



# PRÓ-TG3®

REPARAÇÃO NATURAL & EFEITO ANTI-AGING  
INSPIRADOS NA ESTIMULAÇÃO DE TGF- $\beta$

---

BIOVITAL

## LITERATURA CIENTÍFICA

**INCI NAME (CAS):** *Linum Usitatissimum Seed Oil (8001-26-1), Silica Dimethyl Silylate (68611-44-9), Tocopheryl Acetate (7695-91-2), Ethoxydiglycol (111-90-0), Polysorbate 20 (9005-64-5), Ascorbyl Palmitate (137-66-6)*

## Envelhecimento cutâneo

É mediado por uma combinação de efeitos do tempo (envelhecimento intrínseco) e fatores ambientais (envelhecimento extrínseco) nas células e nas estruturas extracelulares, sendo estes processos independentes, clínica e biologicamente distintos que afetam a estrutura e a função cutânea, simultaneamente.

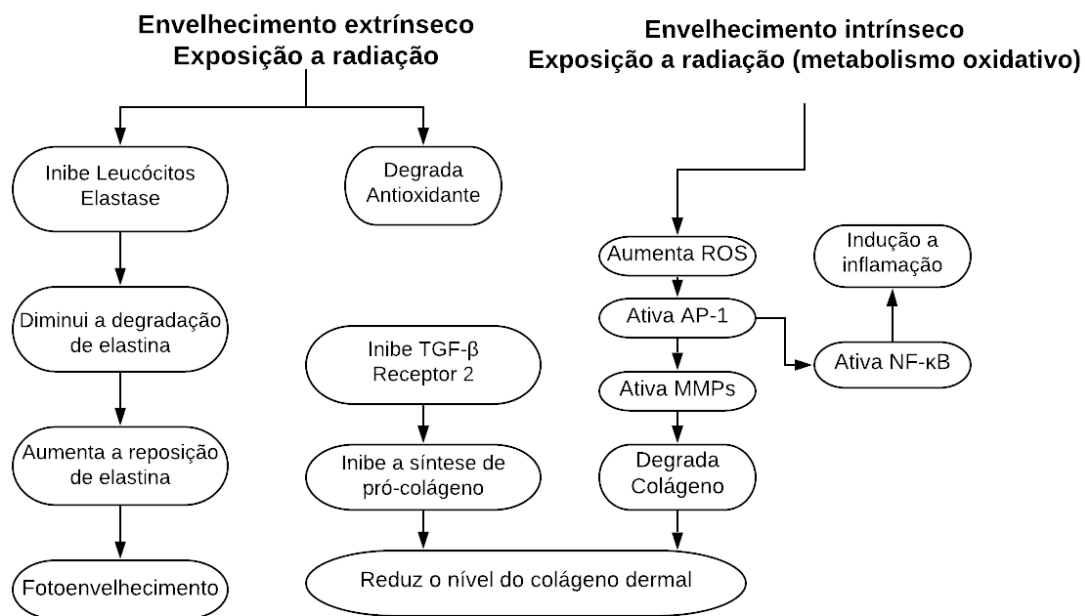
Crescentes evidências sugerem também que esses dois processos de envelhecimento resultam na conversão e na sinalização molecular e bioquímica, levando ao fotoenvelhecimento cutâneo. Desta forma, a função dos fatores de crescimento no processo de envelhecimento provê uma oportunidade de desenvolver novos produtos cosméticos anti-aging.

## Alterações bioquímicas do envelhecimento

Pesquisas extensas na área de fotoenvelhecimento estão aprimorando o entendimento do mecanismo molecular no processo de envelhecimento. A **Figura 1** mostra as etapas envolvidas no envelhecimento. A absorção da radiação UV por cromóforos na pele resulta na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) incluindo o ânion superóxido e peróxido de hidrogênio. O metabolismo oxidativo normal (geração de energia oxidativa pelas mitocôndrias) também resulta na formação de ROS em excesso.

ROS desempenha um papel central no envelhecimento extrínseco e intrínseco por aumentar a fosforilação oxidativa dos receptores da célula causando a ativação de um ou mais componentes da MAP quinase resultando na ativação da transcrição de fatores de proteínas 1 (AP-1) e fator nuclear B (NF-κB).

AP-1 estimula a transcrição das metaloproteínas da matriz (MMP), genes de fatores de crescimento em fibroblastos e queratinócitos e inibe a expressão gênica do pró-colágeno tipo I em fibroblastos.



