

LIPOXYN®

Tripeptídeo-41

- **O poder dos FATORES DE CRESCIMENTO no tratamento de GORDURA LOCALIZADA e CELULITE**
- **Mecanismo de ação INOVADOR: INIBE a diferenciação de adipócitos e combate a recidiva do panículo adiposo**
- **Ativação de macrófagos no aumento da síntese de TNF α - considerado o principal sinalizador de lipólise da atualidade**

FISIOPATOLOGIA DAS LIPODISTROFIAS

Embora muitos tipos celulares contenham pequenas reservas de carboidratos e lipídeos, o tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo. O tecido adiposo encontrado abaixo da pele é também um importante isolante térmico do organismo, pois conduz apenas um terço do calor que os outros tecidos são capazes de conduzir. Outra importante função do tecido adiposo é a proteção mecânica, nas regiões onde sua concentração é importante. Muito além de ser um tecido de reserva, sabe-se que o tecido adiposo secreta substâncias que influenciam na imunidade, plexo vascular e controle do apetite.⁽¹⁾

A hiperplasia (aumento do número de adipócitos devido a adipogênese) e hipertrofia (aumento do tamanho em virtude do acúmulo de triglicerídeos) de forma contínua e além da necessidade individual, geram deformidades corporais (lipodistrofias) e sérios problemas de saúde. A hiperplasia ou formação de novos adipócitos é alvo das pesquisas atuais para entender o desenvolvimento do tecido adiposo e principalmente, a recidiva do acúmulo de gordura após perda de peso importante.

A predisposição para acúmulo de gorduras nos tecidos vai além da dieta inadequada e sedentarismo. Fatores genéticos com existência de pré-disposição hereditária e ainda fatores hormonais apresentam um papel fundamental no desencadeamento das lipodistrofias: ESTROGÊNIO predominante nas mulheres, responsável pela lipodistrofia ginóide e acúmulo de gordura em locais típicos, HORMÔNIOS TIREOIDIANOS que regulam a lipólise e metabolismo e a INSULINA hormônio potencialmente lipogênico.

CIPORKIN & PASCHOAL classificam em dois grandes grupos o tipo de obesidade humana em Tipo Masculino de Obesidade (Lipodistrofia Andróide) e Tipo Feminino de Obesidade (Lipodistrofia Ginóide)²

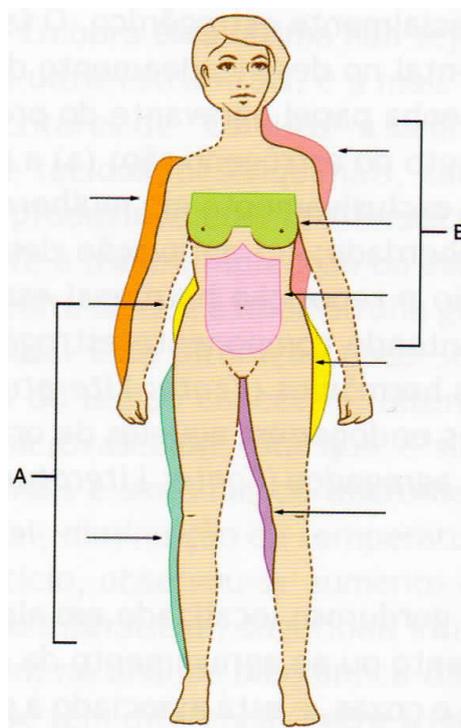


Figura 1: Ilustração das regiões com acúmulo de gordura conforme a predisposição. (A) caracteriza o Tipo Feminino de Obesidade - Lipodistrofia Ginóide e (B) caracteriza o Tipo Masculino de Gordura - Lipodistrofia Andróide. Fonte: (CIPORKIN & PASCHOAL)

A lipodistrofia, pode sofrer classificação clínica, bastante interessante para nortear o seu tratamento: dura, flácida, edematosa e mista.³ A lipodistrofia dura é mais encontrada em mulheres jovens, principalmente adolescentes, que se exercitam. A aparência é compacta, sem mudança em repouso ou contração muscular, a pele tem aspecto de “casca de laranja”.

