



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE  
CIÊNCIAS DA VIDA E NATUREZA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
BIOCIÊNCIAS**

**PAPEL DA MESOTERAPIA CORPORAL ASSOCIADA COM EXERCÍCIO FÍSICO  
SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS E PREDITORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR**

**JOANA DE LIMA BORGHETTI**

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná

2022

**PAPEL DA MESOTERAPIA CORPORAL ASSOCIADA COM EXERCÍCIO FÍSICO  
SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS E PREDITORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR**

**JOANA DE LIMA BORGHETTI**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Danúbia Frasson Furtado

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná

2022

JOANA DE LIMA BORGHETT

**PAPEL DA MESOTERAPIA CORPORAL ASSOCIADA COM EXERCÍCIO FÍSICO  
SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS E PREDITORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr<sup>a</sup>. Danúbia Frasson Furtado  
UNILA  
Orientadora

---

Dr<sup>a</sup>. Carla Vermeulen Carvalho Grade  
UNILA  
Examinadora

---

Dr. Fernando Cezar dos Santos  
UniDomBosco  
Examinador

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná, 29 de junho de 2022.

Catálogo elaborado pelo Setor de Tratamento da Informação  
Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA - PTI

B732

Borghetti, Joana de Lima.

Papel da Mesoterapia Corporal associada com exercício físico sobre parâmetros metabólicos e preditores de risco cardiovascular / Joana de Lima Borghetti. - Foz do Iguaçu, 2022.

70 f.: il., color.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e Natureza, Programa de Pós-Graduação em Biociências. Foz do Iguaçu - PR, 2022.

Orientador: Danúbia Frasson Furtado

1. Intradermoterapia. 2. Desoxicolato de sódio. 3. Cafeína. 4. Metabolismo. 5 HIIT. I. Frasson, Profª. Dra. Danúbia. II. Título.

CDU 615.272:613.72

Dedico este trabalho à minha mãe, Jane.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Danúbia Frasson Furtado, que aceitou o tema desta pesquisa, uma vez que o assunto estética ainda é banalizado e onde se faz tão necessários aprofundamentos científicos para o respaldo da atuação profissional.

Meu agradecimento também à Universidade Federal da Integração Latino-Americana, que possibilitou a realização deste estudo.

“Para ser grande, sê inteiro:  
Nada teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa.  
Põe quanto és no mínimo que fazes.”

Fernando Pessoa

BORGHETTI, Joana de Lima. 2022. **Papel da mesoterapia corporal associada com exercício físico sobre parâmetros metabólicos e preditores de risco cardiovascular.** Orientadores: FURTADO, Danúbia Frasson (orientadora). 70 f. Dissertação (Mestrado) - PPG-BC (Programa de Pós-Graduação em Biociências), UNILA (Universidade Federal da Integração Latino-Americana), Foz do Iguaçu.

## RESUMO

A mesoterapia é um procedimento estético que promete a redução do tecido adiposo através da indução da lipólise, diferindo seus mecanismos de ação de acordo com as substâncias farmacológicas utilizadas. A lipólise confere diversas alterações locais e sugere que também haja algum efeito sistêmico, porém poucos estudos foram publicados correlacionando lipólise e mesoterapia e não há na literatura dados considerando a prática de exercícios intervalados associados a esse procedimento. Assim, este estudo objetivou investigar possíveis alterações nos perfis glicídico/lipídico e no risco cardiometabólico de mulheres submetidas à mesoterapia com cafeína isoladamente e em associação ao desoxicolato de sódio e ao exercício físico para o tratamento de gordura localizada. Neste estudo piloto, obteve-se uma amostra de 24 mulheres, de idade entre 24 e 41 anos, as quais foram divididas em 4 grupos, à saber: grupo CN (controle;  $n=8$ ) (injeções subcutâneas de cafeína a 15 mg/mL); grupo CA ( $n=8$ ; injeções subcutâneas de cafeína a 15 mg/mL + *HIIT* [treinamento intervalado de alta intensidade] por três vezes na semana); grupo DN ( $n=4$ ; injeções subcutâneas de cafeína a 15 mg/mL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL); e grupo DA ( $n=4$ ; injeções subcutâneas de cafeína a 15 mg/mL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL + *HIIT* por três vezes na semana). As amostras de sangue para a determinação dos níveis de colesterol total (CT), frações HDL-c, LDL-c e triglicérides (TG) e glicose foram coletadas no tempo T0 (*baseline*), T1 (após 2 hr) e T2 (após 24 hr) de cada intervenção injetável proposta. O risco cardiometabólico foi avaliado através da determinação de indicadores de aterogenicidade como a razão TG/HDL-c e do coeficiente aterogênico (CA<sub>t</sub>). Nenhuma intervenção proposta influenciou nos níveis de glicose plasmática ( $p>0,05$ ) ou nos níveis de HDL-c e TG ( $p>0,05$ ), porém os níveis de CT e LDL-c foram aumentados após 24 hr no grupo CN em relação ao *baseline* ( $p=0,013$  e  $p=0,012$ , respectivamente), ainda que não acima de valores referenciais. O aumento dos níveis de CT é explicado pelo aumento dos níveis de LDL-c em 78% ( $p=0,003$ ). A razão TG/HDL-c e o CA<sub>t</sub> não foram impactados significativamente por nenhum dos tratamentos ( $p>0,05$ ). Tomados em conjunto, estes achados demonstram pela primeira vez que o tratamento com mesoterapia corporal contendo cafeína, isoladamente e não associada à prática de *HIIT*, pode impactar nos níveis séricos de CT e LDL-c. A associação de cafeína e desoxicolato de sódio com a prática de *HIIT* não influenciam nos níveis plasmáticos de glicose e em preditores de risco cardiovascular em mulheres.

**Palavras-chave:** intradermoterapia; cafeína; desoxicolato de sódio; *HIIT*; metabolismo.

BORGHETTI, Joana de Lima. 2022. **Role of body mesotherapy associated with physical exercise on metabolic parameters and cardiovascular risk predictors.** Advisors: FURTADO, Danúbia Frasson (advisor). 70 s. Master's thesis (Master's degree) - PPG-BC (Graduate Program in Biosciences), UNILA (Federal University of Latin American Integration), Foz do Iguaçu.

## ABSTRACT

Mesotherapy is an aesthetic procedure that promises a reduction of adipose tissue through the induction of lipolysis, differing its mechanisms of action according to the pharmacological substances used. Lipolysis confers several local changes and suggests that there is some systemic effect, but few studies have been published correlating lipolysis and mesotherapy and there is no data in the literature regarding the practice of interval training associated with this procedure. Thus, this study aimed to investigate possible changes in glucose/lipid profiles and cardio metabolic risk in women undergoing mesotherapy with caffeine alone and in association with sodium deoxycholate and physical exercise for the treatment of abdominal fat. In this pilot study, we obtained a sample of 24 women, aged between 24 and 41 years, who were divided into 4 groups, namely: CN group (control; n=8) (subcutaneous injections of caffeine at 15 mg/mL); group CA (n=8; subcutaneous injections of caffeine at 15 mg/mL + HIIT [high-intensity interval training] three times a week); DN group (n=4; subcutaneous injections of caffeine at 15 mg/mL + sodium deoxycholate 0.3 mg/mL); and AD group (n=4; subcutaneous injections of caffeine 15 mg/mL + 0.3 mg/mL sodium deoxycholate + HIIT three times a week). Blood samples to determine the levels of total cholesterol (TC), HDL-c, LDL-c and triglycerides (TG) and glucose fractions were collected at time T0 (baseline), T1 (after 2 hr) and T2 (after 24 hr) of each proposed injectable intervention. Cardio metabolic risk was assessed by determining atherogenicity predictors such as the TG/HDL-c ratio and the atherogenic coefficient (CA<sub>t</sub>). None of the proposed intervention influenced plasma glucose levels ( $p>0.05$ ) or HDL-c and TG levels ( $p>0.05$ ), but TC and LDL-c levels were increased after 24 hr in the CN group as compared with baseline ( $p=0.013$  and  $p=0.012$ , respectively), although not above reference values. Increase in TC levels is explained by the 78% increase in LDL-c levels ( $p=0.003$ ). TG/HDL-c ratio and CA<sub>t</sub> were not significantly impacted by any of the treatments ( $p>0.05$ ). Altogether, these findings demonstrate for the first time that treatment with body mesotherapy containing caffeine, alone and not associated with HIIT, may affect serum levels of TC and LDL-c. Association of caffeine and sodium deoxycholate with HIIT does not influence plasma glucose levels and cardiovascular risk predictors in women.

**Keywords:** intradermotherapy; caffeine; sodium deoxycholate; HIIT; metabolism.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Tipos de adipócitos.....	17
<b>Figura 2.</b> Ciclos de transporte de lipídios.....	20
<b>Figura 3.</b> Formação da placa aterosclerótica.....	23
<b>Figura 4.</b> Mecanismos de hipertrigliceridemia associada à inflamação.....	25
<b>Figura 5.</b> Fluxograma representando o delineamento experimental proposto.....	40
<b>Figura 6.</b> Determinação dos níveis séricos de glicose (mg/dl) antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas.....	46
<b>Figura 7.</b> Determinação do perfil lipídico antes e após 2h e 24h da intervenção estética.	47
<b>Figura 8.</b> Análise de regressão linear.....	48
<b>Figura 9.</b> Determinação da razão triglicerídeos/hdl-c (tg/hdl-c) antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas.....	50
<b>Figura 10.</b> Valores individuais da determinação da razão triglicerídeos/hdl-c (tg/hdl-c) antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas.....	50
<b>Figura 11.</b> Determinação do coeficiente aterogênico (cat) antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas.....	51
<b>Figura 12.</b> Reações após aplicação em mulheres do grupo dn e da, respectivamente....	52

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Descrição das intervenções estéticas e de treinamento físico realizadas.....41

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Valores de referência para avaliação dos níveis de lipídios na circulação sanguínea.....22

**Tabela 2.** Caracterização da amostra: parâmetros sociodemográficos e antropométricos .....44

**Tabela 3.** Determinação dos níveis séricos de glicose (mg/dl) antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas.....45

**Tabela 4.** Determinação do perfil lipídico antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas.....46

**Tabela 5.** Avaliação do risco cardiometabólico antes e após 2h e 24h da intervenção estética.....49

## LISTA DE ABREVIATURAS

5'AMP	adenosina 5'-monofosfato
ADRP	proteína relacionada à diferenciação de adipócitos
AGL	ácidos graxos livres
AMPc	adenosina monofosfato cíclico
APOE	apolipoproteína E
ATGL	lipase triglicéridica adiposa
ATP	adenosina trifosfato
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CETP	proteína de transferência de ésteres de colesterol
CoA	coenzima A
CT	colesterol total
DAC	doença arterial coronariana
DAG	diacilglicerol
dL	decilitro
EROs	espécies reativas de oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HDL	lipoproteínas de alta densidade
HDL-c	colesterol HDL
<i>HIIT</i>	<i>high intensity interval training</i>
Hz	hertz
IKK	complexo de quinases IKK
IL	interleucina
IMC	índice de massa corporal
JNK	c-Jun N-terminal quinase
LCAT	lecitina-colesterol aciltransferase
LDL	lipoproteína de baixa densidade
LDL-c	colesterol LDL
LHS	lipase hormônio sensível
LLIP	laser de luz intensa pulsada
LPL	lipase lipoproteica