**Figura 1.** Etapas bioquímicas do envelhecimento.



Múltiplos estudos têm mostrado que a ativação da MMP pode ser resultado do envelhecimento intrínseco e extrínseco, pois atua bloqueando a matriz dérmica. Diferentes subtipos de MMP tem diferentes substratos de proteínas para produzir uma ruptura em sua principal seqüência. MMP-1 produz clivagem em um único lado, no centro da tripla hélice fibrilar do colágeno tipo I e tipo III. As subunidades são clivadas e degradadas pela MMP (stromely sine-1) e MMP-9 (gelatinase). A atividade das MMPs é diminuída pela ligação com inibidores de metaloproteinasas (TIMP). Os radicais livres inativam os inibidores das MMPs, aumentando sua atividade. AP-1 media a redução da síntese de pró-colágeno por dois mecanismos: interferência de AP-1 com pró-colágeno tipo I e tipo III e bloqueia o efeito do TGF- $\beta$ .

A ativação do NF- $\kappa$ B estimula citoquinas pró-inflamatórias incluindo IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-9. O processo inflamatório resulta das citoquinas que aumentam a secreção de ROS e a radiação UV intensifica o processo inflamatório. Todas essas atividades bioquímicas aumentam a degradação de colágeno na matriz dérmica e aumentam deposição da elastina.

A Tabela I abaixo mostra a função dos colágenos I, III, IV, VII.

Tipos	Papel funcional
Colágeno I	Suportar forças de compressão
Colágeno III	Suportar forças de tensão
Colágeno IV	Maior componente estrutural basal
Colágeno VII	Componente estrutural das fibrilas de ancoramento

### **Papel dos Fatores de Crescimento na Reversão do Envelhecimento Cutâneo**

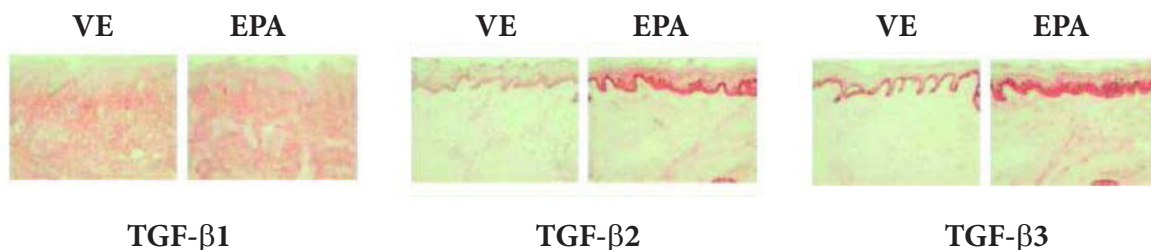
Os fatores de crescimento são proteínas reguladoras que medeiam os percursos dentro e entre as células. O uso de fatores de crescimento no rejuvenescimento e na reversão dos efeitos cumulativos do fotoenvelhecimento é uma inovação no tratamento desses processos indesejáveis. Os fatores de crescimento promovem reparo, estimulam a cicatrização e promovem remodelamento dérmico.

Visando a avaliar esses efeitos, um estudo randomizou 250 pacientes com fotodano cutâneo, que foram tratados durante 3 meses com fatores de crescimento. Os resultados mostraram melhora da hidratação cutânea e da aspereza, clareamento cutâneo e redução das rugas.

Atualmente, um dos fatores de crescimento mais estudados é o TGF- $\beta$  (fator de crescimento de transformação beta) que, segundo um estudo realizado por Fitzpatrick et al, apresenta diversos benefícios anti-aging, como aumento da síntese de colágeno, aumento da espessura epidermal e remodelamento dérmico. TGF- $\beta$  é uma importante citoquina que induz a síntese da Matriz Extracelular. Para que todas as propriedades anti-aging e de reparação do TGF- $\beta$  sejam mantidas é necessário estimular o TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 e TGF- $\beta$ 3.

### **Ácidos graxos essenciais (EFAS) & Fatores de crescimento**

O ácido eicosapentóico está presente em moléculas contendo ômega 3. De acordo com um estudo realizado por pesquisadores Koreanos e publicado no Journal of lipid, esse ácido aumenta a expressão de TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 e TGF- $\beta$ 3.



**Figura 2.** Efeito do ácido eicosapentóico na estimulação do fator de crescimento TGF-β1, TGF-β2 e TGF-β3. Observa-se a melhora no aspecto da pele tratada com ácido eicosapentaenóico.

