico da participante 4.....	88
Figura 33 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína com líquido iônico da participante 5.....	89
Figura 34 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína com líquido iônico da 6.....	89
Figura 35 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da participante 7.....	90
Figura 36 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da participante 8.....	90
Figura 37 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da participante 9.....	91

Figura 38 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da 10.....	91
Figura 39 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da participante 11.....	92
Figura 40 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da participante 12.....	92

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Ilustração dos diferentes graus de celulite	43
Quadro 2 - Principais tratamentos para a celulite	47
Quadro 3 - Solubilidade da cafeína em água	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Componentes das formulações dos géis de cafeína (com e sem líquido iônico) com funções e quantidades.....	57
Tabela 2 - Porcentagens de solubilização da cafeína avaliadas em soluções saturadas e adicionadas de líquido iônico a 25°C±2°C e 32°C±2°C.....	70
Tabela 3 - Avaliação das características organolépticas dos géis.....	72
Tabela 4 - Permeação dérmica da cafeína. Quantidade permeada ($\mu\text{g mL}^{-1}$) em função do tempo (horas) a partir do gel com cafeína (formulação A2) e gel com cafeína e líquido iônico (formulação B2).....	77
Tabela 5 - Resultado da eficácia no controle da lipodistrofia ginoide (HLDG) por ação dos géis com cafeína e líquido iônico (Grupo1) e com cafeína e sem líquido iônico (Grupo2).....	83

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AMPC	Adenosina monofosfato cíclico
ATPase	Adenosinatrifosfatase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CATEC	Câmara Técnica de Cosméticos
CD	Coxa direita
CE	Coxa esquerda
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMEM	<i>Dulbecco's modified Eagle's medium</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRV	<i>Dietary Reference Value</i>
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
FBS	<i>Fetal Bovine Serum</i>
GRAS	<i>Generally Recognized As Safe</i>
HDLG	Hidrolipodistrofia ginoide
IMC	Índice de massa corpórea
INCI	<i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i>
LAPETOX	Laboratório de Pesquisa Toxicológicas
LED	<i>Light-Emitting Diode</i>
LHS	Lipase hormônio-sensível
LI	Líquido iônico
LM	Levemente modificada
M	Modificada
MTS	(3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)- 2H-tetrazólio)
N	Normal, sem alteração
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Participante
PBS-MCF	Tampão fosfato, livre de magnésio e cálcio
PEN/STREP	Penicilina/Estreptomicina

pHi	pH inicial
PKA	Cinase protéica A
QSP	Quantidade Suficiente Para
SA	Sem alterações
RPM	Rotações por minuto
SS-LI	Solução saturada e líquido iônico
TA	Temperatura ambiente
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Escarecido
UCPs	<i>Uncoupling protein</i> (Proteínas desacopladoras)
UR	Umidade relativa
UV-VIS	Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1	ANATOMIA E FISIOLOGIA DA PELE.....	22
2.1.1	Epiderme.....	23
2.1.2	Derme.....	29
2.1.3	Hipoderme.....	31
2.1.3.1	Tecido Adiposo.....	32
2.1.3.2	Lipogênese e Lipólise.....	37
2.2	CELULITE OU HIDROLIPODISTROFIA GINOIDE.....	38
2.2.1	Fatores Determinantes ou Agravantes.....	44
2.2.2	Tratamentos.....	46
2.3	CAFEÍNA.....	48
2.4	PERMEAÇÃO CUTÂNEA DE ATIVOS.....	52
2.5	LÍQUIDO IÔNICO.....	53
3	OBJETIVOS.....	55
3.1	OBJETIVO GERAL.....	55
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	55
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	56
4.1	MATERIAL.....	56
4.1.1	Reagentes.....	56
4.1.2	Equipamentos.....	56
4.1.3	Formulações propostas.....	57
4.2	MÉTODOS.....	58
4.2.1	Síntese do líquido iônico.....	58
4.2.2	Capacidade de solubilização da cafeína pelo líquido iônico.....	58

4.2.3	Preparo de géis.....	59
4.2.4	Ensaio de estabilidade do produto cosméticos produzido.....	59
4.2.4.1	Ensaio de estabilidade preliminar.....	60
4.2.4.1.1	<i>Ensaio de centrifugação.....</i>	60
4.2.4.1.2	<i>Ensaio de estresse térmico.....</i>	60
4.2.4.1.3	<i>Ciclo congelamento e descongelamento.....</i>	60
4.2.4.2	Ensaio de estabilidade acelerada.....	61
4.2.4.2.1	<i>Características organolépticas.....</i>	61
4.2.4.2.2	<i>Valor de pH.....</i>	61
4.2.4.2.3	<i>Espalhabilidade.....</i>	61
4.2.5	Estudo de permeação <i>in vitro</i>.....	62
4.2.6	Determinação da cafeína por espectrofotometria.....	63
4.2.7	Ensaio de citotoxicidade celular pelo método do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio (MTS).....	64
4.2.8	Avaliação da eficácia do produto desenvolvido.....	65
4.2.8.1	Desenho experimental.....	65
4.2.8.2	População de estudo.....	66
4.2.8.3	Riscos e benefícios para as participantes da pesquisa.....	67
4.2.8.4	Análise dos resultados.....	67
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	69
5.1	SÍNTESE DO LÍQUIDO IÔNICO.....	69
5.2	CAPACIDADE DE SOLUBILIZAÇÃO DA CAFEÍNA PELO LÍQUIDO IÔNICO.....	69
5.3	ESCOLHA DA FORMULAÇÃO DO GEL.....	70
5.4	ENSAIOS DE ESTABILIDADE PRELIMINAR.....	74
5.5	ENSAIOS DE ESTABILIDADE ACELERADA.....	74

5.6	DETERMINAÇÃO DA CAFEÍNA POR ESPECTROFOTOMETRIA.....	77
5.7	ESTUDO DE PERMEAÇÃO <i>IN VITRO</i>	79
5.8	ENSAIO DE CITOTOXICIDADE CELULAR PELO MÉTODO DO MTS.....	80
5.9	AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO PRODUTO DESENVOLVIDO.....	82
6	CONCLUSÃO.....	95
	REFERÊNCIAS.....	96
	APÊNDICE A - TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	107
	APÊNDICE B - Termo para Autorização para Uso de Imagem	110
	APÊNDICE C - Ficha de Anamnese Corporal.....	111
	APÊNDICE D - Pesquisa de Satisfação.....	114
	ANEXO A - Documento de aprovação pelo CEP/Uniso.....	116

1 INTRODUÇÃO

Muito se discute sobre o conceito de saúde que, atualmente, está baseado no tripé do bem-estar físico, psíquico e social. Partindo desse pressuposto, é de conhecimento geral que homens e mulheres, na ânsia de alcançar esse equilíbrio, têm procurado adequar-se aos padrões estéticos pré-determinados em busca da autoaceitação (MATTANA, 2013).

Além disto, a mídia é a grande ditadora do padrão de beleza, contribuindo com uma exposição idealizada da perfeição da aparência física que, muitas vezes, não corresponde ao biotipo da maioria das pessoas (MENEZES, 2006). Observa-se ainda, que a publicidade exacerbada induz à supervalorização da imagem e justifica o aumento significativo da demanda de tratamentos estéticos, tanto masculinos como femininos, em clínicas estéticas e dermatológicas (MATTANA, 2013). Nesta perspectiva, o mercado estético oferece uma gama de recursos para o tratamento das mais variadas disfunções corporais e faciais, desde uso de aparelhos, até cosméticos com alta tecnologia (SAMPAIO; FERREIRA, 2009).

Nesse contexto, a gordura localizada, conhecida como lipodistrofia, é uma das maiores preocupações estéticas das mulheres. As mulheres recorrem a dietas e atividades físicas com o intuito de melhorar o contorno corporal e reduzir medidas. No entanto, em algumas regiões do corpo a gordura é de difícil redução, sendo indicados tratamentos estéticos que auxiliam na diminuição destas gorduras localizadas (MACHADO *et al.*, 2017).

São diversos os fatores que podem contribuir para a hidrolipodistrofia localizada, entre eles, podem-se citar as dietas hipercalóricas, que excedem a capacidade de nosso organismo de utilizar proteínas, carboidratos e gorduras, ocasionando uma estocagem desses substratos metabolizados no tecido adiposo (BORGES, 2010; GUIRRO; GUIRRO, 2002). Outro fator adipogênico é o hormônio do crescimento, pois age diretamente na expansão dos adipócitos, estimulando seu processo de diferenciação de pré-adipócitos para células maduras. Por outro lado, as alterações hormonais com o aumento do estrogênio também exercem um papel importante na lipodistrofia, pois o cruzamento das fibras das células adipócitas são desfeitas por meio da ação desse hormônio, permitindo assim, seu alargamento (GUIRRO; GUIRRO, 2002; BORGES, 2010; GOMES; DAMAZIO, 2013).

A celulite ou a hidrolipodistrofia ginoide (HLDG), em seus vários graus, é uma alteração do tecido subcutâneo bastante comum em mulheres. Aproximadamente 95% das mulheres apresentarão algum grau de celulite em diferentes momentos da vida,

iniciando na puberdade (CUNHA; CUNHA; MACHADO, 2015). Dependendo da intensidade do quadro estabelecido, essa dermatose inestética pode ser responsável por importantes distúrbios psicossociais (COSTA *et al.*, 2012). A HLDG altera a estrutura histológica da pele e modifica o tecido conjuntivo. Ocorre polimerização excessiva dos mucopolissacarídeos, resultando no aumento da retenção de água, sódio e potássio, conduzindo à elevação da pressão intersticial e gerando compressão de veias, vasos linfáticos e nervos. O tecido conjuntivo apresenta degeneração das fibras elásticas, proliferação de fibras colagênicas, hipertrofia dos adipócitos e edema (SANTOS *et al.*, 2011).

As opções terapêuticas disponíveis para a HLDG são numerosas e complementares. Podem variar de modalidades convencionais (aplicações tópicas e massagens, luz intensa pulsada, ondas acústicas e radiofrequência) até abordagens minimamente invasivas, como subcisão, terapia a laser e injeções. Os tratamentos visam melhorar a aparência estética da pele e manter a resposta ao tratamento o maior tempo possível (ALTAMOROS *et al.*, 2018).

A permeação transdérmica permite o transporte de fármacos através do tecido cutâneo, com diversas vantagens terapêuticas, quando comparada com a administração de fármacos por via oral ou parenteral. No entanto, a pele é uma barreira natural de proteção, com baixa taxa de permeação (SONG; RANE; CHRISTMAN, 2012; VITORINO; SOUZA; PAIS, 2015).

Adicionalmente, a eficácia clínica de um fármaco aplicado por via tópica está sujeita, não só às suas propriedades farmacológicas, mas também à sua disponibilidade no local de ação. Assim, a cedência ou liberação do ativo de formulações tópicas *in vivo*, depende do veículo utilizado e, do modo de preparo da formulação (AULTON, 2016). O efeito de fármacos de aplicação tópica pode ser otimizado e potencializado através do desenvolvimento de novos sistemas de liberação controlada de fármacos ou com a incorporação de substâncias que permitem a maior penetração do ativo na derme (CARVALHO *et al.*, 2010).

Neste sentido, os líquidos iônicos (LI) emergiram como substâncias com potencial uso como facilitadores da permeação dérmica (ZAKREWSKY *et al.*, 2014). Os LI são essencialmente sais em estado líquido que podem ser preparados a partir de materiais pouco dispendiosos, reconhecido como seguros e de *status Generally Recognized As Safe* (GRAS). Os LI são caracterizados por serem extremamente estáveis as altas temperaturas e pressões. Enquanto que a força das ligações iônicas torna sólidos a maior parte dos sais,

o tamanho elevado de certas moléculas reduz os pontos de fusão dos sais de tal forma, que os LI são líquidos à temperatura ambiente exibindo, no entanto, alta viscosidade (GOINDI *et al.*, 2014).

Promotores de absorção, como os LI podem incrementar a permeabilidade cutânea, aumentando o coeficiente de partição do fármaco administrado ou a ação termodinâmica do mesmo e modificando, momentaneamente, a composição do estrato córneo, através da quebra da estrutura lipídica (MONTI *et al.*, 2017). Deste modo, a permeação favorecida pelos LI pode ser utilizada para a veiculação de moléculas bioativas para o tratamento de hidrolipodistrofia ginoide.

Atualmente, a indústria cosmética oferece cosméticos que contêm ativos lipolíticos com ação sobre a distrofia do adipócito. Entre esses ativos, destaca-se a cafeína (KRUPEK; MAREZE-DA-COSTA, 2012).

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um alcaloide lipossolúvel do grupo das xantinas. As xantinas são substâncias que têm ação no sistema nervoso central e no tecido adiposo, estimulam o metabolismo, contribuem para a remoção de depósitos de toxinas no organismo e são psicoestimulantes. Podem ser encontradas em abundância em alguns tipos de folhas e frutos, como chá-verde, guaraná, feijão, cacau, entre outras fontes, sendo o café, a principal fonte de cafeína (HERMAN; HERMAN, 2013).

Pelos fatos expostos justifica-se o desenvolvimento de um produto para o tratamento da hidrolipodistrofia ginoide com cafeína e líquido iônico com o objetivo de melhorar a permeação da cafeína e deste modo, contribuir para a redução da celulite.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

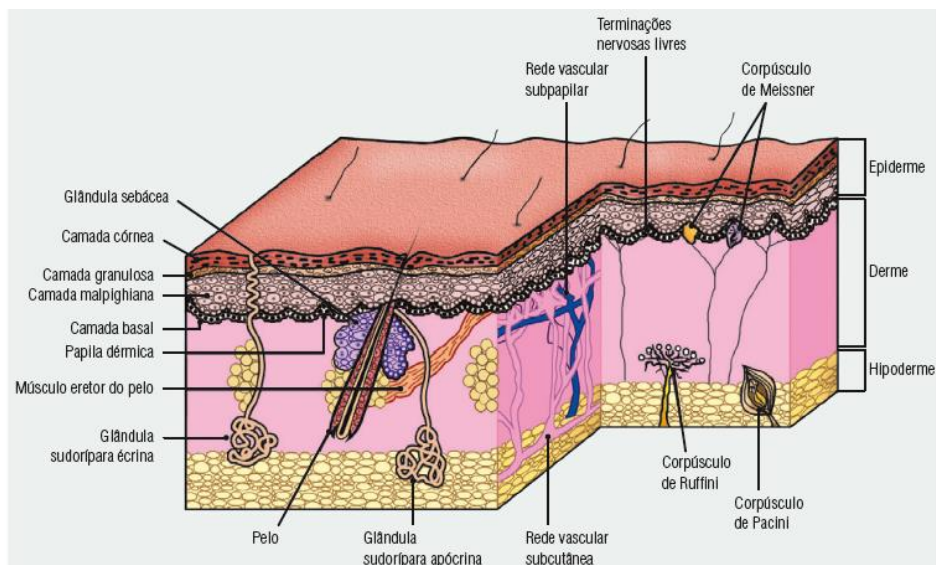
2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA PELE

Por ser a parte mais visível do corpo, a pele funciona também como um espelho do que se passa internamente, revelando desequilíbrios e necessidades do organismo. A pele, além das suas funções biológicas, tem ainda um papel fundamental na aparência física, estando fortemente associada à percepção da idade e da beleza dos indivíduos, pois apresenta alterações relevantes em suas células com o passar dos anos (BOELSMA *et al.*, 2003).

A pele desempenha funções variadas no organismo, como barreira mecânica, controle de temperatura, percepção de estímulos dolorosos, mecânicos e pressóricos (BORGES; SCORZA, 2016). Também está envolvida na síntese da vitamina D3, na resposta imunológica e como receptor sensorial (SILVA *et al.*, 2013). Representa 12% a 15% do peso seco total do corpo, com aproximadamente 4,5 quilos, sendo considerado o maior órgão humano com extensão correspondendo a uma área de 1,5 a 2 m² (ROTTA, 2008; MENDONÇA; RODRIGUES, 2011).

Pode-se afirmar que é um órgão de composição complexa e estrutura própria, que se caracteriza por diversos tecidos, tipos celulares e estruturas especializadas, distribuídos em camadas interdependentes. Anatomicamente, a pele está estratificada em três camadas distintas, mas que no funcionamento, estão intimamente relacionadas (CESARI, 2012) sendo: a superior (a epiderme); a intermediária (derme ou cório); e a profunda (hipoderme ou tecido celular subcutâneo (MENDONÇA; RODRIGUES, 2011; RIVITTI, 2014). Contidos nessas três camadas encontram-se vasos, nervos, terminações cutâneas e anexos cutâneos (pelos, glândulas e unhas) que constituem o sistema tegumentar ou tegumento (BORGES; SCORZA, 2016). As camadas da pele humana estão esquematicamente apresentadas na Figura 1.

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura da pele indicando as três camadas da pele humana: a derme, epiderme e hipoderme



Fonte: RIITTI, 2014.

2.1.1 Epiderme

A epiderme (do grego *epi* = acima; *derma* = pele) é a camada mais superficial e a mais importante da pele (CESARI, 2012). É basicamente, um tecido epitelial estratificado queratinizado, com variações estruturais e funcionais significativas na dependência do seu sítio anatômico, que representa a camada contínua estendida por toda superfície do corpo humano. Não possui suprimento sanguíneo próprio, dependendo da vascularização situada na derme. Como resultado, o único meio pelo qual as células de epiderme podem obter alimento é através da difusão dos leitos capilares da derme. Esse método é suficiente para que as células mais próximas vivam, mas à medida que elas se dividem e são empurradas para a superfície, ficam longe da fonte de alimento (derme) e morrem (MENDONÇA; RODRIGUES, 2011; MONTANARI, 2016).

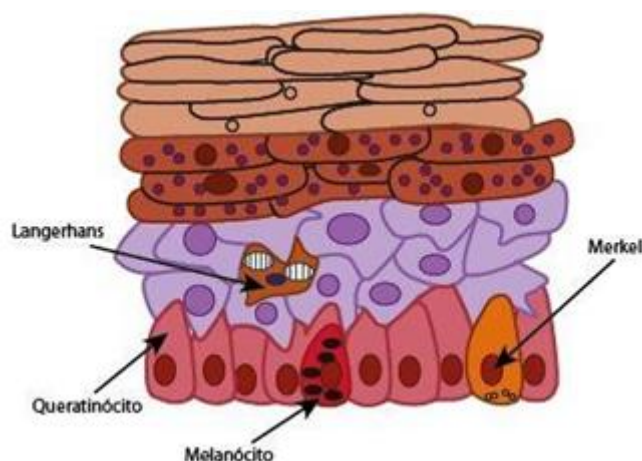
A epiderme pode ser dividida em cinco camadas distintas, que continuamente são substituídas, sendo constituída também por diferentes tipos de células (SOUZA; FARIAS, 2004).

Uma dessas células, o queratinócito (corneócito) é responsável por cerca de 80% da população de células da epiderme e faz a constante renovação (descamação) da pele (MENDONÇA; RODRIGUES, 2011). A epiderme diferencia-se para formar células

queratinizadas anucleadas que atuam como uma barreira protetora relativamente impermeável à perda de líquidos corporais para o exterior e à penetração de várias substâncias e microrganismos. Na epiderme, com a idade, há uma diminuição gradual da taxa de renovação de células epidérmicas, passando de aproximadamente 28 dias, para 40-60 dias na velhice (FORTES; SUFFREDINI, 2014).

Outros constituintes celulares que compõe a epiderme são: células de Merkel (3%), que funcionam como um tipo de receptor tátil integradas ao sistema nervoso; as células de Langerhans (2 a 8%) pertencentes ao sistema imunológico e os melanócitos (5 a 10%), responsáveis pela produção do pigmento melanina (BORGES; SCORZA, 2016; MENDONÇA; RODRIGUES, 2011;). Tais células podem ser observadas na Figura 2.

Figura 2 - Representação esquemática das células que constituem a epiderme



Fonte: BORGES, SCORZA, 2016

Os queratinócitos possuem um processo de maturação complexo e multifatorial, influenciado por fatores genéticos, sistêmicos e ambientais (RIVITTI, 2014). À medida que as células se deslocam para as camadas superiores do epitélio, os queratinócitos produzem proteínas de citoqueratina com peso molecular maior e proteínas especializadas que interagem com os feixes de filamentos de citoqueratina, resultando na queratina (MONTANARI, 2016). O citoesqueleto dos queratinócitos é constituído pelos chamados filamentos intermediários, os quais dão a estrutura tridimensional da célula; pelos filamentos de actina, que participam da motilidade celular; e pelos microtúbulos, relacionados com o transporte intracelular de organelas (RIVITTI, 2014).

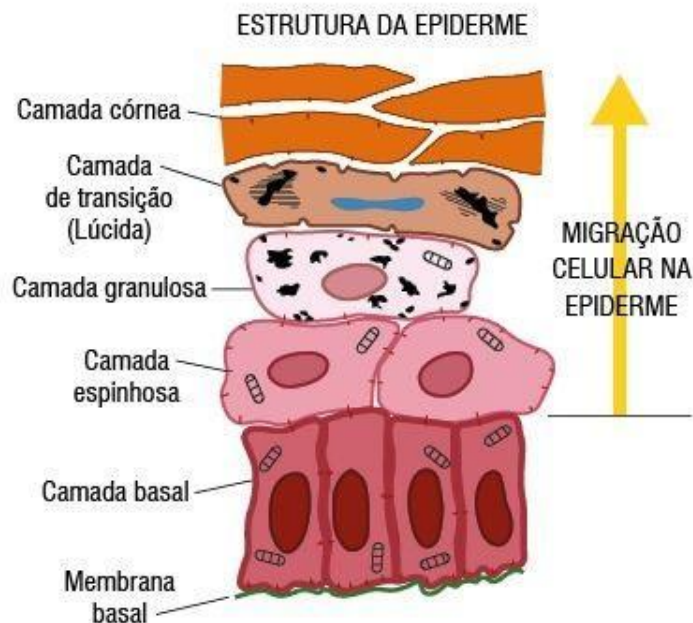
Embora as células de Langerhans não sejam consideradas tipicamente um componente funcional da barreira epidérmica como os queratinócitos, elas desempenham proteção imunológica adicional à pele, agindo como barreira física aos organismos patogênicos (BORGES; SCORZA, 2016). Porém, sabe-se que detectam antígenos, que os captam e apresentam aos linfócitos T locais, tendo por isso um importante papel nas reações imunológicas cutâneas (JUNQUEIRA.; CARNEIRO, 2017).

Segundo Souza e Vargas (2009), uma célula de melanócito consegue transferir melanina para o interior de queratinócitos, cuja função é proteger o ácido desoxirribonucleico (DNA) dos núcleos celulares. Consequentemente, a célula melanócito bloqueia a formação de radicais livres, protegendo a pele contra ação danosa dos raios solares ultravioleta A e B.

As células de Merkel estão envolvidas na sensorialidade cutânea e localizam-se na parte mais profunda da epiderme, encontrando-se apoiadas na membrana basal. Concentram-se mais na pele espessa, presente nas superfícies sujeitas a fricção, por manipulação ou locomoção, como é o caso da pele da palma das mãos e da planta dos pés, atuando como identificadoras de tato, da pressão e do estiramento da pele (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; SOUZA; VARGAS, 2009;). A epiderme é dividida em cinco subcamadas ou estratos, sendo, subcamada basal, subcamada espinhosa, subcamada granulosa, subcamada lúcida e subcamada córnea.

A subcamada basal é a parte mais profunda e que une a epiderme à derme e onde ocorre a renovação contínua das células da pele. Nela são encontrados algumas de suas principais células, os queratinócitos (células germinativas) e melanócitos, responsáveis pela produção de queratina e melanina. Essa camada se destaca por apresentar uma única fileira de queratinócitos com formato cúbico, que estão dispostos um ao lado do outro, a maioria com capacidade de multiplicação celular (mitose). Nessa camada, se inicia o processo de diferenciação celular, sofrendo uma série de alterações bioquímicas e morfológicas, resultando em células mortas que serão retiradas da superfície cutânea e, naturalmente, substituídas por novas células (SOUZA; VARGAS, 2009). A função desta camada é produzir células jovens que se deslocam para as camadas mais superficiais da pele, caracterizando assim o processo de formação dos estratos adjacentes (Figura 3) (AGUIAR *et al.*, 2017; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Figura 3 - Representação esquemática dos estágios de diferenciação celular da epiderme



Fonte: BORGES; SCORZA, 2016

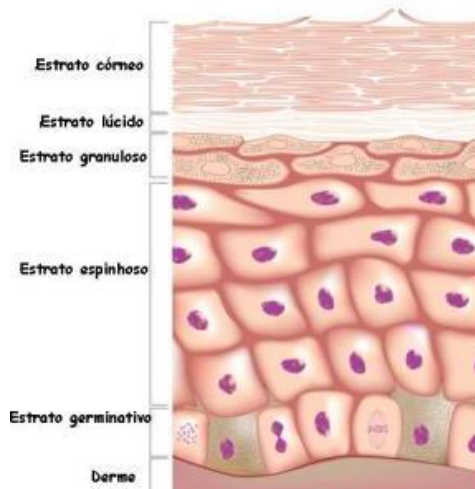
A subcamada espinhosa situa-se acima da camada basal e representa a camada mais espessa da epiderme. Apresenta uma camada com junções celulares desmossômicas, que ao microscópio óptico, têm a aparência de pequenos espinhos na sua superfície. Estes continuam a sua maturação ao longo das camadas seguintes, ao passarem por sucessivas e importantes transformações morfológicas, moleculares e histoquímicas (DANGELO; FATTINI, 2005; AGUIAR *et al.*, 2017).

A subcamada granulosa, localizada logo acima da camada espinhosa, apresenta-se com grande quantidade de grânulos precursores de queratina denominados basófilos de querato-hialina. Nessa camada, as células se tornam achatadas e, à medida que os grânulos aumentam de tamanho, o núcleo se desintegra e ocorre a morte das células mais superficiais do estrato granuloso. Esses grãos de queratina são compostos por filagrina, uma proteína básica, rica em histidina, cuja função é proporcionar resistência a essa camada (AGUIAR *et al.*, 2017; BORGES, 2010; SOUZA; VARGAS, 2009).

A subcamada lúcida é considerada uma camada adicional entre os estratos granuloso e córneo, estando em maior quantidade somente na pele mais espessa (na palma da mão e na planta dos pés), possuindo uma substância graxa (eleidina) responsável pela hidratação e lubrificação das estruturas (AGUIAR *et al.*, 2017). Nessa camada, as células encontram-se a nucleadas e formam uma faixa clara e homogênea (DRAELOS, 2012).

