

Cellslim® & Celldrain®

A sinergia no combate a celulite

REVIVA, RECARREGUE

A beleza tem sido exaltada e tornou-se um objeto de desejo em todas as culturas e civilizações, independentemente da sua distribuição geográfica, origem étnica, ou religião.

No antigo Egito, a beleza foi associada com a natureza sacrada e personificada da Rainha Nerfetiti, mulher de sobrancelhas altas, largas e olhos bem delineados, lábios carnudos, semblante digno. Os Egípcios relacionavam a beleza à "santidade" ¹.

A estética Grega ideal era caracterizada por "proporções perfeitas" em relação à geometria que definia a harmonia do corpo ¹.

Durante o Renascimento, as figuras altas de Afrodite e Venus, magras, mas ao mesmo tempo muscular ainda que um pouco andrógino, tornaram-se impressionante e importante, evidente nos trabalhos de Rembrandt e Rubens. A beleza feminina foi construída em figuras com adiposidade abundante e localizada, embora não obesa: as faces eram redondas e felizes, expressando a feminilidade majestosa e bondosa que transmitia maternidade e proteção ¹.

Após a revolução Francesa, a representação feminina tomou um novo rumo. O corpo feminino começou a expressar atividade, trabalho, funcionalidade, precisão e harmonia, perdendo alguns traços da feminilidade Renascentista. Na sociedade estabelecida após a Revolução, as mulheres adquiriram novas responsabilidades, desenvolvendo novas atividades, e obteve independência sem precedentes. Com o passar do tempo, as mulheres começaram a fumar e praticar esportes. Não há objeções a estes novos encargos femininos, desde que o exagero e os mitos de um corpo esculpido sejam evitados ¹.

Se sentir bonita é algo que toda mulher deseja obter. Portanto, nutrir o corpo e estabelecer a auto-estima com cuidados merecidos é fundamental para a satisfação pessoal.

Quase todas as mulheres têm celulite ou acreditam tê-la. Isto é mais comum em culturas e países tropicais como o Brasil devido à maior exposição do corpo. A celulite é uma grande preocupação para muitas mulheres e representa



As três graças (1640). Peter Paul Rubens

um problema de impacto social ¹.

As razões que levam a paciente a procurar tratamento são geralmente sociais e afetivos, que muitas vezes influenciam nas atividades cotidianas, como por exemplo, frequentar praias e piscinas. Isto resulta em danos relacionados a relações interpessoais ¹.

Preocupados com o bem estar feminino a Biovital apresenta seus novos produtos exclusivos, Cell Slim e Cell Drain - uma combinação perfeitamente balanceada para o tratamento da celulite e o renascimento da pele.

Estas associações foram cuidadosamente elaboradas para suprir a pele com fontes naturais saudáveis e revitalizantes, cuidando da celulite e gordura localizada de dentro para fora.

Deste modo, o segredo para o sucesso destes produtos é a sinergia de cada componente, e a utilização de ambas as formulações cuidadosamente estudadas para garantir a abordagem do problema por diferentes vias de atuação, fato que resulta em uma microcirculação mais eficiente, redução de edema, proporcionando uma aparência mais saudável e nutrida.

A pele é uma barreira ativa entre o organismo e o meio-ambiente, considerada o órgão mais extenso do corpo humano. Ela é composta pela derme, epiderme e hipoderme, camada subcutânea de gordura ^{2, 3, 4, 5}.

A hipoderme é a camada mais basal da pele, e está ancorada a parte inferior da derme pela expansão de colágeno e fibras elásticas. A região vascular e hipoderme são fundamentais no desenvolvimento da celulite ².

O tecido conjuntivo da matriz extracelular é fundamental para garantir as propriedades normais da pele, incluindo colágeno, elastina, fibronectina e vários glicosaminoglicanas, os quais são responsáveis pela manutenção da homeostase cutânea. O componente mais abundante são as fibras de colágeno, e totalizam 80% da massa seca da derme, cuja principal função é garantir as propriedades tensoras necessárias para proteger a pele contra traumas externos ⁶.

O colágeno confere resistência e sustentação à pele, e também está relacionado à cicatrização e "idade" ^{7, 8}. Sua produção é rápida durante a fase de crescimento, entretanto, declina com a idade ⁹.

A celulite localiza-se na hipoderme, e é responsável pelo armazenamento de energia em forma de triglicérides, modela a silhueta corporal em função da idade, sexo e estado nutricional.

É um problema estético, caracterizado por uma desordem do tecido adiposo, que causa constrangimento a 85% das mulheres ^{12, 13, 14, 15}.

A celulite é caracterizada pelas alterações da pele que confere um aspecto de "casca de laranja", afetando as áreas dos glúteos e pernas. É resultante de muitos eventos complexos que envolvem epiderme, derme e tecido subcutâneo ¹⁶.

No tecido adiposo, os adipócitos estão organizados em câmaras rodeadas por tecido conjuntivo, como pode ser visualizado na Figura 1.

A celulite causa a retenção de fluídos e armazenamento de gordura em adipócitos, desencadeando o aumento drástico do volume celular. Esta expansão anormal ocorre dentro do perímetro da célula e distende o tecido conjuntivo. Eventualmente, este tecido se contrai, e o meio em que se encontra está distendido. Esta contração e distensão levam o tecido a apresentar características de "casca de laranja" ¹⁷.

As modificações quantitativas e qualitativas dos ácidos graxos são produzidas pela peroxidação lipídica desencadeada pela ação dos radicais livres, que contribuem para o comprometimento da microcirculação linfática e venosa. A teoria mais comum para o aparecimento da celulite é a interrupção de drenagem linfática, com obstrução linfática e de fluxo vascular, resultando no aumento da gordura localizada, e celulite ¹⁶.

A celulite ocasiona alterações estruturais na derme e no tecido conjuntivo, que resultam em mudanças na vascularização, aumento do líquido intersticial, diminuição do fluxo sanguíneo, redução da temperatura cutânea nos locais afetados, e modificação do tecido ^{18, 19, 12}.

Figura 1

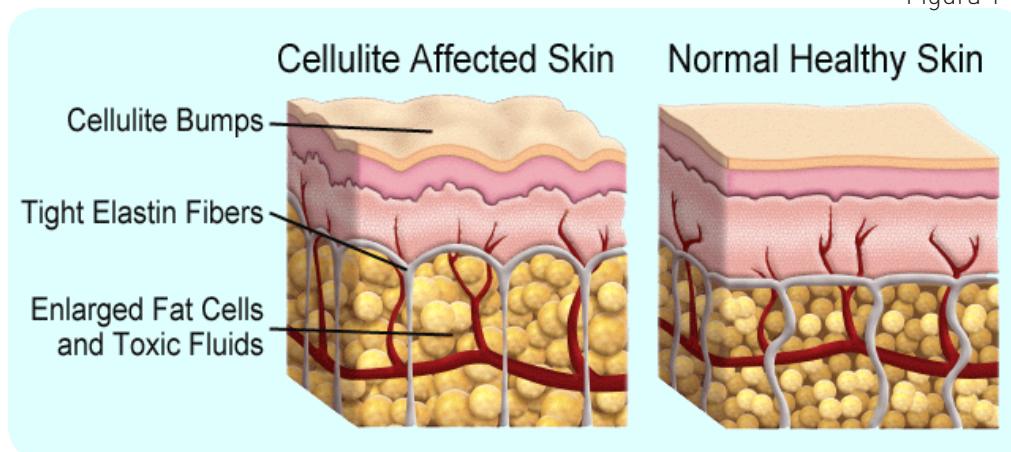


Figura da pele normal e pele com celulite.