LXR	receptor X hepático
MAGL	lipase monoacilglicerol
MHz	megahertz
mL	mililitro
NFκB	fator nuclear kappa B
NY	<i>New York</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAT	proteínas perilipinas
pH	potencial hidrogeniônico
PKA	proteína quinase dependente de AMP <sub>c</sub>
PPAR	receptor ativado por proliferadores de peroxissoma
QM	quilomícrons
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	triglicerídeos
TG/HDL-c	razão triglicerídeos/colesterol HDL
TIP47	proteína de interação de cauda de 47 kDa
TLR-4	<i>receptor toll-like 4</i>
VLDL	lipoproteína de densidade muito baixa

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
1.1.1 Tecido adiposo e lipólise.....	16
1.1.2 Metabolismo lipídico.....	19
1.1.3 Dislipidemias.....	21
1.1.4 A problemática da gordura localizada.....	27
1.1.5 Principais tratamentos estéticos aplicados à gordura localizada.....	28
1.1.6 Mesoterapia.....	31
1.1.7 Exercício Físico.....	34
1.2 JUSTIFICATIVA.....	35
1.3 PERGUNTA NORTEADORA E HIPÓTESE.....	36
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	37
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
3.1 AMOSTRAGEM.....	38
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	38
3.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	38
3.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	39
3.5 ENSAIOS BIOQUÍMICOS.....	41
3.6 TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE ( <i>HIIT</i> ).....	42
3.7 AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOMETABÓLICO.....	42
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA: PARÂMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS E ANTROPOMÉTRICOS.....	44
4.2 NÍVEIS SÉRICOS DE GLICOSE.....	44
4.3 LIPIDOGRAMA.....	46
4.4 AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOMETABÓLICO.....	48
4.5. REAÇÕES ADVERSAS APÓS APLICAÇÃO.....	51
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>56</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>57</b>

<b>ANEXOS.....</b>	<b>64</b>
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	64
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	65
ANEXO C – QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO.....	68

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

Maus hábitos alimentares, sedentarismo, dentre outros fatores, contribuíram para o aumento do número de pessoas obesas em 60% nos últimos dez anos, chegando a representar 18,9% da população brasileira (BRASIL, 2017). Segundo dados divulgados pelo Ministério da Saúde em 2019, este número chega a 62,6% da população quando incluímos pessoas com sobrepeso nesta estatística, ou seja, mais da metade da população brasileira (IBGE, 2019).

Além de esse aumento influenciar na prevalência de doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* e dislipidemias, atualmente a preocupação com a beleza e a estética ganha espaço na busca por um corpo mais esbelto e no enquadramento em padrões de beleza impostos pela mídia, superando o interesse pela saúde. Estudos enfatizam que quase todas as culturas têm padrões específicos relativos ao que é atrativo ou desejável (FREITAS *et al.*, 2017). A percepção estética da autoimagem relacionada a estes padrões é a principal motivação para que os indivíduos busquem ferramentas de intervenção estética para promover mudanças em seus corpos, seja por meio de atividades físicas, alimentação ou procedimentos estéticos. As principais queixas que levam a esta procura geralmente estão ligadas à silhueta e a uma forma de contorno corporal que possa ser classificada como bela (FREITAS *et al.*, 2017).

A perda de medidas de forma rápida e sem sacrifícios é almejada, principalmente, pelo público feminino, cuja maior insatisfação é a gordura localizada em determinadas regiões do corpo, como abdome, flancos, coxas e culote. Esta preocupação estética coloca o Brasil em segundo lugar no mundo, logo após os Estados Unidos, dentre os países que mais realizam cirurgias plásticas e procedimentos estéticos não invasivos (ISAPS, 2015).

O método convencional de modelar o contorno corporal mais comumente utilizado é pela remoção dos depósitos de gordura nos locais indesejados através da cirurgia de lipoaspiração. Por ser um procedimento invasivo pode acarretar complicações mais sérias e colocar o indivíduo em risco, tanto pelo procedimento cirúrgico, quanto pela anestesia. Os cuidados e tempo de recuperação pós-operatório também são extensos (PINTARELLI, GOMES & ROCHA, 2014).

Neste contexto, o mercado da estética apresenta avanços constantes, com tecnologias e pesquisas que visam desenvolver métodos e equipamentos que ofereçam resultados rápidos e efetivos para o tratamento da gordura localizada. Os métodos não

invasivos, alternativos à lipoaspiração, mais comumente utilizados nas clínicas de estética são o ultrassom, a criolipólise, radiofrequência, terapias com laser e mesoterapia (ZHOU *et al.*, 2017).

Quando realizam-se procedimentos estéticos para o tratamento da gordura localizada, geralmente o indivíduo é orientado à realização de alguma atividade física com a finalidade de gerar uma alteração metabólica que potencialize o processo de lipólise induzido pelo procedimento na tentativa de obter melhores resultados. No entanto, não há estudos que justifiquem essa prática, confirmando o benefício dessa associação.

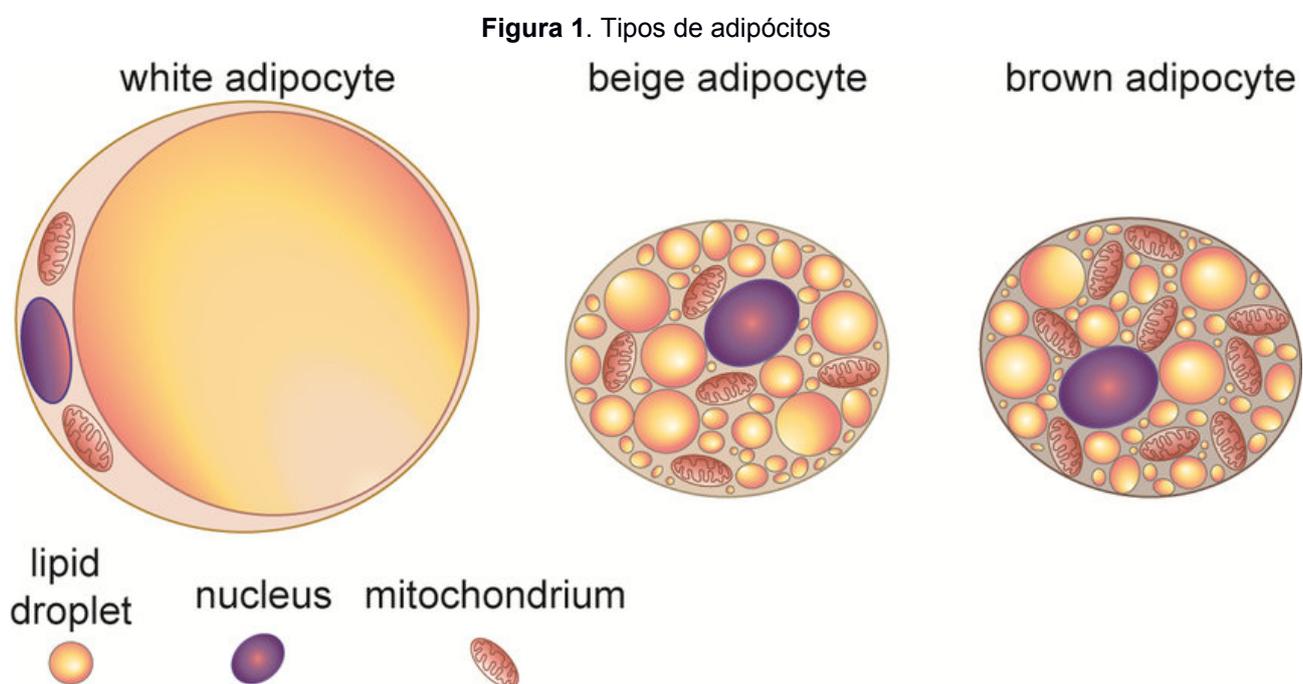
### 1.1.1 Tecido adiposo e lipólise

O tecido adiposo é um tipo de tecido conjuntivo frouxo composto principalmente por adipócitos, circundados por uma matriz de fibras colágenas, tecido nervoso, vasos sanguíneos, fibroblastos e células imunes. A sua principal função consiste em armazenar triacilgliceróis ou triglicerídeos (TG) que, em situações de alta demanda energética, são mobilizados. Geralmente se concentram sob a pele, em maiores quantidades na cavidade abdominal e nas glândulas mamárias, organizando-se em grandes estruturas lobulares (AHIMA & FLIER, 2000).

Em humanos, o tipo de tecido adiposo predominante é o tecido adiposo branco, que é formado por adipócitos, os quais armazenam os TG em uma única e grande gota lipídica que ocupa de 85-90% do volume do citoplasma, empurrando o núcleo e uma fina camada de citosol para a periferia da célula (Figura 1). O adipócito pode variar de tamanho conforme a quantidade de TG acumulado, um tipo de lipídio funcional (FONSECA-ALANIZ, ALONSO-VALE & LIMA, 2006).

Os lipídios funcionais podem ser considerados em duas classes: os lipídios de armazenamento, que correspondem mais de 80% da massa de um adipócito e são constituídos de ácidos graxos e os lipídios estruturais, que são os lipídios de membrana, que representam de 5 a 10% da massa seca da maioria das células e são constituídos principalmente de fosfolipídios e esteróis. Ambos apresentam um papel importante na célula. Os combustíveis lipídicos são armazenados até serem oxidados pelas enzimas e os de membrana formam barreiras impermeáveis que envolvem células e compartimentos celulares. Além destes, outro grupo de lipídios, presentes em quantidades muito menores, atuam como cofatores enzimáticos, transportadores de elétrons, pigmentos, âncoras

hidrofóbicas, agentes emulsificantes, hormônios e mensageiros intracelulares, o que confere a estes um papel ativo (FONSECA-ALANIZ, ALONSO-VALE & LIMA, 2006).



**Nota explicativa:** As diferenças morfológicas entre os três tipos de adipócitos (da esquerda para a direita: branco, bege, marrom) são o número de gotículas lipídicas e mitocôndrias. Eles também diferem na origem da linhagem, expressão gênica e função.

**Fonte:** Paul (2018).

Os lipídios de armazenamento encontrados nos adipócitos encontram-se na forma de TG, que são construídos a partir de três moléculas de ácidos graxos de cadeia longa, cada uma em ligação éster com um mesmo glicerol, em cada uma das hidroxilas polares do glicerol, tornando-as moléculas hidrofóbicas, não polares, insolúveis em água. Os TG são utilizados no organismo como fonte de energia em diferentes processos metabólicos (NELSON & COX, 2018).