A subcamada córnea, a última camada da epiderme, é o resultado final do processo de diferenciação celular, pelo qual passam os queratinócitos. Sendo a camada mais superficial da pele, os queratinócitos completaram o processo de maturação celular, a queratinização. Já não são mais do que células mortas, achatadas e sem núcleo, com o citoplasma repleto de queratina, se tornam semelhantes a escamas que se soltam, descamam. A camada córnea tem como função oferecer proteção mecânica, pois forma uma barreira contra o meio externo, prevenindo a passagem de água e substâncias solúveis do meio ambiente para o interior do corpo (AGUIAR *et al.*, 2017; BORGES, 2010; DRAELOS, 2012;). A Figura 4 apresenta as camadas da epiderme.

Figura 4 - Representação esquemática das cinco subcamadas ou estratos da epiderme



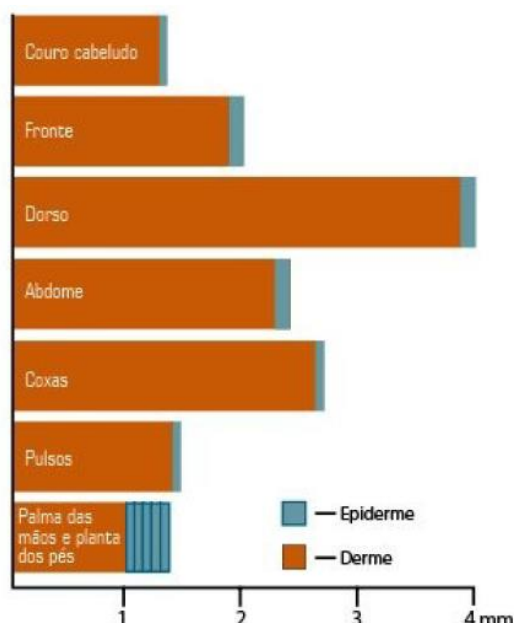
Fonte: <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/pele.htm>. Acesso em: 17/07/2020

O limite entre a epiderme e a derme não é regular, mas caracteriza-se pela presença de saliências e reentrâncias das duas camadas que se imbricam e se ajustam entre si, formando as papilas dérmicas (MENDONÇA; RODRIGUES, 2011). Por sua vez, essas são compostas por prolongamentos das células basais, denominadas hemidesmossomas, e por parte das fibras dérmicas. A epiderme penetra na derme por meio das cristas epidérmicas, enquanto a derme se projeta na epiderme através das papilas dérmicas. Essas

junções permitem assegurar a aderência entre a epiderme e a derme, além de propiciar as trocas metabólicas necessárias para a pele (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). Quando as papilas dérmicas se projetam para a epiderme em direção à superfície, apresentam uma série de cristas (elevações) que estão separadas por sulcos, constituindo, dessa maneira, as impressões digitais ou dermatóglifos. Essas eminências superficiais estão presentes nas regiões palmar e plantar, caracterizando a imutabilidade e individualidade da pessoa (SOUZA; VARGAS, 2009).

A pele apresenta espessura variável e distingue-se em pele fina e espessa. A pele espessa é encontrada nas palmas das mãos, na planta dos pés e em algumas articulações, como joelhos e cotovelos. O restante do corpo humano é protegido por pele fina; já nas pálpebras, ela é muito fina. A idade cronológica, o sexo e a constituição individual também condicionam a espessura dessa estrutura; por exemplo, homens apresentam pele mais espessa do que as mulheres; e as crianças tem a pele fina como a dos idosos (DANGELO; FATTINI, 2005). Como ilustrado na Figura 5, a epiderme mais grossa (palma da mão e na planta dos pés), pode chegar até 1,5 mm em razão de uma camada espessa de queratina compacta. A derme mais espessa localiza-se na região do dorso, com quase 4 mm. A superfície posterior do corpo é quase sempre mais espessa do que a anterior; e as partes laterais mais espessas que as mediais (MICHALANY; MICHALANY, 2002).

Figura 5 - Gráfico representativo das espessuras da pele (em mm)



Fonte: MICHALANY; MICHALANY, 2002

2.1.2 Derme

A segunda camada tissular componente da pele, disposta imediatamente abaixo da epiderme, é a derme, que compreende denso estroma fibroelástico e substância basal amorfa, no qual situam-se as estruturas vasculares e nervosas, e os órgãos anexiais da pele, as glândulas sebáceas e sudoríparas e os folículos pilosos (BORGES; SCORZA, 2016; GOLDMAN; BENNETT, 2001; RIVITTI, 2014). Dois componentes da derme, o sistema circulatório singular e os anexos cutâneos especializados, denominados de glândulas sudoríparas, atuam de forma vital na termorregulação do corpo. Há, ainda, o potencial imunológico da pele através das células de Langerhans e reações imunológicas que ocorrem nas estruturas de junção dermoepidérmica (FORTES; SUFFREDINI, 2014).

A derme é constituída por células denominadas fibroblastos (responsável pela produção de fibras de colágenos e elastina), por enzimas como collagenase e estromelisinase. Outras células diferenciadas que compõem a derme são os macrófagos, linfócitos e mastócitos, que desempenham a defesa imunológica dessa estrutura intermediária (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

A derme está conectada com a fáscia dos músculos subjacentes por uma camada de tecido conjuntivo frouxo, a hipoderme. Nela, situam-se algumas fibras elásticas e reticulares, bem como muitas fibras colágenas, sendo suprida por vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. Também contém glândulas especializadas e órgãos do sentido (GUIRRO; GUIRRO, 2004; RIVITTI, 2014).

De espessura variável ao longo do organismo, desde 1 até 4 mm, a derme é dividida em duas camadas: a papilar ou superficial, composta por tecido conjuntivo propriamente dito, do tipo frouxo e localizada imediatamente abaixo da epiderme; e a camada reticular ou profunda, composta de tecido conjuntivo propriamente dito, denso não modelado e situada profundamente em relação à camada papilar (DANGELO; FATTINI, 2005; SOUZA; VARGAS, 2009).

A derme papilar se constitui de uma camada pouco espessa de fibras colágenas finas, fibras elásticas, numerosos fibroblastos e abundante substância fundamental, formando as papilas dérmicas, que se amoldam aos cones epiteliais da epiderme. As fibras de colágeno e elastina estão arrançadas de maneira mais dispersa e orientadas perpendicularmente em direção à superfície. Os vasos sanguíneos contidos nessa camada, embora abundantes, são pequenos e com diâmetro de capilares (BORGES, 2010).

Há também a derme perianexial, que é estruturalmente idêntica à derme papilar, dispõe-se, porém, em torno dos anexos. Compõe, com a derme papilar, a unidade anatômica denominada derme adventicial (RIVITTI, 2014).

A derme reticular compreende o restante da derme, sendo sua porção mais espessa, que se estende até o subcutâneo. É composta por feixes colágenos mais espessos, dispostos, em sua maior parte, paralelamente à epiderme. Há proporcionalmente menor quantidade de fibroblastos e de substância fundamental em relação à derme adventicial (RIVITTI, 2014).

Como todo tecido conjuntivo, a derme contém muitos tipos diferentes de células incluindo fibroblastos e fibrócitos, macrófagos teciduais, melanófagos, mastócitos e leucócitos sanguíneos, particularmente neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos e plasmócitos (CÚCE; NETO, 2001).

As fibras elásticas mais superficiais estão envolvidas na ligação entre epiderme e derme e as mais profundas, pelo seu maior teor de elastina, sendo relacionadas à absorção dos choques e das distensões que se produzem na pele (RIVITTI, 2014).

A derme aloja as estruturas anexiais da pele, as glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas, os folículos pilossebáceos e o músculo eretor do pelo (CÚCE; NETO, 2001).

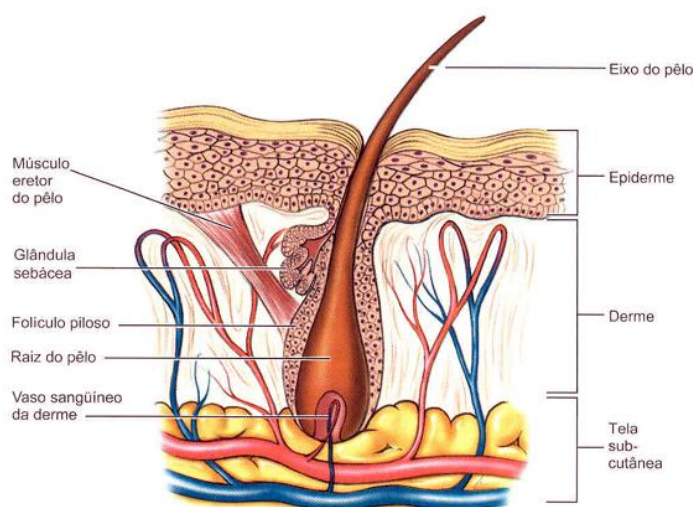
Glândulas sudoríparas e sebáceas são de grande importância na conservação da temperatura corpórea e no mecanismo protetor contra injúrias da pele, como por exemplo a proliferação de bactérias. A secreção sudorípara ocorre por dois tipos de glândulas: a écrina, que é produtora de suor inodoro e controlada pelo sistema nervoso autônomo; e apócrina, que produz uma secreção leitosa e viscosa.

As glândulas sudoríparas écrinas, localizam-se na pele em quase todo o corpo, excetuando-se em certas regiões como a glândula. São mais numerosas na testa, couro cabeludo, axilas, palma das mãos e planta dos pés. Seguindo-se a porção excretora da glândula existe um ducto delgado que atravessa a derme e a epiderme, para se abrir na superfície da pele num poro. Ao atingir a superfície da pele, o suor decretado por essas glândulas evapora-se, diminuindo a temperatura corporal. As glândulas sudoríparas apócrinas se concentram nas regiões pubianas e axilares (JUNQUEIRA; CARNEIRO 2017; MICHALANY; MICHALANY, 2002).

A secreção fisiológica das glândulas sebáceas é sebo. Ela faz lubrificação da pele e dos pelos, garantindo a maciez do tecido cutâneo. Mais abundantes na face, couro cabeludo e testa. Assim como as glândulas sudoríparas apócrinas, as glândulas sebáceas são apêndices dos folículos pilosos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; RIVITTI, 2014).

Os folículos pilosos estão em quase toda superfície da pele. O folículo é uma haste rodeada de revestimento epitelial, contínuo como a epiderme e a glândula sebácea (Figura 6). A cor do pelo é em razão da presença de melanócitos que se localizam entre as células epiteliais da raiz do folículo, produzindo melanina. A função do pelo é de proteção contra calor, frio e partículas estranhas do meio ambiente (DRAELOS, 2012).

Figura 6 - Desenho da estrutura anatômica do folículo piloso



Fonte: <https://www.clinicatransplantecapilar.com/anatomia>. Acesso em: 20/07/2020.

2.1.3 Hipoderme

A hipoderme (do grego *hipo* = abaixo; *derma* = pele), também denominada de tecido celular subcutâneo ou panículo adiposo é a camada mais profunda da pele (CESARI, 2012) e compõem-se de tecido adiposo (RIVITTI, 2014). A hipoderme está disposta em lóbulos de gordura divididos por septos fibrosos formados de colágeno, por onde correm vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos (CESARI, 2012; CUNHA; CUNHA; MACHADO, 2015). Duas camadas podem ser indicadas, sendo denominadas areolar e lamelar. A camada aerolar é a mais superficial, caracterizada por numerosos e volumosos adipócitos globulares e delicados vasos. A camada lamelar é mais profunda, apresentando aumento da espessura com ganho de peso (CESARI, 2012).

Existe uma clara distinção anatômica entre derme e hipoderme, contudo as duas são estrutural e funcionalmente integradas através da rede de vasos e nervos e pela presença dos apêndices epidérmicos (CUNHA; CUNHA; MACHADO, 2015).

Funcionalmente, a hipoderme, além de depósito nutritivo de reserva, participa no isolamento térmico e na proteção mecânica do organismo às pressões e aos traumatismos externos e, facilita a motilidade da pele em relação às estruturas subjacentes (RIVITTI, 2014).

A composição da hipoderme é hidrolipídica sendo 85% de componentes graxos (contém 98% dos triglicerídeos, 2% de colesterol e poucos ácidos graxos livres) e 15% de água (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006).

2.1.3.1 Tecido adiposo

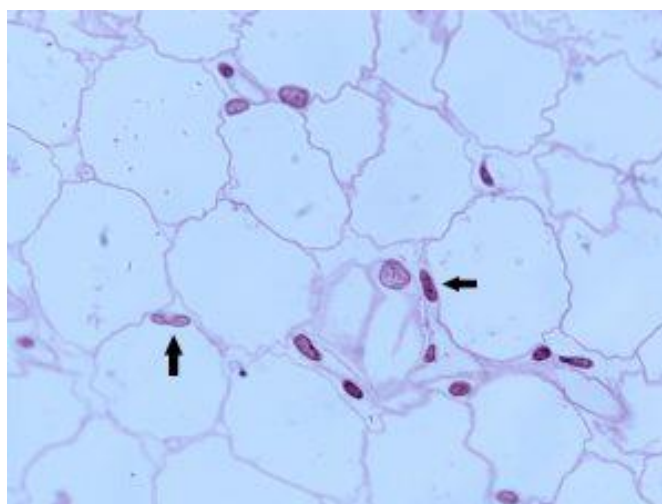
O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo. Os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de triacilglicerol. O tecido adiposo oferece proteção mecânica, amenizando o impacto de choques e permitindo um adequado deslizamento de feixes musculares, uns sobre os outros, sem comprometer a sua integridade funcional. Por ser um excelente isolante térmico e pela distribuição mais abrangente, incluindo derme e tecido subcutâneo, tem papel importante na preservação da temperatura corporal (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006). Além disto, é responsável pelo metabolismo de hormônios que controlam o ritmo da lipólise (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; MICHALANY; MICHALANY, 2002; TOMA, 2004). O tecido adiposo possui distribuição generalizada pelo organismo, envolvendo, ou mesmo se infiltrando, por quase toda a região subcutânea, por órgãos e vísceras ocas da cavidade abdominal ou do mediastino e por diversos grupamentos musculares (AGNE, 2016).

Os adipócitos têm a propriedade de secretar substâncias, chamadas adipocinas, com importantes efeitos biológicos (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006). As adipocinas então envolvidas em ações autócrinas, parácrinas e endócrinas e, desempenham um papel importante na homeostasia energética. Podem, por isso, ser agrupadas de acordo com a principal ação em adipocinas, com função: i) imunológica e inflamatória; ii) cardiovascular – angiotensinogênica; iii) metabólica – adiponectina, resistina, visfatina e, iv) endócrina – leptina, entre outros (COSTA; DUARTE, 2006).

Considerando os tipos de adipócitos, existem duas variedades de tecido adiposo no organismo humano: o amarelo (unilocular) e o pardo ou marrom (multilocular) (GUIRRO; GUIRRO, 2002).

O adipócito branco maduro, presente no tecido adiposo amarelo, armazena triacilgliceróis em uma única e grande gota lipídica que ocupa a porção central da célula, correspondendo a 85-90% da massa celular, e desloca citoplasma, núcleo e demais organelas para a periferia, onde se acomodam dentro de uma fina camada de citosol (Figura 7).

Figura 7. Imagem de corte histológico de tecido adiposo. Setas apontam os núcleos deslocados para a periferia. Ampliação 40x. Coloração: hematoxilina eosina



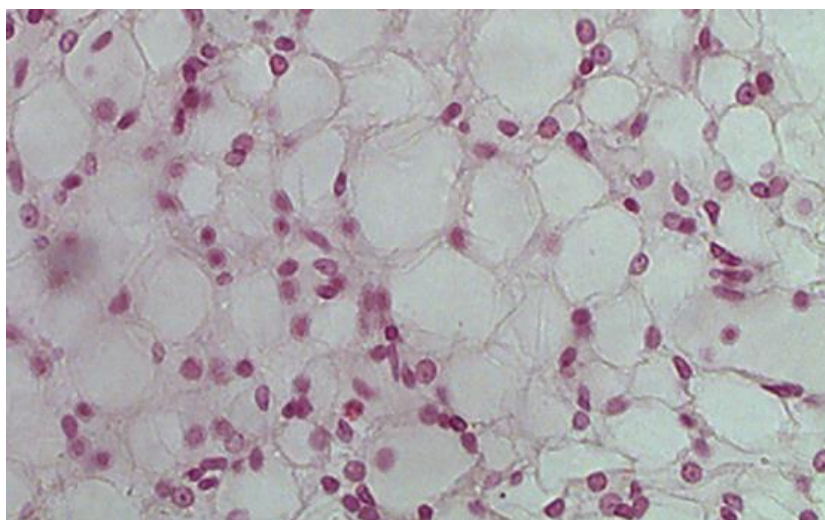
Fonte: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/tecido-adiposo-unilocular/>. Acesso em: 20/07/2020

O tecido adiposo amarelo está presente na camada subcutânea corporal de acordo com o biotipo, o sexo e a idade. É uma região muito irrigada por vasos sanguíneos que formam redes capilares por todo o tecido, denominado plexo epidérmico (profundo). Esses vasos têm acesso através dos septos de tecido conjuntivo, que dividem a gordura em lóbulos (TOMA, 2004).

O tecido adiposo pardo especializado na produção de calor (termogênese), está praticamente ausente em humanos adultos, mas é encontrado em fetos e recém-nascidos. Seu adipócito, com 30-40 μm de diâmetro médio, é menor que o branco (diâmetro médio de 60-100 μm). Possui várias gotículas lipídicas citoplasmáticas de diferentes tamanhos, citoplasma relativamente abundante, núcleo esférico e ligeiramente excêntrico e

numerosas mitocôndrias que liberam calor pela oxidação de ácidos graxos. A alta concentração de citocromo oxidase dessas mitocôndrias contribui para a sua coloração mais escurecida. (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006; MICHALANY; MICHALANY, 2002). A Figura 8 apresenta uma imagem de tecido adiposo marrom.

Figura 8 - Imagem de tecido adiposo multilocular ou marrom. Ampliação 200 x



Fonte: <https://bcrc.bio.umass.edu/courses/spring2018/biol/biol523/content/multilocular-adipose-tissue-20x-0> Acesso em 26/09/2020.

Dependendo da localização anatômica, o tecido adiposo é denominado de tecido adiposo visceral e tecido adiposo subcutâneo e apresentam características moleculares e metabólicas distintas (MOURA *et al.*, 2019).

O tecido adiposo subcutâneo apresenta prevalência de pré-adipócitos com maior capacidade de armazenamento de lipídeos, replicação, diferenciação e menor suscetibilidade à apoptose, quando comparado aos adipócitos do tecido adiposo visceral. Adicionalmente, o tecido adiposo subcutâneo apresenta maior expressão gênica de fatores de transcrição centrais para a adipogênese (diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos). Já com relação à vascularização, o tecido adiposo visceral apresenta menor densidade capilar e capacidade angiogênica (crescimento de vasos sanguíneos), os quais estão relacionados à menor expressão de genes pró-angiogênicos (MOURA *et al.*, 2019).

O tecido adiposo subcutâneo superficial ou hipoderme é composto por feixes de fibras musculares (trabéculas) de paredes ou membranas anatômicas fibrosas (septos),

dispostos perpendicular ou obliquamente, que desempenham a função de ligar a derme reticular com a fáscia superficial. Os septos fibrosos são compostos por fibras elásticas e colágenas, definindo lóbulos e formando a parede colagênica periadipocitária, que tem as funções de sustentação, acomodação e preservação da integridade dos adipócitos, com compartimentos bem vascularizados por capilares (AGNE, 2016; CUNHA; CUNHA; MACHADO, 2015). Nesses septos fibrosos de tecido conjuntivo frouxo, encontram-se: matriz extracelular, fibras colágenas e reticulares, células imunes (leucócitos e macrófagos), fibroblastos, nódulos linfáticos, vasos venosos, arteriais e linfáticos, nervos e pré-adipócitos. Esse tecido origina-se das células embrionárias mesenquimais, as quais podem se diferenciar em lipoblastos e fibroblastos. Dos lipoblastos, terão origem os adipócitos, cuja função, quando jovens, será a de acumular múltiplas gotículas de lipídios, que coalescem para formar uma inclusão lipídica unitária com o amadurecimento celular. Quando maduros são células grandes, muitas vezes maiores que hemáceas, fibroblastos e células do sistema imune, e podem alterar acentuadamente seu tamanho (volume e diâmetro) conforme a quantidade de triacilglicerol acumulado (BORGES; SCORZA, 2016).

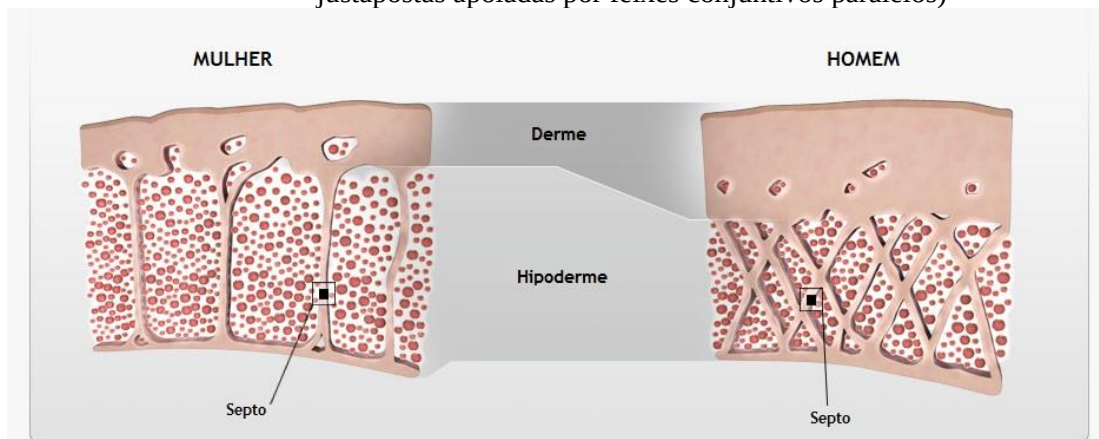
O tecido adiposo subcutâneo profundo é separado do tecido adiposo subcutâneo pela fáscia superficial. Nele, há adipócitos maiores, achatados e menos definidos, com septos fibrosos menos notórios, dispostos obliquamente e conectados à fáscia profunda dos músculos da parede abdominal. Esse tecido é considerado incompleto, frágil, aderente e pouco vascularizado. Ele é responsável pelas deformidades localizadas, por sua capacidade de aumentar a espessura em relação ao tecido adiposo subcutâneo superficial, sendo caracterizado como área de alta deposição lipídica (AGNE, 2016; CUNHA; CUNHA; MACHADO, 2015). Está presente somente em determinadas áreas do corpo: abdômen, flancos, região trocantérica, parte interna do terço superior das coxas, joelhos e parte posterior dos braços. No ganho de peso é o responsável pelas deformidades localizadas, quando proporcionalmente aumenta mais em espessura do que o tecido adiposo subcutâneo superficial (CUNHA; CUNHA; MACHADO, 2015).

A distribuição do tecido adiposo superficial e profundo varia nas diversas áreas do corpo e, de pessoa para pessoa, de acordo com o peso e o sexo, pois em certas regiões consiste em várias camadas de gordura e na obesidade sua distribuição é quase indistinta. A anatomia distingue áreas do corpo com ambas as camadas (tecido adiposo subcutâneo profundo e superficial) e regiões que exibem somente o tecido adiposo subcutâneo superficial. As variações de distribuição do tecido adiposo superficial e profundo entre os

sexos promovem diferenças do contorno corporal e localização dos acúmulos de gordura (CUNHA; CUNHA; MACHADO, 2015). Essas variações são reguladas pelos hormônios andrógenos e estrógenos, como também pelos adrenocorticais na fase da puberdade. Geralmente, no sexo feminino, a distribuição se concentra na região glútea, na região bitroncatérica (culotes), nos quadris, nos flancos e nos joelhos. No sexo masculino, a distribuição de gordura se concentra na área abdominal (DANGELO; FATTINI, 2005; MICHALANY; MICHALANY, 2002).

No arranjo anatômico dos adipócitos na hipoderme feminina, quando comparado com o do sexo masculino, existe desigualdade estrutural quanto à disposição dos septos conjuntivos ao redor das células de gordura. Quando homens e mulheres aumentam seu volume de gordura corporal subcutânea, o corpo feminino responde com uma expansão celular mais pronunciada e observável na superfície cutânea. As células femininas dispõem-se justapostas por fibras conjuntivas paralelas. Já no sexo masculino, as células se encontram justapostas e sustentadas por fibras cruzadas como rede, o que dificulta o aumento de tamanho da célula de gordura (Figura 9). Outro fato, é que o tecido adiposo masculino representa 10 a 14% da massa corpórea, em contrapartida, o feminino corresponde a aproximadamente 18 a 20% da massa corpórea (DANGELO; FATTINI, 2005; MICHALANY; MICHALANY, 2002; SOUZA; FARIAS, 2004).

Figura 9 - Representação esquemática do arranjo anatômico da hipoderme masculina (células adiposas justapostas por feixes conjuntivos como feixes) e feminina (células adiposas justapostas apoiadas por feixes conjuntivos paralelos)



Fonte: CUNHA; CUNHA; MACHADO, 2015

2.1.3.2 Lipogênese e lipólise

As principais ações metabólicas dos adipócitos podem ser divididas em lipogênicas (biossíntese, incorporação e armazenamento de triacilglicerol) e lipolíticas (liberação de ácidos graxos livres e glicerol).

As células adiposas exercem papel energético a partir da reserva de triglicerídeos em seu interior. Essas reservas, sob a forma de triacilglicerol, podem ser mobilizadas conforme a necessidade do organismo, como em atividades físicas intensas, dietas restritivas, jejuns prolongados e frio intenso, circunstâncias em que há necessidade de um maior gasto energético (BORGES, 2010; GUIRRO; GUIRRO, 2002). A regulação desses processos ocorre por meio de nutrientes, sinais do sistema neural e hormonais e depende da necessidade energética do indivíduo (BORGES; SCORZA, 2016; QUEIROZ *et al.*, 2009).

O sistema nervoso autônomo tem controle sobre o tecido adiposo através de seus componentes simpático e parassimpático. A inervação simpática relaciona-se, fundamentalmente, com as ações catabólicas, como a lipólise mediada pelos receptores β -adrenérgicos e dependente da atividade da enzima lipase hormônio-sensível (LHS). Já o sistema nervoso parassimpático está envolvido na execução de efeitos anabólicos sobre os depósitos adiposos, como a captação de glicose e de ácidos graxos estimulada pela insulina (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006).

Quando há oferta de alimentos, como no período pós-prandial, ocorre aumento da secreção de insulina, o que estimula a lipogênese. O aumento dos lipídeos e seu armazenamento em triacilglicerídeos são dependentes de ácidos graxos contidos no quilomícrons. No tecido adiposo, os quilomícrons sofrem ação da lipase de lipoproteínas que degrada os triacilglicerídeos, liberando os ácidos graxos que são transferidos para os adipócitos (FARIAS, 2010).

