

Substâncias Cosmetologicamente Activas Caracterização, Indicação, Eficácia e Segurança: Cafeína

Cosmetologically Active Substances Characterization, Indication, Efficacy and Safety: Caffeine

Ana Teresa Ramalho¹, Susana Curvelo¹

¹Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Av das Forças Armadas, 1600-083 Lisboa, Portugal

Resumo

A cafeína é usada em formulações cosméticas tópicas para tratamento da Paniculopatia Esclero Edematosa (PEE), em concentrações de 1-2%, embora existam no mercado formulações com 5%.

Estudos *in vitro* têm demonstrado que a cafeína estimula a lipólise e a redução de tamanho dos adipócitos, através do aumento dos níveis de AMPc.

As características físico-químicas da cafeína dificultam a transposição da barreira cutânea, nomeadamente do estrato córneo, etapa limitante da penetração cutânea.

Existem vários factores envolvidos na fisiopatologia da PEE nomeadamente genéticos, hormonais e estilos de vida, que parecem actuar em quatro unidades funcionais do tecido adiposo: unidade interstício-matricial, unidade microcirculatória, unidade neuro-vegetativa e unidade energética.

Os formuladores privilegiam o desenvolvimento de formulações cosméticas tópicas, que incorporem ingredientes activos com acção sobre a estimulação do fluxo microvascular e linfático por um lado e, por outro lado, que actuem directa ou indirectamente nos mecanismos reguladores da lipólise. Desenvolvem-se formulações cosméticas tópicas, constituídas por substâncias que promovam a penetração cutânea, e utilizam-se veículos que depositem de uma forma direccionada, e em maior quantidade os ingredientes activos no local de acção.

Palavras - chave: Cafeína, Celulite, Paniculopatia Esclero Edematosa, Substância Cosmetologicamente Activa

Abstracts

Caffeine is used in topic cosmetic formulations for the treatment of Oedemato-Fibrosclerotic Paniculopathy (OFP), in concentrations of 1-2%, despite the fact that there are formulations with concentrations of 5%.

Studies *in vitro* have demonstrated that caffeine stimulates lipolysis and a reduction of the size of the adipocytes, through an increase in intracellular cAMP levels.

The physicochemical characteristics of caffeine make the transposition of the cutaneous barrier difficult, specially the stratum corneum, considered the limiting stage of the process. Some factors involved in the physiopathology of the OFP as genetic, hormonal and related with life style, which seems to act in four functional units of the fatty tissue matricial-interstitial unit, microcirculatory unit, neuro-adrenergic unit and energy-fatty unit.

Formulators tend to develop topical cosmetic formulations, which incorporate active ingredients with a role on the stimulation of the microvascular and lymphatic flow acting directly or indirectly in the regulatory mechanisms of lipolysis.

Topical cosmetic formulations also contain penetration enhancers and vehicles used to deliver higher concentrations of ingredients to the subcutaneous layers of the skin.

Key - words: Caffeine, Cellulitis, Oedemato-Fibrosclerotic Paniculopathy, Cosmetologically Active Substance

Recebido em 21/11/2006

Aceite em 29/11/2006

Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2006; (3) 2: 183-190

Versão electrónica: <http://revistasaude.ulusofona.pt>

revelam quantidades crescentes de ácidos gordos livres no plasma, depois da aplicação tópica, demonstrando o efeito lipolítico.^[7]

Indicações da cafeína

A cafeína é usada em formulações cosméticas tópicas para o tratamento da PEE^[2], em concentrações de 1-2%, embora existam no mercado formulações com 5%.