Os resultados do estudo mostraram que o ácido eicosapentóico apresenta efeito anti-aging e previne o fotoenvelhecimento; inibe a expressão das metaloproteínas (MMP-1 e MMP2), acelera os processos de cicatrização por estimular a reparação do tecido; promove a síntese dos colágenos I e III e da fibronectina; estimula os fibroblastos na produção de glicosaminoglicanas e promove remodelamento dérmico.

Dermatologic Therapy, Vol. 20, 2007, 350-359.  
 J Lipid Res. 2006 May;47(5):921-30. Epub 2006 Feb 7.  
 Dermatol Surg. 31:7 Part 2: July 2005.

## PRÓ-TG3 REPARAÇÃO NATURAL & EFEITO ANTI-AGING INSPIRADOS NA ESTIMULAÇÃO DE TGF-B1, TGF-B2 E TGF-B3

É um ativo cosmético que atua como precursor do fator de crescimento de transformação beta – TGF-beta, ativando a expressão do TGF-β1, TGF-β2 e TGF-β3.

**PRÓ-TG3®** apresenta alta concentração de ácido eicosapentóico em sua composição, além disso, devido à presença das vitaminas C e E no composto, **PRÓ-TG3®** atua também como um potente agente antioxidante, aumentando sua eficácia anti-aging e reduzindo o processo inflamatório cutâneo.



**Composição:** Ômega 3, 6 e 9 oriundos da linhaça dourada + Vitamina C + Vitamina E.

### EFAS (Ácidos Graxos Essenciais)

Ativo	Função
Ômega 3	Aumento da expressão do TGF-β; Aumento da firmeza e elasticidade; Inibição da expressão das MMP-1 e 9 UV-induzida; Inibição da expressão da COX-2 (enzima responsável pelos sintomas da inflamação).
Ômega 6	Restaura a função barreira cutânea no aumento da hidratação.
Ômega 9	Regeneração da pele lesada.
Vitamina C	Aumenta a síntese de proteínas colágenas, pró-α1 e pró-α2; Potente antioxidante.
Vitamina E	Protege os fosfolipídeos da membrana e as lipoproteínas (LDL) contra a oxidação.



**Recuperação mais rápida e segura em peelings de fenol**  
 Peeling contendo: TCA + FENOL + ÁCIDO PIRÚVICO



## EFICÁCIA COMPROVADA EM PROCEDIMENTOS PÓS-PEELING

Cortesia: Clicio Dezorzi



5 dias pós peeling

5 dias após o uso do  
PRÓ-TG3® + Calmaline®

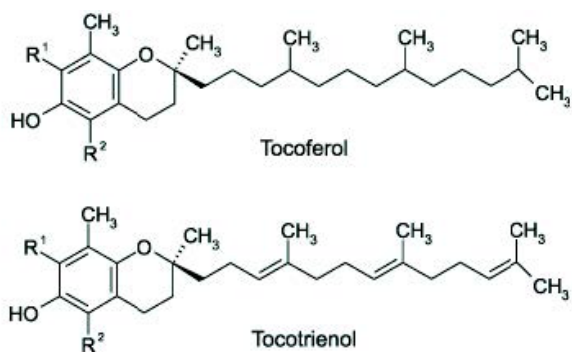
### Vitamina C

A Vitamina C é um cofator essencial na hidroxilação da prolina e lisina, aminoácidos necessários para estrutura e função do colágeno, sendo assim, aumenta a síntese de proteínas colágenas, pró- $\alpha$ 1 e pró- $\alpha$ 2. A Vitamina C desempenha importantes efeitos fisiológicos na pele, tais como proteger os tecidos e as células contra danos oxidativos provocados por radicais livres e espécies reativas (CHANG & CHANG, 2005; GASPERLIN & KMETEC, 2001).

Dentre as principais ações da Vitamina C estão: neutralizar ânions superóxido ( $O_2^-$ ) e oxigênios reativos. Funciona também como um antioxidante de quebra de cadeia, pois após a transferência de um único elétron, o radical livre ascorbato tem potencial pró-oxidante relativamente baixo. A Vitamina C destaca-se por participar como co-fator na hidroxilação da hidroxiprolina, importante aminoácido do tecido conjuntivo e das fibras colágenas, assim, ele contribui de forma significativa para a formação de novas fibras colágenas, melhorando a elasticidade e firmeza cutânea (MAIA CAMPOS et al, 2000; GALLARATE et al, 1999).