O processo da lipólise inicia-se dependendo da ativação da lipase hormônio-sensível, o que se dá por fosforilação em serina, através da cinase protéica A (PKA). Este processo é estimulado principalmente por catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e, ocorre durante o jejum ou quando a demanda energética é alta, como no exercício físico e em situações de estresse, devido à intensa solicitação simpática (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006).

A lipólise consiste na quebra dos triacilglicerídeos, por meio da ação da enzima lipase, em ácidos graxos e glicerol, os quais são transportados pelo sangue para serem

utilizados como fonte de energia pelos tecidos corporais (GUYTON; HALL, 2002). Além da enzima lipase, existem hormônios que aumentam o processo de lipólise, principalmente durante o exercício físico.

2.2 CELULITE OU HIDROLIPODISTROFIA GINOIDE

O termo celulite foi descrito pela primeira vez em 1920. Palavra de origem latina, *cellulite*, foi utilizada para descrever uma alteração estética da superfície da pele e, desde então, vem sendo utilizado para descrever a aparência ondulada e irregular da pele, com aspecto de casca de laranja (FERREIRA; FERNANDES; CAVENAGHI, 2014). No entanto, o termo celulite não seria o termo mais apropriado, pois a derivação da palavra significa inflamação celular e, estudos sugerem que não são encontrados sinais de inflamação no tecido subcutâneo (AFONSO *et al.*, 2010).

Diversos são os termos utilizados para definir estas alterações do tecido subcutâneo na tentativa de adequar as alterações histomorfológicas, sendo eles: lipodistrofia, lipoedema, fibroedemageloide, hidrolipodistrofia, hidrolipodistrofiaginoide, paniculopatia edemato fibro esclerótica, paniculose, lipoesclerose nodular, lipodistrofia ginoide, paniculopatiaedemato-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). Destaca-se a terminologia hidrolipodistrofia, que define uma alteração patológica da hipoderme (*lipodistrofia*) com presença de edema (*hidro*) e com função veno-linfática alterada. Já a expressão *ginoide* significa forma de mulher. Portanto, a hidrolipodistrofia ginoide é uma alteração genuína e de local regional do pânículo adiposo subcutâneo determinante do formato corporal característico da mulher, com perda do equilíbrio histofisiológico local (DAVID; De PAULA; SCHNEIDER, 2011; SANTOS *et al.*, 2011).

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. 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”.

A HLDG envolve alteração do relevo cutâneo e ocorre em 80 - 95% da população feminina após a puberdade, aparecendo nas regiões da cintura pélvica, membros inferiores e abdômen, provocando uma alteração na forma do corpo feminino. Alguns autores consideram-na um atributo próprio do sexo e não um estado patológico (CAMPOS, 2004; DAVID; De PAULA; SCHNEIDER, 2011; FERREIRA; FERNANDES; CAVENAGHI, 2014; SANTOS *et al.*, 2011).

Embora não exista morbidade ou mortalidade associada à celulite, ou seja, não se trata de doença, ela permanece como preocupação estética frequentemente importante. A HLDG é muito mais prevalente nas mulheres pois, tende a ocorrer nas áreas em que a gordura está sob a influência do estrógeno, como quadris, coxas e nádegas, mas também pode ser encontrado em mamas, parte inferior do abdômen, braços e nuca, áreas em que o padrão feminino de deposição do tecido adiposo é observado (AFONSO *et al.*, 2010; FERREIRA; FERNANDES; CAVENAGHI, 2014).

A HLDG modifica a estrutura histológica da pele e altera o tecido conjuntivo e, conseqüentemente, ocorre polimerização excessiva dos mucopolissacarídeos, o que resulta no aumento da retenção de água, sódio e potássio, conduzindo a elevação da pressão intersticial e gerando compressão de veias, vasos linfáticos e nervos. O tecido apresenta degeneração das fibras elásticas, proliferação de fibras colagênicas, hipertrofia dos adipócitos e edema. Sendo assim, podem ser encontrados a fibrose e o edema acometendo o tecido conjuntivo da derme e o tecido adiposo subcutâneo (GUIRRO; GUIRRO, 2004).

Como a celulite afeta quase exclusivamente mulheres, o fator hormonal merece atenção neste sentido. A distribuição de celulite na mulher ocorre em regiões específicas e, segue o mesmo padrão que o depósito de tecido adiposo. Biopsias realizadas demonstram que nas mulheres há um septo fibroso fino, com projeção perpendicular, enquanto no homem existe um septo mais grosso, com projeção oblíqua. Estas características histológicas parecem favorecer o sentido de expansão do tecido gorduroso, quando aumentado, em direção à profundidade no homem e para a superfície na mulher (DAVID; De PAULA; SCHNEIDER, 2011).

A diferença da organização do tecido adiposo entre homens e mulheres explica a predominância feminina da HLDG. Nas mulheres, o tecido é mais espesso, as células de gordura são maiores e o tecido conectivo é mais frouxo, produzindo maiores saliências.

As nádegas, coxas e abdômen são as regiões predominantemente acometidas. Assim, as lipodistrofias e irregularidades no contorno corporal podem gerar a celulite (BORGES; SCORZA, 2016).

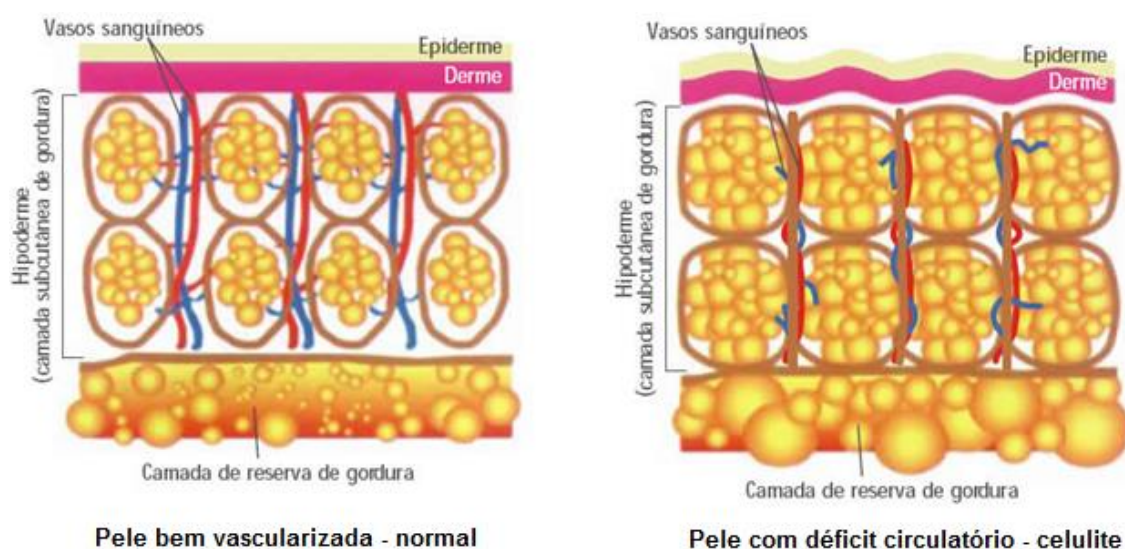
Além disso, o período pré-menstrual tem relação no agravamento do quadro da celulite. Segundo Polden e Mantle (2000) na fase pré-menstrual, comumente ocorre retenção de água e ganho de peso. A retenção de líquido pode ser decorrente de uma falta relativa da progesterona do ovário e maior produção de hormônio antidiurético pela glândula hipófise posterior.

Autores sugerem que há três hipóteses principais para explicar a fisiopatologia da celulite. Uma das teorias relata que a celulite envolve um edema no tecido conjuntivo, onde o acúmulo de quantidade significativa de água é causado principalmente pelo acúmulo de proteoglicanos na matriz extracelular. Esses autores sugerem que um edema crônico que pode resultar em fibrose (BORGES; SCORZA, 2016; TERRANOVA; BERARDESCA; MAIBACH, 2006). A matriz extracelular é formada por fibras (colágeno e elastina) e material intersticial amorfo. No mecanismo patológico da celulite, a matriz pode se modificar quando ocorre desequilíbrio no seu funcionamento, seja por compressão dos seus elementos ou distensão, o que geraria uma resposta no intuito de equilibrar o sistema. Essa matriz já pode estar alterada por alguns fatores genéticos individuais, idade, influência de hormônios, etc. (DAVID; De PAULA; SCHNEIDER, 2011; GODOY; GODOY, 2003).

Outra hipótese atribui a formação de celulite a uma alteração na microcirculação, envolvendo compressão dos sistemas venoso e linfático. Esta alteração circulatória estaria relacionada com a obesidade, uma vez que, durante a fase inicial de desenvolvimento da celulite, os adipócitos estão associados ao edema e à dilatação dos vasos linfáticos (SMALLS *et al.*, 2006; TERRANOVA; BERARDESCA; MAIBACH 2006). O fluxo sanguíneo nas áreas afetadas pela celulite pode ser inferior a 35% quando comparado às áreas não afetadas (ROSSI; VERGNANINI, 2000). Fatores endógenos como o aumento do tecido adiposo, ou fatores exógenos como compressão da pele e longas permanências na mesma postura corporal, podem alterar o equilíbrio da microcirculação, composta por arteríolas, vênulas e sistema linfático. As disfunções circulatórias podem aumentar a fragilidade capilar resultando em telangectasias, equimoses, e sintomas de sensação de peso. Os distúrbios do sistema linfático podem gerar edema, seja por incapacidade de filtração, pela grande demanda ou distúrbio morfológico desse sistema (SMALLS *et al.*, 2006).

O aumento do adipócito altera a microcirculação, há uma aproximação entre eles, produzindo mudanças metabólicas, como a falta de oxigenação devido a compressão dos vasos sanguíneos e linfáticos e aumento da viscosidade do líquido intersticial desse tecido. Ocorre hipertrofia e hiperplasia das fibras conjuntivas que se encontram ao redor dos adipócitos, e a formação de micro e macronódulos, que alteram a estética da pele, dando-lhe um aspecto de casca de laranja (BORGES; SCORZA, 2016; ROSSI; VERGNANINI, 2000;). A Figura 10 mostra o aumento do depósito de gordura nos adipócitos, a consequente compressão de vasos sanguíneos e formação do tecido celulítico.

Figura 10 - Representação esquemática da compressão do sistema circulatório pelo tecido adiposo e formação da celulite



Fonte: BORGES; SCORZA, 2016

As peculiaridades do tecido subcutâneo no sexo feminino estão associadas à última hipótese, destacando-se a direção do septo fibroso, além do uso de contraceptivos, disfunções hormonais e gravidez. As alterações hormonais podem provocar disfunções no metabolismo que podem criar ou agravar a celulite (ROSSI; VERGNANINI, 2000; SMALLS *et al.*, 2006).

A HLDG pode ser classificada, segundo o aspecto clínico, em quatro graus (AFONSO *et al.*, 2010; BORGES; SCORZA, 2016; FERREIRA; FERNANDES; CAVENAGHI, 2014; PEREIRA, 2013; SANTOS *et al.*, 2011), sendo:

- *Celulite branda ou Grau I*: a superfície da área afetada é plana quando o indivíduo está deitado ou em pé, o aspecto de casca de laranja é percebido somente pela compressão entre os dedos ou pela contração muscular voluntária. Não há alteração da sensibilidade à dor e não é percebida alteração clínica.
- *Celulite moderada ou Grau II*: as depressões são visíveis e é evidente quando o indivíduo está em pé sem nenhuma manipulação (pinçamento ou contração muscular). O aspecto celulítico se agrava após a compressão entre os dedos ou após a contração muscular voluntária. Pode ocorrer redução da temperatura e edema local.
- *Celulite grave ou Grau III*: a pele apresenta-se com aspecto de casca de laranja, observado mediante a simples inspeção e em qualquer posição do corpo (sentada ou em decúbito). Existe a presença de nódulos palpáveis e dolorosos.
- *Celulite Grau IV*: Mesmas características do grau III e presença de nódulos palpáveis, visíveis e dolorosos, grandes ondulações na superfície (aspecto de “saco de nozes”), apresenta-se flácida e com pouco tônus muscular. É a evolução do grau III. Sensação de dor aumentada e presença de fibrose (AMORIM *et al.*, 2014).

O Quadro 1 ilustra os diferentes graus de celulite.

Quadro 1 - Ilustração dos diferentes graus de celulite

Tipo	Imagem ilustrativa	Características
I		- Alteração estática só percebida com movimentação ou compressão local. - Presença de alterações de relevo, com leves ondulações.
II		- Presença de alteração de relevo sem contração muscular. - Imperfeições visíveis, mas não densas.
III		- Presença de retrações numerosas e visíveis.
IV		- Presença de macronódulos e retrações com grandes ondulações.

Fonte: <http://personalitestetica.com.br/celulites-3/>. Acesso em 20/07/2020.

Tendo em vista o impacto da HLDG na aparência do indivíduo e na saúde psíquica, bem como a busca incessável por recursos que proporcionem o tratamento da mesma, é de extrema importância o acompanhamento profissional interdisciplinar visando amenizar as complicações causadas, a fim de possibilitar uma melhor qualidade de vida ao portador (QUEIROZ *et al.*, 2009). Embora a HLDG não seja considerada uma patologia, dependendo da intensidade do quadro estabelecido, essa condição pode ser responsável por distúrbios psicossociais relevantes (COSTA *et al.*, 2012). A HLDG pode causar perturbações estéticas, de ordem psicossocial, originadas pela cobrança dos padrões estéticos da atualidade. Considerando relatos da Organização Mundial de Saúde (OMS), o indivíduo é saudável num quadro de equilíbrio biopsicossocial. Assim, hidrolipodistrofia pode ser considerada um problema de saúde (CAMPOS, 2004; COSTA *et al.*, 2012).

2.2.1 Fatores determinantes ou agravantes

Dentre os fatores determinantes ou agravantes da celulite, estão incluídos os itens relacionados, principalmente, à qualidade de vida e aos hábitos que os indivíduos adotam. Incluem-se obesidade, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, sedentarismo, estresse, maus hábitos alimentares, uso de contraceptivos hormonais, gravidez, uso de medicamentos, entre outros (MILANI; JOAO; FARAH, 2006; PARIENTI, 2001;).

Assim, uma dieta mal equilibrada com excesso de carboidratos, gorduras e baixo consumo de fibras pode propiciar e/ou agravar a celulite. A glicose plasmática, quando em alta concentração, tratando-se de dieta hiperglicídica, estimula a lipogênese, por agir no processo de liberação de insulina, ativando enzimas glicolíticas e lipogênicas. A fundamentação teórica da redução na ingestão de carboidratos é que, em resposta a uma diminuição de glicose sanguínea, juntamente com alterações nas concentrações de insulina e glucagon, o metabolismo irá promover a oxidação de ácidos graxos e, conseqüentemente, redução do seu armazenamento, tendo em vista mobilização no tecido subcutâneo. Assim, o predomínio de carboidratos complexos ou a inserção de fibras alimentares aos carboidratos no planejamento dietético parece ser uma alternativa interessante para evitar o pico glicêmico (SILVESTRE, 2008).

As fibras dietéticas que atuam na prevenção de doenças intestinais, em específico da constipação, causam aumento da resistência nos vasos sanguíneos e aumento da permeabilidade vascular. Além disso, contribuem na prevenção e são coadjuvantes no tratamento do excesso de peso ou obesidade, redução dos níveis de colesterol sérico e glicemia pós-prandial, contribuindo no controle de cardiopatias (SCHNEIDER, 2010). A dieta pobre em fibras pode levar à constipação intestinal e ao aumento do volume do abdome (FRANCISCHELLI; FRANCISCHELLI; OLIVEIRA, 2003).

O excesso da ingestão de alimentos fontes de lipídeos, promove armazenamento, na forma de triglicerídeos, no tecido adiposo, aumentando assim o depósito no tecido subcutâneo, relacionado à etiopatogenia da hidrolipodistrofia ginoide (SCHNEIDER, 2010).

A ingestão de bebidas gaseificadas também pode contribuir negativamente ao combate a celulite. O gás das bebidas, o gás carbônico (CO₂), transforma-se, quando dissolvido na água, em ácido carbônico. O excesso desta substância na derme e hipoderme provoca a acidificação dos tecidos, cujo pH é, em geral, levemente alcalino. A alteração do pH provoca o endurecimento das fibras proteicas (colágeno e elastina), que perdem

sua capacidade de reter líquido, com diminuição da elasticidade da pele e do tecido adiposo, além de induzir alterações de permeabilidade e resistência dos capilares sanguíneos. Assim, a recomendação seria a ingestão mínima de bebidas gaseificadas (WEIMANN, 2004).

O baixo consumo hídrico e excessivo consumo de sal agravam o quadro microcirculatório com aumento da resistência capilar por provocar retenção líquida (FRANCISCHELLI; FRANCISCHELLI; OLIVEIRA, 2003; ROSSI; REIS; AZEVEDO, 2000). A European Food Safety Authority (EFSA) estabelece no seu relatório científico, publicado em 2010, os valores dietários de referência (Dietary Reference Value - DRV) para a água de 2,0 L água/dia para as mulheres e de 2,5 L água/dia para os homens.

Além disto, a falta de exercício físico agrava tanto as alterações vasculares como as das fibras musculares. Ambos os fatores concorrem para a deterioração do tecido conjuntivo, que não consegue mais desempenhar suas funções. Propicia o aumento da massa gorda e diminuição do retorno venoso, levando a estase em membros inferiores. Por isso, o exercício físico regular e a alimentação adequada podem ajudar o controle de peso e, conseqüentemente, do aparecimento de celulite (BORGES; SCORZA, 2016; ROSSI; VERGNANINI, 2000).

Medicamentos à base de estrógenos, anti-histamínicos, tratamentos contra disfunção na tireoide e betabloqueadores podem também contribuir para o desenvolvimento da HLDG. Uso de contraceptivos com hormônios aumenta a resistência venosa dentro dos membros inferiores, conduzindo a uma estase e possível formação de edema, agravante da HLDG (FRANCISCHELLI; FRANCISCHELLI; OLIVEIRA, 2003).

Existem ainda, alguns fatores que podem predispor a HLDG e, somados aos fatores agravantes, geram maior probabilidade de instalação da afecção. Destacam-se hereditariedade, idade, sexo, biotipo, cor de pele e desequilíbrio hormonal (BORGES; SCORZA, 2016).

A HLDG pode aparecer na pré-adolescência, na adolescência ou na idade adulta, sendo que 65% das mulheres apresentam com menos de 20 anos de idade (FRANCISCHELLI; FRANCISCHELLI; OLIVEIRA, 2003).

O estrógeno é importante para determinar a quantidade e a disposição da gordura corporal. Há variações fisiológicas, principalmente, durante o ciclo menstrual, que podem levar ao edema na pele, gerando desequilíbrio no sistema tegumentar. Esse equilíbrio pode iniciar, agravar e perpetuar a HLDG em mulheres, especialmente na vida reprodutiva (FRANCISCHELLI; FRANCISCHELLI; OLIVEIRA, 2003).

2.2.2 Tratamentos

Por se tratar de um distúrbio estético de etiologia multifatorial, vários são os tratamentos propostos para a celulite, onde os bons resultados são obtidos quando os procedimentos e recursos são perfeitamente integrados (SILVA, 2002).

Os estudos envolvendo o tratamento de celulite apresentam dificuldade de comprovação de eficácia. A celulite é uma afecção praticamente verificada somente em humanos e, desta forma, a pesquisa experimental em animais torna-se praticamente inviável (FEDERICO *et al.*, 2006). Além disto, a avaliação dos resultados em mulheres, muitas vezes, implica na análise visual, na experiência médica e na satisfação pessoal no julgamento dos resultados (COSTA *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2011). Nesta perspectiva, ainda não se verificam estudos capazes de indicar, definitivamente, quais são os tratamentos melhores e mais eficazes (ALTAMOROS *et al.*, 2018; COSTA *et al.*, 2012;).

Sabe-se ainda, que hábitos saudáveis de vida corroboram para diminuição do aparecimento de disfunções estéticas na pele, principalmente quando estão ligadas ao acúmulo de gordura corpórea. Dentro desse quesito, pode-se destacar a alimentação balanceada, elevado consumo hídrico e exercícios físicos regulares. Estes hábitos contribuem na prevenção e são coadjuvantes no tratamento do excesso de peso. Porém, mesmo havendo inúmeras recomendações, não há um indicativo específico que possa ser adotado na composição dietética para auxiliar no tratamento da celulite (DAVID; DE PAULA; SCHINEIDER, 2011).

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

Os tratamentos loco-regionais para lipólise podem ainda ser divididos em dois grandes grupos: não invasivos e invasivos. Os não invasivos dividem-se em dois subgrupos: os tratamentos que não envolvem uso de substâncias biologicamente ativas e os que envolvem substâncias ativas. Como tratamentos não invasivos citam-se ultrassom, vacuoterapia, massagem modeladora e drenagem linfática, em que o profissional de estética poderá associá-los a ativos lipolíticos ou drenantes para que o resultado seja mais

eficaz (SANTOS *et al.*, 2011). Resumidamente, o Quadro 2 apresenta alguns dos principais tratamentos loco-regionais utilizados para o combate a celulite.

Quadro 2 - Principais tratamentos loco-regionais para a celulite

TRATAMENTO	PRINCÍPIO
Massagens tópicas	Aumento da circulação local
Massagens tópicas com uso de substâncias ativas	Retinol. Aumento da espessura da derme, melhora no fluxo sanguíneo e redução da gordura dérmica. Metilxantinas (cafeína, teobromina, teofilina). Penetração até o tecido subcutâneo causando lipólise.
Mesoterapia	Administração de injeções intradérmicas, contendo uma variedade de soluções, com o objetivo de estimular a lipólise.
Radiofrequência	Aquecimento da derme e do tecido subcutâneo.
Luz Intensa Pulsada	Emissão de luz de espectro visível (aquecimento). Ação na estimulação da síntese do colágeno.
Light-Emitting Diode (LED)	Emissão de luz vermelha (aquecimento). Ação no estímulo na síntese de colágeno.
Ultrassom	Aquecimento e lipólise.
Terapia com ondas de choque	Aumento do fluxo sanguíneo no local atingido.
Laser	Lipólise.
Endermologia (ou Vacuoterapia)	Método mecânico de mobilização da hipoderme por sucção negativa da pele.
Bermuda neoprene com biocerâmica	Promoção de oclusão, aumentando a temperatura local e facilitando a absorção e penetração de ativos.
Subcisão	Procedimento cirúrgico com introdução de cateter no subcutâneo, a fim de quebrar as aderências entre a derme e a fáscia muscular. A ruptura dessas aderências promove um efeito de melhora da celulite.
Carboxiterapia	A terapia com dióxido de carbono (CO ₂). Infiltração subcutânea de CO ₂ no tecido adiposo para melhora da elasticidade da pele.
Terapia oral (não loco-regional)	Uso de diferentes ativos visando melhora da circulação (<i>Ginkgo biloba</i> , <i>Centella asiatica</i> , <i>Mellilotus officinalis</i> , <i>Fucus vesiculosus</i> , etc.).

Fonte: Adaptado de COSTA *et al.*, 2012

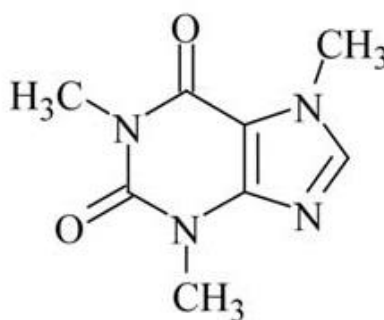
De todas as formas de tratamento para a HLDG, os tratamentos tópicos com uso de ativos se destacam pela maior facilidade e acesso. Formulações cosméticas tópicas com

ingredientes ativos visando o aumento do fluxo estimulador microvascular e linfático, efeitos anti-inflamatórios e efeitos lipolíticos têm sido desenvolvidas para o tratamento da celulite. Entre os ativos utilizados estão as metilxantinas (cafeína, teofilina, aminofilina), retinol, fosfatidilcolina, L-carnitina, ginkgo biloba, nicotinato de metila, mentol, cânfora e silício (BALDISSERA, 2014; FREIRE *et al.*, 2019). Dentre estes, a cafeína tem sido a mais utilizada no controle da HLDG, com eficácia comprovada (PESSOA *et al.*, 2018). A cafeína atua sobre o metabolismo dos adipócitos e promove a inibição da enzima fosfodiesterase, o que causa um aumento na disponibilidade celular de adenosina monofosfato cíclico (cAMP). Este mecanismo resulta na lise do triacilglicerol, resultando em ácido graxo e glicerol (FREIRE *et al.*, 2019).

2.3 CAFEÍNA

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um alcaloide lipossolúvel do grupo das xantinas, cuja estrutura contém um esqueleto de purina, com fórmula molecular $C_8H_{10}N_4O_2$, peso molecular de 194,19 Daltons e estrutura molecular apresentada na Figura 11 (HERMAN; HERMAN, 2013; THE MERK INDEX, 2020).

Figura 11 - Estrutura molecular da cafeína

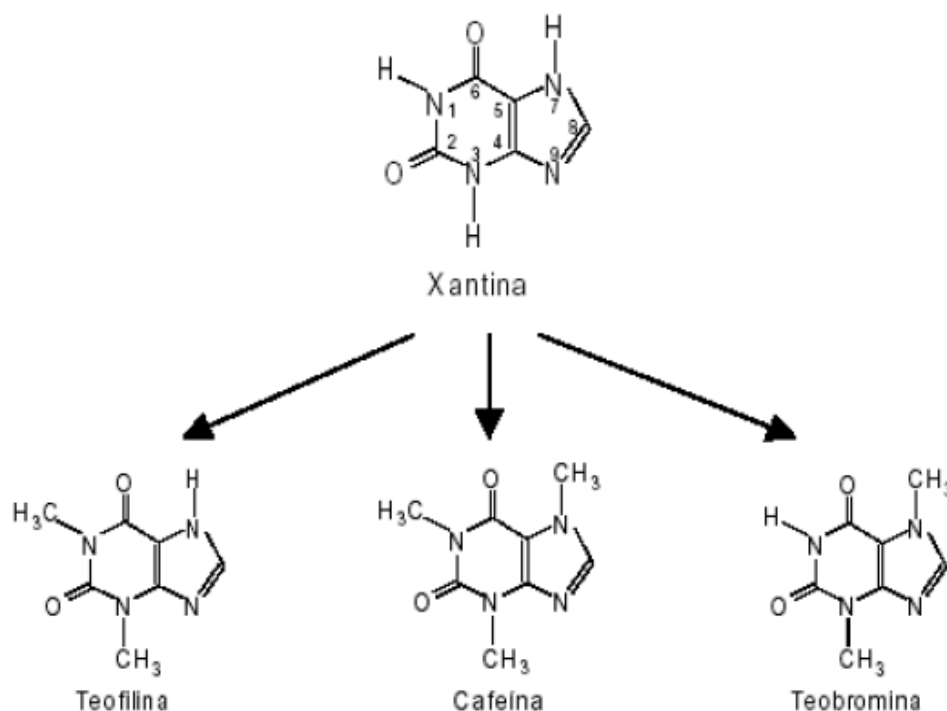


Fonte: DE MARIA; MOREIRA, 2007

Segundo Altimari e colaboradores (2005) a cafeína, a teofilina (1,3-dimetilxantina) e a teobromina (3,7-dimetilxantina) possuem importância farmacêutica porque são todas

derivadas da xantina, quimicamente conhecida por 2,6-dioxipurina, como mostra a Figura 12.