Como agente terapêutico tópico, tem indicação aprovada pela FDA¹ na apneia dos prematuros.^[6]

A PEE é descrita como uma alteração metabólica localizada, do tecido adiposo subcutâneo, que se traduz por uma alteração morfológica no corpo da mulher.^[2] É, muitas vezes, incorrectamente associada à obesidade. Nesta, verifica-se hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos enquanto que, na PEE, ocorrem adicionalmente modificações metabólicas, morfológicas, bioquímicas e ultra-estruturais. Clinicamente, estas alterações traduzem-se por uma alteração macroscópica da pele, designada por “casca de laranja”^[2]

A nível histopatológico, a sua evolução resume-se a três estadios.^[2]

1. Alteração dos adipócitos, associada a estase linfática e proliferação de fibroblastos.
2. Fibroplasia, colagénese, neoformação capilar, microhemorragia focal, hiperqueratose folicular e edema da derme.
3. Esclerose dos septos fibrosos do tecido subcutâneo e da derme profunda. Formação de nódulos.

Relativamente à etiologia da PEE, parecem existir vários factores envolvidos, nomeadamente genéticos, hormonais (principalmente associados aos estrogénios, mas também à insulina e hormonas da tiróide) e relacionados com estilo de vida (alimentação, sedentarismo, etc.). Estes factores parecem actuar em quatro unidades funcionais do tecido adiposo:^[2]

- Unidade interstício-matricial
- Unidade microcirculatória
- Unidade neuro-vegetativa
- Unidade energética

A PEE pode também ser classificada, do ponto de vista clínico em:

- Dura compacta, firme e não alterada pela posição. À palpação a superfície está ligada aos níveis mais profundos e apertando é evidente o aspecto de “casca de laranja”, é

compounds, demonstrating a lipolytic effect.^[7]

Indications of Caffeine

Caffeine is used in topic cosmetic formulations for the treatment of OFP, in concentrations of 1-2%, despite the fact that there are formulations with concentrations of 5%.

As a topical agent, it has also indication, approved by FDA, in the apnea of premature infants.^[6]

OFP is described as a metabolic alteration of the subcutaneous fatty tissue which provokes an alteration in the female body shape.^[2] It is often confused with obesity, which is incorrect because in this case only adipocyte hypertrophy and hyperplasia are observed, whereas in OFP there are also metabolic, morphological, biochemical and ultrastructural modifications. Clinically, these changes produce the macroscopic appearance of the skin, called “orange peel”.^[2]

Histopathologically, the evolution can be summarized in three stages:^[2]

1. Alteration of adipocytes, which is associated with lymphatic stasis and proliferation of fibrocytes.
2. Fibroplasia, collagenesis and capilar neoformation, microhemorrhage and follicular hyperkeratosis. Dermal oedema.
3. Sclerosis of the fibrous septae of the subcutaneous tissue. Nodules in the subcutaneous tissue.

About the etiology of OFP, there are several factors involved, such as genetic, hormonal (specially estrogen but also insulin and thyroid hormones) and lifestyle related (food, exercise, etc.). These factors seem to act in four functional units of the fatty tissue:^[2]

- Matricial-interstitial-unit
- Microcirculatory unit
- Neuro-vegetative unit
- Energy fatty unit

Clinically, OFP can be classified in:

- Hard compact, firm and does not change according to position. On palpation, the surface is attached to deep levels and, when pinched, the peel orange aspect is evident. This pattern is frequently associated with stretch marks and is the most common pattern among teenagers.

¹ Food and Drug Administration (EUA)

¹ Food and Drug Administration (EUA)

revelam quantidades crescentes de ácidos gordos livres no plasma, depois da aplicação tópica, demonstrando o efeito lipolítico.^[7]

Indicações da cafeína

A cafeína é usada em formulações cosméticas tópicas para o tratamento da PEE^[2], em concentrações de 1-2%, embora existam no mercado formulações com 5%.

