



INCI name: Propanediol; Aqua and Rheum Rhaponticum Root Extract

Uso: Externo

Fator de Correção: Não se aplica

Fator de Equivalência: Não se aplica

HYDRAT-IN 72H®

PELE HIDRATADA POR ATÉ 72 HORAS!

Hydrat-in 72h® consiste em uma fração ativa obtida das raízes do ruibarbo (*Rheum rhaponticum*), padronizado em raponticina, que é capaz de estimular os próprios mecanismos naturais de hidratação da pele. É capaz, de maneira natural, de promover a hidratação cutânea, por um período comprovado de 72 horas.

Recomendação de uso

A concentração de uso indicada, com base nos estudos de eficácia é de 1,5%.

Essa concentração pode ser alterada de acordo com a formulação, componentes associados e tipo de pele do paciente.

Aplicações

Hydrat-in 72h® é indicado para tratamentos faciais e corporais específicos para peles secas, tais como:

- ✓ Peles extremamente ressecadas como casos de xerose atópica, psoríase, entre outros;
- ✓ Peles sensíveis suscetíveis a alergias com coceira e descamação;
- ✓ Peles sensibilizadas por procedimentos médicos e estéticos agressivos.
- ✓ Pela sua característica natural, também pode ser associado em formulações infantis e qualquer aplicação pré e pós sol, além da manipulação em formulas gerais como:
- ✓ Cremes, loções, gel, gel-creme, géis de banhos, leites corporais;
- ✓ Xampu e tônicos capilar;
- ✓ Maquiagem;
- ✓ Linha para cuidado solar – pós-sol e associado à fotoprotetores tópicos;
- ✓ Produtos infantis;
- ✓ Produtos destinados ao cuidado de gestantes e lactantes;
- ✓ Produtos para cuidados faciais e corporais.

Vantagens

- ✓ Hidratação por 72 horas;
- ✓ Mecanismo de ação natural;
- ✓ Coadjuvante em patologias que envolvem ressecamento de pele;
- ✓ Testado *in vivo* em braços e pernas;
- ✓ Indicado para *skin care*;
- ✓ 100% natural, livre de conservantes.

Farmacotécnica

Hydrat-in 72h® tem ação otimizada se associado com hidratantes de ação imediata (física), emolientes e formadores de filme. Também pode ser associado com *antiagings*, antioxidantes, vitaminas destinadas ao uso tópico (A, E e C, etc.), entre outros. Sugerimos associação em formulações faciais com *Phytosqualan™*, *CellToCell®* e *Perfection Peptide P3*.

Hydrat-in 72h® apresenta-se na forma de um líquido transparente e hidrossolúvel. Deve preferencialmente ser adicionado em bases prontas, ou no final do processo de manipulação da base, em temperaturas abaixo de 50°C.



0800 707 0706

www.infinitypharma.com.br

Mecanismo de ação

A pele possui uma série de mecanismos e estruturas que lhe permite conservar um estado hídrico adequado. Na epiderme o NMF (*Natural Moisturising Factor*) é o mais importante agente de hidratação. A barreira transepidérmica é composta principalmente por lipídeos intercelulares, responsáveis por reduzir a perda de água e promover assim a homeostase cutânea.

Tanto o NMF quanto a barreira cutânea são provenientes dos queratinócitos durante a maturação progressiva das células de base da epiderme. Ao longo deste processo, os queratinócitos diferenciam-se em sua morfologia, a fim de manter a homeostase e renovação cutânea. Estas alterações devem-se a uma diferenciação celular, responsável por sintetizar proteínas, lipídeos e enzimas necessárias para manutenção da hidratação equilibrada da epiderme.

A pele desidratada se caracteriza pelo aspecto ressecado, áspero, sem luminosidade e proporciona ao indivíduo uma sensação de desconforto e maior tendência ao envelhecimento. Além disso, torna a pele vulnerável a alergias e infecções.

Fatores genéticos, como o envelhecimento e a menopausa, ou a exposição a agressões externas (como o sol, o calor e poluição) perturbam o equilíbrio da pele, provocando secura e desidratação cutânea.