Figura 12 - Fórmulas das estruturas moleculares da xantina e de seus derivados



Fonte: ALTIMARI *et al.*, 2005

As metilxantinas podem ser encontradas em abundância em alguns tipos de folhas e frutos, como chá verde (*Camilla sinensis*), guaraná (*Paullinia cupana*), mate (*Ilex paraguayensis*), feijão (*Phaseolus vulgaris*), cacau (*Theobroma cocoa*), entre outros, sendo o café (*Coffea arabica*) a principal fonte de cafeína (DE MARIA; MOREIRA, 2007; HERMAN; HERMAN, 2013).

A cafeína é inodora, solúvel em água (Quadro 3), possui sabor amargo e relativamente tóxica, pois apresenta dose letal de 75 mg kg^{-1} . Porém para se obter uma dose letal de cafeína, o indivíduo deve ingerir uma quantidade grande de café em um curto período de tempo (ESPIRITO SANTO, 2016; FERNANDES, 2007). Doses altas e sub-letais ($\sim 7\text{-}10 \text{ mg kg}^{-1}$) em adultos normais também podem causar sintomas como calafrios, rubor, náusea, dor de cabeça, palpitações e tremores, embora as respostas individuais variem significativamente (WILLSON, 2018).

Quadro 3 - Solubilidade da cafeína em água

TEMPERATURA (°C)	SOLUBILIDADE (g por 100 g de H ₂ O)
0	0,60
15	1,0
20	1,46
25	2,13
30	2,80
40	4,64
50	6,75
60	9,70
70	13,50
80	19,23

Fonte: SFREDO, 2002.

A cafeína, consumida por via oral, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e metabolizada no fígado por meio de ação enzimática, em três metabólitos: paraxantina (1,7-dimetilxantina), teofilina (1,3-dimetilxantina) e teobromina (3,7-dimetilxantina), sendo a paraxantina seu principal metabólito (TAVARES; SAKATA, 2012).

As metilxantinas têm ação no sistema nervoso central e no tecido adiposo, estimulam o metabolismo, contribuem para a remoção de depósitos de toxinas no organismo e são psicoestimulantes (HERMAN; HERMAN, 2013). Devido à sua característica lipossolúvel, a cafeína atravessa livremente a barreira hematoencefálica, motivo pelo qual afeta as funções neurais. No cérebro, a cafeína aumenta a excitabilidade do sistema nervoso simpático, componente essencial do sistema nervoso autônomo, desempenhando um papel importante na homeostase energética por meio de controle hormonal e neural. Ela pode bloquear os receptores de adenosina A₁ e A₂, devido à grande similaridade entre as estruturas químicas de ambas. A cafeína pode afetar a liberação de neurotransmissores como acetilcolina, noradrenalina, serotonina e outros que melhoram o humor, a concentração e eliminam a fadiga física (VESLASCO *et al.*, 2008).

Ao nível celular, a cafeína é um antagonista competitivo dos receptores de adenosina e, provavelmente, atua também diretamente ao nível de receptores, para potencializar a liberação do cálcio do retículo sarcoplasmático, pelo desacoplamento da atividade da adenosinatrifosfatase (ATPase) no músculo esquelético. Em consequência desses dois

mecanismos celulares, a cafeína causa um aumento da lipólise, a facilitação da transmissão no sistema nervoso central, uma redução da concentração plasmática de potássio durante o exercício, um aumento da força de contração muscular em baixas frequências de estimulação e uma economia do glicogênio muscular (GUERRA; BERNARDO; GUTIÉRREZ, 2000).

No tecido adiposo, a cafeína bloqueia os receptores α_2 -adrenérgicos localizados na membrana dos adipócitos e inibe a ação da enzima fosfodiesterase. Atua também na ativação dos receptores β -adrenérgicos localizados na membrana dos adipócitos, favorecendo a lipólise e ocasionando uma redução da espessura da hipoderme devido ao achatamento no lóbulo do tecido adiposo, em decorrência do aumento no composto cAMP. De modo geral, a ação da cafeína dá-se pelo antagonismo não seletivo dos receptores de adenosina (HARPAZ *et al.*, 2017; VESLASCO *et al.*, 2008;). Deste modo, este ativo vem sendo utilizado em tratamentos tópicos estéticos (CHORILLI *et al.*, 2005; FREIRE *et al.*, 2019; GOMES, 2009; SILVA; DELFINO, 2018;).

Adicionalmente, a cafeína estimula a atividade das proteínas desacopladoras (*uncoupling proteins*; UCP) localizadas nas membranas das mitocôndrias, podendo fazer desses tecidos importantes mediadores da termogênese adaptativa. As principais finalidades celulares referentes ao uso de substâncias termogênicas são a ampliação da atividade de catecolaminas, estimulação enzimática, estimulação da β -oxidação mitocondrial e estimulação de proteínas desacopladoras, em especial da UCP-1, exclusiva do tecido adiposo marrom (KOGURE *et al.*, 2002).

Embora uma parcela da população consuma cafeína na forma de fármacos, como em antigripais, grande parte deste alcaloide é ingerido na forma de bebidas. Uma xícara de café pode conter em média cerca de 80 mg de cafeína, enquanto uma lata de refrigerante de cola em torno de 34-41 mg (DE MARIA; MOREIRA, 2007). A cafeína é um dos alcaloides com atividade biológica mais ingeridos no planeta (DE MARIA; MOREIRA, 2007; FARAH; DePAULA, 2019).

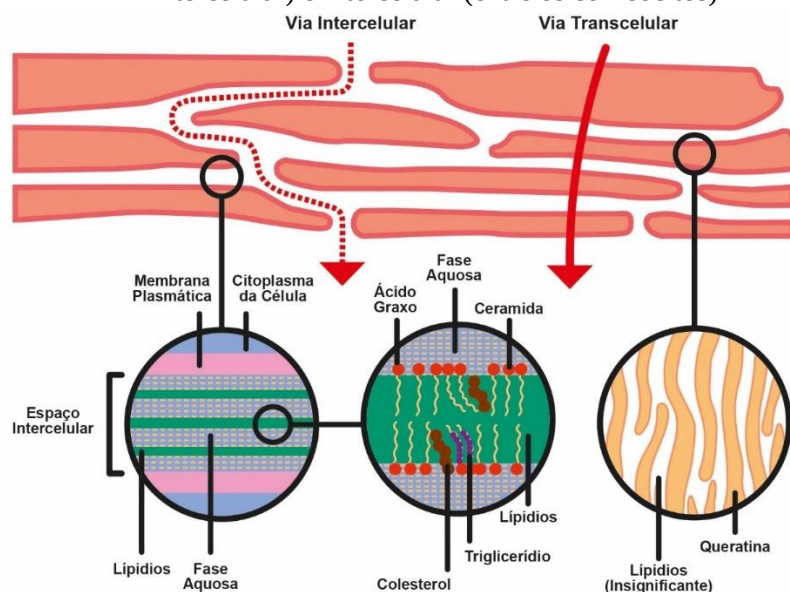
A cafeína é utilizada na produção de cosméticos pelas características de permeação transdérmica, atividade anti-celulite e inibição de carcinogênese na pele causado pela luz ultravioleta (SINTOV; GREENBERG, 2014). Em cosméticos anticelulite, a cafeína tem sido usada devido à sua atividade lipolítica em células de gordura. As emulsões de cafeína em uso tópico apresentam resultados significantes na redução do número de adipócitos, bem como diminuição do diâmetro, sendo a mais indicada com ação lipolítica, no complemento do tratamento da celulite (CAMPOS, 2004; FREIRE *et al.*, 2019).

2.4 PERMEAÇÃO CUTÂNEA DE ATIVOS

A passagem pela barreira da pele é complexa, sendo que a permeação pode ocorrer por trajetos intracelular e intercelular e pelos apêndices. A permeação cutânea envolve três etapas: dissolução do ingrediente ativo no veículo, difusão do ingrediente ativo solubilizado do veículo para a superfície da pele e penetração do ativo através das camadas da pele (PEREIRA, 2013). Neste sentido, muito ativos, devem ser associados a promotores de absorção cutânea ou serem disponibilizados em apresentação com maior capacidade de permeação como os lipossomas (RAMALHO; CURVELO, 2006).

A absorção percutânea envolve a difusão através do estrato córneo, das células viáveis da epiderme e, finalmente, das camadas superiores da derme até à microcirculação. O passo determinante da absorção cutânea é a permeação através do estrato córneo. As proteínas desta camada constituem uma camada descontínua, enquanto a fase lipídica é contínua. Teoricamente, existem então, duas vias potenciais de passagem: a transcelular e a intercelular. Contudo, em ambas as vias de permeação, a estrutura do estrato córneo obriga o fármaco a se difundir através das bicamadas lipídicas intercelulares (MARTINS; VEIGA, 2002). A representação esquemática desses processos pode ser observada na Figura 13.

Figura 13 - Representação esquemática das vias de permeação do fármaco através do estrato córneo pelas vias transcelular (através dos corneócitos e da matriz lipídica intercelular) e intercelular (entre os corneócitos)



Fonte: Adaptado de MARTINS; VEIGA, 2002

Assim, para potencializar os resultados e a entrega de ativos como a cafeína, pode ser interessante aumentar a capacidade de penetração da através da otimização de uma formulação ou da adição de substâncias promotoras de permeação transdérmica (MARTINS; VEIGA, 2002), como os líquidos iônicos.

2.5 LÍQUIDO IÔNICO

Líquidos iônicos (LI) são sais orgânicos não voláteis em estado líquido, com pontos de fusão próximos ou abaixo da temperatura de 100°C. Formam líquidos altamente viscosos compostos unicamente por íons, sendo estáveis a elevadas temperaturas e pressões (GOINDI *et al.*, 2014). Além disto, os LI podem ser produzidos a partir de materiais considerados seguros com estatuto *Generally Recognized as Safe* (GRAS). Os LI parecem líquidos clássicos, mas não contêm nenhuma molécula, sendo constituídos apenas por íons, garantindo assim sua originalidade. Os LI podem assim ser descritos como redes organizadas tridimensionais de espécies iônicas (ânion e cátion), tanto no estado (semi) sólido como líquido, como resultado de diferentes forças fracas de interação (CONSORTI *et al.*, 2001).

Recentemente, vários LI foram descritos com propriedades interessantes como atividade antimicrobiana, baixos efeitos de citotoxicidade em linhagens de células de mamíferos, capacidade reduzida de irritação da pele e capacidade de facilitar a permeação de ativos pela derme. Dentre os diversos líquidos iônicos existentes, o geranato de colina apresentou excelente atividade antimicrobiana, toxicidade mínima, tanto para as células epiteliais como para a pele, e melhoria efetiva da permeação para a entrega de fármacos (ZAKREWSKY *et al.*, 2014).

Na área farmacêutica, os LI estão sendo utilizados para obtenção de microemulsões (ZHOU; LUO; FU, 2014), como agentes facilitadores de permeação cutânea, como antimicrobianos (ZAKREWSKY *et al.*, 2014) e, em sistemas de administração oral para fármacos que apresentam baixa solubilidade em água (WILLIAMS *et al.*, 2014).

Os LI são capazes de solubilizar moléculas anfipáticas e, desta forma, atuam como solventes ideais para entrega tópica e transdérmica de fármacos. Quando comparados com solventes orgânicos tradicionais com cadeias alquila pequenas, tais como o etanol, os LI podem ser sintetizados para serem menos tóxicos para as células, minimizando

assim problemas associados à irritação da pele induzida por solventes (STOLTE *et al.*, 2007; ZAKREWSKY *et al.*, 2014).

Os LI são farmacologicamente inativos, mas podem permear ou interagir com constituintes do estrato córneo, quando incorporados numa formulação transdérmica e, assim, diminuir a resistência da pele à difusão do fármaco. Existem dois locais prováveis de ação dos promotores de permeação nos lipídios intercelulares do estrato córneo, sendo nos grupos polares das cabeças lipídicas e/ou nas cadeias hidrofóbicas da bicamada. Provavelmente, ocorre uma mudança de ordenamento, uma desestabilização lipídica (do estado normal dos lipídios intercelulares, que são responsáveis pela função barreira), para uma desordem relativa, provocada pelo promotor de permeação de maneira momentânea (DOBLER *et al.*, 2013; MARTINS; VEIGA, 2002; ZAKREWSKY *et al.*, 2014). A Figura 14 ilustra a desestabilização lipídica momentânea em ocasião da presença de promotores de permeação, como o LI.

Figura 14 - Representação esquemática da desordem relativa provocada por promotores de permeação por via intercelular (entre os corneócitos)



Fonte: Adaptado de MARTINS; VEIGA, 2002.

Com estas informações apresentadas, justifica-se este trabalho que desenvolveu um produto para tratamento de celulite, no qual um líquido iônico (geranato de colina) e cafeína foram veiculados em um gel para aplicação tópica. Este produto visou o aumento da permeação cutânea e, desta forma, favorecer a veiculação da cafeína.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e avaliar uma formulação tópica tipo gel contendo o líquido iônico geranato de colina e cafeína, visando o aumento da permeação transdérmica do ativo (cafeína) para tratamento da celulite.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Produzir o líquido iônico geranato de colina;
- Desenvolver um gel contendo líquido iônico e cafeína;
- Avaliar as características físico-químicas do gel preparado;
- Comparar a capacidade de permeação do gel contendo líquido iônico e cafeína com a do gel sem líquido iônico;
- Avaliar *in vivo* os efeitos do gel para o tratamento da celulite.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 Reagentes

Todos os reagentes utilizados foram de grau de pureza analítico ou farmacêutico e a água purificada (resistividade final de $18,2 \text{ M}\Omega\cdot\text{cm}^{-1}$ e condutividade de $0,05 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$). Especificamente foram empregados:

- Carbopol 940® (9003-01-4; Vital; São Paulo/SP, Brasil);
- Trietanolamina (102-71-6; Mapric; São Paulo/SP, Brasil);
- Polisorbato 80 (Tween 80) (9005 - 65 – 6; Mapric; São Paulo/SP, Brasil);
- Benzoato de sódio (576; Adicel; Belo Horizonte/MG, Brasil);
- Metilparabeno (99-76-3; Sinth; Diadema/SP, Brasil);
- Metanol (67-56-1; Chenco; Hortolândia/SP, Brasil);
- Óleo de café verde (BJNET2V2Y; Laszlo; Belo Horizonte/MG, Brasil).
- Ácido gerânico 85% estabilizado (459-80-3 Sigma-Aldrich, St. Louis MO/EUA).
- Bicarbonato de colina (62-49-7; Sigma-Aldrich, St. Louis MO/ EUA).
- Cafeína anidra, 99% de pureza (58-08-2; Sigma-Aldrich, St. Louis MO/ EUA).

4.1.2 Equipamentos

Os equipamentos analíticos utilizados foram:

- Agitador magnético com chapa de aquecimento (752A; Fisaton; São Paulo/ Brasil);
- Ultrapurificador de água (Elga Purelab; Miliq; Molsheim/ França);
- Espectrofotômetro (Cary 630; Agilent; Santa Clara/ USA);
- Balança analítica (SHI-AUY-220; Tecnal; Kyoto/ Japão);
- Estufa (515A; Fanen; São Paulo/ Brasil);
- pHmetro de bancada digital (pH 300; Analyzer Instrumentação Eletrônica; São Paulo/ Brasil);
- Banho termostatzado (TE 0181; Tecnal; Piracicaba/ Brasil);

- Rotavapor (BUCHI Labortechnik AG R-215; Essen/Alemanha);
- Célula de Franz (DHC-6T; Logan Instruments Corp; Somerset/EUA);
- Leitora de microplacas (Infinite 200 Pro; Tecan; Männedorf/Suíça);
- Incubadora refrigerada (AL 140; American Laboratory; EUA);
- Câmara climática (AL 5100; American Laboratory; EUA).

4.1.3 Formulações propostas

Foram preparados gel com cafeína e gel com cafeína associado a líquido iônico, utilizando em ambos Carbopol 940® como agente geleificante, após definição da melhor porcentagem do agente geleificante (2%; m/m). Os componentes e porcentagens das formulações dos géis de cafeína (com e sem líquido iônico) estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Componentes das formulações dos géis de cafeína (com e sem líquido iônico) com funções e quantidades

Componente	Nomenclatura INCI*	F1	F2	Função
Carbopol 940®	CARBOMER	1, 2 e 3% (m/m)	2% (m/m)	Espessante
Trietanolamina	TRIETHANOLAMINE	q.s.p. pH=7,0	q.s. p. pH=7,0	Corretivo de pH
Cafeína anidra	CAFFEINE	5% (m/m)	5% (m/m)	Ativo de ação lipolítica
Benzoato de Sódio	SODIUM BENZOATE	5% (m/m)	5% (m/m)	Auxiliar na solubilização da cafeína
Água destilada	***	q.s.p. 100 mL	q.s.p. 100 mL	Veículo
Metilparabeno	METHYLPARABEN	0,1% (m/v)	0,1% (m/v)	Conservante
Tween 80	POLYSORBATE 80	***	0,75% (m/v)	Tensoativo
Geranato de colina (1:2)	***	***	1% (m/v)	Promotor de permeação
Óleo de café verde	COFFEA ARABICA (GREEN COFFEE) OIL	0,1%	0,1%	Aromatizante

* International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

qsp = quantidade suficiente para; F1 – Fórmula 1: gel de cafeína sem líquido iônico; F2 – Fórmula 2: gel de cafeína com líquido iônico.

Fonte: Elaboração própria

4.2 Métodos

4.2.1 Síntese do líquido iônico

Foi preparado o líquido iônico geranato de colina com base no procedimento descrito por Zakrewsky e colaboradores (2014) numa relação de 1:2 (bicarbonato de colina: ácido gerânico). A síntese do geranato de colina obedeceu os seguintes passos: em um balão de fundo redondo de 1000 mL, para dois equivalentes de ácido gerânico puro (48 mL de ácido gerânico, correspondendo a 0,2266 mol, já com excesso) foi adicionado um equivalente de bicarbonato de colina a 80% (m/m; 20 mL de bicarbonato de colina, correspondendo a 0,1133 mol) e 20 mL de metanol, para facilitar a mistura à temperatura ambiente. A agitação foi mantida a temperatura ambiente e sistema aberto, até cessar a produção de CO₂, por uma noite. Em seguida, o solvente metanol foi removido em rotavapor à 60 °C durante 20 minutos.

4.2.2 Capacidade de solubilização da cafeína pelo líquido iônico

A avaliação da capacidade de solubilização da cafeína pelo líquido iônico foi determinada a partir de uma solução saturada de cafeína em água purificada (SS) e adição de LI em diferentes concentrações. A solução mãe foi preparada pela adição de 300 mg de cafeína em 100 mL de água purificada. Dessa solução foram preparadas 4 concentrações de solução saturada e líquido iônico (SS-LI), obtendo-se:

- Amostra 1 - [SS][LI] 99,9:0,1
- Amostra 2 - [SS][LI] 99,8:0,2
- Amostra 3 - [SS][LI] 99,5:0,5
- Amostra 4 - [SS][LI] 99,0:1,0

Depois, as soluções (SS-LI) foram colocadas em um agitador horizontal, a 25°C ± 2°C e 32°C ± 2°C (temperatura da superfície da pele) por 72 h (VERYSER *et al.*, 2013; CAPARICA, 2017). Para a remoção do excesso de soluto as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 1500 rpm. Retirou-se 1 mL do sobrenadante e completou-se o volume para 200 mL em balão volumétrico. As amostras assim preparadas foram analisadas por espectrofotometria UV-Vis no comprimento de onda de 274 nm (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008).

4.2.3 Preparo de géis

Os géis foram preparados de acordo com as Boas Práticas de Manipulação (BRASIL, 2007). Foram preparados gel com cafeína e gel com cafeína associado a líquido iônico com diferentes concentrações de Carbopol 940® (1, 2 e 3%), totalizando seis amostras diferentes. As preparações foram feitas do seguinte modo:

Gel com cafeína: após pesados, a cafeína e o benzoato de sódio foram solubilizados em água ultrapura. Foi adicionado o metilparabeno e polvilhado o Carbopol 940® (1, 2 e 3%) com o auxílio de uma peneira. Após 24h de repouso, foi acrescentado o óleo de café verde e ajustado o pH para 7,0 com trietanolamina gota a gota, com homogeneização cuidadosa, evitando-se a incorporação de ar (ACOFARMA, 2019).

Gel com cafeína e líquido iônico: após pesados, a cafeína e o benzoato de sódio foram solubilizados em água ultrapura e, sob agitação magnética, acrescentou-se o Tween 80. Na sequência, incorporou-se o líquido iônico segundo Pires e Moura (2017). Ainda sob agitação, foi acrescentado o metilparabeno e aguardou-se a completa incorporação dos componentes. Após a dissolução, a solução foi armazenada em um béquer e polvilhado o Carbopol 940® com o auxílio de uma peneira nas diferentes concentrações (1, 2 e 3%). Foi deixado em repouso para hidratação por 24h. Após esse período, foi acrescentado o óleo de café verde ajustado o pH para 7,0 com trietanolamina com homogeneização cuidadosa, evitando-se a incorporação de ar (ACOFARMA, 2019).

4.2.4 Ensaios de estabilidade dos produtos cosméticos produzidos

Os ensaios preliminares de estabilidade e de estabilidade acelerada em 0, 30, 60, 90 e 180 dias de armazenamento foram realizados seguindo as determinações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (BRASIL, 2019).

4.2.4.1 Ensaios de estabilidade preliminar

Após a preparação dos produtos foram realizados os ensaios de estabilidade preliminar nas amostras consideradas estáveis macroscopicamente, de acordo com as determinações da Anvisa (BRASIL, 2019).

Foram observadas as características organolépticas e a homogeneidade, para identificar processos de instabilidade tais como cremeação, floculação e coalescência. Foram realizados testes de centrifugação, estresse térmico e ciclo congelamento e descongelamento. Todos os ensaios foram realizados em triplicatas.

4.2.4.1.1 *Ensaio de centrifugação*

Neste ensaio, aproximadamente 5,0 g de cada amostra do gel foram pesados, colocados em tubos específicos para o equipamento e submetidos a centrifugação em ciclos de 1000, 2500 e 3500 rpm durante 15 minutos cada, observando-se a ocorrência (ou não) de separação de fases (PROENÇA *et al.*, 2006).

4.2.4.1.2 *Ensaio de estresse térmico*

As amostras foram acondicionadas em frascos com cerca de 5 g e submetidas a aquecimento em banho termostatzado na faixa de temperatura de 30°C a 80°C. O aumento da temperatura foi feito em incrementos de 10°C, mantendo-se por 30 minutos em cada temperatura. Foram avaliadas macroscopicamente a cada aumento da temperatura e ao término de 80°C, observando-se a ocorrência (ou não) de separação de fases (PROENÇA *et al.*, 2006).

4.2.4.1.3 *Ciclo congelamento e descongelamento*

Foram pesadas amostras com aproximadamente 40 g e acondicionadas em frascos fechados de vidro e submetidos a condições variáveis de temperatura e tempo nas temperaturas ambiente (15°C a 30°C) e de congelamento (-5°C $\pm$ 2°C). As amostras foram submetidas alternadamente as temperaturas de congelamento (-5°C $\pm$ 2°C) por 24h e,

seguidas por 24h em temperatura ambiente (15°C a 30°C), completando assim um ciclo. Os ciclos totalizaram-se em 12 dias, sendo 6 ciclos em cada faixa (BRASIL, 2004).

4.2.4.2 Ensaio de estabilidade acelerada

As amostras de produto aprovadas nos testes de estabilidade preliminar foram armazenadas à temperatura ambiente ($30\pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\pm 5\%$ de umidade relativa - UR) e em estufa ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\pm 5\%$ UR), e submetidas ao teste de estabilidade acelerada em 0, 30, 60, 90 e 180 dias de armazenamento (BRASIL, 2019). Foram realizados os ensaios de pH, espalhabilidade e avaliação das características organolépticas.

4.2.4.2.1 Características organolépticas

Em relação às características organolépticas, foram avaliadas as variações relacionadas com a cor, odor, homogeneidade e separação de fases.

4.2.4.2.2 Valor de pH

Para a determinação do valor de pH do gel corporal as amostras de 10g foram diluídas em 100ml de água ultrapura, na proporção de diluição de 1:10, obtendo-se uma solução aquosa, a qual foi aquecida a 70°C . As amostras, depois de resfriadas, foram filtradas através de papel de filtro. A leitura do valor de pH foi realizada no filtrado (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; BRASIL, 2008).

4.2.4.2.3 Espalhabilidade

O ensaio de espalhabilidade foi realizado utilizando-se um conjunto de placas de vidro de diferentes dimensões e massas, uma placa-molde circular de vidro com orifício central de 1,2 cm de diâmetro e uma placa-suporte. O conjunto (placa-suporte, placa-

molde e placa) foi posicionado sobre um papel com escala milimétrica. A amostra de produto (cerca de 2 g) foi introduzida no orifício da placa-molde e nivelada com o auxílio de espátula. A placa-molde foi retirada e, sobre a amostra foi colocada uma placa de vidro de massa conhecida, de modo a espalhar a amostra sobre a placa-suporte. Foi realizada a leitura dos diâmetros abrangidos pela amostra de produto no papel com escala milimétrica e depois calculado o diâmetro médio. Este procedimento foi repetido a cada 1 minuto com cada placa de vidro (com massas diferentes descritas abaixo). O valor da espalhabilidade do produto cosmético foi obtido por aplicação da Equação 1 aos resultados obtidos (SOUZA, 2007).

$$E(i) = \frac{d^2 \times \pi}{4} \quad (\text{Equação 1})$$

Onde: $E(i)$ é a espalhabilidade da amostra para uma determinada massa i da placa de vidro; e d^2 é o diâmetro médio produzido. A massa das placas de vidro foi da maior para a menor: placa 1, 162,41 g; placa 2, 135,26 g; placa 3, 95,23 g; placa 4, 61,47g; placa 5, 34,65 g; placa-molde com orifício central, 22,91g.