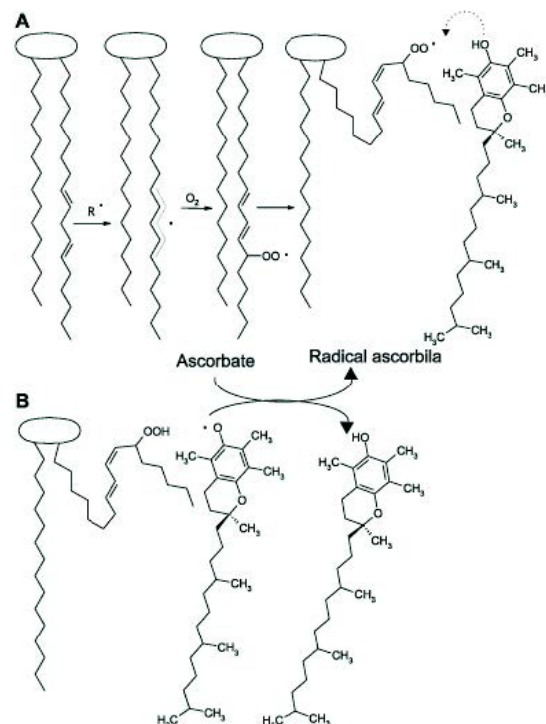
Além de eliminar diretamente ROS/RNS, a Vitamina C regenera o  $\alpha$ -tocoferol (Figura 3) e, portanto, participa do mecanismo protetor contra lipoperoxidação (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1999). As etapas da lipoperoxidação do  $\alpha$ -tocoferol são (Figura 4), (A) Iniciação: o grupo metileno de ácidos graxos poliinsaturados é atacado por radicais livres, havendo o rearranjo das duplas ligações na forma de dieno conjugado. Simultaneamente há formação de um radical alquila ( $R\bullet$ ) no carbono central. O radical alquila reage com  $O_2$  formando alquilperoxila ( $ROO\bullet$ ). Propagação:  $ROO\bullet$  ataca outras moléculas de lipídios (não mostrado). Terminação: as reações em cadeia são interrompidas por interação entre os próprios radicais (não mostrado), ou (B) entre radicais e  $\alpha$ -tocoferol, originando produtos não-radicalares e o radical tocoferila. O radical  $\alpha$ -tocoferila é reduzido por ação do ácido ascórbico. Uma vez que a vitamina C é depletada, outros compostos antioxidantes (ácido úrico e proteínas contendo tiol) podem reduzir o radical  $\alpha$ -tocoferila, mas de forma menos eficiente (CERQUEIRA, MEDEIROS & AUGUSTO, 2007).

Estudos realizados por LOPEZ-TORRES, THIELE, SHINDO, 1998 comprovaram que a aplicação tópica de  $\alpha$ -tocoferol (5%) associado à ascorbato (5%) na pele de camundongos sem pêlo, antes da irradiação crônica com radiação UVB e UVA, foi eficaz na prevenção do fotoenvelhecimento (ROPKE, 2003).



Tocopherol / Tocotrienol	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
α-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
β-	H	CH <sub>3</sub>
γ-	CH <sub>3</sub>	H
δ-	H	H

**Figura 3.** Estrutura química do tocoferol e tocotrienol.



**Figura 4.** Etapas da lipoperoxidação e ação antioxidante do α-tocoferol.

## Vitamina E

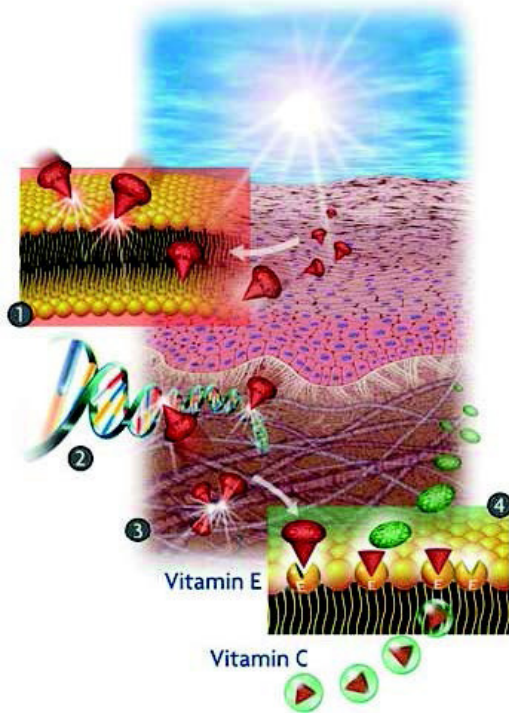
A vitamina E é o principal antioxidante dos domínios lipídicos do corpo, assim como o principal antioxidante das membranas celulares. É um varredor dos radicais peroxil, protegendo especialmente os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) dentro dos fosfolídeos da membrana e as lipoproteínas (LDL) contra a oxidação.