Alguns indivíduos possuem a pele extremamente seca (xerose atópica), e sofrem uma perda de água transepidérmica muito superior a uma pele normal. Os corneócitos neste tipo de pele tendem a descamar mais, e em um curto período de tempo, ocorre a perda de água e aminoácidos os quais desempenham um papel na capacidade de manutenção da hidratação do estrato córneo (Watanabe M., et al, 1991). A fim de amenizar o desconforto, o uso de dermocosméticos específicos, pode melhorar o desequilíbrio cutâneo, promover maior conforto e melhorar o aspecto da pele, mas infelizmente nem sempre resolvem o problema. As proteínas filagrina e involucrina são moléculas chaves na homeostase cutânea, estão presentes nos corneócitos, responsáveis pelo aumento da coesão dos queratinócitos e a manutenção da fisiologia normal da pele (Jensen JM, 2009).

- **Filagrina:** Barreira e NMF

A filagrina é uma molécula-chave na hidratação da pele. Promove a coesão dos filamentos de queratina que levam a uma correta maturação dos corneócitos, contribuindo assim na função barreira e na coesão estrutural dos corneócitos incrementando a sua resistência (Simon, 1996). Também origina a maioria dos componentes da NMF, um conjunto de substâncias naturais com alta capacidade de retenção de água. Tal é a importância da filagrina, que a sua deficiência ou alteração está associada com problemas como xerose atópica, pele seca, alergias, dermatite atópica e psoríase.

- **Involucrina:** Resistência e coesão do estrato córneo

A involucrina é a principal proteína das células cornificadas do envelope (estrutura polimérica protéica e lipídica, as quais são localizadas abaixo da membrana citoplasmática no exterior dos corneócitos), e se expressa durante a fase terminal da diferenciação dos queratinócitos humanos (Jensen JM, 2009). Tem a função de atuar como um reforço para corneócitos e possui a capacidade de se ligar a lipídeos como ceramidas e ácidos graxos, oferecendo suporte e organização lipídica lamelar à barreira da pele. Desta forma, podemos concluir que a involucrina participa diretamente da função barreira como elemento estrutural chave para dar resistência e coesão ao estrato córneo.

Hydrat-in 72h[®] consiste em uma fração ativa obtida das raízes do ruibarbo (*Rheum raphonticum*), padronizado em raponticina, que atua diretamente sobre os queratinócitos através da ativação da PPAR γ * (Receptores ativados por proliferação peroxissômica) para estimular os próprios mecanismos naturais de hidratação da pele (Chen, 2009). Ele consegue, de maneira natural, aumentar os níveis de involucrina e filagrina com consequente hidratação cutânea.

*Na pele, é possível encontrar três formas de PPAR: PPAR α , β e γ , sendo que a PPAR γ é a única especializada na diferenciação dos queratinócitos. Estudos comprovam que PPARs regulam a diferenciação e proliferação celular às respostas inflamatórias e da função barreira da pele (Schmuth, 2008; Feingold, 2011). Outros estudos mostram que os ativadores de PPAR γ demonstram efeitos significativos para tratamentos de diversos problemas cutâneos como dermatite atópica e psoríase (Sertznig, 2008; Sertznig, 2011). Além disso, estes ativadores aumentam os níveis de involucrina e filagrina (moléculas chave na homeostase

cutânea) em cultura de queratinócitos e *in vivo*, aceleram a recuperação da barreira, melhorando a homeostase e a permeabilidade da barreira cutânea (Mao-Qiang, 2004).

Comprovação de eficácia

Eficácia *in vitro*

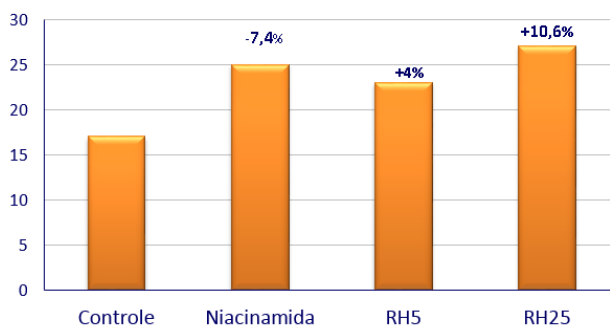
1. Avaliação da produção da filagrina e involucrina