4.2.5 Estudos de permeação in vitro

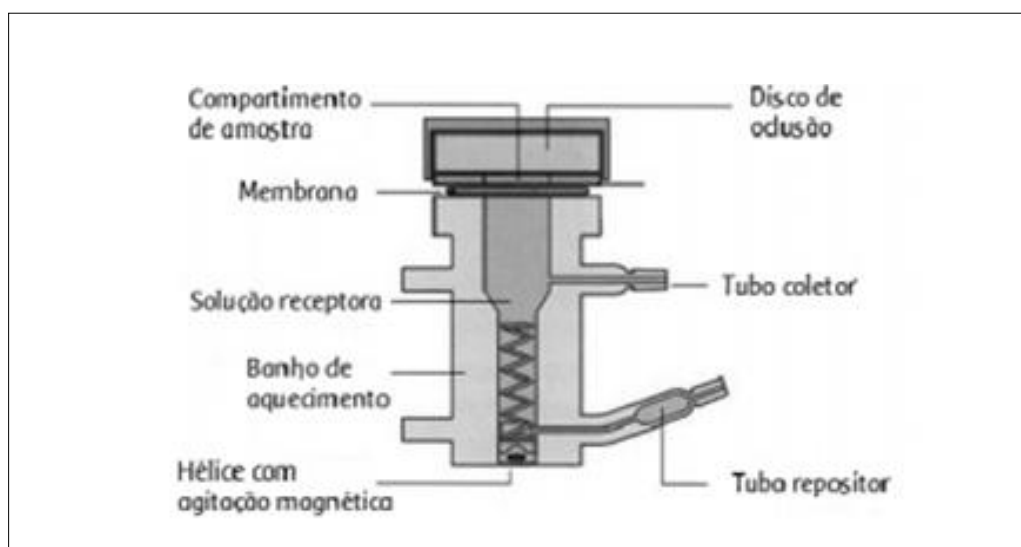
Os estudos de permeação foram realizados empregando-se sistema de permeação transdérmica em célula de Franz utilizando como membrana pele de orelha de porco. As amostras da pele da orelha de porco foram separadas da cartilagem com cuidado para evitar que as mesmas fossem danificadas de acordo com as determinações de Salerno, Carlucci e Bregni (2010). As peles de porco foram armazenadas em congelador ($-5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) até serem utilizadas.

Os estudos de permeação foram realizados em células de vidro de difusão vertical com um volume receptor de aproximadamente 8 mL e uma área de difusão de 176,715 mm² para avaliação da capacidade de permeação da cafeína. No momento do uso, as amostras de pele da orelha de porco foram descongeladas e cortadas no tamanho requerido para serem colocadas na célula de Franz (0,5 mm de espessura x 30 mm de diâmetro). No compartimento doador, em cima da membrana da pele de porco, foram colocados 1g de cada amostra. Depois disso, este compartimento foi fechado. No

compartimento receptor foi adicionada solução salina (0,9% NaCl; m/v). O compartimento foi imerso em banho termostático a $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, e as células foram equilibradas por 30 min. A Figura 15 traz uma representação esquemática destas células.

O experimento foi seguido por 5 h com coleta de amostras em 0, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240 e 300 min. O teor de cafeína foi determinado por espectrofotometria no UV-Vis para as amostras dos géis, em triplicatas.

Figura 15 - Esquema da célula de difusão de Franz utilizada no estudo de permeação *in vitro*



Fonte: SERAFIM *et al.*, 2013

4.2.6 Determinação de cafeína por espectrofotometria UV-Vis

A primeira etapa baseou-se na determinação do comprimento de onda (λ) de maior absorção para a cafeína em soro fisiológico 0,9% (m/v) pH 6,0, empregando-se solução de cafeína de $2,0\mu\text{g mL}^{-1}$. A seguir foi obtida a curva de calibração da cafeína construída a partir de diluições em solução salina 0,9% (m/v) nas concentrações de 0,625; 1,25; 2; 2,25; e $2,5\mu\text{g mL}^{-1}$. As leituras foram feitas em λ 274 nm (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008).

4.2.7 Ensaio de citotoxicidade celular pelo método do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio (MTS)

Para o ensaio de citotoxicidade ou de viabilidade celular, inicialmente houve o cultivo das células, e numa segunda etapa, avaliou-se a ação tóxica ou não do produto testado. As células da linhagem de fibroblastos 3T3 foram incubadas em meio de cultura *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM; 500mL; Low Glucose; Sigma, São Paulo, Brasil), pH 7,4 suplementado com soro fetal de bovino (FBS; Sigma, São Paulo, Brasil) (10%; m/m) e antibióticos (100 UI mL⁻¹ de penicilina/100 µL mL⁻¹ de sulfato de estreptomicina; 1%; m/m; PEN/STREP; Sigma, São Paulo, Brasil). Os cultivos foram realizados em garrafas de cultura de células com volume de 25 cm³ e mantidos a 37°C em atmosfera contendo 5% de CO₂ (v/v), até que as células atingissem confluência de 80%, o que levou aproximadamente 48 horas. Após a formação de colônias em monocamada, o meio de cultura foi removido e as células foram lavadas com solução de tampão fosfato, livre de magnésio e cálcio (PBS-MCF). Em seguida adicionou-se 1 mL de solução de tripsina/EDTA (tripsina/ácido etilenodiamino tetra-acético) 0,25% (Sigma, São Paulo, Brasil) por 3 a 5 min para a dissociação das células aderentes ao recipiente. Após a tripsinização, as células foram transferidas para um tubo cônico, lavadas com PBS-MCF, centrifugadas a 300 rpm, ressuspensas em meio de cultura (DMEM), coradas com azul de Trypan e contadas em câmara de Neubauer (HIDALGO; DOMINGUEZ, 2001; GIANNELLI *et al.*, 2008).

Foram utilizadas aproximadamente 3 x 10⁴ células por poço em placa de 24 poços. Em cada poço, foram adicionados 150 µL de meio de cultura DMEM e amostras de gel. Como controle negativo (controle de viabilidade celular), foi utilizado o meio DMEM enriquecido, e para controle positivo (controle de morte celular), foi utilizado dimetilsulfóxido (DMSO). As placas, então, foram incubadas a 37°C em uma atmosfera de 5% CO₂ (v/v). A viabilidade celular foi avaliada em 24, 48 e 72 horas. Após cada período de tempo os poços foram preenchidos com 375 µL do meio de cultura DMEN e 75 µL do MTS foram adicionados, e as placas foram incubadas por mais 1 hora a 37°C. A viabilidade celular foi determinada pela atividade mitocondrial da cultura celular por ensaio colorimétrico utilizando MTS. O MTS, quando incubado com células vivas, tem seu substrato quebrado por enzimas mitocondriais, transformando-se de um composto colorido denominado formazan. As leituras de absorbância foram realizadas a 490 nm, utilizando leitora de microplacas (PERTILE, 2007).

A análise dos resultados foi efetuada assumindo como 100% de viabilidade celular a média dos valores de absorbância obtidos para o controle não tratado. Os cálculos de viabilidade celular (%) relativamente ao controle negativo foram realizados para cada concentração de amostra. Todas as etapas foram realizadas em capela de fluxo laminar, seguindo os protocolos para manutenção de esterilidade dos materiais, meios de cultura e suplementos adotados pelo Laboratório de Pesquisa Toxicológica (Lapetox) da Universidade de Sorocaba.

4.2.8 Avaliação da eficácia do produto desenvolvido

A avaliação da eficácia do produto na redução da celulite foi avaliada através de um Estudo Clínico Fase 1 piloto, com análise quantitativa e qualitativa dos resultados observados. Avaliou-se também o grau de satisfação de cada participante da pesquisa.

4.2.8.1 Desenho experimental

Foi conduzido um Estudo Clínico Fase 1 piloto após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Sorocaba recebendo o número 3.707.338 (Anexo A). Em seguida, foram selecionadas 12 participantes do sexo feminino com indicativo de celulite nas coxas e distribuídas, aleatoriamente entre dois grupos. As participantes que receberam a numeração de 1 a 6 corresponderam ao grupo que recebeu tratamento com gel de cafeína e líquido iônico, e as mulheres identificadas de 7 a 12 receberam o tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico. Depois de receberem todos os esclarecimentos sobre a pesquisa, lerem e assinarem o termo de Consentimento Livre e Escarecido (TCLE; Apêndice A) e o termo de Autorização para Uso de Imagem (Apêndice B), as participantes foram encaminhadas individualmente para a realização do exame físico, tomada das medidas antropométricas (peso, altura e circunferências das coxas) e realização das imagens fotográficas. As medidas antropométricas foram anotadas em ficha denominada Ficha de Anamnese Corporal (Apêndice C). O estudo foi realizado em um centro de estética feminino, com as condições adequadas para garantir o conforto e privacidade a cada participante da pesquisa.

Nos dois grupos o produto foi espalhado, seguindo-se massagem manual. A aplicação do produto e massagem foi feita pela pesquisadora, profissional qualificada

com mais de 10 anos de experiência. As amostras de gel foram preparadas e identificadas, de modo que, nem a participante da pesquisa, nem a profissional que aplicou o produto tiveram conhecimento da formulação. As participantes foram submetidas a 10 sessões de aplicação e massagem, duas vezes por semana com duração de cerca de 10 minutos.

As medidas de peso e de altura foram utilizadas no cálculo do índice de massa corporal (IMC; Equação 2). Para as medições da circunferência corporal foi empregado fita métrica (SANTOS *et al.*, 2011).

$$\text{IMC} = \text{peso} / \text{altura}^2 \quad (\text{Equação 2})$$

Onde: IMC=índice de massa corporal; peso=massa corpórea; altura= altura da participante.

4.2.8.2 População de estudo

Foram selecionadas 12 participantes do sexo feminino com quadro clínico de lipodistrofia ginoide na região das coxas posteriores classificadas de acordo com a escala de Ulrich, nos graus 2, 3 ou 4 (ULRICH, 1982). Os critérios de inclusão foram: ser do sexo feminino, com idade entre 18 a 55 anos, saudável, sem qualquer problema de pele, como presença de dermatite, furúnculos, abscessos ou feridas. Os critérios de exclusão foram: a manifestação de qualquer tipo de alergia ou irritação da pele pelo produto aplicado, histórico de manifestações alérgicas e falta de disponibilidade para o comparecimento as sessões.

O exame clínico foi realizado pela pesquisadora, sendo a inspeção realizada com a paciente ereta e com a palpação (pinçamento da pele entre o polegar e o indicador) visando a observação do aspecto em “casca de laranja”, ondulações, coloração, dor, edema, profundidade das depressões, flacidez da pele. O exame foi feito para garantir o grau de celulite com precisão.

4.2.8.3 Riscos e benefícios para as participantes da pesquisa

Para não haver desconfortos na realização da anamnese e durante as sessões de aplicação do produto e, no intuito de minimizar possíveis problemas desta natureza, as entrevistas foram realizadas individualmente e em ambiente reservado.

O produto desenvolvido foi elaborado com substâncias sem restrições de uso para produtos cosméticos (BRASIL, 2012) e manipulado de acordo com as Boas Práticas de Manipulação (BRASIL, 2007). No entanto, sabe-se que em função de sensibilidade pessoal, a participante poderia apresentar sensações de desconforto na pele durante a aplicação do produto. As sensações de desconforto comuns a cosméticos são caracterizadas por sintomas subclínicos que podem sinalizar uma irritação como ardência, prurido/coceira, dor e pinicação (ANVISA, 2013). Neste sentido, o produto foi aplicado em pequena quantidade (cerca de 20 mg) no dorso direito ou esquerdo (costas) 48 h antes da primeira aplicação e deixado em contato (CALAMITA; CALAMITA, 2016). Ainda assim, havendo manifestações de irritação da pele durante ou após as aplicações, as sessões seriam suspensas e, se necessário, haveria a indicação de médico especialista com custeio do tratamento.

Como benefícios as participantes receberam um tratamento estético visando melhoria da pele com celulite, permitindo melhoria de sua imagem e autoestima.

4.2.8.4 Análise dos resultados

Para as análises estatísticas, inicialmente, foram realizadas análises descritivas e exploratórias dos dados. A seguir, para as comparações entre os grupos, foram utilizados os testes *t* de Student (para idade e IMC) e teste não paramétrico de Mann Whitney (para diminuição nas medidas). Para as análises de associação (grau de HLDG, hábitos saudáveis e melhora da aparência) foi utilizado o teste Exato de Fisher. As análises foram realizadas com auxílio do programa R (R Core Team 2020), sendo considerado o nível de significância de 5%.

Foram consideradas como variáveis: idade, IMC, grau da HLDG, hábitos saudáveis, diminuição de medidas e melhora da aparência. Como pergunta da pesquisa objetivou-se verificar se houve diferença entre os grupos quanto a diminuição nas medidas e melhora da aparência. Foram testadas como hipóteses nulas (H_0): i) não há

diferença entre os grupos quanto a idade, o IMC e diminuição de medidas; ii) não há associação do grupo com grau da HLDG, hábitos e melhora da aparência.

Também foi feita comparação visual das imagens fotograficas antes e depois dos tratamentos. As imagens foram obtidas após assinatura de termo de autorização para uso de imagem (Apêndice B).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DO LÍQUIDO IÔNICO

A escolha do líquido iônico geranato de colina como facilitador de permeação transdérmica de cafeína baseou-se em suas características observadas a partir de diversos outros trabalhos, notadamente à sua baixa ou quase nula citotoxicidade, genotoxicidade e eficiente capacidade de permeação transdérmica (ZAKREWSKY *et al.*, 2014; JORGE *et al.*, 2020; CAMPOS *et al.*, 2020). Somando-se a isto, a reação de neutralização ácido-base envolvida na síntese do líquido iônico apresentou-se como um processo de fácil execução (ZAKREWSKY *et al.*, 2014).

O produto final (LI) apresentou coloração amarelada, translúcida e de odor característico, muito semelhante ao produzido por Zakrewsky *et al.* (2016), como pode ser visualizado na Figura 16.

Figura 16 - Imagens para comparação visual da aparência (coloração e transparência) entre o geranato de colina produzido por Zakrewsky *et al.* (2016; A) e o obtido nesse trabalho (B).



Fonte: Adaptado de Zakrewsky *et al.* (2016)

5.2 CAPACIDADE DE SOLUBILIZAÇÃO DA CAFEÍNA PELO LÍQUIDO IÔNICO

A capacidade de solubilização da cafeína pelo líquido iônico foi determinada a partir de uma solução saturada de cafeína em água purificada com adição de diferentes quantidades de líquido iônico e, analisado a quantidade de cafeína solubilizada. A concentração foi obtida por método espectrofotométrico (4.2.6.), e as porcentagens de solubilização da cafeína foram calculadas em relação a concentração de cafeína a partir

da solução mãe. Os resultados observados na Tabela 2 demonstram que o geranato de colina favoreceu a solubilização da cafeína, mesmo em baixas concentrações. Os líquidos iônicos têm sido utilizados com sucesso na solubilização de substâncias de baixa solubilidade (CAPARICA, 2017), podendo serem utilizados como solventes para vários compostos com importantes efeitos positivos para a saúde (VIZAK *et al.*, 2019). No caso de substâncias solúveis podem melhorar a solubilização e favorecer o uso de concentrações mais elevadas, quando necessário. Pelos resultados obtidos definiu-se utilizar 1,0% de geranato de colina na formulação.

Tabela 2 - Porcentagens de solubilização da cafeína avaliadas em soluções saturadas e adicionadas de líquido iônico a 25°C±2 °C e 32°C±2°C

Amostra	Solubilização da cafeína (%)	
	25°C±2°C	32°C±2°C
1 - [SS][LI] 99,9:0,1	86,03	92,43
2 - [SS][LI] 99,8:0,2	86,39	94,71
3 - [SS][LI] 99,5:0,5	86,93	96,38
4 - [SS][LI] 99,0:1,0	91,29	100,1

[SS] = solução saturada de cafeína; LI = líquido iônico; % de solubilização da cafeína em relação a concentração de cafeína a partir da solução mãe.

Fonte: Elaboração própria

5.3 ESCOLHA DA FORMULAÇÃO DO GEL

A forma farmacêutica gel foi escolhida, uma vez que a penetração da cafeína em gel é superior às formas farmacêuticas creme e pomada (DJAJADISASTRA; HADYANTI, 2014). Também foi utilizado o Carbopol 940® como agente gelificante por suas adequadas características físico-químicas para obtenção de gel para uso corporal (AMNUAIKIT *et al.*, 2008). Além disto, foram feitos géis com três concentrações de 1, 2 e 3% de Carbopol 940®, visando obter um produto atraente e que permitisse a maior permeação do ativo. Pode-se aumentar a consistência do gel, aumentando a proporção de Carbopol 940® em até 5% (ACOFARMA, 2019). No entanto, elevada viscosidade pode dificultar a permeação da cafeína (CHORILLI *et al.*, 2007).

Em relação ao teor de ativo, as recomendações da Câmara Técnica de Cosméticos (CATEC) para cafeína, isolada ou sob forma associada em preparações cosméticas, são

de no máximo 8%, e de 4% para as demais xantinas. Utilizou-se para o presente estudo a concentração de 5% (m/m) de cafeína, pois essa concentração é comumente encontrada em géis comerciais para aplicações fisioterapêuticas (TASSINARY *et al.*, 2011).

A cafeína foi incorporada à fase aquosa. No entanto, uma vez que, a cafeína apresenta solubilidade em água de cerca de 2,2 mg por mL (SFREDO, 2002; FERREIRA *et al.*, 2012), para uma formulação com 5% de cafeína, haveria problemas de solubilização, mesmo com o uso do geranato de colina na proporção utilizada (1%). Para elevar sua solubilidade, foi utilizado o benzoato de sódio, seguindo a mesma orientação que é realizada para injetáveis aquosos, nos quais a proporção entre cafeína e benzoato deve ser 1:1 (CAVALCANTI, 2008).

Já para a incorporação do líquido iônico, por se tratar de uma substância com caráter oleoso, foi necessário a inclusão de um surfactante, produto capaz de promover a solubilidade de substâncias hidrofóbicas em água (GOVÊA *et al.*, 2017). Assim, utilizou-se Tween 80 para incorporação do líquido iônico de acordo com indicações de Pires e Moura (2017).

O líquido iônico geranato de colina (1:2) sintetizado apresentou um odor característico bastante pronunciado. Neste sentido, este cheiro foi mascarado com óleo essencial de café verde. O aroma de um produto cosmético tem significativo impacto na aceitação do produto. A seleção da fragrância correta para um novo produto se torna importante, pois pode interferir diretamente na decisão de compra do produto. Alterações no odor do produto ou embalagem podem afetar a decisão de compra, considerando que a fragrância pode ser considerada como um fator básico na escolha do consumidor (GONÇALVES *et al.*, 2013).

Os valores de pH das formulações foram ajustados para 7,0 por ser compatível com os valores de pH da pele e da substância ativa empregada (LEONARDI; GASPAR; CAMPOS, 2002). As formulações desenvolvidas foram inicialmente avaliadas quanto as suas características organolépticas e os resultados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Características organolépticas dos géis

Amostras	Características Organolépticas	
	Após preparo	Após 24h
A1	Consistência adequada, transparente e odor característico	Sem alterações
A2	Consistência adequada, transparente e odor característico	Sem alterações
A3	Bem consistente, transparente e odor característico	Denso, viscoso
B1	Média consistência, opaco e odor característico	Sem consistência
B2	Média consistência, opaco e odor característico	Sem alterações
B3	Bem consistente, opaco e odor característico	Denso, viscoso

A1= gel de cafeína e Carbopol 940® a 1%; A2= gel de cafeína e Carbopol 940® a 2%; A3= gel de cafeína e Carbopol 940® a 3%; B1= gel de cafeína mais LI e Carbopol 940® a 1%; B2= gel de cafeína mais LI e Carbopol 940® a 2%; B3= gel de cafeína mais LI e Carbopol 940® a 3%; LI = líquido iônico.

Fonte: Elaboração própria

Todos os géis formulados sem líquido iônico (A1, A2 e A3) permaneceram estáveis, na avaliação das características organolépticas (aspecto, cor e odor) após 24h do preparo. No entanto, a amostra A3 apresentou aspecto denso, indicando elevada viscosidade para o propósito da formulação.

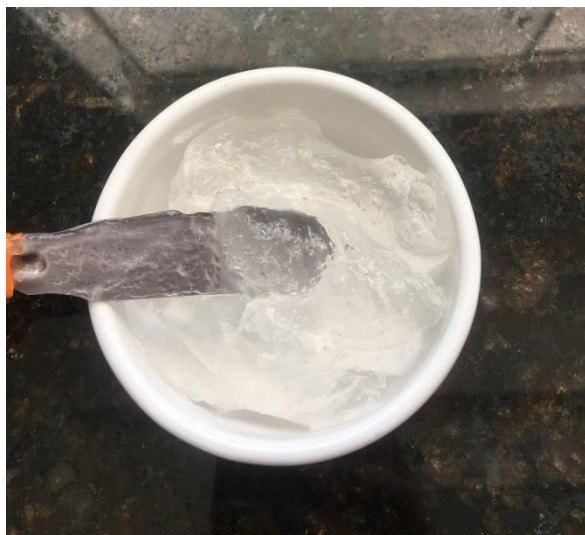
Porém, analisando os géis contendo LI, que têm características mais oleosas, observou-se que a amostra B1 não apresentou viscosidade adequada, mesmo com a mesma proporção de Carbopol 940® utilizada na amostra A1. Por outro lado, a amostra B3 apresentou um aspecto bem denso, pegajoso, não sendo adequada para um produto destinado à massagem corpórea.

Considerando-se a elevada concentração do ativo empregada, o que pode facilitar a cristalização do ativo com desestruturação do gel (FERREIRA *et al.*, 2012), foi necessário o uso de auxiliares para a solubilização da cafeína. A não formação de cristais indicou a importância da solubilidade da cafeína no solvente utilizado (água) com o auxílio do benzoato de sódio.

As amostras B1 e B3 não foram aprovadas, pois apresentaram-se instáveis na avaliação das suas características, não sendo adequadas ao estudo. As amostras A1 e A3 também foram excluídas, pois serviam apenas de parâmetro de comparação para as

amostras eliminadas. Assim foram escolhidas as amostras A2 e B2, onde empregou-se 2% de Carbopol 940® e podem ser vistas nas Figuras 17 e 18.

Figura 17 - Fotografia do gel de cafeína com Carbopol 940® a 2% (amostra A2).



Fonte: Elaboração própria

Figura 18 - Fotografia do gel de cafeína com líquido iônico e Carbopol 940® 2% (amostra B2).



Fonte: Elaboração própria

Pelas Figuras 17 e 18 pode-se observar que ambas apresentaram características similares, diferenciando-se nas propriedades ópticas (translucidez e opacidade). A amostra B2 (Figura 18) apresentou-se levemente opaca devido a presença do líquido iônico, enquanto a amostra A2 (Figura 17) apresentou-se translúcida.

5.4 ENSAIO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR

O teste de estabilidade preliminar, realizado em um curto intervalo de tempo, pode ser considerado um teste orientativo no desenvolvimento de produtos. A centrifugação, o estresse térmico e os ciclos de congelamento e descongelamento são ensaios realizados em condições extremas de armazenamento que podem fornecer indicações de instabilidade da formulação, mostrando a necessidade de alteração na sua composição (ISAAC *et al.*, 2008). As amostras (A2 e B2) não apresentaram alterações nos ensaios realizados. As amostras não demonstraram sinais de separação de fase e precipitações, como floculação ou coalescência, cremeação, alterações organolépticas, dentre outras. Dessa forma, não houve necessidade de reformulação e as amostras foram submetidas ao teste de estabilidade acelerada.

5.5 ENSAIOS DE ESTABILIDADE ACELERADA

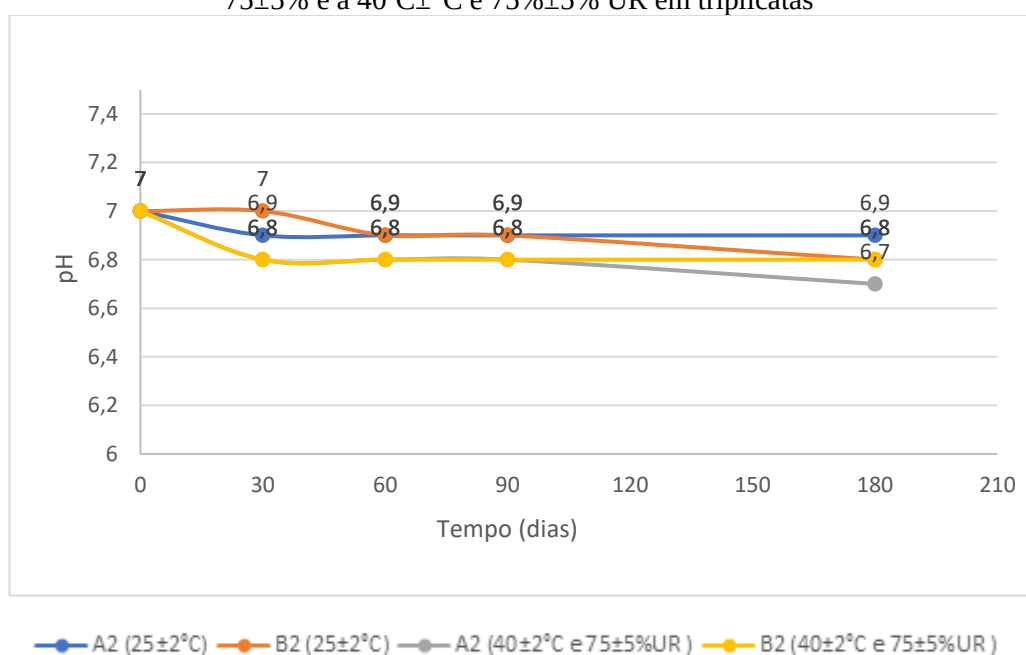
Os testes de estabilidade acelerada visam avaliar formulações em condições climáticas forçadas, em um curto período de tempo, permitindo prever os perfis de estabilidade físico-química, microbiológica e funcional segundo os parâmetros específicos para cada forma farmacêutica (BRASIL, 2019; SOUZA; FERREIRA, 2010).

Em relação as características macroscópicas, considerando aspecto geral, cor e odor pode-se afirmar que não houve qualquer alteração durante os 180 dias de armazenamento a $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\pm 5\%$. Nas condições de armazenamento com degradação forçada ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\pm 5\%$; UR), observou-se aumento da opacidade nas amostras que continham líquido iônico após 180 dias de armazenamento. Isto poderia indicar oxidação do líquido iônico, já que o mesmo tem caráter lipofílico. No entanto, o odor permaneceu agradável em todas as formulações ao longo do tempo. Isto pode indicar que possivelmente não houve peroxidação lipídica significativa, uma vez que, mesmo em baixa concentração, a peroxidação lipídica pode afetar o odor de produtos cosméticos. Segundo Thomsen (2018) produtos voláteis derivados da peroxidação lipídica podem afetar o odor do produto mesmo em concentrações abaixo de 1 ng g^{-1} .