Devido à complexidade da etiopatogenia da celulite, estudos sugerem para que haja sucesso no tratamento da celulite, é importante a utilização de uma combinação de elementos que atuem de maneira adicional ou sinérgica por diferentes meios metabólicos¹⁵.

O tratamento da celulite deve conter ativos que seja capaz de melhorar a retenção de líquidos, ativar a circulação sanguínea, fortalecer o tecido conjuntivo, enquanto protegendo-o de futura degradação causada por inflamação, com subsequente liberação de metaloproteinases (MMPs). Ainda atua na reconstrução da matriz dérmica, agir no tecido adiposo por estímulo do metabolismo e desencadear a termogênese dos adipócitos, ou outro mecanismo que resulte na lipólise^{12, 20, 21}.

O fenômeno esclerótico pode ser reduzido através do uso de substâncias, que afetam a microcirculação da pele e estimulam a lipólise no tecido adiposo, como por exemplo, componentes antiinflamatórios, drenantes e lipolíticos. Atualmente, não há conhecimentos científicos suficientes de ativos e protocolos que solucionem por completo este problema. Formulações de uso oral alcançam o local necessário para a ação, e possuem elementos facilitadores permitindo que os ativos atinjam o local de ação, com boa absorção e baixa incidência de efeitos adversos^{16, 22}.

Vários ativos estão sendo desenvolvidos para o tratamento da celulite. No entanto, muitas dificuldades têm sido encontradas, ressaltando a necessidade de investigar novas alternativas cosméticas para maior efetividade no seu tratamento²³.

A exploração de componentes ativos naturais tem uma grande importância econômica, especialmente, bioativos que auxiliem a reestruturação e reparação da pele^{24, 25}.

O valor terapêutico das plantas medicinais está sendo pesquisado e reconhecido pela comunidade científica, e seu uso medicinal tem aumentado consideravelmente¹².

Apesar de grande variedade de produtos anticelulite, a redução dos depósitos de gordura requer o uso contínuo destes produtos e depende de vários fatores¹⁶.

O *Ginkgo biloba* contém flavonóides que reduzem

o acúmulo de fluídos no tecido hipodérmico, bem como apresenta ação lipolítica²¹.

Centella asiatica é composto por asiaticosideo, ácido madecasideo e ácido asiático, os quais estimulam o colágeno e síntese de mucopolissacarídeos, e ainda ativam a microcirculação²⁶.

O *Equisetum arvense* é uma planta que possui a capacidade de evitar a perda da elasticidade da pele por inibir as enzimas responsáveis pela quebra da elastina e colágeno, como por exemplo, a elastase²⁷.

A importância dos metais de transição na fisiologia celular é ressaltada por análises de proteínas, as quais sugerem que aproximadamente 30% de todas as proteínas interagem com cofator de metal²⁸.

Está definido que o magnésio, zinco e cobre são importantes em muitas funções fisiológicas e bioquímicas, no metabolismo de energia, e melhoram o desempenho físico. De maneira geral, estes componentes interagem com reguladores inorgânicos de vários aspectos da produção e utilização de energia²⁹.

Magnésio, zinco e cobre são necessários na manutenção da integridade estrutural das moléculas essenciais e no local de catálise de enzima para permitir seu funcionamento adequado²⁹.

Já a L-carnitina colabora com a transferência dos ácidos graxos para dentro da mitocôndria, com finalidade de conversão em energia¹⁷.

Estudos ainda sugerem algumas formas de proteção contra a celulite, sendo uma delas o consumo de antioxidante como a vitamina C e E, pois eles são capazes de inibir substâncias como as metaloproteinases, collagenase e elastase, que são liberadas em resposta a inflamação. Dessa forma, estas substâncias atuam no fortalecimento do tecido conjuntivo através do estímulo direto de células que produzem o colágeno e/ou elastina, ou como suporte na biossíntese de tecido conjuntivo^{21, 30}.

Estas substâncias apresentam ações complementares que caracterizam maior eficácia no tratamento da celulite. Elas podem ser administradas oral e topicamente, no entanto, a associação de ambos tratamentos se completam e garantem melhores resultados devido a atividade em diferentes mecanismos de ação.

CELL SLIM

Bisglicinato de Zinco

Zinco (Zn) é um elemento essencial presente em todos os órgãos, tecidos, e fluídos corporais. É o segundo oligometal mais abundante no corpo humano e está presente em todas as células vivas e secreções³¹. Encontrado em todos tecidos, sendo 85% em músculos e ossos, 11% na pele e fígado, e o restante é distribuído em outros tecidos³².

Uma vez que a pele está em constante renovação, ela demanda elevadas concentrações de zinco para processos celulares dependentes dele³³.

Mediador de uma variedade de processos fisiológicos, como por exemplo, a produção de fibroblastos, colágeno, matriz extracelular, ainda células imunoreguladoras e inflamatórias³⁴.

Este elemento mineral é essencial para o funcionamento de mais de 300 enzimas, as quais participam do metabolismo de carboidratos, lipídeos, proteínas e ácido nucléico. O Zinco também está envolvido em funções antioxidantes, modulando o stress oxidativo, agente antiinflamatório e colaborador do sistema de defesa do organismo^{29,35,36}.

O corpo não armazena zinco, portanto há a necessidade de sua ingestão constante. Para garantir os benefícios do Zinco de forma segura, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) instituiu a quantidade de 15 mg/dia como a Ingestão Diária Recomendada (IDR)³⁷.

Vários estudos mostram que o Zn desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade da pele. Mudanças em sua concentração intracelular estão associadas

à melhor proteção das células cutâneas de fatores nocivos, tão bem como melhora da susceptibilidade ao estresse externo³³.

O zinco é essencial para os fibroblastos, pois mantém a integridade da membrana através da produção de colágeno e matriz extracelular, ainda atua na reparação e modelagem das células, e acelera o processo de reepitelização³⁸.

A concentração de zinco aumenta durante a formação de tecido de granulação, tecido cicatricial, e reepitelização. Estudos experimentais evidenciaram que a concentração de zinco na borda da ferida é 15-20 % maior que na pele intacta³¹.