A lipodistrofia flácida é mais comum em mulheres sedentárias, acima de 40 anos, que apresentam hipotonia muscular e, flacidez com perda de peso rápida. O aspecto é de flacidez que muda conforme a posição da paciente.³

O aumento de pânículo adiposo no tecido subcutâneo provoca distúrbios vasculares com comprometimento na drenagem de toxinas, desenvolvendo uma inflamação crônica e desarranjo tecidual conhecida como celulite. Essa alteração evolui para uma hiperpolimerização anormal do tecido conectivo (fibrose mais conhecida como os “furinhos”). A

insuficiência venosa passa a ser crônica, gerando edema (retenção de líquidos), telangectasias (formação de pequenos vasos periféricos, um tipo especial de varizes), dor local e diminuição da temperatura. O quadro clínico da celulite é classificado segundo alterações histológicas e clínicas em quatro graus distintos:

Classificação e Sintomatologia da Celulite		
Graus	Histologia	Quadro Clínico
I	Espessamento da derme, aumento da permeabilidade capilar, micro hem oragias, alteração dos adipócitos (anisopoiquilocitose), ectasia capilar, vênulas pós capilares com micro-aneurismas.	Assintomático
II	Hiperplasia e hipertrofia de estruturas peri-adipócitas, fibrilas argentas pré-capilares que acompanham dilatação capilar, micro hemorragias e espessamento da membrana basal capilar.	Após compressão ou após contração da musculatura, observa-se palidez, diminuição da temperatura e elasticidade local
III	Alteração do tecido adiposo, com diminuição de células adiposas e neoformação de fibras de colágeno. Encapsulamento de adipócitos degenerados, formando micro nódulos. Espessamento e esclerose da camada interna de arteríolas, dilatação de vênulas com formação de micro aneurismas que produzem hemorragia. Neo formação de rede capilar.	Pele com aspecto de “casca de laranja”, mesmo em repouso. À palpação presença de micro nódulos, dor, diminuição da elasticidade, diminuição da temperatura e palidez.
IV	A estrutura lobular do tecido adiposo desaparece, com a presença de nódulos de adipócitos degenerados encapsulados por tecido fibroso. Atrofia da derme, telangectasias, micro varizes e varizes.	Mesmas características que o grau anterior, porém mais evidentes, com nódulos visíveis associadas a depressões da pele (retrações).

Tabela 1: Resumo das principais sintomatologias da celulite. Fonte: (VANZIN & CAMARGO)

Dieta adequada e pratica de exercícios físicos são essenciais para o equilíbrio e balanço energético. Desta forma, combatemos de forma fisiológica o acúmulo de energia excessiva na forma de gordura. Com o avanço das pesquisas e entendimento da fisiologia dos tecidos conjuntivos, hoje é possível contarmos com substâncias que atuam na pele e que tratam de forma localizada e específica a gordura já depositada nos panículos. Para isso, é importante entendemos o que as atuais pesquisas revelam sobre a regulação da lipogênese e da lipólise.

LIPOGÊNESE X LIPOLISE

O excesso de calorias ingeridas pela dieta, tanto sob a forma de lipídios, quanto de carboidratos e proteínas, é convertido em gordura. O triacilglicerol (triglicérides) é a forma de armazenamento dos ácidos graxos nos adipocitos e nossa principal reserva de energia. Somente com estímulos hormonais e jejum prolongado (ausência de carboidrato, fonte rápida de obtenção de energia) favorecerão a hidrólise dos triglicérides em ácidos graxos caracterizando a lipólise.