O estudo determinou a produção de filagrina e involucrina em queratinócitos epidérmicos humanos mediante citometria de fluxo. As células foram cultivadas em placas com baixos níveis de cálcio (o cálcio estimula as vias de diferenciação), em duas concentrações (5 e 25 ppm) de raponticina (RH) e niacinamida (30 μ m, controle positivo). Após a incubação de 72hs, as células foram tratadas com anticorpos específicos anti-filagrina e anti-involucrina, que foram então, reconhecidos por um anticorpo secundário que emitia fluorescência. Finalmente, as amostras foram submetidas por um citômetro de fluxo, que detecta a fluorescência emitida pelas células durante duas determinações:

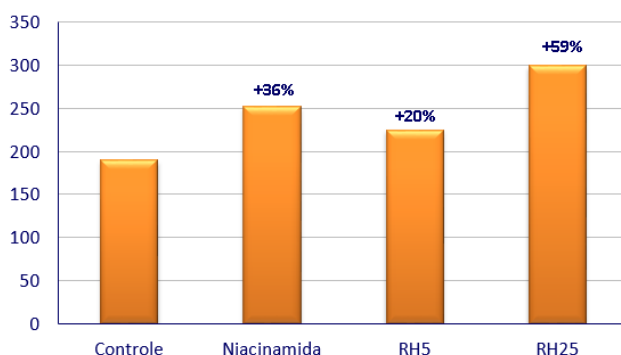
- ✓ **Porcentagem de células positivas:** indica a quantidade de células oriundas da cultura, que produzem cada uma das proteínas estudadas (involucrina e filagrina).
- ✓ **Intensidade de fluorescência:** refere-se à quantidade de filagrina e involucrina por célula que há nos queratinócitos.

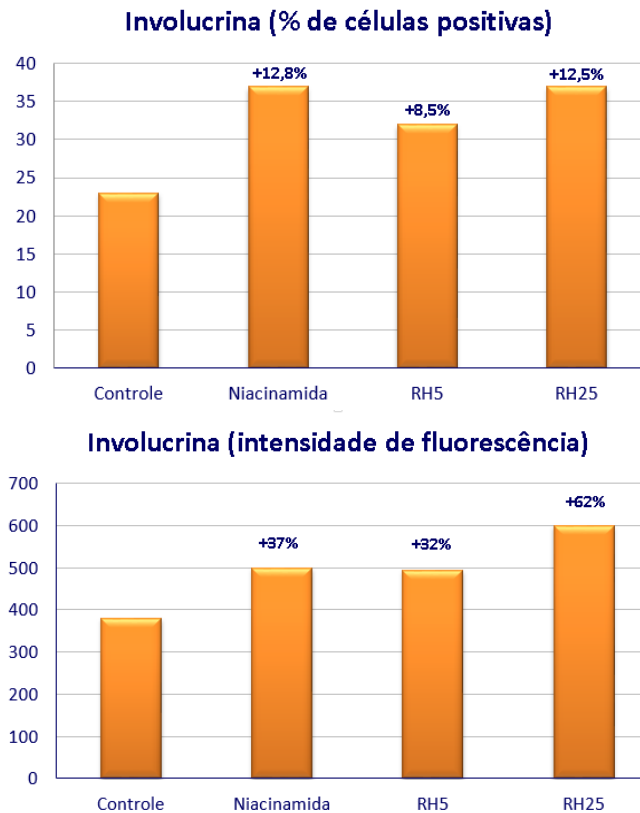
Após o tratamento dos queratinócitos com raponticina, observou-se um incremento estatisticamente significativo dos níveis de filagrina e involucrina, comparável aos níveis alcançados com niacinamida. Houve o aumento tanto da intensidade da fluorescência, como da porcentagem de células que expressam as proteínas.

Filagrina (% de células positivas)



Filagrina (intensidade de fluorescência)





Gráficos 1 – 4. As porcentagens em vermelho significam o resultado dos ativos (niacinamida, RH5 e RH25) em relação ao controle (*). Resultados estatisticamente significativos (*) $p < 0.05$; (**) $p < 0.001$.