A vitamina E ou α-tocoferol é potencialmente uma das vitaminas mais interessantes na luta contra o envelhecimento cutâneo. O α-tocoferol, a principal molécula constituinte da vitamina E, é um álcool que pode ser sintetizado e obtido da natureza, é instável e comercializado na forma de acetato de tocoferila, que não possui a mesma ação que o tocoferol quando avaliado *in vitro* (SCOTTI e VELASCO, 2003).

A vitamina E funciona basicamente *in vivo* como um antioxidante, inibindo a oxidação de lípidos insaturados, funciona como doador de elétron e, como tal, reage diretamente com os radicais livres.

A vitamina E atua sinergicamente com a glutatona peroxidase, sendo dependente do selênio e da glutatona, e com a vitamina C, reduzindo a vitamina E oxidada e deixando-a novamente com ação antioxidante. Ao mesmo tempo que o tocoferol protege a membrana celular é regenerado pelo ubiquinol e/ou ácido ascórbico e o ascorbil é recuperado pela glutatona reduzida e esta é regenerada por grupamentos tióis (FUCHS, 1998; GARCIA, 1996; KAMAL-ELDIN, 1996).

Agentes protetores como os tocoferóis, são vistos como componentes essenciais da bicamada lipídica das membranas biológicas, associados em particular com a proteção contra níveis aumentados de radicais livres e com a interrupção de reações de radicais livres. Quando adicionado a cosméticos, fornece proteção contra aquelas partículas químicas destrutivas que comprometem a integridade da pele e do cabelo (IDSON, 1994).



► **Imagem:** Moléculas de radicais livres provocando danos à membrana celular (1), ao DNA celular (2) e às fibras colágenas (3). A vitamina E pode ser armazenada na membrana celular – figurativamente chamada de “ponto” da molécula - reduzindo os danos causados pelos radicais livres (simbolizados em vermelho). A vitamina C, então, remove o “ponto” da vitamina E e o libera novamente. Assim, ambas as vitaminas interagem entre si, reduzindo os danos causados pelos radicais livres ao tecido cutâneo (4).

- moléculas altamente reativas
- moléculas regeneradas sem radicais livres
- radicais livres, os quais são interceptados pela vitamina E

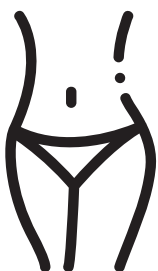
## Propriedades

- Aumenta a expressão de TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 e TGF- $\beta$ 3.
- Acelera os processos de cicatrização por estimular a reparação do tecido.
- Promove a síntese dos colágenos I e III e da fibronectina.
- Estimula os fibroblastos na produção de glicosaminoglicanas.
- Atua na proliferação das células musculares lisas.
- Previne e combate o fotoenvelhecimento.
- Inibe o crescimento de células cancerígenas.
- Acelera a cura de feridas em processos crônicos e agudos.
- Promove a reepitelização cutânea.
- Promove a adesão de fibronectina e a migração de queratinócitos através da regulação da expressão dos genes específicos das integrinas, resultando no processo de reparação cutânea.
- É um anti-aging e fotoprotetor com eficácia comprovada.
- Potente anti-inflamatório.
- Inibe a expressão das metaloproteinases (MMP-1 & MMP2).
- Potente ARL.



## Benefícios para o rosto

- Combate radicais livres;
- Redução das linhas finas e rugas;
- Hidratação;
- Aumento da síntese dermal de colágeno.



## Benefícios para o corpo

- Aumento da Hidratação;
- Firmeza;
- Redução de Estrias;
- Regeneração Cutânea.

## Aplicações

A aplicação tópica de PRÓ-TG3® pode ser uma nova opção de tratamento coadjuvante das diferentes desordens cutâneas, como:

- Estrias;
- Psoríase;
- Pós-procedimentos médicos (peeling, laser, etc);
- Queimaduras solares e assaduras.