A deficiência em Zinco resulta na redução de atividade osteoblástica, diminuição síntese e alteração de colágeno, e proteoglicanos^{32,39}.

Trabalhos realizados utilizando elevadas doses de Zinco oral apresentaram resultados satisfatórios no tratamento de celulite⁴⁰.

Muitos estudos empregando Zn tópico ou oral têm mostrado benefícios em tratamento de acne, provavelmente devido a sua propriedade antiinflamatória⁴⁰.

Outros estudos ainda demonstraram a ação protetora contra radiação UV, melhora da cicatrização, contribui para a resposta do sistema imune, prevenção contra doenças relacionadas à idade e o aumento da longevidade, diminui os riscos de câncer e doenças cardiovasculares^{30,40}.

O bis-(glicinato) de zinco é um quelato de zinco estável e de alta biodisponibilidade. Estudos mostraram melhor absorção quando utilizado o zinco em forma de bis-(glicinato).

Bisglicinato de Cobre

O cobre (Cu) é um íon essencial e cofator para várias enzimas, os quais eliminam especialmente os radicais livres. O cobre é requerido no crescimento, nos mecanismos de defesa, resistência óssea, maturação das células vermelhas e brancas, transporte de ferro, metabolismo de glicose e colesterol, contratilidade cardíaca e desenvolvimento cerebral ⁴¹.

A Anvisa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, sugere como Ingestão Diária Recomendada (IDR) a soma de 3 mg/dia, proporcionando a quantidade adequada e segura a saúde da população ³⁷.

O cobre apresenta ação sobre proliferação de queratinócitos e fibroblastos. Atua na formação de colágeno, elastina e na manutenção da coloração da pele, por participar da formação de melanina, pigmento protetor da pele ⁴².

Por atuar em processos enzimáticos, o cobre ainda participa da formação de proteínas, lipídeos e age como um cicatrizante da pele. Sua deficiência é um problema de saúde pública por causar danos celulares com o aumento de produtos peroxidados, alterações no metabolismo de carboidratos e insulina, os quais estão diretamente ligados a obesidade ^{44, 45}.

Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* demonstram

que o cobre participa do processo de cicatrização de feridas, com estímulo de fibroblastos, aumento da expressão de pequenos proteoglicanos como o decorim, os quais estão envolvidos na arquitetura da pele, particularmente no controle da fibrilogênese de colágeno. Este aumento ainda contribui para a deposição de colágeno, e assim, colabora para a formação de matriz extracelular, garantindo maior elasticidade ⁴⁶.

O cobre é essencial a formação de elastina, responsável pela elasticidade e firmeza da pele. Estudos clínicos mostraram que o cobre e o zinco, juntos com proteínas e aminoácidos diminuem as rugas e melhoram a firmeza da pele, devido à restauração progressiva da rede de fibras elásticas ⁶.

Além disso, o cobre apresenta propriedades antimicrobiana e antiinflamatória, com notório aumento de células brancas e respostas mais efetivas do sistema imune ^{47, 48}.

Em um estudo utilizando o quelato bis-(glicinato) de cobre, a velocidade de absorção em testes *in vitro* apresentou resultados em 300% acima da velocidade de absorção de sulfato de cobre, que pode causar efeitos colaterais como náuseas, vômito e dores abdominais ⁴⁹.

Aspartato de Manganês

O manganês (Mn) é um metal essencial para a atuação e formação de enzimas importantes, e consequente normalidade das células ⁵⁰. Ele está envolvido no metabolismo da proteína, lipídeos e carboidratos, e atua como cofator de algumas enzimas ⁵¹.

Também desempenha um papel fundamental no funcionamento do sistema imunológico, regulação da energia celular, crescimento ósseo e tecido conjuntivo, e coagulação do sangue. No cérebro, o Mn é um co-fator importante para uma variedade de enzimas, incluindo a enzima antioxidante superóxido dismutase, bem como enzimas envolvidas na síntese e metabolismo de neurotransmissores ^{52, 53}.

Participa das defesas orgânicas, e dos processos modificadores de células cancerígenas, com elevado poder antioxidante ⁵⁴.

Possui efeito estimulante de queratinócitos

e fibroblastos, sugerindo que o Manganês possui a capacidade de promover a migração de queratinócitos através da modulação de integrinas, especialmente um suporte de fibronectinas. Dessa forma, favorecendo a migração e adesão dermo-epidérmica ^{55, 56}.

Estudos mostraram que o manganês protege os fibroblastos normais da pele humana de perdas proliferativas associadas à idade ⁵⁷.

Pesquisas apontam o oligoelemento Mn como um antagonista do cálcio, protegendo a microcirculação cutânea de agentes vasoconstritores, como o stress induzido pela norepinefrina ⁵⁸.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa, através da Portaria n.º 33, de 13 de Janeiro de 1998, estabeleceu a ingestão diária de 5 mg/dia como a Recomendada (IDR), valor ingerida considerada segura ³⁷.

L-Carnitina

A L-carnitina é um importante aminoácido, sintetizada naturalmente pelo fígado e rins através dos precursores lisina e metionina, ou ainda obtido através da alimentação. Tecidos que apresentem metabolismo de ácidos graxos ativo contêm elevados níveis de carnitina, mas são incapazes de sintetizá-la ^{59, 60, 61}.

Tem como principal função ser cofator essencial do metabolismo dos ácidos graxos, ou seja, conduz os ácidos graxos livres até as mitocôndrias, facilitando sua oxidação, e assim metabolizando-os em energia reutilizável. A L-carnitina reduz significativamente o acúmulo de triglicérides, e aumenta a lipólise em até 1,5 vezes ^{62, 63}.

A lipólise é controlada pelos níveis de AMP cíclico, modulado pela ativação de adenilato ciclase ou inibição de fosfodiesterase ⁶³.

Após a administração oral de L-carnitina, sua biodisponibilidade encontra-se entre 20 a 87%, com concentração sérica máxima entre 3 a 9 horas ⁵⁹.

A utilização da L-carnitina por atletas desencadeia o aumento de 8% de VO², com tempo de exaustão 70% maior, e concentração de lactato sanguíneo 29%

menor, dessa forma, menor catabolismo glicólico e maior oxidação de gordura para prover energia para os exercícios ⁶⁴.

Estudos *in vivo* confirmaram que a L-Carnitina estimula a produção de colágeno e elastina, e assim contribui para amenizar as irregularidades da pele, reduzindo a gordura localizada e a celulite. Estudos utilizando um adesivo contendo L-carnitina verificaram a diminuição de sinais visíveis de celulite na pele ^{65, 66}.

Investigações científicas observaram redução de peso em voluntários obesos após a suplementação com L-carnitina, acompanhado de restrição calórica, e concluíram que a deposição de gordura diminui em favor da deposição de proteína ⁶⁷.