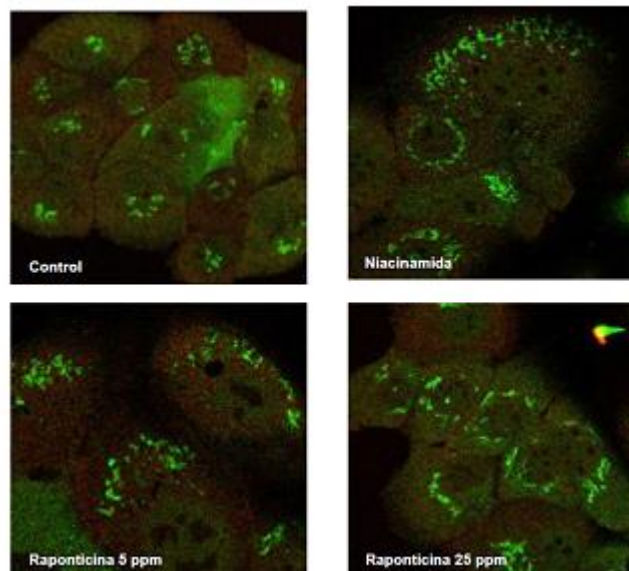


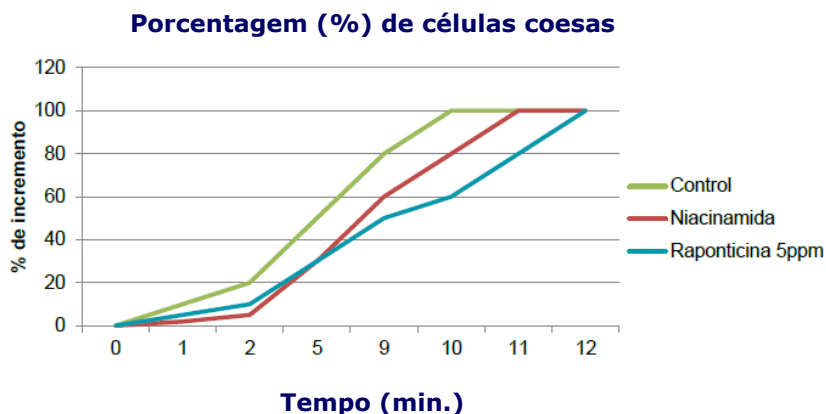
Figura 1. Imagens obtidas por meio de imunofluorescência, que mostram os queratinócitos tratados com a niacinamida, raponticina 5 ppm e 25ppm. A coloração verde representa a quantidade de involucrina produzida nos queratinócitos cultivados. Os resultados mensurados comprovam que a raponticina incrementa os níveis de filagrina e involucrina que, na pele resultará no restabelecimento da resistência e coesão do estrato córneo, melhora da função barreira e recuperação da hidratação cutânea.

2. Avaliação da coesão celular

Em segundo momento, foi realizado um estudo de tempo, onde queratinócitos humanos normais, foram incubados por um período de 72 hs com raponticina ou niacinamida e após o término do tempo, foram expostas a uma solução de tripsina, a fim de verificar a porcentagem de coesão destas células. Este tempo guarda uma relação com a capacidade de coesão. Quanto maior o tempo de incubação das células com tripsina, para que ocorra o desprendimento das placas de células, maior é a coesão que elas apresentam.

Após diversos intervalos de tempo, as células foram recolhidas e analisadas, e assim determinada a porcentagem de células coesas em cada período de tempo.

O gráfico abaixo apresenta a porcentagem de células que sofreram um incremento na coesão ao longo do tempo:



Gráficos 5. Porcentagem de células coesas ao longo do tempo.

Os resultados demonstram um incremento na coesão celular após o tratamento dos queratinócitos humanos, tanto com a niacinamida como a raponticina, sendo que o incremento com raponticina (**Hydrat-in 72h[®]**) foi muito superior. Na pele isso significa a melhora da integridade do estrato córneo e da função barreira.

3. Avaliação da produção da barreira lipídica

Foi determinada a produção de lipídeos em queratinócitos pelo método de cromatografia de camada delgada (TLC-FID – *Thin Layer Chromatography-Flame Ionization Detection*). Para isso, culturas de células foram incubadas com níveis baixos de cálcio como controle e raponticina a 5 ppm, por um período de 5 dias. Após o término do cultivo, os queratinócitos foram recolhidos e liofilizados. A partir daí, o liofilizado celular foi submetido a uma extração lipídica, sendo analisado então pelo método TLC-FID.