Como agente terapêutico tópico, tem indicação aprovada pela FDA¹ na apneia dos prematuros.^[6]

A PEE é descrita como uma alteração metabólica localizada, do tecido adiposo subcutâneo, que se traduz por uma alteração morfológica no corpo da mulher.^[2] É, muitas vezes, incorrectamente associada à obesidade. Nesta, verifica-se hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos enquanto que, na PEE, ocorrem adicionalmente modificações metabólicas, morfológicas, bioquímicas e ultra-estruturais. Clinicamente, estas alterações traduzem-se por uma alteração macroscópica da pele, designada por “casca de laranja”^[2]

A nível histopatológico, a sua evolução resume-se a três estadios.^[2]

1. Alteração dos adipócitos, associada a estase linfática e proliferação de fibroblastos.
2. Fibroplasia, colagénese, neoformação capilar, microhemorragia focal, hiperqueratose folicular e edema da derme.
3. Esclerose dos septos fibrosos do tecido subcutâneo e da derme profunda. Formação de nódulos.

Relativamente à etiologia da PEE, parecem existir vários factores envolvidos, nomeadamente genéticos, hormonais (principalmente associados aos estrogéneos, mas também à insulina e hormonas da tiróide) e relacionados com estilo de vida (alimentação, sedentarismo, etc.). Estes factores parecem actuar em quatro unidades funcionais do tecido adiposo:^[2]

- Unidade interstício-matrical
- Unidade microcirculatória
- Unidade neuro-vegetativa
- Unidade energética

A PEE pode também ser classificada, do ponto de vista clínico em:

- Dura compacta, firme e não alterada pela posição. À palpação a superfície está ligada aos níveis mais profundos e apertando é evidente o aspecto de “casca de laranja”, é

compounds, demonstrating a lipolytic effect.^[7]

Indications of Caffeine

Caffeine is used in topic cosmetic formulations for the treatment of OFP, in concentrations of 1-2%, despite the fact that there are formulations with concentrations of 5%.

As a topical agent, it has also indication, approved by FDA, in the apnea of premature infants.^[6]

OFP is described as a metabolic alteration of the subcutaneous fatty tissue which provokes an alteration in the female body shape.^[2] It is often confused with obesity, which is incorrect because in this case only adipocyte hypertrophy and hyperplasia are observed, whereas in OFP there are also metabolic, morphological, biochemical and ultrastructural modifications. Clinically, these changes produce the macroscopic appearance of the skin, called “orange peel”.^[2]

Histopathologically, the evolution can be summarized in three stages:^[2]

1. Alteration of adipocytes, which is associated with lymphatic stasis and proliferation of fibrocytes.
2. Fibroplasia, collagenesis and capilar neoformation, microhemorrhage and follicular hyperkeratosis. Dermal oedema.
3. Sclerosis of the fibrous septae of the subcutaneous tissue. Nodules in the subcutaneous tissue.

About the etiology of OFP, there are several factors involved, such as genetic, hormonal (specially estrogen but also insulin and thyroid hormones) and lifestyle related (food, exercise, etc.). These factors seem to act in four functional units of the fatty tissue:^[2]

- Matricial-interstitial-unit
- Microcirculatory unit
- Neuro-vegetative unit
- Energy fatty unit

Clinically, OFP can be classified in:

- Hard compact, firm and does not change according to position. On palpation, the surface is attached to deep levels and, when pinched, the peel orange aspect is evident. This pattern is frequently associated with stretch marks and is the most common pattern among teenagers.

¹ Food and Drug Administration (EUA)

¹ Food and Drug Administration (EUA)

um padrão frequentemente associado a estrias e é o padrão mais comum em adolescentes.