Ainda sugere-se que o uso da L-carnitina melhora a utilização da gordura, diminuindo as concentrações de triglicérides no fígado e plasma ⁶⁸. Somado as estas propriedades a L-carnitina apresenta ação antioxidante e de proteção contra radicais livres tóxicos ^{69, 70}.

Estudos relataram ausência de efeitos adversos consideráveis, e não houve relatos de toxicidade ⁵⁹.

Vitamina E

A vitamina E é composta por uma família de 8 tocoferóis e tocotrienóis. Sua principal propriedade fisiológica é antioxidante, sendo o principal antioxidante lipossolúvel presente no plasma e nas células vermelhas, protegendo-as da peroxidação lipídica e radicais livres ⁷¹.

Muitas doenças como Parkinson, diabetes tipo I e II, e até obesidade pode ser resultado da formação ou excesso de radicais livres ⁷².

A vitamina E é o antioxidante lipossolúvel mais abundante em humanos. Em virtude dos radicais de oxigênio estarem envolvidos em muitos problemas cutâneos, agudo e crônico, a vitamina E apresenta potencial preventivo e de tratamento de problemas de pele. Atua como antioxidante devido à habilidade de eliminar os radicais resultantes da peroxidação lipídica e evita a formação de radicais

livres de amplo espectro ⁷³.

A concentração de tocoferol é maior na epiderme do que na derme. As concentrações de vitamina E no estrato córneo em áreas da pele exposta, como a testa e as bochechas são 20 vezes maior do que aquelas não expostas ⁷⁴.

A Vitamina E aumenta a expressão dos fatores de crescimento do tecido conjuntivo envolvido na síntese de colágeno I e fibronectina, dessa forma, aumentando suas concentrações. Ainda, a Vitamina E, tem a habilidade de inibir a collagenase (MMP-1), enzima responsável pela inativação do colágeno ⁷⁵.

A Anvisa determina como Ingestão Diária Recomendada (IDR) de Vitamina E de 10 mg por dia. A suplementação de vitamina E é recomendada no tratamento de unhas frágeis, prevenção do câncer, ulcera cutânea, tratamento de feridas e síntese de colágeno ^{37, 76}.

CELL DRAIN

Extrato de Cavalinha

Equisetum arvense é popularmente conhecido como Cavalinha, arbusto perene nativo do hemisfério norte, e membro de uma família primitiva de plantas. Há anos a Cavalinha vem sendo utilizada na medicina popular com diferentes finalidades, de tuberculose a perda de cabelo ⁷⁷.

Considerada de amplo prospecto em virtude da sua composição peculiar, possui elevadas porcentagens de vitaminas B1, B2, B6, K, especialmente elevadas concentrações de vitamina C e E. A Cavalinha apresenta alguns minerais como cálcio, sódio, magnésio, ferro, potássio, entre outros ⁷⁸.

O silício é um mineral que desempenha um papel estratégico na regulação da estrutura dérmica, e está presente na Cavalinha em concentrações favoráveis, cuja associação com outros componentes da planta garante efeitos benéficos a reestruturação da pele ²⁷.

Estudos concluem que a Cavalinha não é considerada apenas um componente que confere

Extrato de *Centella asiatica*

Planta nativa de países como Sri Lanka, Madagascar, África e Malásia. Muito utilizada para tratar diversas doenças na medicina Ayurvédica; extratos frescos de *C. asiatica* para feridas em Java; na Índia no tratamento de lepra, enquanto na China em casos de leucorreia e febre. Na Malásia esta planta é utilizada como alimento, na qual a população atribui benefícios como estímulo a memória, fadiga, e ansiedade ⁸⁴.

O asiaticoside é o maior constituinte da *Centella asiatica*, pertence à classe das saponinas triterpênicas. A *Centella asiatica* é cultivada desde os primórdios como especiaria e apresenta uma longa história terapêutica em tratamentos de ansiedade, inflamação, e cicatrização de feridas ⁸⁵.

Recentemente, estudos *in vitro* demonstraram que o asiaticoside possui ação reguladora do tecido conjuntivo, promove a proliferação de fibroblastos e estimula a síntese de colágeno, aumenta a síntese de matriz extracelular e a síntese de glicosaminoglicanas ^{86, 87, 88}. Outros estudos revelam que a síntese de colágeno, a fibronectina intracelular, a atividade mitótica da camada germinativa, são dose dependente ⁸⁹.

resultados positivos a saúde, e sim uma aliada no combate a doenças ⁷⁸.

Algumas das propriedades terapêuticas comprovadas por estudos científicos utilizando o extrato de cavalinha são regeneração epidérmica e dérmica, doenças nos rins, antiinflamatória, anti-séptica, hipoglicêmicas, e ação periférica ^{79, 80, 81, 82}.

Possui atividade antioxidante e supressora da formação de radicais lipídicos. A cavalinha pode ser utilizada como fonte natural de antioxidantes ⁸³.

A Cavalinha é um diurético moderado, com ótima capacidade em reduzir edema do corpo, com possibilidade de aumentar a excreção até 30% acima do normal ⁷⁷.

Estudos confirmaram a inexistência de toxicidade e efeitos adversos relacionados ao uso da cavalinha ⁸¹.

O asiaticoside atua sobre a circulação de retorno, aumenta a elasticidade das paredes venosas, melhora a circulação sanguínea, elimina edemas e hematomas, combate processos degenerativos ⁹⁰.

Estudo clínico realizado com voluntários empregando extrato de *C. asiatica*, portadores de insuficiência venosa crônica, apresentou redução significativa na taxa de filtração capilar, permeabilidade vascular e edema ⁸⁹.

Um estudo controlado com placebo, realizado com 20 voluntárias utilizando 60 mg/dia de extrato de *Centella asiatica* durante 90 dias, apresentou redução no tamanho de adipócitos e na fibrose inter-adipocitária nas regiões deltóides e gluteofemural, comparado a 15 voluntários controle. Há relatos da indução da lipólise quando *Centella asiatica* é administrada por via oral, na dosagem de 60 mg/dia, por 90 dias ²⁶.

Estudo clínico desenvolvido com 60 pacientes com celulite, por 4 meses, e 4 aplicações de extrato de *C. asiatica*, resultaram em uma melhora significativa em 85% dos voluntários e boa tolerância ⁸⁹.

Extrato de *Ginkgo biloba*

O *Ginkgo biloba* é a única espécie ainda existente da família Ginkgoaceae, e por isso tem sido chamada de 'fóssil vivo' – há estruturas fossilizadas de ancestrais do gênero *Ginkgo*, semelhantes à espécie atual, com até 170 milhões de anos. O extrato de *G. biloba* contém porcentagens específicas flavonóides e terpenóides.

É utilizado na medicina popular ou como fitoterápicos em todo o mundo em virtude de suas propriedades terapêuticas e a promoção da longevidade. A ação combinada dos diferentes princípios ativos presentes no extrato promove vasodilatação, redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres e combater a peroxidação lipídica ⁹¹.