Foram avaliados a produção de lipídeos totais, assim como as proporções da fração de ceramidas (CERF), colesterol, ácidos graxos livres e ésteres de colesterol. Ao estimular a diferenciação de queratinócitos, houve também um incremento na produção de lipídeos, principalmente os níveis de ceramidas (CERF) e colesterol, que são os principais componentes da bicamada lipídica do estrato córneo. Este resultado vai de encontro com a melhora da integridade e função da barreira *in vivo*.

Porcentagem de Lipídeos cutâneos

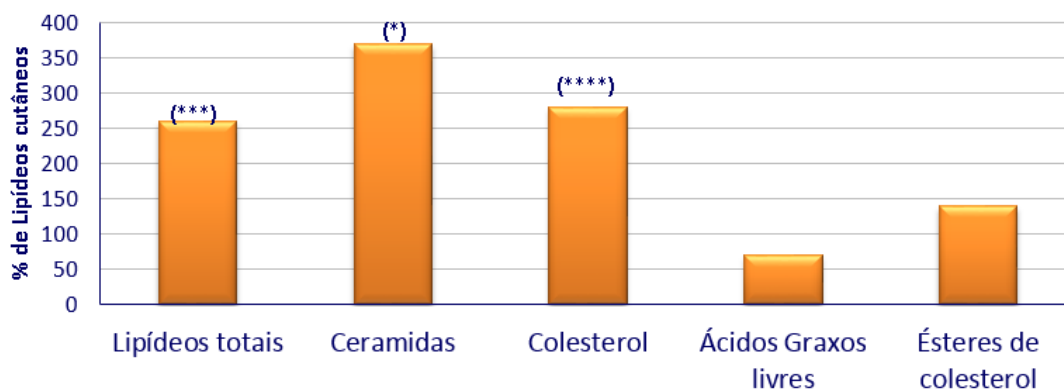


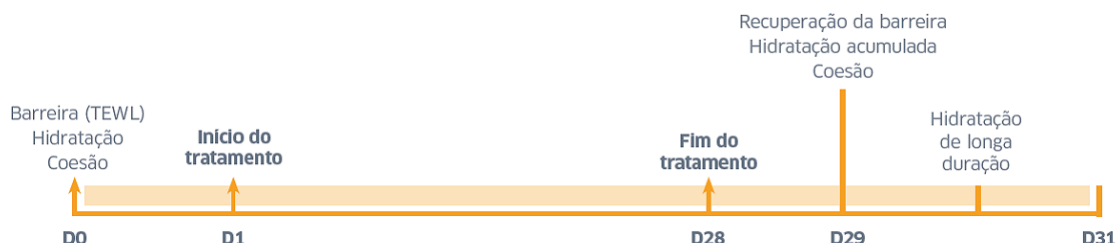
Gráfico 6. Percentuais de lipídeos obtidos com a raponticina (5 ppm) em relação ao controle (*) – resultados estatisticamente significativos $p < 0.05$; (***) $p < 0.001$; (****) $p < 0.0001$

Podemos concluir com os resultados obtidos que **Hydrat-in 72h**[®] melhora os níveis de lipídeos da barreira (triplica o nível de ceramidas da pele) e assim, proporciona a proteção à pele e previne a sua desidratação.

Eficácia *in vivo*

Os ensaios de eficácia *in vivo* de **Hydrat-in 72h**[®] se basearam nas seguintes condições:

- ✓ 25 mulheres treinadas, entre 40 e 57 anos, que apresentavam pele seca.
- ✓ Aplicação de uma formulação que continha 1,5% de **Hydrat-in 72h**[®] e outra com placebo, em braços e pernas por um período de 28 dias.
- ✓ Para confirmar os efeitos sobre a hidratação e função da barreira epidérmica, avaliou-se a hidratação da pele, o TEWL (perda de água transepidérmica) e coesão da camada córnea / grau de secura, de acordo com o diagrama abaixo:



1. Avaliação da hidratação cutânea

O estudo realizado teve como objetivo avaliar a capacidade de hidratação das camadas superficiais da pele, através do método Corneometer[®] CM 825 (Courage & Khazaka) na região da canela. Uma perna foi tratada com a formulação de **Hydrat-in 72h**[®] (1,5%) e outra com placebo. As leituras foram realizadas em três momentos diferentes: antes do tratamento (D0), um dia após o fim do tratamento (D29) e 3 dias após o término do tratamento (D31 – 72 horas), que é considerada a fase de regressão.