- Flácida é associada a hipotonia muscular e flacidez. Ocorre em mulheres inativas ou após perda de peso. A pele oscila com o movimento e muda de acordo com a posição. Podem ocorrer alterações circulatórias (telangiectasias e varizes)
- Edematosa manifesta-se com aumento de volume. Ocorre também depressão do tecido ao toque, que se mantém após remoção, pele fina. Sensação de peso e dor nas pernas.
- Mista

Eficácia

Quando se avalia a eficácia de preparações tópicas, existem variáveis que devem ser consideradas, uma vez que influenciam a biodisponibilidade do ingrediente activo no local de acção. A transposição do estrato córneo, que representa a principal barreira à penetração dos ingredientes cosméticos, é essencial para que o ingrediente cosmético activo exerça a sua acção nas camadas mais internas da pele.^[4]

De acordo com as teorias actualmente aceites para a fisiopatologia da PEE, os formuladores tendem a desenvolver formulações cosméticas tópicas que incorporem ingredientes activos com acção sobre a estimulação do fluxo microvascular e linfático, e que actuem directa ou indirectamente nos mecanismos reguladores da lipólise. No sentido de ultrapassar o estrato córneo que constitui a principal barreira à penetração da cafeína e, atingir o tecido subcutâneo, desenvolvem-se formulações cosméticas tópicas, constituídas por substâncias que promovam a penetração cutânea (ex. terpenos, alfa-hidroxiácidos, tensioactivos, solventes etc), utilizando-se veículos, como a incorporação em lipossomas, que depositam os ingredientes activos no local de acção, de uma forma direccionada e em maior quantidade.

O Anexo 1 apresenta o resumo de alguns ensaios clínicos realizados para avaliação da eficácia de formulações contendo cafeína.

- Flaccid is associated with muscular hypotonia and flaccidity. Occurs in inactive women or after weight loss. The skin shakes with movement and changes according to position. There may be circulatory disturbances (telangiectasias and varices).

- Oedematous manifests as increased volume. Depression of the tissue to fingertip palpation, which persists after the finger is removed. Bright and thin skin. Sense of heaviness and sore legs.

- Mixed

Efficacy

To evaluate the efficacy of topical preparations there are several factors to consider because they are related with the bioavailability of the active substance. The transposition of the stratum corneum, which represents the major barrier to the penetration of the cosmetic ingredients, is essential for the cosmetologically active ingredient to act in the deepest layers of the skin.^[4]

According to the most accepted theories for the physiopathology of OFP, formulators tend to develop topical cosmetic formulations with active ingredients acting on the stimulation of the microvascular and lymphatic flow and in the lipolysis regulatory mechanisms. To transpose the stratum corneum, the main barrier to the penetration of caffeine, and reach the subcutaneous tissue, cosmetic topical formulations have been developed, containing substances which promote cutaneous penetration (terpens, alpha-hydroxiacids, tensioactives, solvents...), or using vehicles, like liposomes, that have been shown to be effective in delivering higher concentrations of ingredients to the subcutaneous layers of the skin.

Annex 1 presents a summary of clinical studies which evaluate the efficacy of formulations with caffeine.

Tabela 1 Resumo dos ensaios realizados para avaliação da eficácia de formulações tópicas contendo cafeína como ingrediente activo.

Table 1 Summary of studies regarding the evaluation of efficacy of topical formulations with caffeine as active ingredient.