A vasodilatação causada pelo *G. biloba* ocorre devido à liberação de óxido nítrico das células endoteliais. Ainda ocorre o aumento da concentração de cálcio celular no endotélio; ativação dos canais de potássio, modificando a permeabilidade das membranas. A hiperpolarização resultante facilita a permeação de cálcio por canais de cátions não seletivos, resultando na liberação de óxido nítrico ^{92, 93}.

Em estudo realizado em 42 pacientes com anormalidades vasculares houve um aumento do fluxo sanguíneo cerebral e periférico, com melhora da microcirculação após a administração de Extrato de *Ginkgo*. Ainda em estudo duplo-cego controlado por placebo, aplicação tópica de *G. biloba* reduziu a reatividade da pele contra a dermatite de contato, além de estimular a proliferação dos fibroblastos dérmicos ⁹⁴.

Outras indicações terapêuticas para os extratos

de *G. biloba* são o tratamento de deficiências na cognição, depressão, vertigens, zumbidos no ouvido, dor de cabeça e síndromes de demência ⁹⁵.

Estudos *in vitro* e *in vivo* verificaram a atividade antioxidante, contra radicais hidroxilas, peroxilas e superóxidos; ainda importante no tratamento de doenças envolvendo radicais livres e danos oxidativos, como câncer e envelhecimento. Resultados significativos foram encontrados referentes à diminuição da peroxidação lipídica nas membranas celulares, e evitando danos como inflamação, envelhecimento e até morte celular ⁹⁶.

As biflavonas do *Ginkgo biloba* aumentam a atividade da fosfodiesterase, que degrada o AMPc, estimula a microcirculação da pele e a atividade lipolítica. Esta propriedade está associada à presença de grupos hidroxilas livre ou parcialmente metilado ⁹⁷. O *Ginkgo* está sendo usado no tratamento de celulite em virtude de sua ação na circulação periférica, como por exemplo, a redução da viscosidade sanguínea. Ainda incrementa a deformidade dos glóbulos vermelhos, diminui a permeabilidade vascular e melhoram o tônus das paredes vasculares, fatores que promovem a melhora da microcirculação ⁹⁸.

O *Ginkgo biloba* de maneira generalista é considerado seguro e não apresenta interações medicamentosas comprovadas. No entanto, deve ser observado que o *G. biloba* propriedades inibidoras de monoamina oxidase (MAO), que pode proporcionar efeito sinérgico quando combinado a outra substância inibidora de MAO. Ainda atua como fator antiagregante plaquetário, portanto, deve ser usado com cuidado em concomitância com anticoagulantes ⁹⁹.

Recomendações de uso

O tratamento deve ser feito pela associação dos dois produtos, Cell Drain e Cell Slim. O uso das duas formulações é imprescindível para que os resultados na redução da celulite e gordura localizada sejam obtidos conforme os estudos realizados.

Condições de armazenamento:

Cell Slim e Cell Drain deve ser mantido em embalagem original.

Cell Slim é um produto higroscópico. Manter em local seco e protegido da luz, a temperatura menor que 30°C. Manter embalagem bem fechada.

Concentração usual

Cell Care Drain: 300-400 mg

Cell Care Slim: 300-350 mg

Especificações Cell Drain

TESTE	ESPECIFICAÇÃO
Aspecto	Sólido bege
Asiaticosídeos	0,60-0,85% (p/p).
Flavonóides totais	8,0-9,0% (p/p)
Cinzas	No máximo 5,0% (p/p)
Perda por secagem	No máximo 10,0%
E. Coli, S. aureus, Salmonella sp, P. aeruginosa	Ausente
Contagem de Bactérias Heterotróficas Totais	Não mais que 10.000 UFC/g
Bolores e Leveduras	Não mais que 1.000 UFC/g
Coliformes Totais	Ausente
Coliformes Fecais	Ausente

Especificações Cell Slim

TESTE	ESPECIFICAÇÃO
Zinco	1,5-2,5% (p/p).
Cobre	0,2-0,4% (p/p)
Manganês	0,5-0,8% (p/p)
Carnitina	64,0-71,0% (p/p)
Vitamina E	2,5-2,9% (p/p)
Perda por secagem	No máximo 5,0%.
E. Coli, S. aureus, Salmonella sp, P. aeruginosa	Ausente
Contagem de Bactérias Heterotróficas Totais	Não mais que 1.000 UFC/g
Bolores e Leveduras	Não mais que 100 UFC/g
Coliformes Totais	Ausente
Coliformes Fecais	Ausente