Percentual (%) de aumento da hidratação

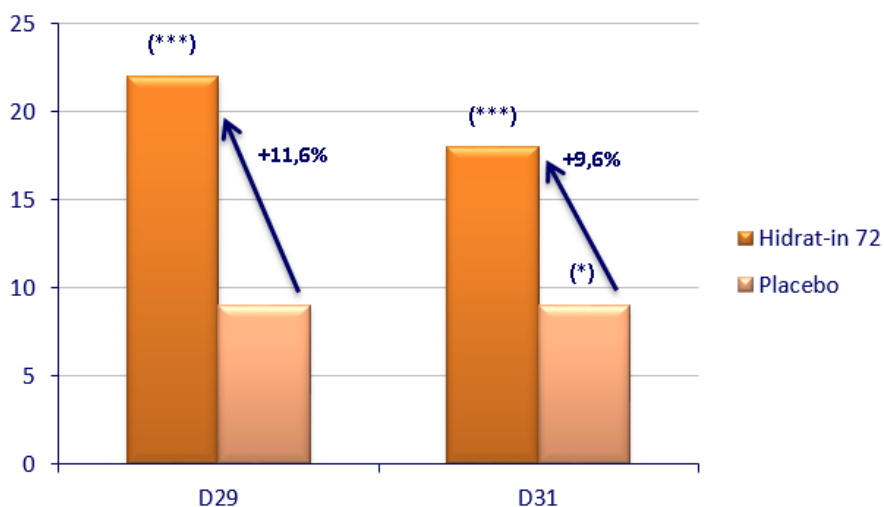


Gráfico 7. Incremento de **Hydrat-in 72h**[®] e placebo como controle (*) – resultado estatisticamente significativo p<0.05; (**) p<0.01; (***) p<0.001.

Os resultados demonstram ação hidratante de longa duração na pele tratada com **Hydrat-in 72h**[®], melhora global dos mecanismos naturais implicados na hidratação da pele e na função barreira, de forma profunda e duradoura, mesmo após 72 hs do término do tratamento, comprovando assim que **Hydrat-in 72h**[®] é um hidratante que age por um período de 72 horas!

2. Avaliação da função barreira transepidérmica

A função barreira da pele foi avaliada quantitativamente por medição do TEWL – Tewameter TM 300[®] (Courage & Khazaka). Os valores da TEWL estão relacionados com a condição da barreira transepidérmica da pele, sendo que o aumento dos valores na medição do TEWL demonstra uma deterioração da barreira. As medições foram realizadas na região do antebraço, onde um braço foi tratado com a formulação contendo **Hydrat-in 72h**[®] e o outro com placebo.

As medidas foram mensuradas em 4 tempos diferentes:

- ✓ D0: antes do tratamento.
- ✓ D29: um dia após o término do tratamento.
- ✓ D29S: imediatamente após submeter à pele a um *stripping***.
- ✓ D29S+4: 4 horas após a realização do *stripping*.
- ✓ ** *Stripping*: Técnica utilizada para quantificar a concentração de substâncias aplicadas à pele, que consiste na remoção da camada córnea, através de sucessivas aplicações de fitas adesivas (apropriadas) na área a ser avaliada.
- ✓ Foi avaliada a função barreira promovida pelas formulações (VS D0, D29), bem como a capacidade de recuperar a função barreira da pele após a alteração da camada córnea provocada pelo *stripping* (D29S+4 vs D29S).