O uso de lipolíticos por via tópica, já é realizada há muitos anos e o mecanismo de ação é comum na maioria dos ativos atualmente disponíveis. O aumento do AMPc, principal sinalizador para a lipólise a partir do bloqueio da enzima fosfodiesterase e o bloqueio de receptores alfa adrenérgicos nos receptores de adipócitos são as principais estratégias dos lipolíticos convencionais. Entre as várias dificuldades em se obter um produto eficaz, a pele é a principal barreira que impede a permeação dos ativos lipolíticos até as células adiposas.

Hoje se sabe que além de um produto que atue apenas no esvaziamento do adipócito (lipólise), é preciso um produto que atue na principal causa da lipogênese que é a hiperplasia e diferenciação de células em adipócitos. Com isso facilitamos o tratamento da celulite com a diminuição da permeabilidade capilar (edema) e sobretudo a recidiva do panículo adiposo.

LIPOXYN® e MECANISMO DE AÇÃO

LIPOXYN® é um peptídeo derivado do Fator de Crescimento Transformador β (TGF β), cujos aminoácidos são concentrados em 1000ppm dentro de uma nanolipossoma.

LIPOXYN® atua por comunicação celular, estimulando a síntese de moléculas mensageiras essenciais no tratamento lipolítico. Seu mecanismo de ação esta baseado em quatro etapas:

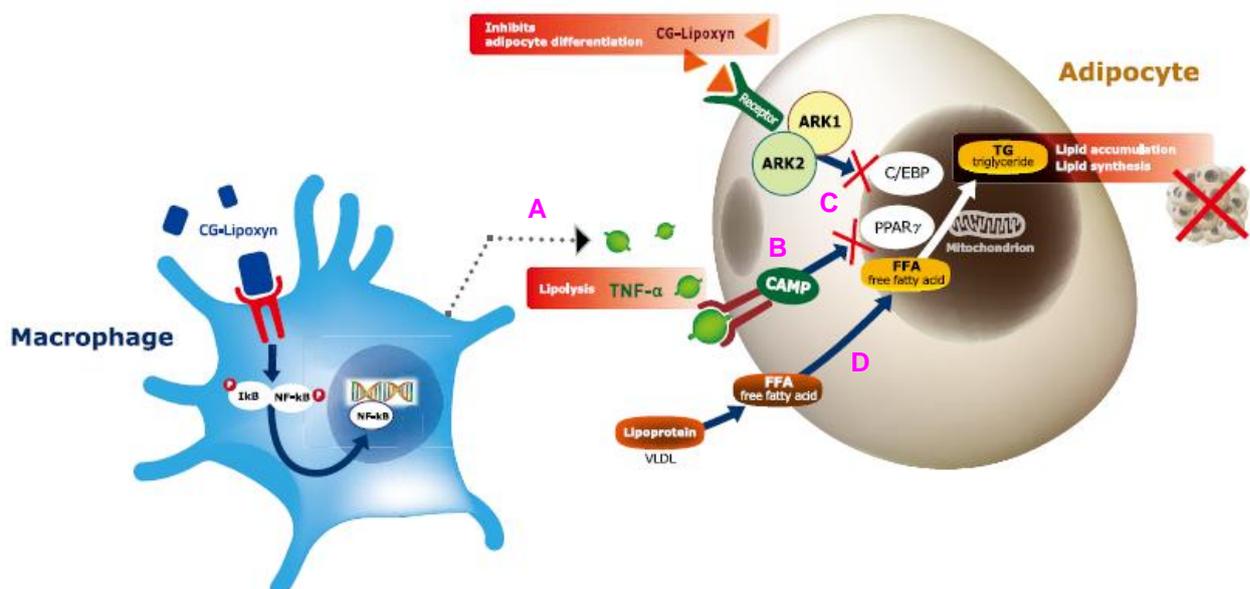


Figura 2: Esquema ilustrativo e síntese do mecanismo de ação do LIPOXYN®

(A): ATIVAÇÃO DE NFκβ - O NFκβ é um fator de transcrição nuclear descoberto em 1986 que estimula a síntese de citocinas nos macrófagos. Permanece boa parte do tempo em estado inativo graças a complexação a um inibidor (Iκβ)⁴. **LIPOXYN®** desacopla o inibidor tornando o NFκβ ativo estimulando a síntese do fator de necrose tumoral (TNFα), uma citocina mensageira e desencadeadora da lipólise;