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] GOLDMAN, M.P.; BACCI, P.A.; LEIBASCHOFF, G.; HEXSEL, D.; ANGELINI, F. Cellulite Pathophysiology and Treatment. Taylor and Francis Group, Nova Iorque, 2006, 327p.
- [2] OBAGI, Z.E. **Anatomia e fisiologia da pele: uma visão pessoal**. Revinter, 2004, p. 13-22.
- [3] BARRY, B.W. **Dermatological formulations: percutaneous absorption**. New York: Dekker, 1983, 350p.
- [4] ROPKE, C.D. **Prevenção do dano fotooxidativo à pele por tratamento tópico com extrato da raiz de *Pothomorphe umbellata*** L.Miq. Tese (Doutorado) □ Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003, 98p.
- [5] GEORGE, L.L., C.E.R., CASTRO, R.R.L. **Histologia comparada**. São Paulo: Roca, 1985, p.257-259.
- [6] MAHONEY, M.G.; BRENNAN, D.; STARCHER, B.; FARYNIARZ, J. RAMIREZ, J.; PARR, L.; UITTO, J. Extracellular matrix in cutaneous ageing: the effects of 0.1% copper-zinc malonate-containing cream on elastin biosynthesis. **Experimental Dermatology**. 2008; 18: 205-211.
- [7] LEE, C.H.; SINGLA, A.; LEE, Y. Biomedical applications of collagen. **International Journal of Pharmaceutics**. 2001, 221, 1-22.
- [8] BONTE, F.; DUMAS, M.; CHAUDAGNE, C.; MEYBECK, A. Influence of Asiatic Acid, Madecassic Acid, and Asiaticoside on Human Collagen I Synthesis. **Planta Medicine**. 1994, 60, 133-135.
- [9] RAO, K.P. Recent developments of collagen-based materials for medical applications and drug delivery systems. **Journal of Biomaterial Science, Polymer Edition**, 1995, 7, 623-645.
- [10] MORAIS, G.G. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidas de xantina para o tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite)**. Dissertação (Mestrado) □ Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006, 158p.
- [11] PEYREFITTE, G.; MARTINI, M.; CHIVOT, M. **Cosmetologia, Biologia Geral e Biologia da Pele**. São Paulo: Editora Andrei Ltda., 1998, 328p.
- [12] RAWLINGS, A.V. Cellulite and its treatment. **International Journal of Cosmetic Science**. 2006, 28, 175-190.
- [13] SMALLS, L.K.; LEE, C.Y.; WHITESTONE, J.; KITZMILLER, W.J.; WICKETT, R.R.; VISSCHER, M.O. Quantitative model of cellulite: Three-dimensional skin surface topography, biophysical characterization, and relationship to human perception. **Journal of Cosmetic Science**. 2005, 56, 105.
- [14] KHAN, M.H.; VICTOR, F.; RAO, B.; N.S. Treatment of cellulite, Part II. Advances and controversies. **Journal of the American Academy Dermatology**. 2010, 62, 373-384.
- [15] GOLDMAN, M.P. Cellulite: a review of current treatments. **Cosmetic Dermatology**. 2002, 15, 17-20.
- [16] HEXSEL, D.; ORLANDI, C.; PRADO, D.Z. Botanical extracts for treatment of cellulite. **Dermatology Surgery**. 2005; 31: 7.
- [17] ROURE, R.; ODDOS, T.; ROSSI, A.; VIAL, F.; BERTIN, C. Evaluation of the efficacy of a topical cosmetic slimming product combining tetrahydroxypropyl ethylenediamine, caffeine, carnitine, forskolin and retinol, *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo*. **International Journal of Cosmetic Science**. 2011; 1-8.
- [18] MORALES, E.; GALLARDO, V.; CLARÉS, B.; GARCÍA, M.B.; RUIZ, M.A. Study and description of hydrogels and organogels as vehicles for cosmetic active ingredients. **Journal of the Society of Cosmetic Chemists**. 2009, 60, 627-636.
- [19] MIRRASHED, F., SHARP, J.C., KRAUSE, V., MORGAN, J. and TOMANEK, B. Pilot study of dermal and subcutaneous fat structures by MRI in individuals who differ in gender, BMI, and cellulite grading. **Skin Research and Technology**. 2004, 10, 161-168.
- [20] SAPONARA, R.; BOSISIO, E. Inhibition of cAMP-Phosphodiesterase by Biflavones of Ginkgo biloba in Rat Adipose Tissue. **Journal of Natural Products**. 1998, 61, 1386-1387.
- [21] COSTA-STRACHAN, K.A. **Skin Care and Aging**. Recent Advances in Slimming Treatments. 443-447.
- [22] SAINIO, E.L.; RANTANEN, T.; KANERVA, L. Ingredients and safety of cellulite creams. **European Journal of Dermatology**. 2000, 10, 596-603.
- [23] CAMPOS, M.S.M.P.; LEONARDI, G.R.; CHORILLI, M.; BRATFISCH, R.C.S.; POLACOW, M.L.O.; KASSISSE, D.M.G. The effect of topical caffeine on the morphology of swine hypodermis as measured by ultrasound. **Journal of Cosmetic Dermatology**.

2008, 7, 232-237.

- [24] KIM, W.J.; KIM, J.; VERIANSYAH, B.; KIM, J.D.; LEE, Y.W.; OH, S.G.; TJANDRAWINATA, R.R. Extraction of bioactive components from *Centella asiatica* using subcritical water. **Journal of Supercritical Fluids**. 2009, 48, 211–216.
- [25] LU, L.; YING, k.; WEI, S.; FANG, Y.; LIU, Y.; LIN, H.; MA, L.; MAO, Y. Asiaticoside induction for cell-cycle progression, proliferation and collagen synthesis in human dermal fibroblasts. **International Journal of Dermatology**. 2004, 43, 801–807.
- [26] SMALLS, L.R.K. **Development of quantitative models for the investigation of gynoid lipodystrophy (cellulite)**. Tese de Doutorado. Ciências Farmacêuticas. 2005; 202p.
- [27] BENAIGES, A.; MARCET, P.; ARMENGO, R.; BETES, C.; GIRONES, E. Study of the firming effect of a plant complex. **International Journal of Cosmetic Science**. 1998; 20: 223–233.
- [28] KEHL-FIE, T.E.; SKAAR, E.P. Nutritional immunity beyond iron: a role for manganese and zinc. **Current Opinion in Chemical Biology**. 2010; 14: 218–224.
- [29] LUKASKI, H.C. Micronutrients (Magnesium, Zinc, and Cooper): Are mineral supplements needed for athletes?. **International Journal of Sport Nutrition**. 1995; 5: S74-S83.
- [30] ROCKENFELLER, P.; MADEO, F. Ageing and eating. **Biochimica et Biophysica Acta**. 2010; 1803: 499–506.
- [31] LANSDOWN, A.B.G. Zinc in the healing wound. **The Lancet**. 1996; 347: 706-707.
- [32] TAPIERO, H.; TEW, K.D. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. 2003; 57: 399–411.
- [33] RUDOLF, E.; CERVINKA, M. The role of intracellular zinc in chromium(VI)-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis. **Chemico-Biological Interactions**. 2006; 162: 212–227.
- [34] GOLDBERG, L.J.; LENZY, Y. Nutrition and hair. **Clinics in Dermatology**. 2010; 28: 412–419.
- [35] SALGUEIRO, M.J.; ZUBILLAGA, M.; LYSIONEK, A.; SARABIA, M.I.; CARE, R.; PAOLI, T.D.; HAGER, A.; WEILL, R.; BOCCIO, J. Zinc as an essential micro nutrient: A review. **Nutrition Research**. 2000; 20: 737-755.
- [36] PRASAD, A.S. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. **Experimental Gerontology**. 2008; 43: 370–377.
- [37] Portaria n^o 33, de 13 de Janeiro de 1998.
Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/33_98.html. Acesso em: 22 de Agosto de 2011.
- [38] ZALEWSKI, P.D.; TRUONG-TRAN, A.Q.; GROSSER, D.; JAYARAM, L.; MURGIA, C.; RUFFIN, R.E. Zinc metabolism in airway epithelium and airway inflammation: basic mechanisms and clinical targets. A review. **Pharmacology & Therapeutics**. 2005; 105: 127– 149.
- [39] CORDOVA, A.; ALVAREZ-MONI, M. Behaviour of Zinc in Physical Exercise: A Special Reference to Immunity and Fatigue. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. 1995; 19: 439-445.
- [40] ROSTAN, E.F.; DEBUYS, H.V.; MADEY, D.L.; PINNELL, S.R. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. **International Journal of Dermatology**. 2002; 41: 606–611.
- [41] OLIVARES, M.; UAUY, R. Copper as an essential nutrient. **The America Journal of Clinical Nutrition**. 1996; 63: 791S-6S.
- [42] LOTTI, T.M.; MENCHINI, G.; COMACCHI, C.; GHERSETICH, I. Treatment pearls from Europe. **Dermatologic Clinics**. 1998; 16: 631- 641.
- [43] FORMIGONI, A.; FUSTINI, M.; ARCHETTI, L. Collagen lattice contraction is enhanced by overexpression of manganese superoxide dismutase in human dermal fibroblasts implications for fibrotic and fibro proliferative disorders. **Animal Feed Science and Technology**. 2011; 164: 191-198.
- [44] SAARI, J.T. Copper deficiency and cardiovascular disease: role of peroxidation, glycation, and nitration. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**. 2000; 78: 848–855.
- [45] URIU-ADAMS, J.Y.; KEEN, C.L. Copper, oxidative stress, and human health. **Molecular Aspects of Medicine**. 2005;