A determinação do pH é um parâmetro importante, uma vez que alterações no seu valor podem indicar modificações químicas dos componentes presentes na formulação, ou mesmo contaminação microbiológica. Algumas substâncias podem reagir e/ou oxidar,

indicando possível perda da eficácia do produto (FAVERO, 2017). Os valores de pH das amostras (Figura 19) permaneceram entre 6,8 e 7,0, valores compatíveis com o pH cutâneo. Valores baixos de pH podem estar relacionados ao aparecimento de irritação dérmica cumulativa (LEONARDI; GASPAR; CAMPOS, 2002) e, serem devidos à degradação de qualquer componente do cosmético. Pelos valores de pH observados e apresentados na Figura 19, pode-se observar que o comportamento das amostras foi semelhante em ambas as temperaturas estudadas.

Figura 19 - Valores de pH durante o teste de estabilidade acelerada comparando as amostras A2 (gel de cafeína) e B2 (gel de cafeína com líquido iônico) em temperaturas de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75 \pm 5\%$ e a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75 \pm 5\%$ UR em triplicatas



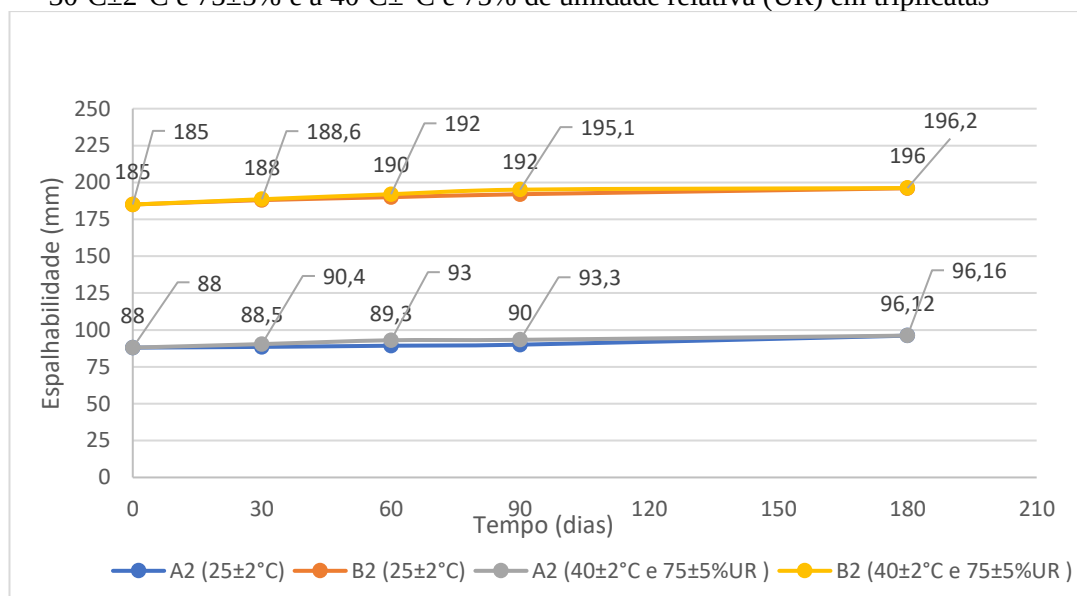
Linha azul = amostra A2 a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75 \pm 5\%$; Linha alaranjada = amostra B2 a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75 \pm 5\%$; Linha cinza = amostra A2 a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75 \pm 5\%$ UR; Linha amarela = amostra B2 a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75 \pm 5\%$ UR; A2 = gel de cafeína e Carbopol 940® a 2%; B2 = gel de cafeína com líquido iônico e Carbopol 940® a 2 %; UR = umidade relativa

Fonte: Elaboração própria

No ensaio de espalhabilidade, observa-se a capacidade que uma formulação tem de se espalhar quando é submetida a uma determinada força, procurando-se reproduzir condições de esforço necessárias para aplicação do produto na pele. A espalhabilidade é uma das características essenciais das formas farmacêuticas destinadas à aplicação tópica, pois está intimamente relacionada com a aplicação destas formulações no local de ação (BORGHETTI; KNORST, 2006). Pelos dados da Figura 20 observa-se que não houve

decaimento desta propriedade ao longo do tempo não representando instabilidade na formulação.

Figura 20 - Valores de espalhabilidade durante o teste de estabilidade acelerada comparando as amostras A2 (gel de cafeína) e B2 (gel de cafeína com líquido iônico) em temperaturas de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75 \pm 5\%$ e a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\% \pm 5\%$ de umidade relativa (UR) em triplicatas

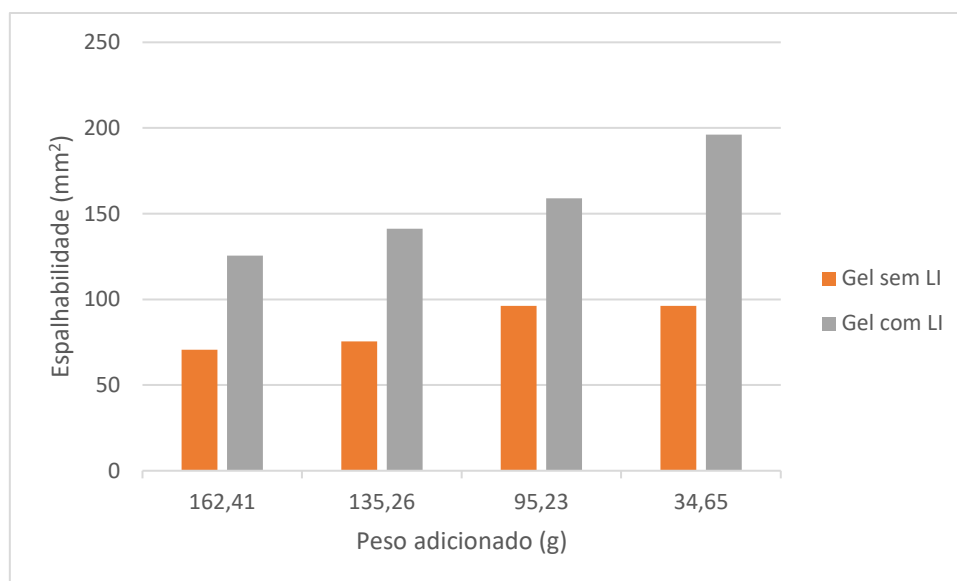


Linha azul = amostra A2 a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75 \pm 5\%$; Linha alaranjada = amostra B2 a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75 \pm 5\%$; Linha cinza = amostra A2 a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\% \pm 5\%$ UR; Linha amarela = amostra B2 a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\% \pm 5\%$ UR; A2 = gel de cafeína e Carbopol 940® 2%; B2= gel de cafeína com líquido iônico e Carbopol 940® 2 %; UR = umidade relativa

Fonte: Elaboração própria

Vale ressaltar que, o gel contendo líquido iônico, apresentou maior capacidade de espalhabilidade, provavelmente, devido a textura oleosa em função da adição do geranato de colina na formulação como pode ilustrado pela Figura 21. Para um produto cosmético destinado a massagens corpóreas a espalhabilidade é um fator importante, pois melhor é seu uso durante uma massagem garantindo a mesma concentração de ativos. Assim, neste parâmetro, a formulação com o líquido iônico seria a mais adequada.

Figura 21 - Comparação entre os valores de espalhabilidade dos géis com e sem líquido iônico em função de peso aplicado no tempo 180 dias de armazenamento a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\% \pm 5\%$ UR



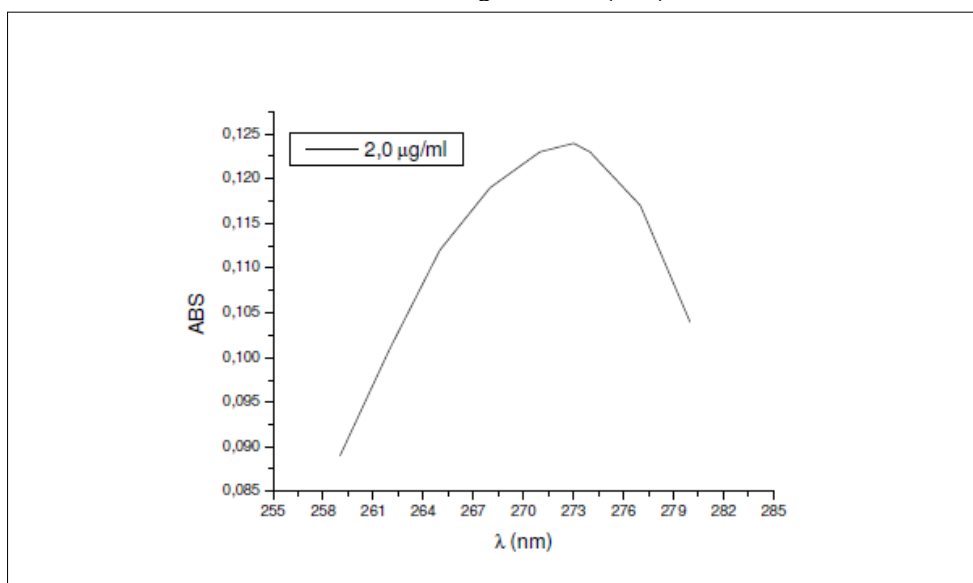
Fonte: Elaboração própria

5.6 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE CAFEÍNA POR ESPECTROFOTOMETRIA

A primeira etapa para a determinação da concentração de cafeína por espectrofotometria foi a confirmação do comprimento de onda de maior absorção da cafeína (Figura 22). O comprimento de onda que apresentou o pico máximo de absorbância foi 274nm, conforme indicado (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008). Foi necessária a confirmação, pois a cafeína oriunda dos ensaios de permeação estaria dissolvida em solução salina e não em água, o que poderia interferir nos resultados.

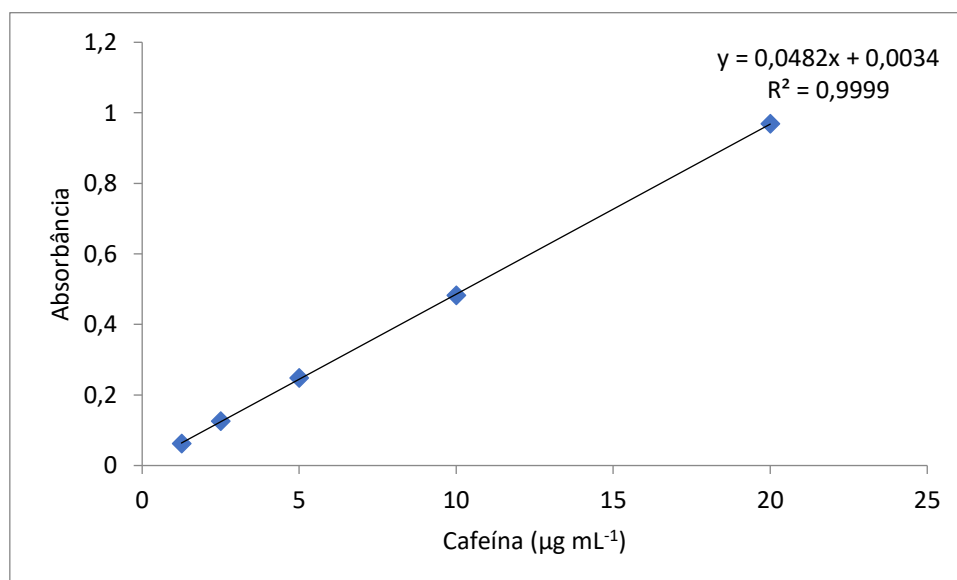
A seguir, obteve-se a curva de concentração da cafeína que está apresentada na Figura 23. A equação da reta obtida ($A = 0,00482X + 0,0046 \mu\text{g mL}^{-1}$) apresentou coeficiente de determinação ($r^2 = 0,9999$) que atendeu os critérios de linearidade (BRASIL, 2017). Desta forma, a metodologia foi aplicada na determinação da concentração de cafeína nos diversos ensaios.

Figura 22 - Determinação do comprimento de onda (λ) de maior absorbância para a cafeína em soro fisiológico 0,9% (m/v)



Fonte: Elaboração própria

Figura 23 - Curva de calibração da cafeína por espectrofotometria UV-Vis.



Fonte: Elaboração própria

5.7 ESTUDO DE PERMEAÇÃO *IN VITRO*

Neste estudo, procurou-se determinar a permeabilidade cutânea *in vitro* da cafeína, a partir de um gel, o qual foi incorporado com o líquido iônico geranato de colina, como um agente facilitador da permeação cutânea. Para isto, empregou-se um sistema de permeação transdérmica com conjunto de células de Franz utilizando como membrana de permeação pele de orelha de porco. A pele de orelha de porco foi utilizada como membrana de permeação pois, dentre as diferentes peles de animais (rato, camundongo, porquinho da índia) utilizadas para este propósito, a pele suína é histologicamente mais semelhante à pele humana (TODO, 2017).

Como pode ser observado (Tabela 4), o gel contendo o líquido iônico permitiu permeação superior de cafeína em comparação ao gel de cafeína sem líquido iônico em valor próximo a 95%, quando se comparou os teores de cafeína permeados após 150 minutos de contato.

Tabela 4 - Permeação dérmica da cafeína. Quantidade permeada ($\mu\text{g mL}^{-1}$) em função do tempo (minutos) a partir do gel com cafeína (formulação A2) e gel com cafeína e líquido iônico (formulação B2) realizado em triplicata

Amostra	Concentração	Concentração
Tempo (min)	B2 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	A2 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
0	0	0
15	0	0
30	0,317	0,398
45	2,348	0,764
60	3,274	0,965
90	9,232	1,126
120	14,976	1,016
150	18,200	0,930

Fonte: Elaboração própria

Como pode ser observado pelos dados da Tabela 4, o gel sem LI promoveu maior permeação de cafeína entre 90 e 120 minutos de contato, num comportamento próximo ao indicado por Hermam e Herman (2013), que indicou permeação máxima de cafeína após aplicação *in vivo* após os 100 minutos. No entanto, o gel de cafeína com

líquido iônico permitiu permeação maior e sustentada ao longo de todo o experimento. A Figura 24 apresenta os perfis de permeação da cafeína a partir das formulações de gel com cafeína e gel com cafeína e líquido iônico.

Figura 24 - Permeação de cafeína em estudo *in vitro*. Quantidade liberada ($\mu\text{g mL}^{-1}$) em função do tempo (minutos) a partir do gel com cafeína (formulação A2) e gel com cafeína e líquido iônico (formulação B2)

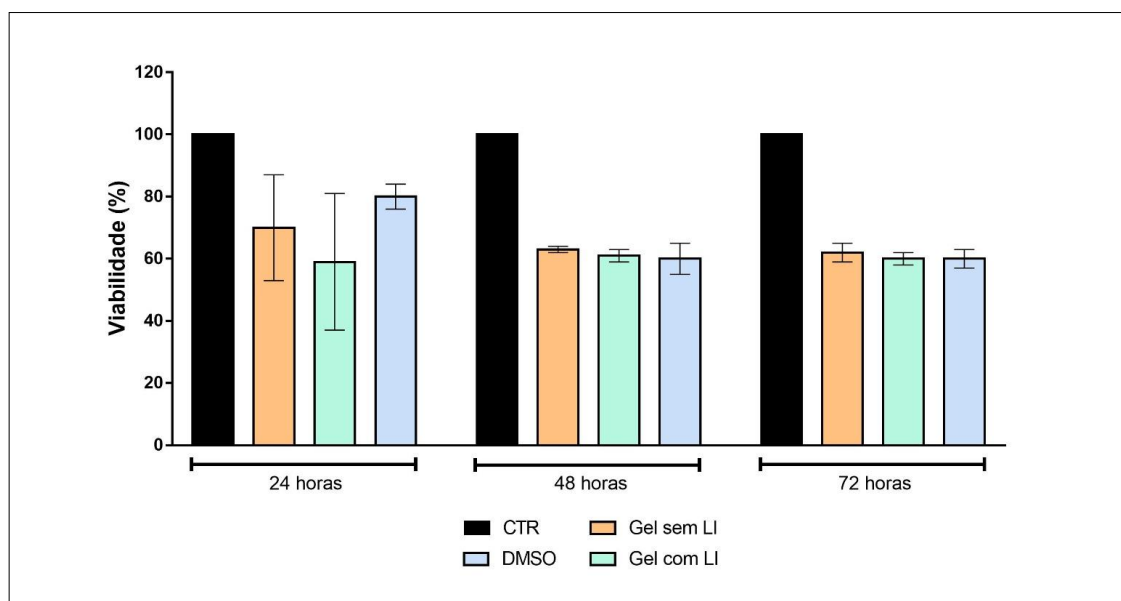


Fonte: Elaboração própria

5.8 ENSAIO DE CITOTOXICIDADE CELULAR PELO MÉTODO DO MTS

A Figura 25 apresenta o gráfico comparativo da viabilidade celular das populações celulares de fibroblastos 3T3 em contato direto com as amostras de gel sem líquido iônico (salmão) e de gel com líquido iônico (azul esverdeado), em relação aos controles, utilizando o método MTS.

Figura 25 - Porcentagem de viabilidade celular das amostras de gel sem líquido iônico (LI; salmão) e gel com LI (azul esverdeado) em relação ao controle negativo (CTR; preto) e ao controle positivo DMSO (azul), obtidos no ensaio de MTS durante 24, 48 e 72 horas



Ao analisar o gráfico, pode-se verificar que as células, após 24 horas de contato com as amostras de gel (sem líquido iônico e com líquido), apresentaram viabilidade celular próximas a 70% (considerando os desvios relativos). Já com 48 e 72 horas de contato, a viabilidade celular foi de cerca de 60%, muito próxima ao controle positivo. De acordo com a ISO 10993-5, porcentagens de viabilidade celular com resultados acima de 80% indicam produtos ou substâncias sem ação citotóxica; dentro de 80% a 60%, apresentam fraca citotoxicidade; de 60% a 40% apresentam moderada citotoxicidade e abaixo de 40% apresentam alta citotoxicidade (AKBAR *et al.*, 2019). O resultado do ensaio de MTS mostrou uma diminuição da viabilidade celular, quando em contato com os géis, próximos a 60%, apresentando, portanto, uma citotoxicidade moderada. No entanto, não se observou-se diferença percentual significativa entre os géis, contendo ou não o geranato de colina, de modo que, pode-se suspeitar que o líquido iônico não foi o agente causador de toxicidade. O que corrobora com o trabalho de Jorge e colaboradores (2020) que indicaram não toxicidade do geranato de colina. Talvez a cafeína, na porcentagem utilizada (5%), tenha contribuído para a toxicidade de grau moderado observada. No entanto, no Brasil a Anvisa reconhece o uso cosmético da cafeína permitindo produtos com até 8% (BRASIL, 2002).

5.9 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO PRODUTO DESENVOLVIDO

Este estudo piloto teve como objetivo coletar resultados preliminares em relação a eficácia de gel de cafeína com líquido iônico na redução da celulite encontrada em coxas de mulheres sadias. No presente estudo, foram avaliadas 12 mulheres entre 29 e 55 anos, com graus diversos de celulite.

Na Tabela 5 e Figuras 26 e 27 são apresentados os resultados da eficácia dos géis no controle da hidrolipodistrofia ginoide, considerando as medidas antropométricas. Entre as participantes que receberam tratamento com gel com líquido iônico também houve maior diminuição nas medidas do culote (diminuição média de 2,3 cm) e das coxas (diminuição média de 2,0 cm) do que entre aquelas com tratamento com gel sem líquido iônico, que tiveram diminuição média de 0,3 cm no culote e de 0,2 cm nas coxas ($p < 0,05$). Os gráficos *box-plot* dos dados referentes a redução das medidas, em função do grupo (Figuras 27 e 28) comprovam que houve diferença significativa na redução das medidas para as participantes que utilizaram o gel de cafeína com líquido iônico.

Em relação a aparência (Tabela 5 e Figura 28), observa-se maior porcentagem de melhora na aparência entre as participantes que receberam o gel com líquido iônico (100,0%) do que entre as que receberam o gel sem o líquido iônico (16,7%), $p < 0,05$.

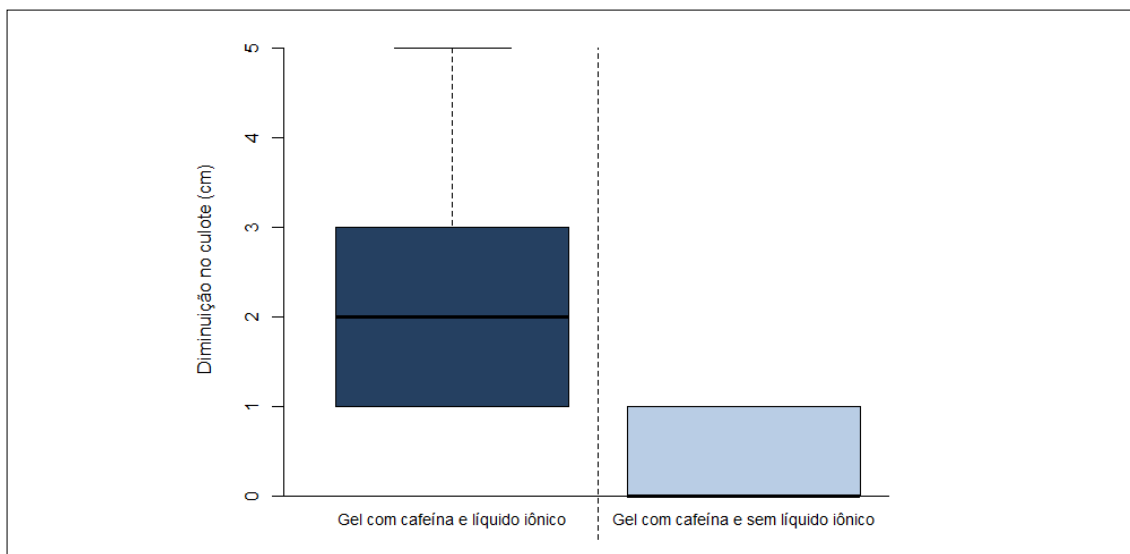
Tabela 5 - Resultado da eficácia no controle da lipodistrofia ginoide (HLDG) por ação dos géis com cafeína e líquido iônico (Grupo1) e com cafeína e sem líquido iônico (Grupo2)

Variável	Categoria	Grupo 1		Grupo 2		p-valor
		Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	
Redução (cm) quadril		2,0 (1,8)	1,5 (0,0-5,0)	0,3 (0,5)	0,0 (0,0-1,0)	0,0547
Redução (cm) culote		2,3 (1,6)	2,0 (1,0-5,0)	0,3 (0,3)	0,0 (0,0-1,0)	0,0163
Redução (cm) coxa direita		2,0 (1,2)	2,0 (0,0-4,0)	0,2 (0,4)	0,0 (0,0-1,0)	0,0202
Redução (cm) coxa esquerda		2,0 (1,2)	2,0 (0,0-4,0)	0,2 (0,4)	0,0 (0,0-1,0)	0,0202
		Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem	
Grau da HLDG	2	2	33,3%	6	100,0%	0,0606
	3	2	33,3%	0	0,0%	
	4	2	33,3%	0	0,0%	
Hábitos saudáveis	Não	1	16,7%	1	16,7%	1,0000
	Regular	3	50,0%	4	66,7%	
	Sim	2	33,3%	1	16,7%	
Melhora da aparência	Não	0	0,0%	5	83,3%	0,0152
	Sim	6	100,0%	1	16,7%	

ICM = índice de massa corpórea

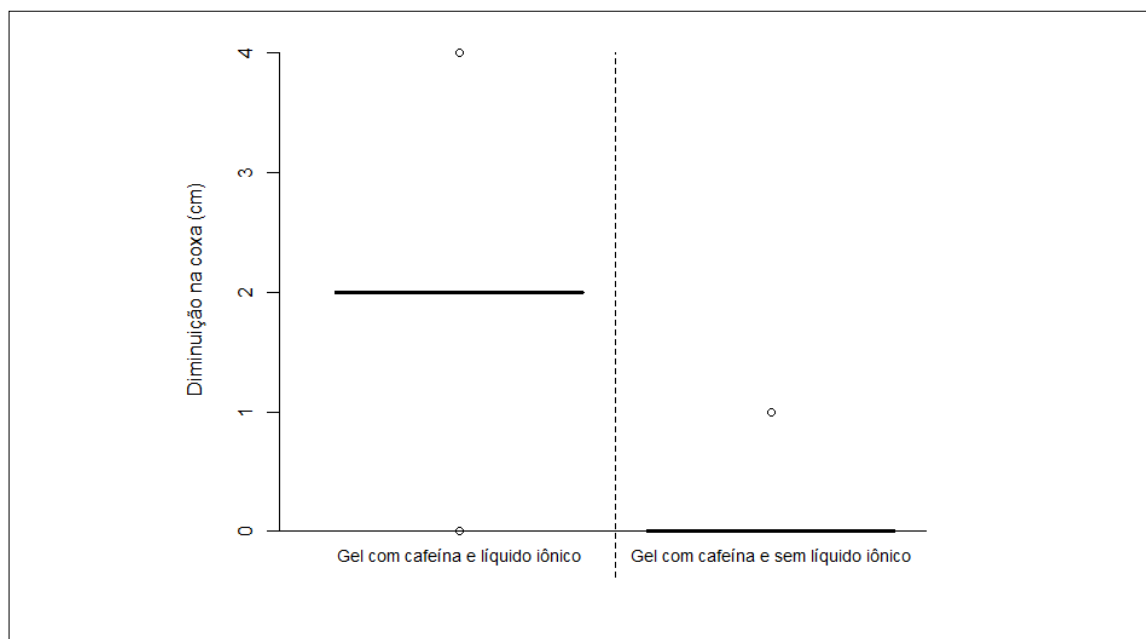
Fonte: Elaboração própria

Figura 26 - Box plot da medida de diminuição no culote (cm) em função do grupo



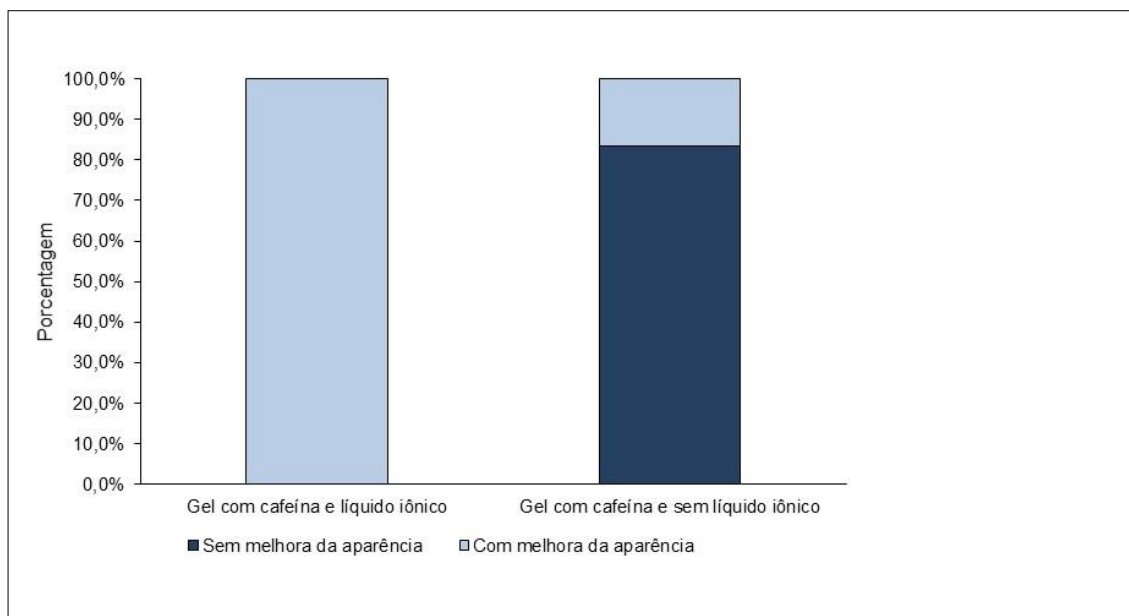
Fonte: Elaboração própria

Figura 27 - Box plot da medida de diminuição na coxa (direita ou esquerda) (cm) em função do grupo



Fonte: Elaboração própria

Figura 28 - Proporção de participantes com melhora na aparência em função do grupo



Fonte: Elaboração própria

Nas Figuras 29 a 34 são apresentadas as imagens fotográficas das participantes distribuídas no Grupo 1 (gel de cafeína com líquido iônico) e, nas Figuras 35 a 40 são dispostas as imagens fotográficas das participantes distribuídas no Grupo 2 (gel de cafeína sem líquido iônico).