(B): AUMENTO DE AMPc EM ADIPÓCITOS e BLOQUEIO DA PPARγ – A ligação do TNFα a receptores adrenérgicos nos adipócitos estimula a formação de AMPc, importante sinalizador intracelular para lipólise. Graças ao AMPc os lipídios na forma de triglicérides sofrem hidrólise e o esvaziamento dos adipócitos é facilitada. A inovação no aumento do AMPc através do fator de necrose tumoral é o bloqueio da PPARγ (receptores ativados por proliferadores de peroxomas). A PPARγ é o principal receptor do núcleo dos adipócitos responsável pela diferenciação deste tipo celular. São potentes ativadores da adipogênese, que não só é capaz de converter fibroblastos em adipócitos, mas também transdiferenciar células que estão comprometidas na diferenciação (como exemplo mioblastos e hepatócitos) em células adiposas! O bloqueio deste receptor é essencial para combater a hiperplasia do tecido adiposo.¹

(C): REDUÇÃO DA EXPRESSÃO DE C/EBP – É um fator de transcrição essencial na diferenciação dos adipócitos. Tanto PPARγ como C/EBP são ativados pela simples entrada de ácidos graxos na célula adiposa e dão início a replicação de adipócitos para uma reserva maior de energia. Após ligação do **LIPOXYN®** em receptor do adipócito, há aumento da liberação de ARK1 e ARK2 substâncias que diminuem a expressão da C/EBP. Juntamente com a PPARγ a C/EBP é responsável pela hiperplasia do tecido adiposo.¹

(D): REDUÇÃO DO ACÚMULO DE TRIGLICERÍDEOS: a inibição do fator de transcrição C/EBP juntamente com o bloqueio do receptor PPARγ no núcleo dos adipócitos, dificultam a formação de triglicérides (gordura de reserva) a partir da entrada de ácidos graxos oriundos da dieta. Desta forma, há uma redução da hipertrofia dos adipócitos e recidiva do panículo adiposo.

TESTES *IN VITRO*

Avaliação do esvaziamento de triglicérides no interior de adipócitos: Um reagente específico para triglicérides foi utilizado para indicar o conteúdo de triglicérides no interior de adipócitos tratados com diferentes concentrações de **LIPOXYN®** e comparados com controle:



Controle
(triglicérides corados com reagente vermelho)

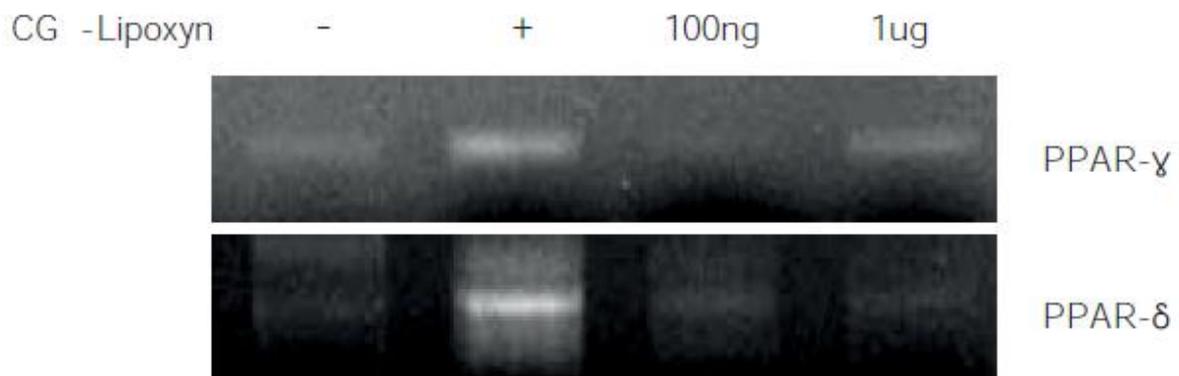


100ng/ml LIPOXYN®



1µg/ml LIPOXYN®

Inibição da expressão de PPARs: A expressão das PPARs presente no núcleo de adipócitos foram avaliados após tratamento com duas diferentes concentrações de **LIPOXYN®**:



TESTES IN VIVO



Figura 3: Teste realizado pelo fabricante com uma emulsão contendo **LIPOXYN®** a 5% durante 8 semanas de uso em mulher com 30 anos de idade. Houve redução 5cm da circunferência abdominal. Fonte: Literatura Caregen.



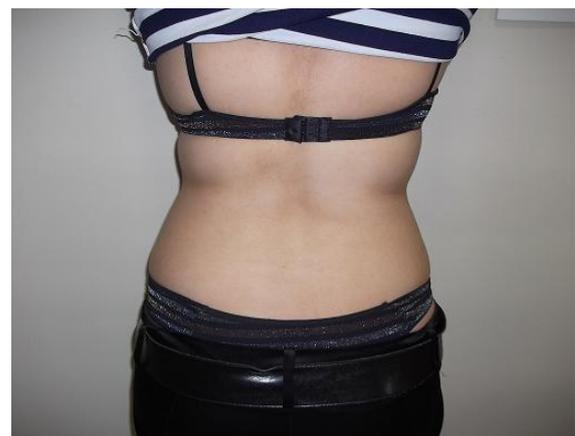
Avaliação em abdômen
ANTES do tratamento com **LIPOXYN®** 5%



Avaliação em abdômen
DEPOIS do tratamento com **LIPOXYN®** 5%



Avaliação em flancos
ANTES do tratamento com **LIPOXYN®** 5% por 45 dias.



Avaliação em flancos
DEPOIS do tratamento com **LIPOXYN®** 5% por 45 dias.

REDUÇÃO DE 3,5 cm na linha do umbigo



Glúteos Relaxados
ANTES do tratamento com LIPOXYN® 5%



Glúteos Contraídos
ANTES do tratamento com LIPOXYN® 5%



Glúteos Relaxados
DEPOIS do tratamento com LIPOXYN® 5% por 30 dias. Perna Esquerda: Uso de placebo



Glúteos Contraídos
DEPOIS do tratamento com LIPOXYN® 5% por 30 dias. Perna Esquerda: Uso de placebo

Redução de 2cm na circunferência da coxa tratada

DOSAGEM RECOMENDADA: 5 a 7%

VEÍCULOS INDICADOS: Emulsões não iônicas, Gel Creme, Creme Gel, Geis, Loções e Demais veículos de tratamento sem enxágüe da pele. Não é recomendado o uso de LIPOXYN® em mousses contendo Cocoilglutamato de Sódio (Amisoft® CS 22 e Hostapon® CCG).

FARMACOTÉCNICA: Uso do LIPOXYN® em meios com pH mínimo de 5,0. Não usar o LIPOXYN® como agente molhante nas formulações. Incorporar em meios com temperatura inferior a 40 °C.

REFERÊNCIAS

1. CURI R.; POMPÉIA C.; MIYASAKA C. K.; PROCOPIO J. – Entendendo a Gordura e os Ácidos Graxos. Ed. Manole 2ª. Edição. 2006
2. CIPORKIN, H; PASCHOAL L. H.; Atualização Terapêutica e Fisiopatogênica da Lipodistrofia Ginóide. 1ª. Edição; São Paulo. Livraria Santos Editora. 2002
3. VANZIN S.B; CAMARGO C. P.; Entendendo Cosmecêuticos – Diagnósticos & Tratamentos. Editora Santos – 2ª. Edição 2011
4. ÉTIENNE J. Bioquímica Genética e Biologia Molecular. Editora Santos – 5ª. Edição