- [46] SIMÉON, A.; WEGROWSKI, Y.; BONTEMPS, Y.; MAQUART, F.X. Expression of Glycosaminoglycans and Small Proteoglycans in Wounds: Modulation by the Tripeptide-Copper Complex Glycyl-L-Histidyl-L-Lysine-Cu²⁺. **Journal of Investigative Dermatology**. 2000; 115: 962-968.
- [47] TENAUD, I.; SAINTE-MARIE, I.; JUMBOU, O.; LITOUX, P.; DRÉNO, B. *In vitro* modulation of keratinocyte wound healing integrins by zinc, copper and manganese. **British Journal of Dermatology**. 1999; 140: 26–34.
- [48] TURNLUND, J.R.; JACOB, R.A.; KEEN, C.L.; STRAIN, J.J.; KELLEY, D.S.; DOMEK, J.M.; KEYES, W.M.; ENSUNSA, J.L.; LYKKESFELDT, J.; COULTER, J. Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men. **The American Journal of Clinical Nutrition**. 2004; 79: 1037– 44.
- [49] GALLAS, J.M.; LITTRELL, K.C.; SEIFERT, S.; ZAJAC, G.W.; Thiyagarajan, Solution Structure of Copper Ion-Induced Molecular Aggregates of Tyrosine Melanin. **Biophysical Journal**. 1999; 77: 1135-42.
- [50] HIRATA, Y.; SUZUNO, H.; TSURUTA, T.; OH-HASHI, K.; KIUCHI, K. The role of dopamine transporter in selective toxicity of manganese and rotenone. **Toxicology**. 244; 2008: 249–256.
- [51] TAKEDA, A. Manganese action in brain function. **Brain Research Reviews**. 2003; 41: 79–87.
- [52] ASCHENER, M.; GUILARTE, T.R.; SCHNEIDER, J.S.; ZHENG, W. Manganese: Recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. **Toxicology and Applied Pharmacology**. 2007; 221: 131– 147.
- [53] ASCHNER, J.L.; ASCHNER, M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. **Molecular Aspects of Medicine**. 2005; 26: 353–362.
- [54] GERBER, G.B.; LEONARD, A.; HANTSON, PH. Carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity of manganese compounds. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. 2002; 42: 25–34.
- [55] TENAUD, I.; LEROY, S.; CHEBASSIER, N.; DRENO, B. Zinc, copper and manganese enhanced keratinocyte migration through a functional modulation of keratinocyte integrins. **Experimental Dermatology**. 2000; 9: 407–416.
- [56] CHEBASSIER, N.; EL HOUSSEIN, O.; VIEGAS, I.; DRÉNO, B. *In vitro* induction of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 expression in keratinocytes by boron and manganese. **Experimental Dermatology**. 2004; 13: 484–490.
- [57] SARSOUR, E.H.; GOSWAMI, M.; KALEN, A.L.; GOSWAMI, P.C. MnSOD activity protects mitochondrial morphology of quiescent fibroblasts from age associated abnormalities. *Mitochondrion*. 2010; 10: 342–349.
- [58] NONOTTE-BESNE, I.; BRETON, L. The effect of manganese gluconate on the cutaneous microcirculation. **Skin and Environment - Perception and Protection**. 2001; 1: 387-393.
- [59] ARSENIAN, M.A. Carnitine and Its Derivatives in Cardiovascular Disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**. 1997; 40: 265-286.
- [60] STEIBER, A.; KERNER, J. HOPPEL, C.L. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. **Molecular Aspects of Medicine**. 2004; 25: 455–473.
- [61] CHA, Y.S.; SOHNZ, H.S.; DAILY, J.W.; HEUNG, S. Effects of exercise training and/or high fat diet on lipid metabolism and carnitine concentrations in rats. **Nutrition Research**. 1999; 19: 937-945.
- [62] KALAISELVI, T.; PANNEERSELVAM, C. Effect of l-carnitine on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aging rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, 1998; 9: 575-581.
- [63] SIEGNER, R.; HEUSER, S.; HOLTZMANN, U.; SÖHLE, J.; SCHEPKY, A.; RASCHKE, T.; STÄB, F.; WENCK, H.; WINNEFELD, M. Lotus leaf extract and L-carnitine influence different processes during the adipocyte life cycle. **Nutrition & Metabolism**. 2010; 7: 1-10.
- [64] SACHAN, D.S.; HONGU, N. Increases in VO₂ max and metabolic markers of fat oxidation by caffeine, carnitine, and choline supplementation in rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**. 2000; 11: 521-526.
- [65] ORESAJO, C.; YATSKAYER, M.; RIZER, R.; RAAB, S.; DRAELOS, Z. A double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy of a body cream containing a combination of tetrahydropropyl ethylenediamine, caffeine, carnitine, and retinol. **Journal of the American Academy of Dermatology**. 200; 60: AB25.