As células adiposas possuem as enzimas e proteínas reguladoras necessárias para a síntese dos ácidos graxos e estoque de TG em períodos em que a oferta de energia é abundante, assim como para mobilizá-los quando são necessários como fonte de energia em outros locais no organismo. A gota lipídica de TG no interior dos adipócitos é circundada por uma camada fosfolipídica, onde encontram-se as proteínas PAT. PAT é a abreviação das proteínas perilipina 1 (perilipina A), perilipina 2 (ADRP, proteína relacionada à diferenciação de adipócitos) e perilipina 3 (TIP47, proteína de interação de cauda de 47 kDa) (CHAVES, FRASSON & KAWASHITA, 2011).

A proteína mais abundante associada à gotícula lipídica é a perilipina 1, que atua controlando tanto a lipólise basal quanto a lipólise estimulada. Sob condições de alimentação, quando a insulina circulante promove o armazenamento de TG nos adipócitos, a perilipina 1 forma uma barreira nas superfícies das gotículas lipídicas para restringir o acesso das lipases citosólicas à gotícula lipídica (CHAVES, FRASSON & KAWASHITA, 2011). Em contrapartida, durante o jejum ou exercício físico prolongado, a perilipina fosforilada facilita a lipólise estimulada por hormônios através de múltiplos mecanismos. As catecolaminas se ligam a receptores de superfície celular, geralmente do tipos  $\beta$ -adrenérgicos, os quais são acoplados às proteínas  $G_s$  (estimulatória), repassam um sinal estimulatório à enzima adenilil ciclase, a qual catalisa a conversão de ATP (adenosina trifosfato) em AMP<sub>c</sub> (adenosina monofosfato cíclico) (CHAVES, FRASSON & KAWASHITA, 2011). O AMP<sub>c</sub> gerado se liga às subunidades regulatórias da proteína quinase dependente de AMP<sub>c</sub> (PKA) gerando uma dissociação das subunidades catalíticas e portanto ativação da PKA. Uma vez estimulada, essa enzima irá fosforilar e ativar a lipase hormônio sensível (LHS) e subseqüentemente, sua translocação do citosol para a gota de gordura desencadeando a hidrólise dos TG estocados pela TG hidrolase (NILSSON *et al.*, 1980; HOLM *et al.*, 2003; SU *et al.*, 2003). Além desta lipase, as perilipinas também são fosforiladas pela PKA durante o estímulo lipolítico. Estas proteínas, quando fosforiladas, sofrem modificação conformacional permitindo assim o acesso da LHS à gota lipídica e subseqüente hidrólise do TG (CLIFFORD *et al.*, 2000; SZTALRYD *et al.*, 2003). A superexpressão da lipase do TG do adipócito em animais promove aumento da hidrólise de TG e portanto liberação de ácidos graxos e glicerol (ZIMMERMANN *et al.*, 2004; JAWORSKI *et al.*, 2007).

Estudos realizados em camundongos *knockout* para LHS sugerem que outras lipases podem participar da mobilização de ácidos graxos no tecido adiposo. O tratamento de adipócitos isolados destes animais *knockout* com isoproterenol, agonista do sistema nervoso simpático, o qual possui como neurotransmissor a noradrenalina, promove um aumento moderado na taxa lipolítica quando comparado à estimulação lipolítica induzida nos adipócitos dos animais controles (OKAZAKI *et al.*, 2002). Adicionalmente, esses camundongos apresentavam acúmulo de diacilglicerol (DAG) nos adipócitos (i.e., produto da mobilização de TG e produzido a partir do glicerol 3-fosfato), sugerindo que a LHS é uma enzima com atividade limitante para a hidrólise desse composto (HAEMMERLE *et al.*, 2002). Experimentos realizados *in vitro* têm demonstrado que a LHS é mais ativa na

hidrólise de DAG e ésteres de colesterol se comparado à hidrólise de TG e monoacilglicerol (KRAEMER & SHEN, 2002).

Sabe-se que a hidrólise completa dos TG é promovida e regulada pela atividade de três enzimas: lipase triglicéridica adiposa (ATGL), LHS e lipase monoacilglicerol (MAGL), e cada uma possui um mecanismo regulador distinto (CHAVES, FRASSON & KAWASHITA, 2011). A LHS e ATGL são responsáveis por aproximadamente 95% da atividade da TG hidrolase nos adipócitos (SCHWEIGER *et al.*, 2006). Estas enzimas catalisam a reação de hidrólise dos TG armazenados liberando os ácidos graxos para serem transportados.

Ao deixarem os adipócitos, os ácidos graxos combinam-se com moléculas de albumina das proteínas plasmáticas, e são denominados ácidos graxos livres (AGL) ou não-esterificados. Em condição de repouso, a concentração plasmática de AGL é, em média, 0.33 mmol/L em indivíduos saudáveis (RIDER *et al.*, 2012). Níveis elevados de AGL podem prejudicar o metabolismo de glicose e de lipídios no fígado e no músculo esquelético, além de poderem induzir resistência à insulina.

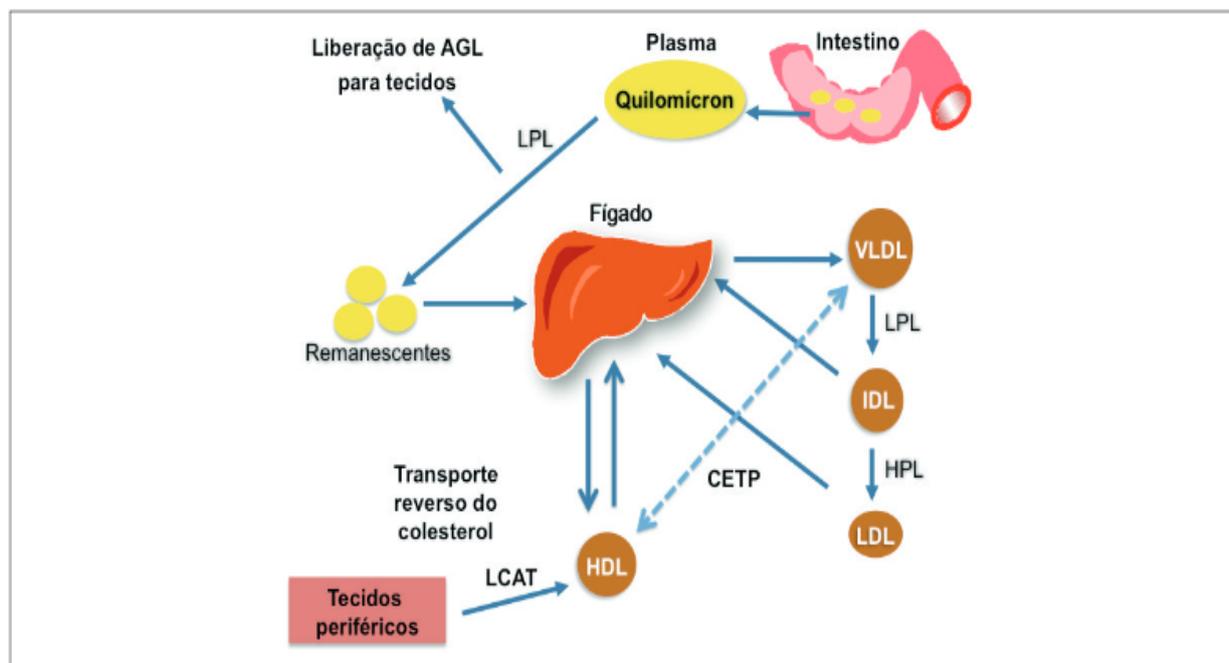
### 1.1.2 Metabolismo lipídico

Os lipídios nos humanos exibem uma imensa diversidade combinatória e estrutural e desempenham um papel biológico essencial na sinalização, organização e transporte celular (RAGGI *et al.*, 2018), sendo o fígado um dos principais órgãos envolvidos nesse metabolismo, e também o responsável pela regulação dos ácidos graxos, TG e colesterol necessários para atender às necessidades metabólicas na fisiologia normal (VAN DIEPEN *et al.*, 2013).

A maior parte das gorduras ingeridas é representada pelos TG e, de modo geral, após a ingestão, as lipases pancreáticas hidrolisam esses TG emulsificados, em diglicerídeos, monoglicerídeos e AGL. Sais biliares liberados na luz intestinal emulsificam estes e outros lipídios oriundos da dieta e da circulação entero-hepática, com formação de micelas, permitindo sua absorção pelos enterócitos (FALUDI *et al.*, 2017).

Na figura 2 estão demonstrados os principais ciclos de transporte dos lipídios no nosso organismo. O primeiro ciclo pode ser descrito após a absorção dos lipídios pelas células intestinais, nas quais as diversas partículas lipídicas, particularmente os AGL, são utilizadas na produção de quilomícrons (QM), lipoproteínas transportadoras de lipídios absorvidos da dieta pelo intestino delgado e hidrolisados por lipases pancreáticas.

**Figura 2.** Ciclos de transporte de lipídios



**Nota explicativa:** Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. LPL: lipoproteína lipase; LCAT: lecitina-colesterol aciltransferase; HDL: lipoproteína de alta densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; IDL: lipoproteína de densidade intermediária; HPL: lipase hepática; LDL: lipoproteína de baixa densidade; CETP: proteína de transferência de colesterol esterificado.

**Fonte:** Faludi *et al.* (2017).

Os QM são então secretados pelas células intestinais para o interior do sistema linfático. Enquanto circulam, os QM sofrem lipólise por uma enzima localizada na superfície endotelial de capilares do tecido adiposo e músculos, denominada lipase lipoproteica (LPL) com subsequente liberação de AGL, os quais são capturados por células musculares e também por adipócitos. Remanescentes de QM e AGL são capturados pelo fígado, onde são utilizados na formação das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) ou utilizados em outras vias metabólicas (XAVIER *et al.*, 2013; FALUDI *et al.*, 2017).

O outro ciclo envolve a ação de um transporte carregado por lipoproteínas, realizado, principalmente, pelo fígado. Nesse ciclo, as VLDL, produzidas e secretadas pelo fígado na circulação periférica, são então hidrolisadas pela LPL, liberando os AGL que são redistribuídos para os tecidos, podendo ser prontamente utilizados (como nos músculos esqueléticos) ou armazenados (como no tecido adiposo). O processo de catabolismo da VLDL resulta na formação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) responsável pelo transporte do colesterol para os tecidos periféricos (XAVIER *et al.*, 2013). Já as partículas de lipoproteínas de alta densidade (HDL) são formadas no fígado,

no intestino e modificadas na circulação, sendo encarregadas de transporte do colesterol no metabolismo de LDL e dos QM (transporte reverso do colesterol).

No transporte reverso do colesterol, no qual as gorduras, principalmente o colesterol dos tecidos, retorna para o fígado, as HDL nascentes captam colesterol não esterificado dos tecidos periféricos pela ação da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), formando as HDL maduras. Por meio da ação da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP, do inglês *cholesteryl ester transfer protein*), ocorre também a transferência de ésteres de colesterol da HDL para outras lipoproteínas como LDL e VLDL, em troca de triglicérides. Logo, a HDL enriquecida por TG, após a ação da CETP, encontra-se mais suscetível a hidrólise pela lipase hepática, promovendo assim, a redução da HDL circulante (HDL-c) (FALUDI *et al.*, 2017).