Ensaio clínico <i>Clinical Studies</i>	População em estudo <i>Population in study</i>	Formulação galénica <i>Galénica formularization</i>	Duração do tratamento <i>Duration of the treatment</i>	Métodos para avaliação <i>Methods for evaluation</i>	Resultados <i>Results</i>
THERAPEUTIC EVALUATION OF A TOPICAL COMPOSITION WITH CAFFEINE IN THE TREATMENT OF GYNOID LIPODYSTROPHY WITH THE ORTHOGONAL POLARIZATION SPECTRAL METHOD ⁽¹³⁾	99 mulheres 18-40 anos Grau II-III de lipodistrofia ginóide IMC ¹ 20-26 99 women 18-40 years old Grade II-III of OFP BMI ² 20-26	Gel contendo cafeína <i>Gel containing caffeine</i>	30 dias de uso contínuo 30 days of continuous use	Orthogonal polarization spectral imaging method	• Aumento da densidade capilar (sem significância estatística) • Increase in capillary density (no statistical significance) • Hábitos de exercício físico(p=0,04) • Regular exercise habits (p=0,04) • Fumadoras(p=0,06) • Smokersb(p=0,06)
A two center, double blinded, randomized trial testing the tolerability and efficacy of a novel therapeutic agent for cellulite reduction ⁽¹⁾	40 mulheres 26-74 anos Grau II-III-IV 40 women 26-74 years old Grade II-III-IV	Creme / Cream (activos / actives): • Piper nigrum seed extract • Citrus aurantiu peel • Zingiber officinale root extract • Extracto Camellia sinensis • Cinnamomum cassia bark extract • Capsicum annum Resin • Cafeína / Caffeine	1 mês / 1 month	Circunferência da coxa Thigh circumference	• Activo: diminuição 1.93 cm (0.1-4.5) • Active: reduction of 1.93 cm (0.1-4.5) • Placebo: diminuição 1,27 (0.1-3.0) • Placebo: reduction of 1,27 (0.1-3.0)
Modification of Subcutaneous Adipose Tissue by a Methylxantine formulation: A Double-Blind Controlled Study ⁽¹¹⁾	40 mulheres + 1 homem / 40 women + 1 men 25-65 anos / 25-65 years old	Creme / Cream: • Água purificada / Purified water • Álcool cetílico / Cetyl alcohol • Safflower oil • PEG-40 estearato / stearate • Miristato de isopropilolpropyl myristate • Lecitina / Lecithin • Trietanolamina/Triethanolamine • Butileno glicol/ Butylene glycol • Dimeticone / Dimethicone • Polisorbato 80 / Polysorbate 80 • Cafeína (1 e 2%) – encapsulada em lipossomas / Caffeine (1 e 2%) – encapsulated in lipossomas • Ácido glicólico (70%) / Glycolic acid(70%) • Carbomero / Carbomer • Pantenol / Panthenol • Imidazonil ureia / Imidazolidinyl urea • Quaternium 15 • Acetato de tocoferol/Tocopheryl acetate • Metilparabeno / Metylparaben • Propilparabeno/ Propylparaben • Perfume/ Fragrance	Aplicar 2 vezes por dia, durante 1 mês / Apply twice a day, for 1 month	Método de Caliper / Caliper Method	Activo/Active (2% de cafeína/ the caffeine) Abdomen (P=0,009) Trícepe/Triceps (P=0,001) Anca / Hip (P=0,001) Coxas anteriores / Lateral thighs (P=0,001) Coxas posteriores / Posterior thighs (P=0,001) Activo/Active (1% de cafeína/ the caffeine) Abdomen (P=0,001) Trícepe/Triceps (P=0,002) Anca / Hip (P=0,059) Coxas anteriores / Lateral thighs (P=0,001) Coxas posteriores / Posterior thighs (P=0,001)

¹ Índice de massa corporal

² Body mass index

De acordo com os resultados obtidos nos três ensaios clínicos descritos, as formulações cosméticas tópicas, contendo como ingrediente cosmetologicamente activo a cafeína, demonstraram ser eficazes no tratamento da PEE. No entanto, estes resultados devem ser analisados cuidadosamente, por apresentarem várias limitações identificadas pelos próprios autores, nomeadamente o tamanho da amostra, a duração do tratamento e o grau de gravidade da PEE.

Verificou-se que os melhores resultados são obtidos com formulações que utilizam encapsulação dos ingredientes activos em lipossomas.^[8]

Substâncias como a Coenzima A e o aminoácido L-Carnitina, promovem um efeito similar ao das metilxantinas (cafeína) por estimulação da mobilização e destruição dos ácidos gordos livres, induzindo o seu transporte activo através da membrana mitocondrial. Esta acção é importante porque os ácidos gordos livres podem saturar o sistema, originando um *feed-back* negativo. Este processo liberta ATP, aumentando a actividade da lipase e promovendo a hidrólise dos triglicéridos.^[2]