- [66] ZHANG, S.; QIN, G.; WU, Y.; GAO, Y.; QIU, Y.; LI, F.; XU, B. Enhanced Bioavailability of L-Carnitine After Painless Intradermal Delivery vs. Oral Administration in Rats. **Pharmaceutical Research**. 2011; 28: 117–123.
- [67] WUTZKE, K.D.; LORENZ, H. The Effect of L-Carnitine on Fat Oxidation, Protein Turnover, and Body Composition in Slightly Overweight Subjects. **Metabolism**. 2004; 53: 1002-1006.
- [68] CLARK, R.M.; WATERS, D.; AGGARWAL, D.; OWEN, K.Q.; KOO, S.L. L-Carnitine increases liver α -tocopherol and lowers liver and plasma triglycerides in aging ovariectomized rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**. 2007; 18: 623–628.
- [69] KOLODZIEJCZYK, J.; SALUK-JUSZCZAK, J.; WACHOWICZ, B. L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations. **Nutrition**. 2011; 27: 693–699.
- [70] VOLEK, J.S.; JUDELSON, D.A.; SILVESTRE, R.; YAMAMOTO, L.M.; SPIERING, B.A.; HATFIELD, D.L.; VINGREN, J.L.; QUANN, E.E.; ANDERSON, J.M.; MARESH, C.M.; KRAEMER, W.J. Effects of Carnitine Supplementation on Flow-Mediated Dilatation and Vascular Inflammatory Responses to a High-Fat Meal in Healthy Young Adults. **The American Journal of Cardiology**. 2008, 102, 1413–1417.
- [71] NICOLAIDOU, E.; KATSAMBAS, A.D. Vitamins A, B, C, D, E, F, Trace Elements and Heavy Metals: Unapproved Uses or Indications. **Clinics in Dermatology**. 2000; 18: 87–94.
- [72] FRANK, J. Beyond vitamin E supplementation: An alternative strategy to improve vitamin E status. **Journal of Plant Physiology**. 2005; 162: 834–843.
- [73] BISSETT, D.L. Common cosmeceuticals. **Clinics in Dermatology**. 2009; 27: 435–445.
- [74] SHAPIRO, S.S.; SALIOU, C. Role of Vitamins in Skin Care. **Nutrition**. 2001; 17: 839 – 844.
- [75] MUNTEANU, A.; ZINGG, J.M. Cellular, molecular and clinical aspects of vitamin E on atherosclerosis prevention. **Molecular Aspects of Medicine**. 2007; 28: 538–590.
- [76] THIELE, J.J.; EKANAYAKE-MUDIYANSELAGE, S. Vitamin E in human skin: Organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology. **Molecular Aspects of Medicine**. 2007; 28: 646–667.
- [77] SANDHU, N.S.; KAUR, S.; CHOPRA, D. Equisetum arvense: Pharmacology and Phytochemistry – A Review. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**. 2010; 3: 146-150.
- [78] NAGAI, T.; MYODA, T.; NAGASHIMA, T. Antioxidative activities of water extract and ethanol extract from field horsetail (tsukushi) Equisetum arvense L. **Food Chemistry**. 2005; 91: 389–394.
- [79] OZAY, Y.; OZYURT, S.; GUZEL, S.; CIMBIZ, A.; OLGUN, E.G.; CAYCI, M.K. Effects of Equisetum arvense Ointment on Dermal Wound Healing in Rats. **Wounds-A compendium of clinical research and practice**. 2010; 22: 261- 267.
- [80] TAGO, Y.; WEI, M.; ISHII, N.; KAKEHASHI, A.; WANIBUCHI, H. Evaluation of the subchronic toxicity dietary administered Equisetum arvense in F344 rats. **Journal of Toxicologic Pathology**. 2010; 23: 245-251.
- [81] MONTE, F.H.M.; SANTOS, J.G.; RUSSI, M.; LANZIOTTI, V.M.N.B.; LEAL, L.K.A.M.; CUNHA, G.M.A. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stems from Equisetum arvense L. in mice. **Pharmacological Research**. 2004; 49: 239–243.
- [82] DOS SANTOS JR., J.G.; BLANCO, M.M.; DO MONTE, F.H.M.; RUSSI, M.; LANZIOTTI, V.M.N.B.; LEAL, L.K.A.M.; CUNHA, G.M. Sedative and anticonvulsant effects of hydroalcoholic extract of Equisetum arvense. **Fitoterapia**. 2005; 76: 508–513.
- [83] CETOJEVIC-SIMIN, D.D.; CANADANOVIC-BRUNET, J.M.; BOGDANOVIC, G.M.; DJILAS, S.M.; CETKOVIC, G.S.; TUMBAS, V.T.; STOJILJKOVIC, B.T. Antioxidative and Antiproliferative Activities of Different Horsetail (Equisetum arvense L.) Extracts. **Journal of Medicinal Food**. 2010; 13: 452-459.
- [84] HAMID, A.A.; SHAH, Z.M.; MUSE, R.; MOHAMED, S. Characterisation of antioxidative activities of various extracts of Centella asiatica (L) Urban. **Food Chemistry**. 2002; 77: 465–469.
- [85] KIMURA, Y.; SUMIYOSHI, M.; SAMUKAWA, K.; SATAKE, N.; SAKANAKA, M. Facilitating action of asiaticoside at low doses on burn wound repair and its mechanism. **European Journal of Pharmacology**. 2008; 584: 415– 423.
- [86] LEE, J.; JUNG, E.; KIM, Y.; PARK, J.; PARK, J.; HONG, S.; KIM, J.; HYUN, C.; KIM, Y.S.; PARK, D. Asiaticoside induces

human collagen I synthesis through TGF β receptor I kinase (T β RI Kinase)- Independent Smad Signaling. **Planta Medicine**. 2006; 72: 324-328.

[87] SHUKLA, A.; RASIK, A.M.; JAIN, J.K; SHANKAR, R.; KULSHRESTHA, D.K.; DHAWAN, B.N. In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. **Journal of Ethnopharmacology**. 1999; 65: 1–11.

[88] LAWRENCE, J.C. The morphological and pharmacological effects of asiaticoside upon skin in vitro and in vivo. **European Journal of Pharmacology**. 1967; 1: 414-424.

[89] BRINKHAUS, B.; LINDNER, M.; SCHUPPAN, D.; HAHN, E.G. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. **Phytomedicine**. 2000; 7: 427-448.

[90] SHUKLA, A.; RASIK, A.M.; DHAWAN, B.N. Asiaticoside-induced Elevation of Antioxidant Levels in Healing Wounds. **Phytotherapy Research**. 1999; 13: 50–54.

[91] FORLENZA, O.V. Ginkgo biloba e memória: mito ou realidade? **Revista de psiquiatria Clínica**. 2003; 30: 218-220.

[92] SATOH, H.; NISHIDA, S. Electropharmacological actions of Ginkgo biloba extract on vascular smooth and heart muscles. **Clinica Chimica Acta**. 2004; 342: 13–22.

[93] NISHIDA, S.; SATOH, H. Mechanisms for the vasodilations induced by Ginkgo biloba extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta. **Life Sciences**. 2003; 72: 2659–2667.

[94] RITCH, R. Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma. **Medical Hypotheses**. 2000; 54: 221–235.

[95] DIAMOND, B.J.; SHIFLETT, S.C.; FEIWEL, N.; MATHEIS, R.J.; NOSKIN, O.; Richards, J.A.; SCHOENBERGER, N.E. Ginkgo biloba Extract: Mechanisms and Clinical Indications. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. 2000; 81: 668-678.

[96] DI MAMBRO, V.M.; FONSECA, M.J.V. Assays of physical stability and antioxidant activity of a topical formulation added with different plant extracts. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. 2005; 37: 287–295.

[97] DELL'AGLI, M.; BOSISIO, E. Biflavones of Ginkgo biloba stimulate lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. **Planta Medica**. 2002; 68-79.

[98] HEXSEL, D.; ORLANDI, C.; PRADO, D.Z. Botanical Extracts Used in the Treatment of Cellulite. **Dermatology Surgery**. 2005; 31: 866–872.

[99] IZZO, A.A.; CARLO, G.D.; BORRELLI, F.; ERNST, E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. **International Journal of Cardiology**. 2005; 98: 1 – 14.