Atualmente, as alterações no metabolismo lipídico são um fator de risco para desenvolvimento de obesidade, hiperlipidemia, hiperglicemia, hipertensão, esteatose hepática e outras desordens metabólicas (VALENÇA *et al.*, 2018). Anormalidades no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas, por exemplo, principalmente em LDL e HDL, são fatores de risco primários para doenças cardiovasculares, sendo a de maior evidência, a aterosclerose, cuja lesão mais precocemente reconhecível caracteriza-se por uma agregação de macrófagos carregados de colesterol (células espumosas) e linfócitos T no interior da artéria. As lesões iniciais progridem em função de uma resposta inflamatória fibroproliferativa exagerada à injúria ou disfunção das células endoteliais e musculares lisas da parede arterial (RAPOSO, 2010).

### 1.1.3 Dislipidemias

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que 17,9 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares em 2019 no mundo, o que significa 44% de todas as mortes por doenças não transmissíveis. Destas, 85% são decorrentes de doença arterial coronariana (DAC), o que torna doenças cardiovasculares as principais causas de morte em países desenvolvidos e em desenvolvimento (WHO, 2019).

A dislipidemia é um quadro clínico caracterizado por concentrações anormais de lipídios ou lipoproteínas no sangue, havendo a presença de, no mínimo, uma alteração do perfil lipídico: o aumento dos níveis de colesterol total (CT) (>200mg/dL), aumento dos níveis de LDL-c (>130mg/dL), aumento do TG (>150 mg/dL) e/ou redução dos níveis de HDL-c (<40mg/dL em homens e <50mg/dL em mulheres). (GAO *et al.*, 2021). As

lipoproteínas são as estruturas que permitem a solubilização e transporte dos lipídios, que são substâncias hidrofóbicas, no meio aquoso plasmático. De acordo com a Faludi *et al.* (2017), as lipoproteínas estão divididas em quatro grandes classes separadas em dois grupos: (1) as ricas em TG, maiores e menos densas, representadas pelos QM de origem intestinal, e pelas VLDL, e (2) as ricas em colesterol, incluindo as LDL e HDL. Conforme o tipo de alteração dos níveis séricos de lipídios, a dislipidemia é classificada como: hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-c baixo, e sua principal consequência é o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (XAVIER *et al.*, 2013).

Tais alterações no perfil lipídico podem ser causadas por hábitos alimentares incorretos, como o consumo de alimentos ricos em gorduras, bem como o estilo de vida sedentário. No entanto, a dislipidemia pode ser ocasionada devido a fatores genéticos, pela ingestão de certos medicamentos e também desenvolvida em decorrência de outras doenças, como nos casos de obesidade, diabetes *mellitus*, hipotireoidismo, dentre outras (GOODMAN & SCHAFER, 2012).

Os valores de referência para avaliação dos níveis lipídicos na circulação sanguínea, de acordo com o preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (FALUDI *et al.*, 2017), estão apresentados na tabela 1.

**Tabela 1.** Valores de referência para avaliação dos níveis de lipídios na circulação sanguínea

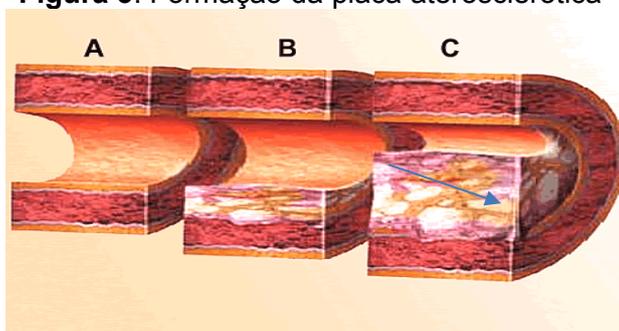
Lipídios	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol Total	< 190	< 190	Deseiável
HDL-c	> 40	> 40	Deseiável
Trilícerídeos	< 150	< 175	Deseiável
Categoria de risco			
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não HDL-c	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

**Fonte:** Adaptado de Faludi *et al.* (2017).

De acordo com Lotufo *et al.* (2017), no conjunto das 27 capitais dos estados brasileiros, incluindo o Distrito Federal, a frequência do diagnóstico médico prévio de dislipidemia foi de 20,0%, sendo maior entre as mulheres (22,2%) em comparação com os homens (17,6%), sendo o diagnóstico de dislipidemia crescente de acordo com a elevação da idade em ambos os sexos.

Anormalidades no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas, principalmente em LDL e HDL, são fatores de risco primários para DAC, sendo a de maior evidência, a aterosclerose (RAPOSO, 2010). Uma das possíveis causas da disfunção endotelial observada na aterosclerose é a elevada concentração de LDL oxidada, ou seja, a LDL alterada em relação a sua forma natural. Sabe-se que, em sua forma natural, essas lipoproteínas não são patogênicas, tornando-se danosas apenas quando modificadas pelo processo de oxidação. Uma vez modificada, a LDL é captada pelo macrófago, formando as células espumosas que formam o núcleo necrótico e depositam-se na placa de ateroma (NUNES, 2019) (Figura 3). Nesse processo, a LDL oxidada torna-se citotóxica, suas partículas ficam retidas, perde-se a mobilidade e a função removedora de lipídios (FRANÇA, 2002).

**Figura 3.** Formação da placa aterosclerótica



**Nota:** A) artéria sem alterações patológicas. B) artéria apresentando grau leve de deposição de LDL oxidadas, disfunção endotelial e inflamação. C) placa de ateroma estabelecida (seta).

**Fonte:** França (2002).

A aterosclerose é uma forma de arteriosclerose caracterizada pela inflamação crônica da túnica íntima (a camada mais interna das artérias, em contato direto com o sangue) das artérias de grande e médio calibre, inflamação que se deve basicamente, mas não se limita, à acumulação e oxidação de lipoproteínas na parede arterial e que produz um conjunto dinâmico de lesões multifocais, sendo a mais comum a placa aterosclerótica, que dependendo do seu grau e localização pode causar obstruções graves (KUMAR, 2010).

O acúmulo excessivo e a concentração de metabólitos lipídicos intracelulares também resulta em prejuízo na síntese do glicogênio e, conseqüentemente, no metabolismo da diabetes, assim como influencia na regulação de outros genes e síntese proteica, sendo cruciais na patogênese de inúmeras doenças (ERION, PARK & LEE, 2016). Assim, pacientes com dislipidemias devem ter cuidado redobrado na realização de procedimentos que podem causar mobilização de lipídios para corrente sanguínea.

De modo geral, a inflamação é uma resposta aguda a um determinado fator estressor, e, em condições normais é resolvida assim que a agressão é suprimida. Essa resposta inflamatória pode ser induzida também por outros fatores como obesidade, dislipidemia e hábitos dietéticos inadequados (RAGGI *et al.*, 2018). Nesse contexto, a aterosclerose é reconhecida como uma doença inflamatória, onde o sistema imune desempenha um papel crucial na sua iniciação e progressão, tendo na sua patogênese a desregulação da homeostasia dos lipídios, pelo que os níveis circulantes de colesterol plasmático têm sido um alvo primário da terapêutica na prevenção e tratamento da doença cardiovascular aterosclerótica (RAGGI *et al.*, 2018).

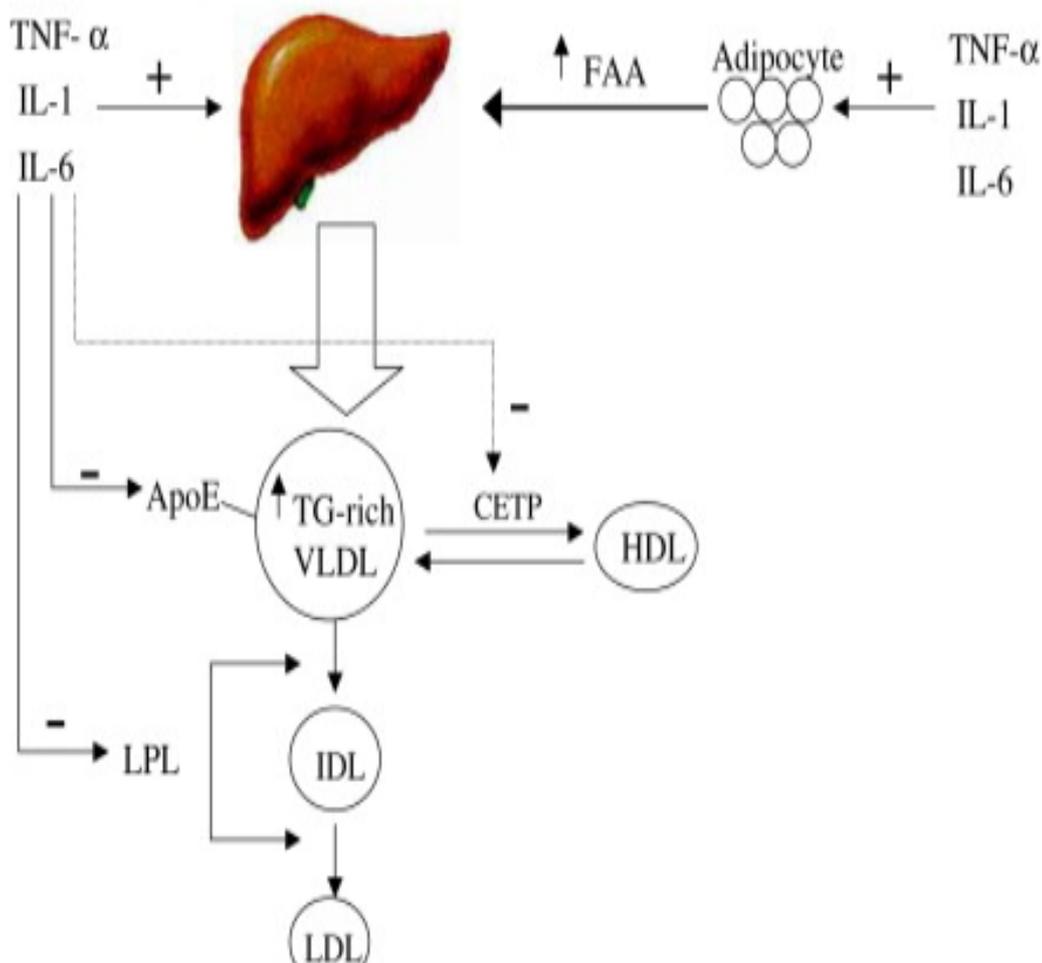
O transporte de colesterol e ácidos graxos através das lipoproteínas plasmáticas que ocorre livremente no sistema circulatório, no qual partículas de lipoproteínas são secretadas diretamente no sangue e têm acesso imediato às células e a vários tecidos. Porém, a inflamação a partir da dislipidemia origina-se na instauração de uma inflamação da parede vascular e uma desregulação do metabolismo lipídico (VAN DIEPEN *et al.*, 2013).