Outra estratégia actualmente utilizada para aumentar a penetração cutânea de substâncias como a cafeína é a sonoforese, isto é, a utilização de ultra-sons, que se verificou acelerar e acentuar significativamente a penetração da cafeína, originando uma redução significativa da espessura da hipoderme, relacionada com uma diminuição do número de adipócitos presentes na região.^[12]

Segurança

A segurança é um capítulo particularmente sensível, nomeadamente quando se avaliam substâncias cosmetologicamente activas, como a cafeína. De acordo com os dados disponibilizados pelos estudos^[1,2,8,9,10], as formulações contendo cafeína são bem toleradas pelas populações em estudo. Um estudo que avaliou os ingredientes e a segurança de cremes usados no tratamento da celulite, faz referência à cafeína como “ingrediente activo” em 14 formulações, das 32 estudadas. Em média cada formulação continha 22 ingredientes, e a composição era semelhante aos cosméticos de rosto. O estudo conclui que apesar dos cremes anticelulíticos serem bem tolerados pela maior parte dos utilizadores, o risco de reacções adversas deve ser considerado, uma vez que ¼ das substâncias utilizadas pode dar origem a alergias.^[11]

O desenvolvimento de formulações que veiculem eficazmente os ingredientes activos até às camadas mais internas da pele, está associada ao potencial risco de, alguns dos ingredientes da formulação, estarem disponíveis para entrada na circulação sistémica.

Torna-se necessário avaliar exaustivamente a penetração cutânea *in vitro* e *in vivo* dos ingredientes

According to the results of three clinical studies, topical cosmetic formulations with caffeine as the cosmetologically active ingredient, demonstrated to be effective in the treatment of OFP. However, these results should be carefully analyzed, because they present several limitations, identified by the authors: size of the sample, duration of treatment and the severity of the OFP.

The better results were obtained by formulations with caffeine encapsulated in liposomes.^[8]

Substances like coenzyme A and the amino acid L-carnitine enhance the effects of caffeine by stimulating the mobilization and destruction of free fatty acids and inducing their active transport through the mitochondrial membrane. This is important because free fatty acids may saturate the system, leading to negative feedback of lipolysis. Additionally, this process releases ATP, which increases lipase activity, enhancing hydrolysis of triglycerides.^[2]

Another strategy used to increase the cutaneous penetration of caffeine is sonophoresis, the use of ultrasounds, which accelerates and increases the penetration of caffeine, causing a significant reduction of the subcutaneous layer related with a significant reduction in the number of adipocytes.^[12]

Safety

Safety is a sensitive issue, especially when we analyze cosmetologically active substances, like caffeine. According to studies^[1,2,8,9,10], formulations with caffeine are well tolerated.

A clinical study that evaluated the ingredients of cellulite creams found that caffeine was present in 14 products and was the most common additive apparently representing an “active ingredient”, among 32 products evaluated. On average, each product contained 22 ingredients and the compositions were similar to those of skin creams. The conclusion stated that in spite of the products being well tolerated, ¼ of the substances used have been shown to cause allergy and the risk of adverse effects should be taken into account.^[11]

The development of formulations which promote the transport of the “active ingredients” into the inner layers of the skin is associated with the potential risk of some of the ingredients being available in the systemic circulation.

It is necessary to extensively evaluate the *in vitro* and *in vivo* cutaneous penetration of the ingredients which can cause adverse reactions, to establish the safety of the cosmetic formulations.

In the context of Community Pharmacy, it is important to alert the users about the possibility of intolerance to the “cosmetologically active” or to the other ingredients of the formulation, and also to survey,

susceptíveis de provocar reacções adversas, para estabelecer a segurança destes produtos.