As medidas antropométricas são utilizadas na avaliação da obesidade e da adiposidade localizada, em função de sua simplicidade e baixo custo. Esta metodologia envolve a medição do peso e da altura, utilizados no cálculo do índice de massa corporal (IMC; equação 2), e das medições da circunferência corporal antes e após o tratamento com o produto em teste (SANTOS *et al.*, 2011). Observa-se, no entanto, que um dos parâmetros avaliados para determinação do peso corporal, o IMC, pode não se mostrar uma ferramenta adequada para avaliar o grau de celulite. Conforme pode-se notar pelas imagens e informações das participantes apresentadas nas Figuras 33, 34, 36 e 40, há indicação de IMC adequado, peso considerado normal, ou indicado e, mesmo assim, as participantes da pesquisa apresentaram gordura localizada associada à celulite. Além disto, pode ocorrer perda de peso e, conseqüentemente, redução das medidas sem, contudo, ter melhora da HLDG (SANTOS *et al.*, 2011). Isto pode ser observado na Figura 40, onde a participante apresentou uma discreta diminuição de medidas sem melhora

notável na HLDG. Embora na prática clínica exista uma relação importante da celulite com o sobrepeso e erros alimentares, pacientes eutróficas que mantêm uma alimentação de qualidade também podem apresentar celulite com depósito aumentado de gordura em determinadas regiões do corpo, como ilustrado nas Figuras 34 e 40. Do mesmo modo, o grau de HLDG pode ter sua condição melhorada devido à perda de peso para a maioria das pessoas, mas pode ser agravada para outros fatores devido à presença de fatores biológicos. Após a perda de peso, a pele pode apresentar flacidez e alterações no tecido dérmico, que por sua vez, influenciam à celulite negativamente (VIDAL; MOREIRA, 2016). Dessa forma, pode-se concluir que é necessário o tratamento de forma individualizada para essa disfunção, agregando-se hábitos saudáveis.

GRUPO 1 (gel de cafeína com líquido iônico)

Figura 29 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína com líquido iônico da participante 1



Participante: 1

Idade: 55 anos

IMC: 28,6

Classificação do grau da HLDG: 2

Hábitos Saudáveis: Regular

Diminuição de Medidas (cm):

Quadril	Culote	C.D	C.E
1	1	2	2

Melhora de aparência: Sim

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico

Fonte: Elaboração própria

Figura 30 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína com líquido iônico da participante 2



Participante: 2

Idade: 39 anos

IMC: 34,5

Classificação do grau da HLDG: 3

Hábitos Saudáveis: Regular

Diminuição de Medidas (cm):

Quadril	Culote	C.D	C.E
1	3	2	2

Melhora de aparência: Sim

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico.

Fonte: Elaboração própria

Figura 31 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína com líquido iônico da participante 3



Modelo: 3

Idade: 38 anos

IMC: 27,8

Classificação do grau da HLDG: 4

Hábitos Saudáveis: Sim

Diminuição de Medidas (cm):

Quadril	Culote	C.D	C.E
5	5	4	4

Melhora de aparência: Sim

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico

Fonte: Elaboração própria

Figura 32 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína com líquido iônico da participante 4



Modelo: 4

Idade: 36 anos

IMC: 32,4

Classificação do grau da HLDG: 4

Hábitos Saudáveis: Regular

Diminuição de Medidas (cm):

Quadril	Culote	C.D	C.E
2	1	2	2

Melhora de aparência: Sim

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico

Fonte: Elaboração própria

Figura 33 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína com líquido iônico da participante 5



Modelo: 5

Idade: 33 anos

IMC: 22,6

Classificação do grau da HLDG: 2

Hábitos Saudáveis: Não

Diminuição de Medidas (cm):

Quadril	Culote	C.D	C.E
-	1	-	-

Melhora de aparência: Sim

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico.

Fonte: Elaboração própria

Figura 34 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína com líquido iônico da participante 6



Modelo: 6

Idade: 33 anos

IMC: 23,5

Classificação do grau da HLDG: 2

Hábitos Saudáveis: Sim

Diminuição de Medidas (cm):

Quadril	Culote	C.D	C.E
3	3	2	2

Melhora de aparência: Sim

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico.

Fonte: Elaboração própria

GRUPO 2 (gel de cafeína sem líquido iônico)

Figura 35 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da participante 7



Modelo: 7

Idade: 35 anos

IMC: 26,5

Classificação do grau da HLDG: 2

Hábitos Saudáveis: Regular

Diminuição de Medidas (cm):			
Quadril	Culote	C.D	C.E
-	-	-	-

Melhora de aparência: Não

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico.

Fonte: Elaboração própria

Figura 36 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da participante 8



Modelo: 8

Idade: 39 anos

IMC: 21,7

Classificação do grau da HLDG: 2

Hábitos Saudáveis: Não

Diminuição de Medidas (cm):			
Quadril	Culote	C.D	C.E
1	1	-	-

Melhora de aparência: Não

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico.

Fonte: Elaboração própria

Figura 37 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da participante 9



Modelo: 9

Idade: 30 anos

IMC: 23,8 Classificação do grau da HLDG: 2

Hábitos Saudáveis: Regular

Diminuição de Medidas (cm):

Quadril	Culote	C.D	C.E
-	-	-	-

Melhora de aparência: Não

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico

Fonte: Elaboração própria

Figura 38 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da participante 10



Modelo: 10

Idade: 35 anos

IMC: 26,5

Classificação do grau da HLDG: 2

Hábitos Saudáveis: Regular

Diminuição de Medidas (cm):

Quadril	Culote	C.D	C.E
-	-	-	-

Melhora de aparência: Não

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico.

Fonte: Elaboração própria

Figura 39 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da participante 11



Modelo: 11

Idade: 29 anos

IMC: 25,9

Classificação do grau da HLDG: 2

Hábitos Saudáveis: Regular

Diminuição de Medidas (cm):

Quadril	Culote	C.D	C.E
-	-	-	-

Melhora de aparência: Não

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico

Fonte: Elaboração própria

Figura 40 - Imagens fotográficas das coxas antes e depois do tratamento com gel de cafeína sem líquido iônico da participante 12



Modelo: 12

Idade: 39 anos

IMC: 24,2

Classificação do grau da HLDG: 2

Hábitos Saudáveis: Sim

Diminuição de Medidas (cm):

Quadril	Culote	C.D	C.E
-	-	1	1

Melhora de aparência: Sim

IMC: Índice de massa corpórea; C.D: Coxa Direita; C.E: Coxa Esquerda; Hábitos Saudáveis: alimentação balanceada e rotina de exercício físico

Fonte: Elaboração própria

As imagens fotográficas também são consideradas meios adequados para avaliar qualitativamente os resultados de tratamentos para a celulite. A avaliação qualitativa da celulite pela fotogrametria é, satisfatoriamente, confiável para a maioria das regiões analisadas, quando avaliadas por um mesmo examinador em ocasiões diferentes e por examinadores diferentes em um mesmo registro fotográfico (Mendonça *et al.*, 2009).

No Grupo 1 (participantes que utilizaram o gel de cafeína com líquido iônico) cujos resultados estão na Tabela 5 e nas Figuras 29 a 34, foram observadas melhora na aparência em relação à profundidade das depressões, com diminuição do aspecto de “casca de laranja”.

Foi observado que houve melhora visível sobre a redução do grau da celulite, assim como, do aspecto da pele das mulheres eutróficas destacadas pelas Figuras 31 e 34. As duas participantes da pesquisa apresentaram redução de, no mínimo, 1 grau na escala de classificação da celulite, sobressaindo a participante representada na Figura 31. A participante teve redução do grau de lipodistrofia ginoide de IV para II, e também uma melhora no aspecto visual da pele. Também apresentou diminuição de medidas conforme descrito na Tabela 5 e melhora do contorno corporal.

Os resultados indicaram que o geranato de colina (LI) agiu como um potencializador da entrega do ativo (cafeína) no tecido-alvo, provavelmente, pela promoção da alteração da permeabilidade da membrana celular (ZAKREWSKY *et al.*, 2016). A alteração da permeabilidade da membrana celular pode auxiliar na melhor penetração da cafeína, valendo-se do efeito da lipólise sobre o adipócito (OLIVEIRA; PIRES; MOREIRA, 2018). O produto com o líquido iônico também mostrou que, além de ser eficaz na redução da aparência da celulite, melhorou na profundidade das depressões e não ofereceu nenhum efeito adverso. Nas avaliações fotográficas, houve melhora no aspecto visual da HLDG em 100% das participantes do Grupo 1.

Os líquidos iônicos sugerem propriedades que otimizam a penetração da substância pela epiderme, fazendo com que atinjam as camadas mais profundas e carreguem o ativo até a célula-alvo, com maior eficácia do produto (ZAKREWSKY *et al.*, 2018). Nesta perspectiva, os resultados obtidos corroboram com esta afirmação. Isso fica evidente quando são observadas as imagens das participantes do Grupo 2 (Figuras 35 a 40). As participantes deste grupo obtiveram resultados menos expressivos na redução da aparência da pele de “casca de laranja” com a diminuição da HLDG. Contudo, as participantes, relataram através do questionário de satisfação, melhora na condição da pele, talvez por possível hidratação que o gel proporcionou.

Pelos resultados avaliados pode-se afirmar que houve diferença entre os grupos quanto a diminuição de medidas e melhora da aparência. Porém alguns p -valores foram bem próximos ao limiar, como diminuição no quadril ($p=0,0547$) e grau da HLDG ($p=0,0606$), indicando a necessidade de aumento no tamanho da amostra nos próximos estudos. O tamanho da amostra foi uma limitação do presente estudo.

6 CONCLUSÃO

Diante dos dados apresentados, pode-se concluir que houve resultados promissores na redução da celulite, na melhora da aparência e na textura da pele com a utilização do gel com cafeína associada ao geranato de colina.

O produto desenvolvido mostrou-se adequado ao uso pretendido, com aparência agradável, de fácil aplicação, sendo bem aceito pelas participantes do estudo. Durante os 180 dias de armazenamento mostrou-se estável atendendo as especificações de qualidade.

Os estudos de permeabilidade cutânea *in vitro* indicaram permeação superior da cafeína presente no gel com líquido iônico em comparação ao gel sem geranato de colina.

O tratamento da HLDG em mulheres com a formulação desenvolvida foi eficaz na amenização e diminuição da celulite de modo superior ao gel sem geranato de colina. Neste sentido, pode-se afirmar que o geranato aumentou a permeação transdermica da cafeína agindo como um potencializador da permeação cutânea deste ativo. Houve maior porcentagem de participantes com melhora na aparência entre as que receberam o gel com líquido iônico do que entre as que receberam o gel sem o líquido iônico. Também houve maior diminuição nas medidas do culote e das coxas entre as participantes que receberam tratamento com gel com líquido iônico do que entre aquelas com tratamento com gel sem líquido iônico. Foi encontrado dados estatísticos que indicam que houve diferença entre os grupos quanto a diminuição de medidas e melhora da aparência.

Contudo, é necessária a continuação dos estudos e pesquisas a fim de oferecer mais segurança quanto à utilização desse tipo de produto, buscando sempre o desenvolvimento de um produto que atue na HLDG de modo eficaz, inócuo, não invasivo e de fácil acesso.

REFERÊNCIAS

- ACOFARMA. **Fichas de informação técnica:** carbopol 940® e gel carbômero. Disponível em: [http://sistema.boticamagistral.com.br/app/webroot/img/files/Carbopol 940® %20y%20Gel%20carb%C3%B3mero_022302a_PT.pdf](http://sistema.boticamagistral.com.br/app/webroot/img/files/Carbopol%20940%20Gel%20carb%C3%B3mero_022302a_PT.pdf) Acesso em 31 de maio de 2019.
- AFONSO, J.P.J.M. *et al.* Celulite: artigo de revisão. **Surgical Cosmetic Dermatology** v.2, n.3, p.214-219, 2010
- AGNE, J. E. **Criolipólise e outras tecnologias no manejo do tecido adiposo.** Santa Maria: Pallotti, 2016
- AGUIAR, R.V.S.C. *et al.* Fotoenvelhecimento nos diferentes grupos étnicos. **Revista de Iniciação Científica, Saúde e Bem-estar** v. 6 n. 5, p. 19-30, 2017.
- AKBAR, N. *et al.* Gut bacteria of *Cuora amboinensis* (turtle) produce broad-spectrum antibacterial molecules. **Scientific Reports**, v. 9, n.17012, 2019.
- ALTAMOROS, F.M.P. *et al.* Evidence-based treatment for gynoid lipodystrophy: A review of the recent literature. **Journal of Cosmetic Dermatology** v. 17, p. 977-983, 2018.
- ALTIMARI, L. *et al.* Efeito ergogênico da cafeína na performance em exercícios de média e longa duração. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto** v.5, n. 1, p. 87-101, 2005.
- AMNUAIKIT, T. *et al.* Caffeine gel formulation. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 4, n. 1, p. 16-24, 2008.
- AMORIM, C.B. *et al.* O uso de extratos vegetais no tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite). **Revista Digital** v.18, n. 188, 2014. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/>. Acesso em 15 de maio de 2020.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para estabilidade de produtos cosméticos**, Série Qualidade em Cosméticos, v. 1, Brasília: Anvisa, 2004. Disponível em <https://www.elementum.far.br/assets/pdf/ANVISA-Guia-de-Estabilidade-de-Produtos-Cosm%C3%A9ticos-2004.pdf> . Acesso e13 de junho de 2019
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos**, 2ed., 2013. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Guia+para+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Seguran%C3%A7a+de+Produtos+Cosm%C3%A9ticos/ab0c660d-3a8c-4698-853a-096501c1dc7c> Acesso em 13 de junho de 2019.
- AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

BALDISSERA, D. B. **Espectrofotometria aplicada na análise de nanocarreadores lipídicos contendo ativos para lipodistrofia ginoide**. Dissertação (Mestrado em Nanociências). Centro Universitário Franciscano de Santa Maria, Santa Maria, 2014.

BOELSMA, E. *et al.* Human skin condition and its associations with nutrient concentration in serum and diet. **The American Journal of Clinical Nutrition** v.77, n.1, p.348-55, 2003.

BORGHETTI, G.S.; KNORST, M.T. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 42, n. 4, p. 531-537, 2006.

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

BORGES, F.S.; SCORZA, F. A. **Terapêutica em estética: conceitos e técnicas**. São Paulo: Phorte, 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parecer Técnico nº 1, de 29 de janeiro de 2002. **Utilização de metilxantinas em preparações cosméticas**, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007 - **Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias**. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_67_2007_COMP.pdf/5de28862-e018-4287-892e-a2add589ac26. Acesso em 13 de junho de 2019

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos: uma abordagem sobre ensaios físicos e químicos**. 2º ed., Brasília: Editora Anvisa, 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 3, de 18 de janeiro de 2012. **Aprova o regulamento técnico - Listas de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições e com as restrições estabelecidas e dá outras providências**. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0003_18_01_2012.pdf . Acesso em 13 de junho de 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. **Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências**. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401. Acesso em 24 de maio de 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 318, de 6 de novembro de 2019. **Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto**

biológicos, e dá outras providências. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898778/RDC_318_2019_.pdf/72014894-122d-433e-97b0-2c48bfb4ab54 Acesso em 26 de setembro de 2020.

CALAMITA, Z.; CALAMITA, A.B.P. Principais sensibilizantes em pacientes idosos e não idosos com dermatite de contato. **Scientia Medica** v.26, n.4, p. 2-8, 2016.

CAMPOS, M.S.M.P. **Influência do ultrason na permeação cutânea da cafeína: estudo em fragmentos de pele e em adipócitos isolados de suínos.** Tese (Doutorado em Biologia Funcional e Molecular), Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

CAMPOS, W.F. *et al.* Transdermal permeation of bacteriophage particles by choline oleate: potential for treatment of soft-tissue infections. **Future Microbiology**, 2020. 10.2217/fmb-2019-0290. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/342836215_Transdermal_permeation_of_bacteriophage_particles_by_choline_oleate_potential_for_treatment_of_soft-tissue_infections Acesso em 21 de julho de 2020.

CAPARICA, R.A.M.R. **The influence of ionic liquids on the solubility permeation of poorly soluble active compounds.** Dissertação (Mestrado), Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017

CARVALHO, F. C. *et al.* Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 1, p. 1-17, 2010.

CAVALCANTI, L.C. **Incompatibilidades farmacotécnicas**, 2º ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

CESARI, S.C.P. **Dermatologia pediátrica.** São Paulo: Editora Atheneu, 2012. Disponível em http://editoradoseditores.com.br/loja-virtual/wp-content/uploads/2018/09/capitulo_02_dermatologia-1.pdf Acesso 08 de junho de 2020

CHORILLI, M. *et al.* Influência da viscosidade do veículo na liberação in vitro da cafeína. **Revista Eletrônica de Farmácia** v. IV, n.1, p. 52-60, 2007

CHORILLI, M.*et al.* Avaliação histológica da hipoderme de suínos submetida a tratamento mesoterápico com tiratrilol, cafeína e hialuronidase. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v.24, n.1, p.14-18, 2005.

CONSORTI, C. S. *et al.* Líquidos iônicos contendo o cátion dialquilimidazólio: estrutura, propriedades físico-químicas e comportamento em solução. **Química Nova** v.24, n.6, p. 830-837, 2001.

COSTA, J.V.; DUARTE, J.S. Adipose tissue and adipokines. **Acta Medica Portuguesa**, v. 19, n. 3, p. 251-6. 2006

COSTA, A. *et al.* Gynoid lipodystrophy and clinical therapy: a critical analysis of scientific papers. **Surgical and Cosmetic Dermatology** v. 4, n. 1, p.64-75, 2012.

CUNHA, M.G.; CUNHA, A.L.G.; MACHADO, C.A. Fisiopatologia da lipodistrofia ginoide. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 2. P. 98-103. 2015

DANGELO, J.G.; FATTINI, C.A. **Anatomia humana sistêmica e tegumentar**. 2º. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

DAVID, R.B.; DE PAULA, R.F.; SCHNEIDER, A.P. Lipodistrofia ginoide: conceito, etiopatogenia e manejo nutricional. **Revista Brasileira Nutrição Clínica** v.26, n.3, p. 202-206. 2011

DE MARIA, C.A.B.; MOREIRA, R.F.A. Cafeína: revisão sobre métodos de análise. **Química Nova** v. 30, n. 1, 99-105, 2007.

DJAJADISASTRA, J.; HADYANTI, S. Percutane transport profile of caffeine and aminophyllin as anticellulite and the influences of other substances on in vitro penetration. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences** v, n. 5, p. 532-538, 2014

DOBLER, D., *et al.*, Ionic liquids as ingredients in topical drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics** v. 441, n. 1-2, 620-627, 2013

DRAELOS, Z.D. **Dermatologia cosmética: produtos e procedimentos**. São Paulo: Santos, 2012.

ESPIRITO SANTO, A.T. **Estudo sobre processos de extração e purificação de cafeína da erva mate**. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Tecnologia de Materiais), Escola Politécnica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

EFSA European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for water. Panel on dietetic products, nutrition, and allergies (NDA). **EFSA Journal**, v.8, n.3, p. 1459, 2010

FARAH, A.; De PAULA, J. Caffeine consumption through coffee: content in the beverage, metabolism, health benefits and risks. **Beverages** v.5, n. 37, p.1-51, 2019.

FARIAS, T.S.M. **Caracterização do perfil diário da lipólise e lipogênese no tecido adiposo de ratos adultos e a influência da pinealectomia**. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana). Instituto de Biologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010

FAVERO, J. S. **Caracterização, tratamento e viabilidade de aplicação de argilas provenientes de resíduos de extração de areia na área cosmética**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Processos e Tecnologias). Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, 2017.

FEDERICO, M.R et al. Tratamento de celulite (Paniculopatia edemato fibroesclerótica) utilizando fonoforese com substância acoplante à base de hera, centella asiática e castanha da índia. **Revista Fisioterapia Ser** v. 1, n. 1, p.6-10, 2006

FERNANDES, G. **Extração e purificação de cafeína da casca de café**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química), Faculdade de Engenharia Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2007

FERREIRA L. L., FERNANDES C., CAVENAGHI, S. Fisioterapia no fibroedema geloide: análise de periódicos nacionais. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 12, n. 42, p.57-63, 2014.

FERREIRA, M.J. *et al.* Extração e purificação da cafeína numa amostra de chá. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, v. 124, p. 61-64, 2012.

FONSECA-ALANIZ M.H *et al.* Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. **Jornal de Pediatria** v. 83, n.5, p. 192-203, 2007

FONSECA-ALANIZ, M.H *et al.* O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 50, n. 2, p. 216–29, 2006.

FORTES, T.M.L., SUFFREDINI, I.B.; Avaliação de pele em idoso: revisão da literatura. **Journal of the Health Sciences Institute** v.32, n.1, p. 94-101, 2014

FRANCISCHELLI, N.; FRANCISCHELLI, R.T.; OLIVEIRA, A. P. Estudo da composição corporal e suas implicações o tratamento da hidrolipodistrofia e da síndrome de desarmonia corporal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Estética**, n. 15, p. 20-7, 2003.

FREIRE, T.B. *et al.* Nanoemulsion containing caffeine for cellulite treatment: characterization and in vitro evaluation. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v 55, p. 1-11, 2019.

GIANNELLI, M. *et al.* Effect of chlorhexidine digluconate on different cell types: A molecular and ultrastructural investigation. **Toxicology in Vitro**, v.22, p. 308-317, 2008

GODOY, J.M.P., GODOY, M.F.G. **Celulite do diagnóstico ao tratamento**. São José do Rio Preto: Editora Talk Club Assessoria, 2003

GOINDI, S. *et al.* Development of novel ionic liquid-based microemulsion formulation for dermal delivery of 5-fluorouracil, **AAPS PharmSciTechnology** v.15, n. 4, p. 810-821, 2014.

GOLDMAN L.; BENNETT J.C. **Cecil**: tratado de medicina interna. 21.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

GOMES, R. K.; DAMAZIO, M. G. **Cosmetologia**: descomplicando os princípios ativos. 4. ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2013.

GOMES, R.K. **Cosmetologia**: descomplicando os princípios ativos. São Paulo: Livraria Médica Paulista, 2009.

GONÇALVES, G.M.S *et al.* Influence of the presence and type of fragrance on the sensory perception of cosmetic formulations. **Brazilian Archives of Biology and Technology** v.56, n.2, p.203-212, 2013.

GOVÊA, K.P. *et al.* Efeito biológico do Tween 80 sobre *Lactuca sativa* L. cv Babá de Verão. **14º Congresso Anual do Meio Ambiente. Simpósio de Águas Termais e Minerais de Poços de Águas**, Poços de Caldas, SP, 26 a 29 de setembro de 2017.

GUERRA, R.O.; BERNARDO, G.C.; GUTIÉRREZ, C.V. Cafeína e esporte. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte** v. 6, n. 2, p.60-62, 2000

GUIRRO, E.; GUIRRO R. **Fisioterapia dermatofuncional**. 3.ed. São Paulo: Manole, 2004.

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

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002.

HARPAZ, E. *et al.* The effect of caffeine on energy balance. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 28, n. 1, p. 1–10, 2017.

HERMAN, A.; HERMAN, A. P. Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 26, n. 1, p. 8–14, 2013.

HIDALGO, E., DOMINGUEZ, C. Mechanisms underlying chlorhexidine-induced cytotoxicity. **Toxicology in Vitro** v. 5, p. 271-276, 2001.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ, **Normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz: métodos físicos e químicos para análise de alimentos**, São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, V ed., 1 edição digital, 2008. Disponível em http://www.ial.sp.gov.br/resources/editorinplace/ial/2016_3_19/analisedealimentosial_2008.pdf?attach=true. Acesso em 21 de julho de 2020.

ISAAC, V.L.B. *et al.* Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 1, p. 81-96, 2008.

JORGE, L.R. *et al.* Non-invasive transdermal delivery of human insulin using ionic liquids: Proof-of-concept. **Frontiers in Pharmacology** v. 11, n. 243, p. 1-17, 2020

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KOGURE, A. *et al.* Effects of caffeine on the uncoupling protein family in obese yellow KK mice. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 29, n. 5-6, p. 391-394, 2002.