Alterações dessas moléculas lipídicas podem gerar danos a nível fisiológico. Durante os processos de inflamação e infecção, ocorre uma série de alterações conhecidas como respostas de fase aguda, que têm a finalidade de proteger o organismo contra lesões nos tecidos e facilitar os mecanismos de reparação. Na fase aguda pode ocorrer distúrbios característicos do metabolismo lipídico (pela presença de moléculas plasmáticas circulantes), como aumento da concentração sérica de TG e diminuição do HDL-c, alterações no CT e no LDL-c (ESTEVE; RICART, FERNANDÉZ-REAL, 2005; RAGGI *et al.*, 2018).

O aumento na produção de partículas ricas em TG hepático ocorre naturalmente pela reesterificação do ácido graxo plasmático proveniente tanto da lipólise quanto da síntese aumentada de ácidos graxos no fígado, mas também pode ficar aumentada devido ao processo inflamatório, reduzindo assim a atividade da LPL e reduzindo também os níveis de apolipoproteína E (APOE, componente estrutural dos quilomícrons)

associados ao VLDL, prejudicando a captação celular de partículas ricas em TG (Figura 4) (ESTEVE; RICART, FERNANDÉZ-REAL, 2005).

**Figura 4.** Mecanismos de hipertrigliceridemia associada à inflamação



**Nota:** O aumento dos níveis hepáticos de partículas ricas em TG é secundário ao aumento na reesterificação de AGs plasmáticos que surge de uma lipólise aumentada e do aumento da síntese hepática de AG. A inflamação também pode inibir a depuração de TG reduzindo a atividade da LPL reduzindo os níveis de APOE associada à VLDL (prejudicando a captação celular de partículas ricas em TG). TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; IL-1/IL-6: interleucina-1/interleucina-6; apoE: apolipoproteína-E; CETP: proteína de transferência de éster de colesterol; LPL: lipase lipoproteica; TG: triglicerídeo; FAAs: ácidos graxos livres.

**Fonte:** Adaptado de Esteve, Ricart & Fernández-Real (2005).

Um dos papéis desempenhados pelo processo inflamatório nas dislipidemias está relacionado às alterações dentro dos vasos sanguíneos causadas pela deposição de LDL, que são oxidadas no endotélio por espécies reativas de oxigênio (EROs) derivadas de macrófagos. Células endoteliais são ativadas, que levam à expressão de moléculas de adesão, que por sua vez atraem células inflamatórias como neutrófilos, células T e monócitos para a parede dos vasos. As vias inflamatórias intracelulares (por exemplo, I

*kapa* beta (IKK) e c-Jun N-terminal quinase (JNK)) também desempenham um papel fundamental nesse processo, envolvendo múltiplos fatores de transcrição e citocinas (GETZ & REARDON, 2005).

As citocinas (proteínas responsáveis pela comunicação entre células imunes) são produzidas no nosso organismo de forma regulada para modulação da resposta imune. Uma vez expressas, as citocinas fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) levam a uma consequente ativação da resposta imune inata, caracterizada pela produção adicional de outras citocinas efetoras ou imunorreguladoras que aumentam a expressão de moléculas de adesão em leucócitos e células endoteliais. A ativação dos monócitos e macrófagos e a intensa ação dos mediadores iniciais acarretam a síntese de interleucinas, dentre elas a IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e outros mediadores que tentam restaurar o equilíbrio na resposta inflamatória (CALDER *et al.*, 2011).

No estado precoce da aterogênese, a oxidação da LDL e o desequilíbrio do balanço das lipoproteínas levam à expressão dessas citocinas pró-inflamatórias, tendo como consequência a disfunção e o dano do endotélio arterial, promovendo a formação de placas ateromatosas associadas à deposição de colesterol e de outros produtos de excreção celular, ativando os macrófagos. A modulação da função macrofagocitária, os compostos lipídicos, como por exemplo lipoproteínas oxidadas, AGL e o colesterol, entre outros, propiciam a instabilidade da placa ateromatosa na parede arterial e contribuem para o desenvolvimento de doenças inflamatórias em vários órgãos (VAN DIEPEN *et al.*, 2013).

A ativação de processos inflamatórios em vários órgãos após alimentação com alto teor de gordura ou colesterol também é um processo que acontece no nosso organismo. As escolhas alimentares têm uma consequência da interferência direta e indireta de lipoproteínas e lipídios com vias inflamatórias, células imunes e/ou tecidos metabolicamente ativos (CALDER *et al.*, 2011). A ingestão hipercalórica, o consumo de dietas/refeições ricas em lipídios e carboidratos rapidamente digeríveis (padrão da dieta ocidental), por exemplo, pode induzir uma resposta inflamatória aguda no organismo, tanto para indivíduos eutróficos quanto obesos (RÍOS-HOYO *et al.*, 2014).

No período pós-prandial o metabolismo oxidativo também gera espécies reativas de oxigênio (EROs), resultando em estresse oxidativo diante do consumo de energia em excesso. Essa mudança do estado celular redox ativa as vias sinalizadoras como o fator nuclear *kapa* beta (NF- $\kappa$ B), JNK e outras moléculas sinalizadoras, aumentando a

expressão de genes pró-inflamatórios (JOSEPH, EDIRISINGHE & BURTON-FREEMAN, 2016).

Na interface entre o metabolismo lipídico e a inflamação pode ainda destacar-se o papel de receptores nucleares, tais como o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPA) e o receptor X hepático (LXR), que desempenham a função de sensores lipídicos (VAN DIEPEN *et al.*, 2013). Uma vez ativado por ingestão de gordura saturada, que ativam os receptores toll-like 4 (TLR-4), o NF-κB aumenta a expressão de diversos genes que codificam para proteínas envolvidas na resposta inflamatória (JOSEPH; EDIRISINGHE; BURTON-FREEMAN, 2016).

#### 1.1.4 A problemática da gordura localizada

A gordura localizada se mostra como um dos grandes vilões para se alcançar o objetivo do corpo delineado. Urzedo, Lipi e Rocha (2013) apontam que o excesso de gordura localizada é resultante do aumento de ingestão calórica em detrimento da demanda energética, podendo ser considerado, inclusive, como um problema de saúde pública, já que atinge a diferentes pessoas, independentemente de cor, raça, idade ou classe social, trazendo consequências na saúde como hipertensão, diabetes *mellitus* do tipo II e outras alterações cardiovasculares.

A gordura localizada representa uma defesa do próprio organismo para que o corpo humano não fique sem energia. Trata-se de um estoque do excesso de caloria consumidas e não utilizadas, tendo como objetivo garantir que haverá energia suficiente para suprir as necessidades metabólicas imediatas. Esse estoque é feito no tecido adiposo, que se torna o principal reservatório energético do organismo (URZEDO, LIPI E ROCHA, 2013).

A gordura localizada é uma doença do tecido gorduroso, em que a gordura se acumula mais em determinados locais que em outros, geralmente, no abdômen, nas coxas, no quadril e nos braços, variando de acordo com a tendência genética de cada indivíduo (PAIVA E MEJIA, 2014).

Conceituando gordura localizada, Macedo *et al.* (2013, p. 658) afirmam que: “A gordura localizada é uma hipertrofia das células adiposas uniloculares encontrada em uma região mais específica, principalmente na região dos flancos, determinando abaulamentos diversos em razão do volume existente”. Importante se faz ressaltar que a problemática não está na gordura, mas sim em seu excesso. Conforme mencionam

Gerson *et al.* (2011), certa quantidade de gordura é essencial para manutenção da saúde, visto que auxilia na manutenção da temperatura e é capaz de produzir os materiais das glândulas sebáceas que lubrificam a pele. Ainda, os lipídios são importantes para ajudar na absorção das vitaminas A, D, E e K, pela sua solubilidade em gordura.

A gordura localizada também é chamada de lipodistrofia. Pravatto (2007) aponta que a gordura localizada é um problema que assola mais mulheres que homens, com o sexo feminino apresentando de 8 a 10% mais gordura corporal que o masculino, o que traz essa grande diferença é que a gordura essencial nas mulheres representa entre 9 e 12%, enquanto nos homens esse percentual é de 3%, dada a diferenciação hormonal de cada sexo.

Apesar de se conhecer a problemática de saúde que envolve a gordura localizada, acredita-se que este é um dos menores motivos para a busca de sua eliminação pelas pessoas. Tacani *et al.* (2010) consideram que existe um padrão de beleza imposto pela sociedade, o que traz uma insatisfação com a imagem corporal em algumas pessoas com acúmulo de gordura localizada, fazendo com que busquem meios de intervir nesse fator, encontrando nos tratamentos estéticos um meio para tanto.

#### 1.1.5 Principais tratamentos estéticos aplicados à gordura localizada

As principais técnicas que apresentam dados relevantes na diminuição da gordura localizada são, a saber: criolipólise, radiofrequência, carboxiterapia, laser de luz intensa pulsada (LLIP), eletrolipólise, endermoterapia, ultrassom e correntes polarizadas. Destas, a criolipólise, em combinação ou não com o ultrassom, é a técnica não cirúrgica que mais acumulam ensaios clínicos publicados.

A criolipólise é a técnica mais estudada entre os pesquisadores para redução de gordura abdominal. Consiste em um método não invasivo utilizado para a redução/eliminação da gordura localizada. Seu funcionamento se dá a partir da aplicação controlada de frio, promovendo a redução do panículo adiposo pela destruição seletiva das células de gordura, não havendo necessidades de anestesia ou qualquer analgesia. A criolipólise atua resfriando as células de gordura até que elas congelem de modo controlado, ao ser congelada, a molécula de gordura sofre uma alteração de estrutura e o corpo passa a não reconhecê-la mais, eliminando-as aos poucos (URZEDO, LIPI E ROCHA, 2013).

Salienta-se que a criolipólise não se trata de um método para ser utilizado em pessoas com sobrepeso ou obesas, sua indicação é para gorduras localizadas que

difícilmente são eliminadas a partir de exercícios físicos e dietas. Urzedo, Lipi e Rocha (2013) afirmam que a criolipólise tem se mostrado eficiente na redução de gordura localizada daqueles que a utilizam para redução no percentual de gordura subcutânea de cerca de 20-26% no local de tratamento, afirmando que foi possível observar uma redução na camada de gordura após 3,5 meses chegando a 80% da camada superficial de gordura e uma perda total de 40% de gordura a partir do procedimento.

Em análise aos eventos adversos da criolipólise, Vieira e Mendes Júnior (2018) identificaram a ocorrência de eritema, hematoma, inchaço, dormência, formigamento e dor local, entopercimento, sensibilidade, sofrimento e hiperplasia adiposa paradoxal. Ingargiola *et al.* (2015) verificaram que a redução média na medida do calibre foi mais eficiente com uso de criolipólise quando comparada ao ultrassom. Nenhum impacto significativo sobre os níveis lipídicos ou testes de função hepática após tratamentos com criolipólise foi observado em qualquer estudo. Apenas efeitos colaterais leves e de curto prazo, como eritema, inchaço e dor, foram notados.