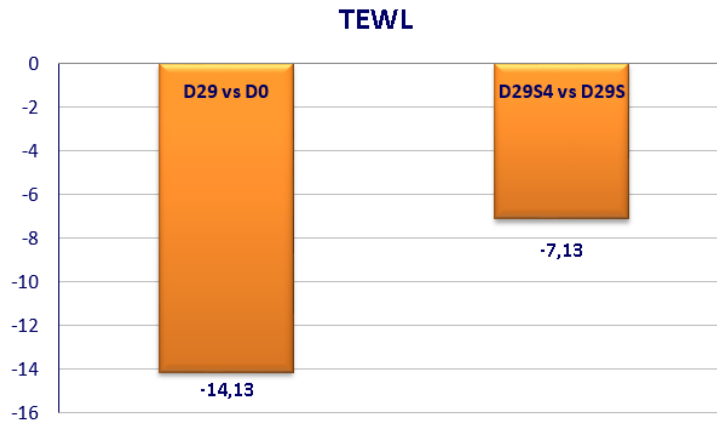


Gráfico 8.: Diminuição do percentual de TEWL – **Hydrat-in 72h**[®] versus placebo.

Quanto maior a redução do TEWL, menos água será perdida para o meio externo e isso significa que a pele estará mais hidratada. Pode-se observar que, após o tratamento, houve a melhora da função barreira, comprovando que **Hydrat-in 72h**[®] melhora a recuperação da barreira transepidérmica, mesmo após a agressão provocada pelo *stripping*.

3. Avaliação da secura e coesão do estrato córneo

O nível de secura/coesão do estrato córneo foi determinado nas pernas, por pontuação clínica através do método Diagnoskin[®]. Uma perna foi tratada com a formulação contendo **Hydrat-in 72h**[®] (1,5%) e outra com placebo. As medições foram realizadas em dois momentos diferentes: antes do tratamento (D0) e um dia após o fim do tratamento (D29). Para realizar a avaliação, a área tratada foi submetida à *strippings* com D-squame[®], com o qual foram examinados e marcados com um microscópio. O sistema de pontuação é baseado numa escala de 12 pontos, variando de 1, (representa um estrato córneo seco, não coeso e com muitas escamas espessas) até pontuação 12 (representa uma superfície bem hidratada, regular e sem descamação).