No contexto da Farmácia Comunitária torna-se importante não apenas alertar os utentes para possíveis intolerâncias às substâncias “cosmetologicamente activas” ou aos restantes componentes da formulação, como também manter-se a vigilância para a sua identificação e comunicação. Entre os efeitos adversos mais comuns a estes produtos, encontram-se as reacções de contacto ou alérgicas, devendo ser recomendada a aplicação inicial numa pequena área, antes de alargar a utilização a toda a zona afectada.

Estes produtos devem ser usados com precaução em indivíduos com patologias cutâneas que comprometam a função barreira.

Discussão

No contexto da Farmácia Comunitária, a PEE surge como uma situação clínica para a qual é muitas vezes procurada informação. Tem um forte impacto a nível social, afectando a auto-estima de muitas mulheres, não devendo por isso ser desvalorizada.

Assim, o farmacêutico deve estar apto a fornecer informação adequada sobre a PEE, não só no que se refere à sua natureza multifactorial, como também relativamente a estratégias destinadas a evitar a sua progressão ou a minimizá-la. Assim, o aconselhamento sobre estilos de vida saudáveis é fundamental nomeadamente a adopção de dieta equilibrada, a prática de exercício físico, o aumento da ingestão de água, a cessação tabágica, entre outros.

Do ponto de vista psicológico, será importante referir que a PEE é um problema comum à maioria das mulheres, não estando associado à obesidade, e que não existe um tratamento definitivo. Nesta perspectiva, a utilização de produtos específicos é benéfica, mesmo que os resultados clínicos sejam pouco visíveis.

Relativamente à selecção dos produtos, esta deverá ter como base o conhecimento da sua eficácia avaliada através da formulação sendo de preferir, no caso de produtos contendo cafeína, aqueles em que a substância está formulada em lipossomas, e que tem associados promotores de penetração cutânea e ingredientes activos envolvidos na estimulação da microcirculação vascular e linfática.

Dado que o mercado oferece numerosas preparações com esta indicação, muitas das quais incluindo mais do que uma substância “cosmetologicamente activa”, além de vários ingredientes com outras indicações (hidratantes, emolientes, etc.) o farmacêutico deverá ter conhecimentos sobre todas elas e sobre as suas interacções.

A utilização correcta dos produtos é importante tanto do ponto de vista da efectividade como da segurança, pelo que é importante um aconselhamento adequado

identify and report these situations. Among the most frequent adverse reactions to these products, there are allergic and contact reactions, so it should be recommended the application in a small area, before using the formulation all over the affected zone.

Individuals with cutaneous pathologies which compromise the cutaneous barrier should use these products with extreme caution.

Discussion

In Community Pharmacy, OFP is a clinical situation for which it is often requested information. It has an important social impact, affecting women's self-esteem, so it should not be overlooked.

The pharmacists should be able to give appropriated information on OFP, about its multifactorial nature and also about the strategies to avoid its progression or minimization. Advice about healthy lifestyles is fundamental, specially a balanced diet, exercise, increased intake of water and smoking cessation.

Psychologically, it is important to say that OFP is a common problem for most women, not associated with obesity and there is not a definitive treatment. In this perspective, the use of cosmetic specific products is good, even if the clinical results are not evident.

In the selection of the product to use one must be considered its efficacy evaluated through the formulation in the case of products with caffeine, those formulations with liposomes, associated with penetration enhancers and active ingredients involved in the stimulation of vascular and lymphatic microcirculation, should be chosen.

Since the market offers several preparations with this indication, many including more than one “cosmetologically active” substance and also several ingredients with other indications (emollients, etc), the pharmacist should have information about all of them and their interactions.

The appropriate use of the products is important for its effectivity but also for its safety, so it is important to provide appropriate advice (duration of treatment, frequency of application, massage, surveillance of adverse reactions).

Conclusion

- Caffeine, as a “cosmetologically active” substance, acts in the subcutaneous fatty tissue, through the inhibition of phosphodiesterase, having a lipolytic effect.
- For this molecule to transpose the main barrier to the cutaneous penetration the stratum corneum it can be formulated in liposomes and with enhancers of cutaneous penetration.