Enfocando na técnica da criolipólise, Stevens, Pretrzak e Spring (2013) durante seu estudo analisaram 1785 locais anatômicos que foram tratados com 2729 ciclos. A técnica foi apontada como eficiente e pelos autores, visto que apenas 3 casos de dor leve/moderada e neuralgia foram relatados e resolvidos em 4 ou menos dias. Nenhum evento adverso foi relatado. O volume de procedimento mostrou crescimento consistente, com ciclos de tratamento aumentando em 823% até 2012.

Associando a criolipólise à radiofrequência (i.e., método não ablativo e não invasivo que emprega corrente elétrica) Leite *et al.* (2017) verificaram em seus resultados que a média adipométrica abaixo da cicatriz umbilical e acima da espinha ilíaca ântero-superior à esquerda ( $p < 0,03$ ;  $p = 0,001$ ) e à direita ( $p < 0,02$ ;  $p = 0,0001$ ), no pós-tratamento, apresentou redução significativa quando comparada ao pré-tratamento, com a variável a cinco centímetros acima da crista ilíaca esquerda e direita no pós-tratamento se comparados ao pré-tratamento ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,04$ ). Verificando-se, assim, a eficiência dessa associação.

Examinando a satisfação dos pacientes submetidos à criolipólise com os resultados alcançados, Dierickx *et al.* (2013) verificaram que 73% dos participantes da pesquisa afirmaram satisfação com os resultados da técnica, sendo o resultado bem tolerado por 83% dos pacientes que foram submetidos à pesquisa.

Vieira e Mendes Júnior (2018) avaliaram também as reações adversas na aplicação de gás carbônico (carboxiterapia), identificando como reações adversas como eritema, contusões no local, inchaço, edema, vermelhidão, nódulos, inflamação, dor local

e contusões na entrada da agulha e crepitação. Já o LLIP os autores verificaram reações adversas como sensação de queimação, eritema, dor local e sensação de calor no local, edema e hiperpigmentação pós-inflamatória, pele seca, prurido, sensibilidade e irritação.

A eletrolipólise consiste na aplicação de uma corrente específica de baixa frequência (25-30hz) que atua diretamente no nível dos adipócitos e dos lipídios acumulados, produzindo lipólise e favorecendo sua posterior eliminação. Estudos identificaram resultados positivos em relação à técnica e sua eficiência, com redução da gordura abdominal evidente a partir do 4º dia, apontando redução de 21,8% da gordura abdominal até o sétimo dia, com destaque para maior redução no quadrante abdominal inferior (LEITE, VIEIRA & TRAJANO, 2016). Também estudando a eficiência da eletrolipólise, Ferreira e Campos (2016) verificaram desfechos significativos como reduções das medidas de adipometria de áreas como a região abdominal, glútea e em flancos de mulheres de 18 a 45 anos.

A endermoterapia associada ao ultrassom tem sido apresentada na literatura como uma técnica capaz de reduzir gordura abdominal. Trata-se do uso de equipamentos específicos baseados na sucção, agindo na melhora na circulação, oxigenação, nutrição e eliminação de toxinas do tecido. Por sua vez, o ultrassom 3Mhz gera vibrações longitudinais gerando uma pressão nas células individuais obrigando os elementos da célula a se moverem, aumentando o metabolismo celular. Há ainda a massagem modeladora como uma técnica coadjuvante que exerce efeito mecânico local e aumenta a circulação sanguínea, favorecendo a demanda de catecolaminas responsáveis pela produção de substâncias que podem promover o esvaziamento das células adiposas (PEREIRA *et al.*, 2015).

A eficiência do uso de ultrassom também foi confirmado na pesquisa realizada por Bani, Li e Russo (2015), que verificaram uma redução significativa no tamanho dos adipócitos, assim como o aparecimento de microporos na membrana plasmática e liberação de triglicérides, sem alterações apreciáveis em componentes microvasculares, do estroma e da epiderme, assim como no número de adipócitos apoptóticos. Clinicamente, o tratamento com ultrassom provocou uma significativa redução, tempo-dependente, da gordura abdominal (LI & RUSSO, 2015).

A combinação de ultrassom e eletroterapia reduziu o percentual de gordura da região abdominal em média  $2,44 \pm 2,31\%$ . Pela perimetria e plicometria verificou-se reduções da circunferência abdominal e das pregas cutâneas supra-iliaca e abdominal (COSTA, GARCEZ & LIMANA, 2016).

Friedman *et al.* (2014) alertam que a realização de pesquisas que envolvam resultados estéticos deve evitar público de obesos. Os autores explicam que a questão cosmética da adiposidade abdominal localizada, central (periumbilical) em indivíduos não obesos é bastante distinta do abaulamento abdominal secundário à obesidade. Dadas as reconhecidas diferenças clínicas e fisiológicas entre pessoas obesas e não-obesas, opções terapêuticas minimamente invasivas para reduções estéticas na gordura subcutânea abdominal central devem ser limitadas à população não obesa.

### 1.1.6 Mesoterapia

A mesoterapia é uma técnica que consiste em infiltrações subcutâneas de injeções com substâncias farmacológicas diluídas, sendo um método capaz de estimular o tecido que recebe os medicamentos tanto pela ação da punção quanto pela ação dos fármacos (HERREROS *et al.*, 2011). A aplicação destes compostos diretamente na área em que deseja-se a ação destas substâncias é uma forma de evitar efeitos sistêmicos geralmente ocasionados quando fármacos são utilizados por via oral ou por via intravenosa. Na estética, a mesoterapia é considerada uma alternativa segura e eficaz para o tratamento de celulite, gorduras localizadas, perda de peso, perda de cabelo (alopecia), estrias e rejuvenescimento. A principal utilização da técnica de mesoterapia nos Estados Unidos é para o tratamento da gordura localizada (CARUSO *et al.*, 2008). As substâncias farmacológicas mais utilizadas para mesoterapia para o tratamento da gordura localizada são o desoxicolato de sódio, a fosfatidilcolina, a cafeína, a L-carnitina, o buflomedil, a benzopirona, e a ioimbina. No entanto, a eficácia permanece aberta ao debate, principalmente considerando que o uso destes compostos é frequentemente *off-label* (KUTLUBAY *et al.*, 2017). Compostos que promovem ativação dos receptores beta-adrenérgicos e inibição dos receptores alfa-adrenérgicos podem aumentar as taxas de lipólise (ROTUNDA *et al.*, 2004).

No fim da década de 90 iniciou-se a utilização *off-label* de infiltrações subcutâneas para o tratamento de gorduras localizadas com o medicamento Lipostabil® (Sanofi-Aventis Pharma), composto por fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio (HEXSUL *et al.*, 2005). Originalmente, na década de 60, este medicamento foi introduzido no mercado para administração intravenosa nos casos de dislipidemia e embolia gordurosa e seu uso foi regulamentado somente em alguns países da união europeia (KLEIN *et al.*, 2009). Nenhuma autoridade reguladora no mundo regulamentou o uso das injeções do

Lipostabil® ou formulações similares para o tratamento de gorduras localizadas indesejadas. No Brasil e Estados Unidos podem-se obter as soluções de fosfatidilcolina, desoxicolato de sódio e demais substâncias, legalmente de farmácias de manipulação. No entanto, há pouca produção científica independente ou isenta, dentro das regras internacionais de estudo de eficácia e segurança. Em contrapartida, ainda há muito mais estudos publicados sobre mesoterapia para fins estéticos utilizando as substâncias desoxicolato de sódio e fosfatidilcolina quando comparamos a outras substâncias, como a cafeína, por exemplo (FDA, 2018).

Todos os procedimentos que causam a lipólise por métodos citolíticos desencadeiam inflamação local, evidenciada pelo aparecimento de efeitos adversos locais decorrentes das alterações permanentes causadas no tecido adiposo. Tais alterações sugerem que exista uma resposta imunológica na tentativa de um possível reparo tecidual, contudo não se sabe se esse efeito seria local ou sistêmico, o que justifica a presente proposta de pesquisa, uma vez que a literatura científica deste tema ainda é vaga.

#### 1.1.6.1 Cafeína

A cafeína é uma metilxantina presente naturalmente em algumas bebidas e é também utilizada como agente farmacológico. O efeito farmacológico mais notável da cafeína é como estimulante do sistema nervoso central, aumentando o estado de alerta e produzindo agitação. Foram observadas diversas ações celulares da cafeína, mas não está totalmente claro como cada uma delas contribui para o seu perfil farmacológico. Entre os mais importantes estão a inibição das fosfodiesterases de nucleotídeos cíclicos, o antagonismo dos receptores de adenosina e a modulação do manejo do cálcio intracelular (ALTIMARI *et al.*, 2005).

Os estudos indicam que a ação lipolítica da cafeína se dá por meio da liberação de catecolaminas (ALTIMARI *et al.*, 2005; ACHESON *et al.*, 2004) e por inibir a atividade da fosfodiesterase que degrada o AMPc em adenosina 5'-monofosfato (5'AMP), molécula que aumenta os níveis de AMPc, que por sua vez ativam as lipases fazem a hidrólise dos TG em glicerol e ácidos graxos livres (HELOU, VASQUEZ, SUZUKI, 2013). O efeito lipolítico da cafeína já foi demonstrado. Ela foi responsável pela redução do número de células adiposas em tecido suíno, após a permeação da mesma após aplicação tópica, facilitada pela técnica de ultrassom (PIRES-DE-CAMPOS *et al.*, 2008).

Acheson *et al.* (2004) observaram que a cafeína estimula o gasto energético em repouso, aumenta a termogênese celular, além de promover um *turnover* de ácido graxo. Bellet *et al.* (1967) observaram um aumento dos AGL no plasma sanguíneo e identificaram a excreção urinária de catecolaminas após a ingestão de cafeína, sugerindo que a lipólise foi resultado da ação das catecolaminas.

Devido a esta ação lipolítica, a cafeína é amplamente utilizada em preparações cosméticas, como géis e emulsões tópicas para o tratamento de lipodistrofia ginóide, mais popularmente conhecida como celulite. O uso da cafeína também vem sendo disseminado para fins de emagrecimento, através de suplementação via oral e via intramuscular, na melhora da performance esportiva e em tratamentos estéticos avançados para gordura localizada, como na mesoterapia, por meio de injeções da substância diretamente no tecido adiposo (PIRES-DE-CAMPOS *et al.*, 2015).

#### 1.1.6.2 Desoxicolato de sódio

O desoxicolato de sódio é um sal biliar que possui ação detergente. Esta ação é caracterizada pela presença de porções polares e não polares em sua estrutura molecular que facilitam a emulsificação reduzindo a tensão superficial. Inicialmente, esta substância foi associada à fosfatidilcolina para aplicação injetável, com o intuito de aumentar a solubilidade aquosa da mesma. Os estudos evidenciaram que o desoxicolato de sódio é um composto ativo na formulação, e a ação de emulsificação obtida era fruto do seu potencial emulsificante maior que o da própria fosfatidilcolina (ROTUNDA *et al.*, 2004; ROTUNDA, WEISS, RIVKIN, 2009). Por estas razões, é uma substância amplamente utilizada nos tratamentos de mesoterapia para gordura localizada.