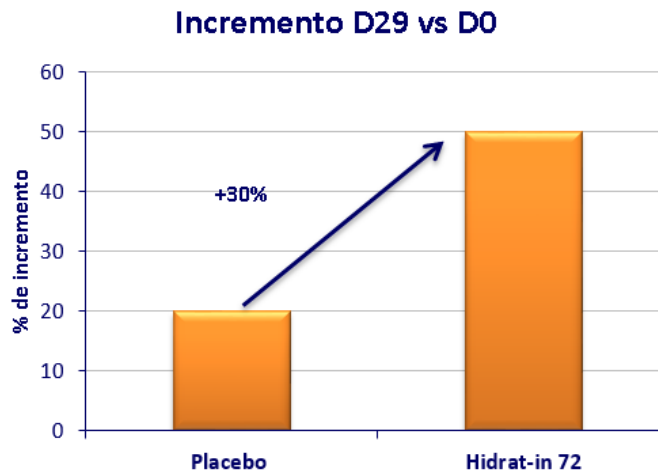


Gráfico 9. Porcentagem de melhora da secura da pele

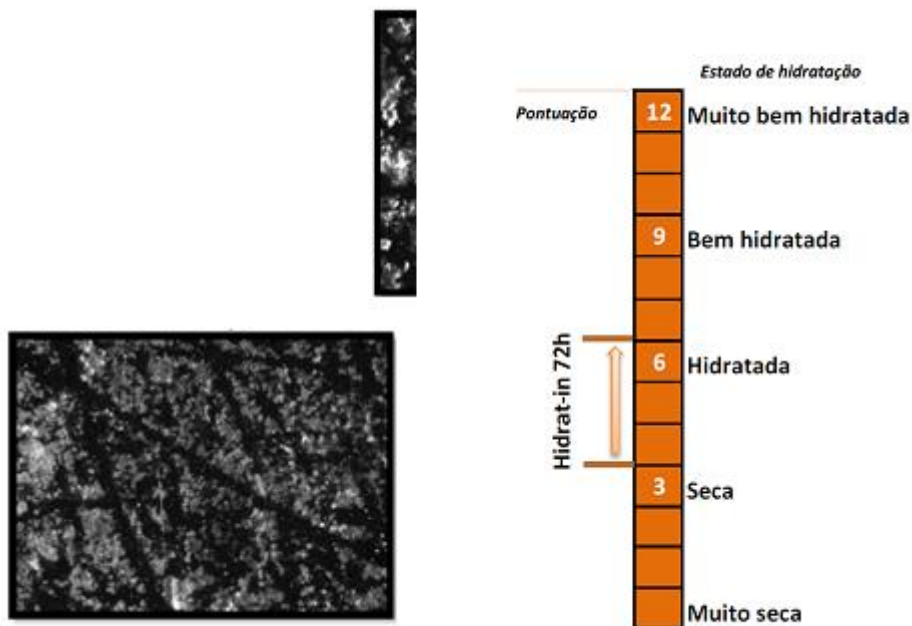


Figura 3: D29 - **Hydrat-in 72h**[®] apresentou um resultado de 7 pontos na hidratação e coesão do estrato córneo.

Os resultados mensurados comprovam que a diferenciação dos queratinócitos e a hidratação, contribuem na normalização do processo de descamação do estrato córneo. A formulação ativa melhora a cada medida da pele em comparação com o placebo, mostrando um perfil de eficácia no restabelecimento da hidratação eficaz por até 72 horas, mesmo após a interrupção do tratamento.

Os estudos confirmam que **Hydrat-in 72h**[®] ativa os mecanismos naturais de hidratação da pele, atua desde o interior, como agonista natural de PPAR γ , para estimular a diferenciação dos queratinócitos. Desta maneira, a descamação da pele é regulada, reforçando os mecanismos e elementos da função barreira e hidratação cutânea, restaurando a vitalidade, conforto e luminosidade da pele.

Manipulação

Hydrat-in 72h[®] tem ação otimizada se associado com hidratantes de ação imediata (física), emolientes e formadores de filme. Também pode ser associado com *antiagings*, antioxidantes, vitaminas destinadas ao uso tópico (A, E e C, etc.), entre outros. Sugerimos associação em formulações faciais com *Phytosqualan*[™], *CellToCell*[®] e *Perfection Peptide P3*.

Hydrat-in 72h[®] apresenta-se na forma de um líquido transparente e hidrossolúvel.

Deve preferencialmente ser adicionado em bases prontas, ou no final do processo de manipulação da base, em temperaturas abaixo de 50°C.

Associações sugeridas:

É recomendável associar um ativo hidratante sensorial imediato, como Phytosqualan, uma vez que **Hydrat-in 72h**[®] estimula os mecanismos de hidratação natural e para que os primeiros resultados comecem é necessário um tempo de ação, desta forma garantimos a aderência ao tratamento principalmente dos pacientes com sensação severa de ressecamento.

Referências bibliográficas

1. Material do Fabricante - Provital Group/ Espanha.
2. CHEN J. et al. *Rhaponticin from rhubarb rhizomes alleviates liver steatosis and improves blood glucose and lipid profiles in KK/Ay diabetic mice*. *Planta Med.* 2009, 75(5):472-7.
3. FEINGOLD KR, and JIANG YJ. The mechanisms by which lipids coordinately regulate the formation of the protein and lipid domains of the stratum corneum. *Dermato-Endocrinology.* 2001, 3(2) 113-118.
4. JENSEN JM, PROKSCH E. *The skin's barrier*. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009 Dec;144(6):689-700.3
5. MAO-QIANG. et al. *Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor (PPAR)-c Activation Stimulates Keratinocyte Differentiation*. *J Invest Dermatol.* 2004, 123(2): 305-12.
6. SCHMUTH M, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Liver X Receptors (LXR) in Epidermal Biology. *Journal of Lipid Research*, 2008.
7. SERTZNIG P, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and the Human Skin. *J. Clin. Dermatol.* 2008, 9(1):15-31.
8. SERTZNIG. PPARs in dermatology. *Dermato-Endocrinology.* 2011, 3(3):130-135;
9. SIMON M, et al. Evidence *that filaggrin is a component of cornified cell envelopes in human plantar epidermis*. *Biochem. J.* 1996, 317:173-177.
10. WATANABE M, TAGAMI H., HORII I., TAKAHASHI M., *Functional Analyses of the Superficial Stratum Corneum in Atopic Xerosis*, Nov. 1191, *Arch Dermatol*, 1991:127(11): 1689-1692.

Última atualização: 03/06/15 MJD.