KRUPEK, T.; MAREZE-DA-COSTA, C. E. Mecanismo de ação de compostos utilizados na cosmética para o tratamento da gordura localizada e da celulite. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 5, n. 3, p. 555-566, 2012

LEONARDI, G.R.; GASPAR, L.R.; CAMPOS, P.M.B.G.M. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. **Anais Brasileiros de Dermatologia** v. 77, n. 5, p.563-569, 2002

MACHADO, A.T.O.M. *et al.* Benefícios da massagem modeladora na lipodistrofia localizada. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 11, n. 35, p. 1-12, 2017.

MARIA, C.A.B.; F. A. MOREIRA, R.F.A. Cafeína: revisão sobre métodos de análise. **Química Nova** v. 30, n. 1, 99-105, 2007

MARTINS, M.R.F.M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: Uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 38, n. 1., p 33-54, 2002

MATTANA, A. S. Consumo, mídia e beleza: a mídia como mediadora de padrões de comportamentos femininos e masculinos. **Psicologado Artigos**, jun. 2013. Disponível em: <<https://psicologado.com/abordagens/comportamental/consumo-midia-e-beleza-a-midia-como-mediadora-de-padroes-de-comportamentos-femininos-e-masculinos>>. Acesso em 1 outubro de 2019.

MENDONÇA, R.S.C, RODRIGUES, G.B.O. As principais alterações dermatológicas em pacientes obesos. **ABCD – Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva** v. 24, n. 1, p. 68-73, 2011

MENDONCA, A. M. S. Confiabilidade intra e interexaminadores da fotogrametria na classificação do grau de lipodistrofia ginoide em mulheres assintomáticas. **Fisioterapia e Pesquisa** v.16, n.2, p.102-106, 2009.

MENEZES, J. A. D. Ditadura da beleza. **Epistemo-somática**, v. 3, n. 2, p. 265–267, 2006.

MICHALANY, J.; MICHALANY, N.S. **Anatomia e histologia da pele**. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.

MILANI, G.B.; JOAO, S.M.A.; FARAH, E.A. Fundamentos da fisioterapia dermatofuncional: revisão de literatura. **Fisioterapia e Pesquisas**, v. 13, n.1. p. 37-43, 2006

MONTANARI, T. **Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas** 3. ed. Porto Alegre: Edição do Autor, 2016.

MONTI, D. *et al.*, Ionic liquids as potential enhancers for transdermal drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics** v. 516, p. 45-51, 2017.

MOURA, E.G., *et al.* Particularidades dos diferentes tecidos adiposos: implicações metabólicas na obesidade. **Conexões Educação Física, Esporte e Saúde**, v. 17, e 019019, p.1-19, 2019

MOURA, L.R.M.; FEITOSA, A.O.R.M. Análise dos efeitos do ultrassom terapêutico no fibro edema gelóide (Celulite). **Revista da FAESF**, vol. 3, n. 4, p. 21-29, 2019.

OLIVEIRA, A.P.A.; PIRES, K.S.; MOREIRA, J.A.R. A atuação da cafeína biovetorizada e do ultrassom no tratamento da lipodistrofia localizada na região abdominal: revisão literária. **Medicina e Saúde**, v. 1, n. 1, p. 47-60, 2018.

PARIENTI, I.J. **Medicina Estética**. São Paulo: Andrei, 2001

PEREIRA, M. F. L. **Recursos técnicos em estética**. São Caetano do Sul: Editora Difusão, 2013.

PERTILE, R.A.P. **Estudo in vitro da interação da linhagem de fibroblastos L929 com membranas de celulose bacteriana para aplicações em engenharia de tecidos**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química). Faculdade de Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2007.

PIRES, V. G. A.; MOURA, M. R. Preparation of new nanocomposites containing nanoemulsions of melaleuca, copaíba and lemon oil for application as biomaterial. **Química Nova**, v. 40, n. 1, p. 1-5, 2017.

POLDEN, M.; MANTLE, J. **Fisioterapia em ginecologia e obstetrícia**. São Paulo: Editora Santos, 2000.

PRISTA, L.V.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. **Tecnologia farmacêutica**. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

PROENÇA, K.S. *et al.* Avaliação da estabilidade de cremes empregando diferentes agentes de consistência. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** v.3, n.87, p.74-77, 2006

QUEIROZ, J.C.F. *et al.* Controle da adipogênese por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. vol.53, n.5, p.582-594, 2009.

R Core Team. R: **A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020.

RAMALHO, A. T.; CURVELO, S. Substâncias cosmetologicamente activas caracterização, indicação, eficácia e segurança: cafeína. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde** v.3, n.2, p.183-190, 2006.

RIVITTI, E. A. **Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti**. São Paulo: Artes Médicas, 2014.

ROSSI A.B.; VERGNANINI A.L. Cellulite: A review. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology** v.14, n.4, p. 251-62, 2000.

ROSSI, L.; REIS, V.A.B.; AZEVEDO, C.O.A. Desidratação e recomendações para a reposição hídrica em crianças fisicamente ativas. **Revista Paulista de Pediatria** v.28, n.3, p. 337-345, 2010.

ROTTA, O. **Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da Unifesp – EPM:** dermatologia clínica, cirúrgica e cosmiátrica. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.

SALERNO, C.; CARLUCCI, A. M.; BREGNI, C. Study of in vitro drug release and percutaneous absorption of fluconazole from topical dosage forms. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 2, p. 986-993, 2010.

SAMPAIO, R. P.; FERREIRA, R. F. Beleza, identidade e mercado. **Psicologia em Revista** v. 15, n. 1, p. 120–140, 2009.

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, 2011.

SCHNEIDER, A.P. **Nutrição estética**. São Paulo: Atheneu; 2010.

SERAFIM, M.C. *et al.* A utilização da forma farmacêutica transdérmica como possibilidade terapêutica na medicina antroposófica. **Arte Médica Ampliada**, vol. 33, n. 4, p. 153-9, 2013.

SFREDO, M.A. **Secagem de café para obtenção de bebidas finas**. Dissertação de Mestrado em Engenharia Química da Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, 2002.

SILVA, J.C. Endermoterapia. **Revista Brasileira de Fisioterapia Dermato-Funcional**, vol. 1, pag. 20-22, 2002.

SILVA, M.C.; DELFINO, M.M. Efeitos de cosméticos a base de cafeína na lipólise: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde** v l. Sup. 11, S1299-S1303, 2018.

SILVA, R.A. *et al.* Queratinócitos e seus desafios: uma revisão da literatura sobre mecanismos intracelulares. **Saúde em Revista**. v. 13, n. 35, p. 3-14, 2013.

SILVERTHORN, A.C. **Fisiologia humana**. 2. ed. São Paulo: Editora Manole, 2009.

SILVESTRE, R. O argumento para a inclusão de uma dieta com baixos valores de hidratos de carbono no tratamento e prevenção de diabetes tipo 2. **Revista Portuguesa de Diabetes**. v. 3, n. 2, p. 105-112, 2008.

SINTOV, A. C.; GREENBERG, I. Comparative percutaneous permeation study using caffeine-loaded microemulsion showing low reliability of the frozen/thawed skin models. **Pharmaceutical Nanotechnology**, v. 471, p. 516- 524, 2014.

SMALLS L.K. *et al.* Effect of weight loss on cellulite: gynoid lypodystrophy. **Plastic and Reconstructive Surgery** v.118, n.2, p. 510-516, 2006.

SONG, A.; RANE, A.A.; CHRISTMAN, K.L. Antibacterial and cell-adhesive polypeptide and poly (ethylene glycol) hydrogel as a potential scaffold for wound healing. **Acta Biomaterials** v.8, n.1, p. 41-50, 2012.

SOUZA F.L.C. **Desenvolvimento de bases emulsionadas de silicone e água e avaliação comparativa com bases emulsionadas de óleo em água para uso externo de uso mais comum em manipulação.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

SOUZA, A.M.; FARIAS, E.C. Pele e anexos. *In*: MAIO, M. **Tratado de medicina estética** v. 1. São Paulo: Rocca, 2004.

SOUZA, V.B.; FERREIRA, J.R.N. Desenvolvimento e estudos de estabilidade de cremes e géis contendo sementes e extratos do bagaço da uva Isabel (*Vitis labrusca* L.) **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada** v.31, n.3, p. 217-222, 2010

SOUZA, M.A.J.; VARGAS, T.J.S. Anatomia, Fisiologia e Histologia da Pele. *In*: KEDE, M.P.V.; SABATOVICH, O. **Dermatologia estética**, 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

STOLTE, S. *et al.* Effects of different head groups and functionalized side chains on the aquatic toxicity of ionic liquids. **Green Chemistry** v. 9, n.11, p. 1170-1179, 2007

TASSINARY, J. A. *et al.* Avaliação dos efeitos do ultrassom terapêutico sobre a cafeína e verificação da liberação em sistema de difusão vertical. **Química Nova**, v. 34, n. 9, p. 1539-1543, 2011.

TAVARES, S.; SAKATA, R.K. Cafeína para o tratamento de dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia** v 62, n. 3, p. 387-401, 2012.

TERRANOVA F, BERARDESCA E, MAIBACH H. Cellulite: Nature and aetiopathogenesis. **International Journal of Cosmetic Science** v.28, n.3, p.157-67, 2006.

THE MERCK INDEX on line. **Caffeine**. Disponível em: <https://www.rsc.org/Merck-Index/searchresults?searchterm=caffeine>. Acesso em 19 de maio de 2020

THOMSEN, B.R. Lipid oxidation in skincare products. PhD Thesis. Technical University of Denmark., 2018. Disponível em https://backend.orbit.dtu.dk/ws/files/163077309/Birgitte_s_thesis_final_version.pdf Acesso em 22 de julho de 2020.

TODO, H. Transdermal permeation of drugs in various animal species. **Pharmaceutics** v.9, n. 33, p 1-11, 2017.

TOMA, L. Aspectos Moleculares da Pele. *In*: Maio, M. **Tratado de medicina estética** v.1. São Paulo: Roca, 2004.

ULRICH, W. **A celulite é curável**. Rio de Janeiro: Tecnoprint, 1982.

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

VERYSER, L. *et al.*, Transdermal evaluation of caffeine in different formulations and excipientes. **Journal of Caffeine Research**, v.3, n1, p 1-6, 2013

VIDAL, B.A.S.; MOREIRA, T.R. Eficácia de nutrientes na prevenção e tratamento da lipodistrofia ginoide. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica** v.31, n.1, p. 80-85, 2016

VIZAK, V.P. *et al.* Solutions of ionic liquids with diverse aliphatic and aromatic solutes – Phase behavior and potentials for applications: a review article. **Arabian Journal of Chemistry** v. 12, p. 1628-1640, 2019.

VITORINO, C.; SOUZA, J.; PAIS, A. Overcoming the skin permeation barrier: challenges and opportunities. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, p.1-15, 2015.

WILLIAMS, H. D. *et al.* Ionic liquids provide unique opportunities for oral drug delivery: structure optimization and in vivo evidence of utility. **Chemical Communications**, v. 50, n. 14, p. 1688-1690, 2014.

WILLSON, C. The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. **Toxicology Reports** v.5. p. 1140-1152, 2018.

ZAKREWSKY, M. *et al.* Ionic liquids as a class of materials for transdermal delivery and pathogen neutralization. **Proceedings of the National Academy of Sciences** v. 111, n. 37, p. 13313-13318, 2014.

ZAKREWSKY, M. *et al.* Choline and geranate deep eutectic solvent as a broad-spectrum antiseptic agent for preventive and therapeutic applications. **Advanced Healthcare Materials** v. 5, n. 11, p 1282- 1289, 2016.

ZHOU, G.; LUO, Z.; FU, X. Preparation of starch nanoparticles in a water-in-ionic liquid microemulsion system and their drug loading and releasing properties. **Agricultural and Food Chemistry** v.62, p. 8214-8220, 2014.

APÊNDICE A

TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A Sra. está sendo convidada a participar como voluntário(a) desta pesquisa. A sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, poderá desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a Instituição.

A Sra. assinará duas vias originais deste termo, onde constam o telefone e endereço da pesquisadora responsável e equipe de pesquisa, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação. Uma via ficará com a Sra e a outra ficará conosco.

TÍTULO DA PESQUISA: “Produto cosmético para tratamento de hidrolipodistrofia ginoide com cafeína associada a líquido iônico”

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Audrey Stefani Naufal Hernandez

ENDEREÇO: Rua José Totorá, nº100 Central Parque, Sorocaba, SP

TELEFONE: (15) 98833.1983

PESQUISADOR PARTICIPANTE: Marta Maria Duarte Carvalho Vila

ENDEREÇO: Rua Engenheiro João Baptista Molinari Araújo, nº 20, Campinas, São Paulo

TELEFONE: 19-994002751

OBJETIVOS: O estudo visa avaliar uma formulação tópica tipo gel contendo o líquido iônico geranato de colina e cafeína para tratamento de hidrolipodistrofia ginoide (celulite).

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: As participantes serão submetidas a 10 sessões de aplicação do produto seguido de massagem local (coxas), duas vezes por semana com duração de cerca de 10 minutos. A avaliação do resultado será feita por avaliação visual com aplicação de uma ficha de avaliação, exame físico com medição de peso e altura, fotografias e aplicação de questionário de satisfação.

RISCOS, DESCONFORTOS E O COMO O PARTICIPANTE SERÁ ATENDIDO

NESTE CASO: A participante da pesquisa pode apresentar desconfortos na realização da anamnese e durante as sessões de aplicação do produto. Poderá haver também manifestações de irritação da pele durante ou após as aplicações. Caso ocorra qualquer

um destes problemas a participante terá toda a assistência necessária, com encaminhamento para médico especialista, caso necessário.

BENEFÍCIOS: A participante receberá um tratamento estético totalmente gratuito visando melhoria da pele com hidrolipodistrofia ginoide (celulite), permitindo melhoria de sua imagem e autoestima

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: Não haverá qualquer custo ou reembolso para a participante da pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Todos os dados serão sigilosos, sendo utilizados somente para a pesquisa.

Nome do Pesquisador Responsável: Audrey Stefani Naufal Hernandez

Assinatura do Pesquisador Responsável:

TERMO DE CONSENTIMENTO DE PARTICIPANTE DA PESQUISA

Eu, _____, RG _____, CPF _____, declaro que li as informações contidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto intitulado " Produto cosmético para tratamento de hidrolipodistrofia ginóide com cafeína associada a líquido iônico", que tem como pesquisadora responsável Audrey Stefani Naufal Hernandez e equipe de pesquisa Marta Maria Duarte Carvalho Vila e, fui devidamente informada dos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa e concordo em participar.

Foi garantido ao participante da pesquisa:

- Que todas as informações obtidas a seu respeito neste estudo, serão analisadas em conjunto com as de outros participantes, não sendo divulgada a sua identificação ou de outros participantes em nenhum momento;
- Que pode retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade;
- A qualquer momento, se for de seu interesse, pode ter acesso a todas as informações obtidas a seu respeito;
- Quando o estudo for finalizado, será informado sobre os principais resultados e conclusões obtidos neste estudo.

Declaro que recebi uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e concordo em participar da pesquisa.

Sorocaba, _____ de _____ de _____.

NOME E ASSINATURA DO PARTICIPANTE OU RESPONSÁVEL:

Nome por extenso:

Assinatura:

APÊNDICE B**AUTORIZAÇÃO PARA USO DE IMAGEM**

Eu, _____,
RG _____, CPF _____ autorizo gravação da
minha imagem (foto e/ou filmagem) como parte da coleta de dados do projeto
intitulado “Produto cosmético para tratamento de hidrolipodistrofia ginóide com
cafeína associada a líquido iônico”, que tem como pesquisador(a) responsável,
Audrey Stefani Naufal Hernandez e equipe de pesquisa Marta Maria Duarte
Carvalho Vila.

Declaro ainda que fui informado que as imagens serão utilizadas somente
para fins de estudo entre os pesquisadores envolvidos, não havendo divulgação
em outros meios, garantindo a preservação e o sigilo.

Sorocaba, de de .

NOME E ASSINATURA DO PARTICIPANTE OU RESPONSÁVEL:

Nome por extenso: Audrey Stefani Naufal Hernandez

Assinatura:

APÊNDICE C

FICHA DE ANAMNESE CORPORAL

1. Identificação

Nome: _____

Data de nasc.: _____ Profissão: _____

2. Objetivo

3. Informações complementares

Medicamentos em uso: _____

Doenças crônicas/agudas: _____

Fumo/Álcool: _____

Consumo de água: _____

Frequência de Intestino: _____

Ciclo menstrual: () Bom () Regular () Ruim

4. Hábitos Alimentares

	Sempre (todos os dias)	Quase Sempre (3 x semana)	Às vezes (1 x semana)
Alimentos Integrais			
Frutas			
Laticínios			
Legumes			
Proteínas			
Gorduras			
Verduras			
Doces			

5. Nível de atividade física:

() Leve

() Moderada

() Intensa

Orientações
gerais: _____

6. FICHA DE AVALIAÇÃO CORPORAL

HIDROLIPODISTROFIA GINÓIDE (HLDG)

	HLDG	Tipo	
Grau 1			
Grau 2		Flácida	
Grau 3		Compacta	
Grau 4		Edematosa	
Localização:			

Presença de dor à palpação: () Sim () Não

EDEMA

Teste de dígito-pressão () Positivo () Negativo

Sente peso nas pernas? Cansaço em MMII?

LIPODISTROFIA

Gordura: () Compacta () Flácida

Distribuição de Gordura: () Localizada () Generalizada

Localização: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC : _____ Peso mín. _____ Peso máx. _____

() Abaixo de 18,5 - Abaixo do peso ideal () Entre 18,5 e 24,9 - Peso normal

() Entre 25,0 e 29,9 - Sobrepeso () Entre 30,0 e 34,9 - Obesidade grau I

() Entre 35,0 e 39,9 - Obesidade grau II () 40,0 e acima - Obesidade grau III

APÊNDICE D**PESQUISA DE SATISFAÇÃO**

O que achou do nosso atendimento?

- ☐ Excelente
- ☐ Bom
- ☐ Regular
- ☐ Ruim

O que achou dos nossos profissionais e tratamentos?

- ☐ Excelente
- ☐ Bom
- ☐ Regular
- ☐ Ruim

Sentiu-se à vontade a todo momento ou em algum momento se sentiu constrangida (seja durante o procedimento ou durante a avaliação?)

Quanto ao tratamento específico do gel com cafeína:

Achou melhora na aparência da pele?

- ☐ Sim
- ☐ Não

Achou melhora na textura da pele?

- ☐ Sim
- ☐ Não

Achou melhora na profundidade das depressões na pele?

- ☐ Sim
- ☐ Não

Classifica o resultado como sendo satisfatório?

- ☐ Sim
- ☐ Não

Teria alguma observação, crítica ou sugestão quanto ao produto?

Pode classificar as massagens como uma aliada ao produto em uso?

- ☐ Sim
- ☐ Não

Observou algum efeito indesejado? Irritação, coceira, vermelhidão, alergia, etc..

- ☐ Sim
- ☐ Não

Se sim, qual? _____

Recomendaria o uso, ou continuaria utilizando?

- ☐ Sim
- ☐ Não

ANEXO A

DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO CEP - UNISO

UNIVERSIDADE DE
SOROCABA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PRODUTO COSMÉTICO PARA TRATAMENTO DE HIDROLIPODISTROFIA GINÓIDE COM CAFEÍNA ASSOCIADA A LIQUIDO IÔNICO

Pesquisador: AUDREY STEFANI NAUFAL HERNANDES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 18393819.1.0000.5500

Instituição Proponente: Universidade de Sorocaba - UNISO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.707.338

Apresentação do Projeto:

Projeto intitulado "PRODUTO COSMÉTICO PARA TRATAMENTO DE HIDROLIPODISTROFIA GINÓIDE COM CAFEÍNA ASSOCIADA A LIQUIDO IÔNICO" apresentado pela pesquisadora Audrey Stefani Naufal Hernandez.

A hidrolipodistrofia ginóide, popularmente conhecida como celulite ocorre principalmente em mulheres, na região pélvica, membros inferiores e abdome. É caracterizada por um aspecto acolchoado ou "casca de laranja", definida, ainda, por alguns autores como uma desordem metabólica localizada no tecido subcutâneo, que provoca uma alteração na forma do corpo feminino. Esta condição não é propriamente considerada um estado patológico, porém pode causar perturbações estéticas, logo de ordem psicossocial, originadas pela cobrança dos padrões estéticos da atualidade. Em função do desconhecimento dos fatores etiopatogênicos da celulite vários tratamentos e ativos têm sido utilizados no combate a celulite. A cafeína, tem sido usada em cosméticos anticelulite devido à sua atividade lipolítica em células de gordura. As emulsões de cafeína em uso tópico apresentam resultados significantes na redução do número de adipócitos, bem como diminuição do diâmetro, sendo a mais indicada com ação lipolítica, no complemento do tratamento da celulite.

Neste projeto de pesquisa almeja-se desenvolver um produto para tratamento tópico da hidrolipodistrofia ginóide, onde o líquido iônicos geranato de colina em associação com a cafeína serão veiculados na forma farmacêutica de um creme. Este produto visa o aumento da permeação

Endereço: Rodovia Raposo Tavares, km 92,5

Bairro: Vila Artura

CEP: 18.023-000

UF: SP

Município: SOROCABA

Telefone: (15)2101-7085

Fax: (15)2101-7073

E-mail: cep@uniso.br

UNIVERSIDADE DE
SOROCABA



Continuação do Parecer: 3.707.338

cutânea da cafeína pelo uso do geranato de colina favorecendo o tratamento de hidrolipodistrofia ginóide.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: desenvolver um produto cosmético para tratamento tópico da hidrolipodistrofia ginóide com geranato de colina em associação com a cafeína.

Objetivo Secundário: Produzir o líquido iônico geranato de colina; Desenvolver um gel contendo líquido iônico e cafeína; Avaliar as características físico-químicas do gel preparado; Comparar a capacidade de permeação do gel contendo líquido iônico e cafeína com creme sem líquido iônico; Avaliar in vivo os efeitos do gel para o tratamento da hidrolipodistrofia ginóide.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: em função de sensibilidade pessoal, a participante poderá apresentar sensações de desconforto na pele durante a aplicação do produto. As sensações de desconforto comuns a cosméticos são caracterizadas por sintomas subclínicos que podem sinalizar uma irritação como ardência, prurido/coceira, dor e pinicação (ANVISA, 2012). Neste sentido, o produto será aplicado em pequena quantidade (cerca de 20 mg) no dorso direito ou esquerdo (costas) 48 h antes da primeira aplicação e deixado em contato (CALAMITA; CALAMITA, 2016). Ainda assim, se houver manifestações de irritação da pele durante ou após as aplicações, as sessões serão suspensas e, se necessário, haverá a indicação de médico especialista.

Benefícios: Como benefícios a participante receberá um tratamento estético visando melhoria da pele com hidrolipodistrofia ginóide, permitindo melhoria de sua imagem e autoestima.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem caráter científica relevante.

O líquido iônico geranato de colina e a cafeína serão incorporados em uma base dermatológica visando o desenvolvimento de um cosmético tipo gel. Serão realizados testes de solubilidade e permeação da líquido iônico em relação a cafeína; desenvolvimento do produto; avaliação da estabilidade do produto e capacidade de permeação do ativo. Posteriormente, será conduzido um

Endereço: Rodovia Raposo Tavares, km 92,5
Bairro: Vila Artura **CEP:** 18.023-000
UF: SP **Município:** SOROCABA
Telefone: (15)2101-7085 **Fax:** (15)2101-7073 **E-mail:** cep@uniso.br

UNIVERSIDADE DE
SOROCABA



Continuação do Parecer: 3.707.338

estudo clínico randomizado controlado duplo-cego. Cerca de 12 mulheres com indicativo de celulite nas coxas serão selecionadas e distribuídas aleatoriamente entre dois grupos: Grupo gel mais líquido iônico e cafeína (GLIC / n = 6) com aplicação do produto seguido de massagem e, Grupo gel e cafeína (GC / n = 6) com aplicação do produto seguido de massagem. As amostras serão preparadas e identificadas, de modo que, nem a participante da pesquisa, nem a profissional que aplicará o produto tenham conhecimento da formulação. As participantes serão submetidas a 10 sessões de aplicação do produto seguido de massagem local (coxas), duas vezes por semana com duração de cerca de 10 minutos. A avaliação do resultado será feita por avaliação visual com aplicação de uma ficha de avaliação, exame físico com medição de peso e altura, fotografias e aplicação de questionário de satisfação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em relação aos termos de apresentação obrigatórios, foram apresentados:

- Folha de rosto;
- Carta de apresentação ao CEP;
- Carta de autorização;
- TCLE;
- Projeto detalhado;
- Currículo lattes das pesquisadoras da pesquisa.

Recomendações:

Todas as recomendações foram realizadas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado na Reunião do Colegiado CEP-Uniso, no dia 11 de novembro de 2019.

A pesquisadora deverá submeter ao CEP Relatórios Parcial e Final, conforme o cronograma do projeto e segundo as normas obrigatórias da CONEP.

Endereço: Rodovia Raposo Tavares, km 92,5
Bairro: Vila Artura **CEP:** 18.023-000
UF: SP **Município:** SOROCABA
Telefone: (15)2101-7085 **Fax:** (15)2101-7073 **E-mail:** cep@uniso.br

UNIVERSIDADE DE
SOROCABA



Continuação do Parecer: 3.707.338

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1384619.pdf	31/10/2019 11:40:23		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_mestrado_07_2019.docx	31/10/2019 11:39:43	AUDREY STEFANI NAUFAL HERNANDES	Aceito
Outros	autorizacao.JPG	28/10/2019 22:30:59	AUDREY STEFANI NAUFAL HERNANDES	Aceito
Outros	carta_apresentacao.JPG	11/09/2019 22:30:08	AUDREY STEFANI NAUFAL HERNANDES	Aceito
Outros	pesquisa_de_satisfacao.docx	27/08/2019 21:44:22	AUDREY STEFANI NAUFAL HERNANDES	Aceito
Outros	Curriculo_Audrey_Stefani_Naufal_Hernandes.pdf	27/08/2019 21:42:59	AUDREY STEFANI NAUFAL HERNANDES	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Marta_Maria_Duarte_Carvalho_Vila.pdf	27/08/2019 21:41:58	AUDREY STEFANI NAUFAL HERNANDES	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.docx	18/07/2019 22:52:26	AUDREY STEFANI NAUFAL HERNANDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	modelo_tcle_termo_de_consentimento_livre_esclarecido.docx	09/07/2019 21:21:31	AUDREY STEFANI NAUFAL HERNANDES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SOROCABA, 14 de Novembro de 2019

Assinado por:

**Raquel de Mendonça Rosa Castro
(Coordenador(a))**

Endereço: Rodovia Raposo Tavares, km 92,5
Bairro: Vila Artura **CEP:** 18.023-000
UF: SP **Município:** SOROCABA
Telefone: (15)2101-7085 **Fax:** (15)2101-7073 **E-mail:** cep@uniso.br