O mecanismo da lise de adipócitos após a injeção subcutânea de desoxicolato de sódio tem sido objeto de debate há muitos anos e as controvérsias persistem (DUNCAN & ROTUNDA *et al.*, 2011). Estudos mostraram que a lise dos adipócitos após as injeções de desoxicolato de sódio é induzida por apoptose, estimulação da lipase hormônio sensível ou da hidrólise dos TG pelo estímulo dos receptores beta-adrenérgicos (DUNCAN & ROTUNDA *et al.*, 2011).

A desintegração das membranas celulares no tecido adiposo pela ação de detergentes leva a um processo de morte celular chamado oncoose. A oncoose representa o processo celular que precede à necrose, onde ocorre um edema celular originado por falta de oxigênio celular. Clinicamente, o processo é geralmente regional, localizado

unicamente no tecido afetado. É caracterizada pelo início repentino de edema celular e formação de bolhas ou perfurações na parede celular, que causam um aumento na permeabilidade da membrana. Além disso, ocorre uma queda abrupta no pH da região, ocasionada pela privação de oxigênio celular. A destruição celular irreversível continua à medida que a membrana celular sofre lise (DUNCAN & ROTUNDA *et al.*, 2011).

### 1.1.7 Exercício Físico

O exercício físico tem a capacidade de melhorar a sensibilidade à diversos hormônios, anabólicos e catabólicos. Muitas modalidades de exercício físico são utilizados para fins de emagrecimento e redução do tecido adiposo. Quando o exercício físico é realizado de forma regular, além de fortalecer a musculatura do corpo e promover alta queima de calorias, estimula o sistema imunológico, ajuda na produção de endorfinas, baixa o hormônio do estresse, minimiza a tensão muscular e previne diversas doenças. Ele é ótimo para o corpo, desenvolve agilidade, flexibilidade e equilíbrio. Ou seja, é um dos pilares de uma vida saudável (DA SILVA, DE SOUZA, CREPADI-ALVES, 2015).

O sistema musculoesquelético é composto de ossos, articulações e músculos, sendo que os ligamentos são responsáveis por fornecer o suporte para todo o corpo, as cartilagens articulares, ligamentos, tendões e discos intervertebrais são estruturas fundamentais para a função musculoesquelética, e através do exercício resistido é possível estimular essas áreas de forma segura (DRAKE, MITCHELL, VOGL, 2005).

Toda a amplitude do movimento deve ser estimulada para que se consiga maior ganho de força articular, e os exercícios resistidos são extremamente seguros se realizados adequadamente, com baixo índice de lesões. Cita-se o agachamento como um dos principais exercícios para estimular os membros inferiores, por envolver articulações importantes da movimentação como o quadril e os joelhos (SECCHI *et al.*, 2008).

Tribess (2016) preconiza que em uma prescrição de exercícios físicos deve ser verificada a modalidade apropriada, a intensidade, a duração, frequência e progressão da atividade física, considerando a individualidade de cada pessoa, devendo-se considerar, ainda, as condições de saúde, observando se o sujeito faz uso de algum medicamento e seus efeitos, o perfil do fator de risco, as características comportamentais, os objetivos que o próprio indivíduo deseja alcançar e quais suas preferências para atividade física. Assim, inúmeros são os fatores a serem considerados no momento de prescrever uma atividade física, de modo a se ter a eficiência que se almeja.

Os objetivos de uma atividade física devem ser o de promover a melhoria da aptidão física, bem como o de promover a saúde, reduzindo, assim, os fatores de risco para doenças crônicas, não se devendo esquecer os interesses e necessidades individuais. Existe um consenso na literatura voltada para o assunto de que no que concerne ao treinamento da capacidade cardiorrespiratória, a melhor opção são os exercícios aeróbicos, como por exemplo, caminhar, pedalar, nadar, dançar e fazer hidroginástica, os quais devem ser realizado com uma frequência de três a sete vezes por semana (TRIBESS, 2016).

O treinamento *HIIT* (*High Intensity Interval Training*) tem sido bastante utilizado como estratégia para perda de peso e o aumento da taxa metabólica basal em repouso. No *HIIT* trabalha-se com uma relação esforço x pausa, através de exercícios cíclicos e repetitivos. Nos últimos tempos, o *HIIT*, que refere-se à "tiros" curtos e alternados de exercícios de alta intensidade e períodos de recuperação, tornou-se uma alternativa popular por causa de sua eficiência em relação ao pouco tempo necessário para sua execução, particularmente porque falta de tempo é uma barreira comumente citada pelas pessoas para a adesão ao treinamento físico (WEWEGE, BERG & KEECH).

Não há relatos dos efeitos biológicos da cafeína e da associação de desoxicolato de sódio ou cafeína com exercício físico sobre parâmetros glicêmicos e lipídicos. Isso é especialmente relevante porque, para maximizar a oxidação da gordura e os resultados estéticos, os pacientes submetidos à mesoterapia geralmente são aconselhados a praticar atividade física.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

A interferência das intervenções estéticas no metabolismo não está bem documentada na literatura científica. Indivíduos que estejam considerando a mesoterapia para fins cosméticos/estéticos devem ser informados que as substâncias usualmente injetadas não estão completamente avaliadas quanto a sua segurança e eficácia (ATIYEH *et al.*, 2008).

Alguns autores questionaram se a lipólise celular seria realmente o único mecanismo responsável por tratamentos eficazes com mesoterapia (ROTUNDA *et al.*, 2004). A lipólise da gordura armazenada nos adipócitos é também regulada pelos receptores adrenérgicos alfa e beta na superfície celular dos adipócitos, promovendo alterações nas quantidades de lipídios circulantes na corrente sanguínea. A lipólise também é afetada

por hormônios, incluindo estrogênio. Os efeitos do estrogênio na lipólise, parecem ser inibitórios, contudo, ainda não são totalmente claros (LUGLIO, 2014). Assim, na presente pesquisa padronizou-se o uso de anticoncepcionais via oral na amostra.

Tratando-se da cafeína como substância ativa escolhida para as infiltrações, embora a atividade da mesma no organismo humano seja bem compreendida e estudada, o mecanismo da ação cosmética da cafeína não foi completamente elucidado. Identifica-se uma carência de estudos relativos às aplicações locais da cafeína no tecido subcutâneo, seu mecanismo de ação e efetividade para o tratamento de gorduras localizadas. Em contrapartida, a maioria dos estudos relatam a utilização do desoxicolato de sódio, tanto sozinho, quanto em associação com outras substâncias, sendo este, um dos principais componentes ativos das mesclas utilizadas para mesoterapia para gorduras localizadas.

Considerando a mobilização lipídica causada por tais intervenções, pode-se prever possíveis riscos advindos da realização destes procedimentos, principalmente quando realizados em indivíduos dislipidêmicos e ou/diabéticos. A orientação aos pacientes sobre a realização de atividades físicas após os procedimentos estéticos que induzam a lipólise é uma prática comum dos profissionais da área. Por esta razão, a análise do metabolismo lipídico e glicídico periodizada é uma ferramenta para identificarmos uma possível mobilização lipídica após as aplicações, como também alterações nos níveis plasmáticos da glicose.

### 1.3 PERGUNTA NORTEADORA E HIPÓTESE

A realização de atividade física associada ou não com mesoterapia com cafeína ou cafeína em associação com desoxicolato de sódio apresenta algum efeito sobre os perfis glicídico e lipídico dos indivíduos submetidos à mesoterapia?

Os efeitos lipolíticos causados pelas injeções subcutâneas de cafeína aumentarão a hidrólise dos TG das células adiposas, e conseqüente aumento das taxas lipídicas, em mulheres com faixa etária entre 24 e 41 anos. O aumento poderá ser superior quando associada a cafeína ao desoxicolato de sódio e ao *HIIT*, pela sinergia dos seus mecanismos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os perfis glicídico e lipídico e o efeito do exercício físico intervalado de alta intensidade (*HIIT*) em mulheres que realizam procedimentos estéticos de mesoterapia com cafeína isoladamente e em associação ao desoxicolato de sódio para o tratamento de gordura localizada na região abdominal.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar se as aplicações de mesoterapia com solução de cafeína e cafeína com desoxicolato de sódio, para fins estéticos, associadas ou não ao HIIT:

- causam alterações nos níveis séricos de glicose;
- causam alterações nos níveis séricos de CT, LDL-c, HDL-c, e TG;
- são capazes de influenciar no risco cardiovascular através de preditores laboratoriais de aterogenicidade como a razão TG/HDL-c e o coeficiente aterogênico (CA<sub>t</sub>).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 AMOSTRAGEM

Este foi um estudo clínico do tipo piloto, prospectivo, e incluiu 24 mulheres, com idade entre 24 e 41 anos, recrutadas em consultório particular, e foi realizado no mês de maio de 2019.

#### 3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para a elegibilidade das participantes da pesquisa foi realizada uma entrevista prévia, onde foi aplicado um questionário estruturado *on-line* (ANEXO 3) previamente elaborado com questionamentos chaves para o desenvolvimento do projeto.

Foram incluídas participantes mulheres e com IMC superior a 18,5kg/m<sup>2</sup>.

Foram excluídas da pesquisa mulheres: gestantes, lactantes, alérgicas, dislipidêmicas, diabéticas, que eram usuárias de medicamentos anticoagulantes, que possuíam IMC inferior a 18,5kg/m<sup>2</sup>, que apresentem dobra cutânea abdominal inferior a 1,5cm, portadoras de hepatopatias, nefropatias, neoplasias, hipertireoidismo, e não fizesse uso de contraceptivo orais. Nenhum outro tipo de tratamento estético para gordura localizada, tais como lipoaspiração, ultrassom e massagens modeladoras foi permitido durante o período do estudo.

#### 3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Todas as participantes do estudo receberam instruções claras sobre a finalidade do estudo atual, bem como sobre os procedimentos aos quais seriam submetidas antes das intervenções e coleta da amostra e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO 1), onde constaram todas as informações do procedimento, possíveis efeitos adversos e as recomendações após as aplicações. Salieta-se que esta pesquisa obteve parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro Universitário Dinâmica das Cataratas (CAAE: 03871218.3.0000.85.27) (Anexo 2).

A pesquisa seguiu em conformidade com a Resolução n. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e a declaração de Helsinki. Sendo assim, foi respeitada a liberdade dos participantes em abandonar a pesquisa em qualquer tempo, sem qualquer prejuízo

aos mesmos. Durante todo o processo de pesquisa, os dados foram manuseados somente pelos envolvidos na pesquisa e mantidos em sigilo.

A pesquisadora estabeleceu um acordo de fazer uma devolutiva oral aos usuários envolvidos na pesquisa a fim de contribuir com os mesmos a partir dos resultados alcançados, bem como entregar uma cópia impressa do trabalho ao Conselho Municipal de Saúde e aos participantes se assim for solicitado.

### 3.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O delineamento experimental deste estudo está ilustrado no fluxograma apresentado na figura 5. As mulheres selecionadas foram divididas em 4 grupos, e as intervenções estéticas associadas ou não ao treinamento físico estão detalhadas no quadro 1. As aplicações das injeções e as coletas sanguíneas posteriores foram realizadas por profissional farmacêutico devidamente habilitado em Saúde Estética, e coleta de dados como peso, altura e circunferência abdominal foram realizadas anteriormente ao início dos protocolos propostos.