(duração do tratamento, frequência de aplicação, massagem, vigilância de efeitos adversos).

Conclusão

- A cafeína, como substância cosmétologicamente activa, exerce a sua acção no tecido adiposo subcutâneo, através da inibição da fosfodiesterase, tendo um efeito lipolítico.
- Para que esta molécula transponha a principal barreira à penetração cutânea - o estrato córneo - pode ser veiculada através de lipossomas e em conjunto com promotores de absorção cutânea.
- Sendo a PEE uma disfunção com uma origem multifactorial, as formulações deverão incluir diversos ingredientes activos, numa tentativa de actuar nos diferentes mecanismos envolvidos.
- Dada a complexidade da PEE e o seu carácter crónico e progressivo, nenhum tratamento pode ser considerado definitivo.
- Modificações de estilo de vida podem ter também efeitos benéficos nesta situação.

- Having OFP multifactor causes, formulations should have several active ingredients, to act in the different mechanisms involved.
- Given the complexity of OFP and its chronic and progressive character, no treatment is considered definitive.
- Lifestyle modifications can be effective in this situation.

Bibliografia / References

- [1] Rao J, Gold MH, Goldman MP, A two-center double blinded randomized trial testing the tolerability and efficacy of a novel therapeutic agent for cellulite reduction. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2005; 4: 93-102.
- [2] Rossi AB, Vergnanini AL, Cellulite: a review. *European Academy of Dermatology and Venereology JEADV* 2000; 14: 251-262.
- [3] Sandt J J M, Burgsteden J A, Cage S, Carmichael P L, Dick I, Kenyon S, Korinth G, Larese F, Limasset J C, Maas W J M, Payan J P, Robinson E, Sartorelli P, Schaller K H, Wilkinson S C, Williams FM, *In vitro* absorption of caffeine, testosterone, and benzoic acid: a multi-centre comparison study, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2004; 39: 271-281.
- [4] Swarbrick J, Boylan JC, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol.6, Marcel Dekker Inc., 1992.
- [5] Moser K, Kriwet K, Naik A, Kalia YN, Guy RH, Passive skin penetration enhancement and its quantification *in vitro*, *European Journal of pharmaceuticals*, 2001, 52:103-112.
- [6] Micromedex Online (Caffeine) <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFPUI/hu4T5pt1gdoaeB>
- [7] Doris Hexsel, Orlandi C, Prado DZ, Botanical Extracts Used in The Treatment of Cellulite, *Dermatol Surg*, 2005, 31:866-872.
- [8] Tim Lesser, Ritvo E, Moy LS, Modification of Subcutaneous Adipose Tissue by a Methylxanthine Formulation: A Double-Blind Controlled Study, *Dermatologic Surgery*, 1999, 25:455-462.
- [9] Tholon L, Neliat G, Chesne C, Saboureau D, Perrier E, Branka JE, An *in vitro*, ex vivo, and *in vivo* demonstration of the lipolytic effect of slimming liposomes: An unexpected alpha(2)-adrenergic antagonism, *Journal of Cosmetic Science*, 2002, 53 (4): 209-218.
- [10] Santos O, Treu C, Semenovitch I, Bouskela E, Therapeutic Evaluation of a Topical Composition with Caffeine in the Treatment of Gynoid Lipodystrophy With the Orthogonal Polarization Spectral Method, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2005, 52(3) P94-P94.
- [11] Sainio EL, Rantanen T, Kanerva L, Ingredients and Safety of Cellulite Creams, *European Journal of Dermatology*, 2000, 10(8):596-603.
- [12] Campos MSMP; Influência do Ultra-Som na Permeação Cutânea da Cafeína: Estudo em Fragmentos de Pele e em Adipócitos Isolados de Suínos; Universidade Estadual de Campinas Instituto de Biologia; Campinas 2004.