## Especificações físico-químicas

Aparência: sólido pastoso

Cor: amarelo alaranjado

Odor: característico

Solubilidade: insolúvel em água e álcool

## Concentração de uso

PRÓ-TG3® deve ser utilizado em concentrações iguais ou superiores a 2% ou até mesmo puro (principalmente no tratamento da psoríase e estrias).

## Condições de armazenamento

Deve ser armazenado em ambiente seco e arejado, ao abrigo da luz solar direta, calor e umidade.

## Sugestões de fórmulas

### Finaliza & Regenera (FPS 30)

Pró-TG3®.....	5,00%
Calmaline®.....	3,00%
Ess. Vital Lady Care.....	1,00%
Vitalgreen® Fotoprotetor FPS 30.....	q.s.p 70g

Revitaliza a pele sensibilizada por procedimentos como laser e peelings.

### Contorno dos Olhos

LifeSkin®.....	4,00%
Regu Age.....	2,00%
Pró-TG3®.....	2,00%
Ess. LPS Flower.....	0,80%
H2O Desmineralizada.....	10,00%
Vitalgreen® Cristal.....	q.s.p

Hidrata, promove efeito lifting nas rugas e estimula colágeno e fibronectina

### Sistema Due (Parte 1)

Renew Zyme®.....	5,00%
Biofruits®.....	8,00%
Oligominerals 5.....	2,00%
Calmaline®.....	3,00%
Ess. Charming.....	0,60%
Vitalgreen® Serum Glucam.....	q.s.p. 30g

Dupla eficácia na promoção da regeneração cutânea, no combate ao envelhecimento e na remineralização da pele.

### Sistema Due (Parte 2)

LN2 OUT.....	6,00%
Pró-TG3®.....	3,00%
LifeSkin®.....	4,00%
Lumin White®.....	4,00%
Hidrovital Plus.....	1,00%
Ess. Charming.....	1,00%
Vitalgreen® Cristal.....	q.s.p. 30g



**Referências Bibliográficas**

Escobar SO, Achenbach R, Iannantuono R, Torem V. Topical fish oil in psoriasis--a controlled and blind study. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Buenos Aires, Argentina. Clin Exp Dermatol. 1992 May;17(3):159-62.

Kim HH, Cho S, Lee S, Kim KH, Cho KH, Eun HC, Chung JH. Photoprotective and anti-skin-aging effects of eicosapentaenoic acid in human skin *in vivo*. Department of Dermatology, Seoul National University College of Medicine, Laboratory of Cutaneous Aging Research, Clinical Research Institutes, Seoul National University Hospital, Seoul National University, Korea. J Lipid Res. 2006 May;47(5):921-30. Epub 2006 Feb 7.

De Paepe K, Roseeuw D Jari Alander & Ann-Charlotte Andersson. The shea butter family – the complete emollient range for skin care formulations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002 Nov;16(6):587- 94.

Cardoso CR, Souza MA, Ferro EA, Favoreto S Jr, Pena JD. Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acids on the healing of cutaneous wounds. Laboratory of Immunology, Universidade Federal de Uberlandia, Brazil. Wound Repair Regen. 2004 Mar-Apr;12(2):235-43.

Vannucchi H, Moreira E, et al. Papel dos nutrientes na peroxidação lipídica e no sistema de defesa antioxidante. Medicina, Ribeirão Preto, 31: 31-34, jan./mar. 1998.

Mandelli, Mariana. Determinação e quantificação das vitaminas C e E associadas em produtos cosméticos. Dissertação de mestrado da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

Meng F, Cheng X, Yang L, Hou N, Yang X, Meng A. Accelerated re-epithelialization in Dpr2-deficient mice is associated with enhanced response to TGF $\beta$  signaling. Protein Sciences Laboratory of the Ministry of Education, Department of Biological Sciences and Biotechnology, Tsinghua University, Beijing 100084, People's Republic of China. J Cell Sci. 2008 Sep 1;121(Pt 17):2904-12.

Mehta R, Fitzpatrick RE. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. Research and Development, SkinMedica, Inc., Carsbad, California and La Jolla Cosmetic Surgery Center, La Jolla, California. Dermatol Therapiy. Vol. 20, 2007, 350-359.

Richard E, Fitzpatrick RE. Endogenous growth factor as cosmeceuticals. Ja Jolla Cosmetic Surgery Center and University Of California at San Diego, San Diego, California. Dermatol Surg. 31:7 Part 2: July 2005.