As coletas sanguíneas ocorreram após a mesoterapia.

No grupo CN, 8 mulheres foram orientadas a não realizarem qualquer atividade física no período de 15 dias que antecederiam as coletas e aplicações. As mulheres do grupo CN receberam aplicações de injeções subcutâneas de solução de cafeína na concentração de 15mg/mL, em um total de 10mL de solução distribuída em 50 pontos equidistantes em 2cm, ou seja, 0,2mL por ponto de aplicação na região abdominal, administradas em seringas de 3mL e agulhas finas de calibre 30G e 13mm de comprimento, indicadas para uso subcutâneo.

No grupo CA, 8 mulheres foram orientadas a não realizarem qualquer atividade física no período de 15 dias que antecederiam as coletas e aplicações. Estas receberam um modelo de treinamento físico intervalado de alta intensidade (item 4.6) para a realização na frequência de 3 vezes na semana, durante o estudo. As mulheres do grupo CA receberam aplicações de injeções subcutâneas de solução de cafeína na concentração de 15mg/mL na mesma distribuição do grupo anterior.

No grupo DN, 4 mulheres foram orientadas a não realizarem qualquer atividade física no período de 15 dias que antecederiam as coletas e aplicações. As mulheres do grupo DN receberam aplicações de injeções subcutâneas de solução de cafeína na concentração de 10mg/mL e desoxicolato de sódio 0,3mg/mL, em um total de 10mL de

solução distribuída em 50 pontos equidistantes em 2cm, ou seja, 0,2mL por ponto de aplicação na região abdominal, administradas em seringas de 3mL e agulhas finas de calibre 30G e 13mm de comprimento, indicadas para uso subcutâneo.

**Figura 5.** Fluxograma representando o delineamento experimental proposto



**Nota:** TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; HIIT: treinamento intervalado de alta intensidade; DS: desoxicolato de sódio; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.

**Fonte:** dos autores, 2022.

No grupo DA, 4 mulheres receberam as mesmas orientações de atividade física do grupo CA e receberam as aplicações de injeções subcutâneas de solução de cafeína na concentração de 10mg/mL e desoxicolato de sódio 0,3mg/mL, em um total de 10mL de solução, na mesma distribuição das demais aplicações.

A avaliação das reações adversas às aplicações ocorreu por exame clínico, no momento das aplicações, e até 20 dias após a mesoterapia, através de consulta por telefone.

**Quadro 1.** Descrição das intervenções estéticas e de treinamento físico realizadas

<b>Grupo CN (Controle) n=8</b>	Injeções subcutâneas de solução de cafeína na concentração de 15mg/mL, sem realização de qualquer atividade física.
<b>Grupo CA n=8</b>	Injeções subcutâneas de solução de cafeína na concentração de 15mg/mL com realização de <i>HIIT</i> na frequência de 3 vezes na semana.
<b>Grupo DN n=4</b>	Injeções subcutâneas de solução de cafeína na concentração de 10mg/mL e desoxicolato de sódio 0,3mg/mL, sendo 0,2mL por ponto de aplicação na região abdominal, sem a realização de qualquer atividade física.
<b>Grupo DA n=4</b>	Injeções subcutâneas de solução de cafeína na concentração de 10mg/mL e desoxicolato de sódio 0,3mg/mL, sendo 0,2mL por ponto de aplicação na região abdominal com realização de <i>HIIT</i> na frequência de 3 vezes na semana.

**Fonte:** dos autores, 2022.

### 3.5 ENSAIOS BIOQUÍMICOS

Foi solicitado às participantes da pesquisa jejum de 8-10 horas para as coletas sanguíneas com o intuito de minimizar interferências analíticas nas dosagens bioquímicas. As amostras de sangue foram coletadas (~3mL), nos tempo T0, T1 e T2, sendo T0 uma coleta imediatamente antes da realização do procedimento (*baseline*), T1 coletado após 2 horas da realização do mesmo e T2 coletado 24 horas após a realização do procedimento. Foram feitas as análises dos seguintes marcadores bioquímicos do sangue coletado: glicose, triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL-c) e colesterol LDL (LDL-c). Todos os testes foram determinados em duplicata em laboratório particular local com a utilização do analisador bioquímico de química seca *Vitros 750* (Johnson & Johnson Co., Rochester, NY, EUA).

### 3.6 TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE (HIIT)

As seções de *HIIT* foram conduzidas nas segundas-feiras, quartas-feiras e sextas-feiras das semanas das intervenções e coletas de sangue periférico. Abaixo está descrito o protocolo empregado (onde ['] refere-se a segundos, e ['] refere-se a minutos):

- Fase 1 (aquecimento): 4 séries de: 10 agachamentos sem carga; 5 flexões/25'' segundos de prancha.
- Fase 2: 10 séries de 30''/30'' de polichinelos (30'' de execução/30'' de descanso).
- Intervalo de 2'.
- Fase 3: 5 séries de 20''/40'' de agachamento com polichinelo (20'' de execução/40'' de descanso).
- Intervalo de 2'.
- Fase 4: 8 séries de 30'' de corrida com elevação de joelho (30'' de execução/30'' de descanso).
- Fase 5: 2' de caminhada.

### 3.7 AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOMETABÓLICO

A razão TG/HDL-c foi obtida a partir de valores de TG e HDL-c plasmáticos, de acordo com a seguinte equação: triglicerídeos séricos/HDL-c sérico, sendo considerado risco para DAC *cut-off* >2,5 para mulheres (ALMEIDA *et al.*, 2017). O coeficiente aterogênico (CA<sub>t</sub>) foi calculado como a razão entre colesterol não-HDL e HDL, da seguinte forma: colesterol sérico total - HDL-c sérico)/HDL-c, sendo considerado risco para DAC *cut-off* >3,4 para mulheres (YAVUZ *et al.*, 2019).

### 3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas contínuas foram expressas como média ± erro padrão da média. Os dados foram testados quanto à distribuição gaussiana (*i.e.*, normalidade) pelo teste de Shapiro-Wilk. Os grupos que apresentaram desvio da normalidade foram transformados em escala logarítmica. As comparações entre as médias das determinações laboratoriais de todos os analitos dentre os grupos foram realizadas através da análise de modelos lineares mistos (MLMs) para medidas repetidas seguida de teste *post hoc* para múltiplas comparações de Holm-Sidak. A análise de regressão linear

foi aplicada entre analitos que apresentaram diferença estatística após os tratamentos. Todos os testes foram bicaudais, com um valor de  $p < 0,05$  considerado estatisticamente significativo. Quando a hipótese alternativa foi aceita ( $p < 0,05$ ), foi calculado o tamanho do efeito do tratamento sobre o nível do analito alterado com o uso do aplicativo *on-line* Psychometrica (Dettelbach, Alemanha; disponível em [https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html)), utilizando-se o tamanho do efeito estabelecido por Cohen (Cohen's *d*). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software *GraphPad Prism* 9.2.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, Califórnia, EUA).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA: PARÂMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS E ANTROPOMÉTRICOS

Neste estudo, 24 mulheres foram incluídas e alocadas em 4 grupos experimentais, a saber: CN ( $n=8$ ), CA ( $n=8$ ), DN ( $n=4$ ) e DA ( $n=4$ ), de acordo com o protocolo de intervenção descrito detalhadamente no quadro 1. A média de idade das mulheres de acordo com o grupo experimental foi de  $30,2\pm 3,2$  anos para o grupo CN,  $29,2\pm 3,9$  anos para o grupo CA,  $28,0\pm 4,8$  anos para o grupo DN e  $31,0\pm 7,7$  anos para o grupo DA. A determinação do IMC das voluntárias demonstrou que, conforme a classificação do estado nutricional proposta pela OMS, mulheres dos grupos CN e CA eram eutróficas ( $24,5\pm 2,0$  e  $24,9\pm 3,7$ , respectivamente), enquanto mulheres dos grupos DN e DA apresentaram sobrepeso ( $28,5\pm 6,5$  e  $25,0\pm 2,9$ , respectivamente). A aferição da circunferência abdominal apontou que os grupos CN ( $89,4\pm 6,4$ ), CA ( $90,7\pm 10,0$ ), DN ( $95,5\pm 11,6$ ) e DA ( $90,0\pm 7,9$ ) possuíam circunferência acima do valor de referência preconizado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM, 2021) para mulheres (*i.e.*, 88 cm). Estes dados estão sumarizados na tabela 2.

**Tabela 2.** Caracterização da amostra: parâmetros sociodemográficos e antropométricos

	CN ( $n=8$ )	CA ( $n=8$ )	DN ( $n=4$ )	DA ( $n=4$ )
Idade (anos)	$30,2\pm 3,2$	$29,2\pm 3,9$	$28,0\pm 4,8$	$31,0\pm 7,7$
IMC	$24,5\pm 2,0$	$24,9\pm 3,7$	$28,5\pm 6,5$	$25,0\pm 2,9$
Circunferência Abdominal (cm)	$89,4\pm 6,4$	$90,7\pm 10,0$	$95,5\pm 11,6$	$90,0\pm 7,9$

Dados são expressos como média  $\pm$  erro padrão da média.

IMC: índice de massa corporal.

CN: cafeína (15 mg/mL).

CA: cafeína (15mg/dL) + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*).

DN: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL.

DA: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*).

**Fonte:** dos autores, 2022.

### 4.2 NÍVEIS SÉRICOS DE GLICOSE

A dosagem sérica de glicose mostrou que, embora houve uma ligeira queda em todos os grupos experimentais após 2h da intervenção com mesoterapia e/ou *HIIT*, não houve diferenças significativas após 2h ou após 24h quando comparadas ao *baseline* ( $p>0,05$ ) (Tabela 3; Figura 6). Independentemente do grupo, as médias das

determinações não ultrapassaram o valor de referência estabelecido pela Sociedade Brasileira de Diabetes (*i.e.*, até 99 mg/dL, em jejum).

**Tabela 3.** Determinação dos níveis séricos de glicose (mg/dL) antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas

	Baseline	2h	$p^a$	24h	$p^b$
CN ( $n=8$ )	86,3 ± 3,2	82,5 ± 3,3	>0,999	86,3 ± 2,7	>0,999
CA ( $n=8$ )	94,1 ± 4,2	88,8 ± 1,2	>0,999	90,0 ± 2,7	>0,999
DN ( $n=4$ )	87,2 ± 1,9	80,7 ± 3,1	0,986	88,2 ± 2,8	>0,999
DA ( $n=4$ )	94,2 ± 0,6	87,5 ± 2,7	0,996	87,0 ± 2,1	0,962

Análise de modelos lineares mistos (MLMs) para medidas repetidas seguida de *post hoc* de Holm-Sidak para múltiplas comparações. Dados são expressos como média ± erro padrão da média.

<sup>a</sup>2h vs. *baseline*.

<sup>b</sup>24h vs. *baseline*.

CN: cafeína (15 mg/mL).

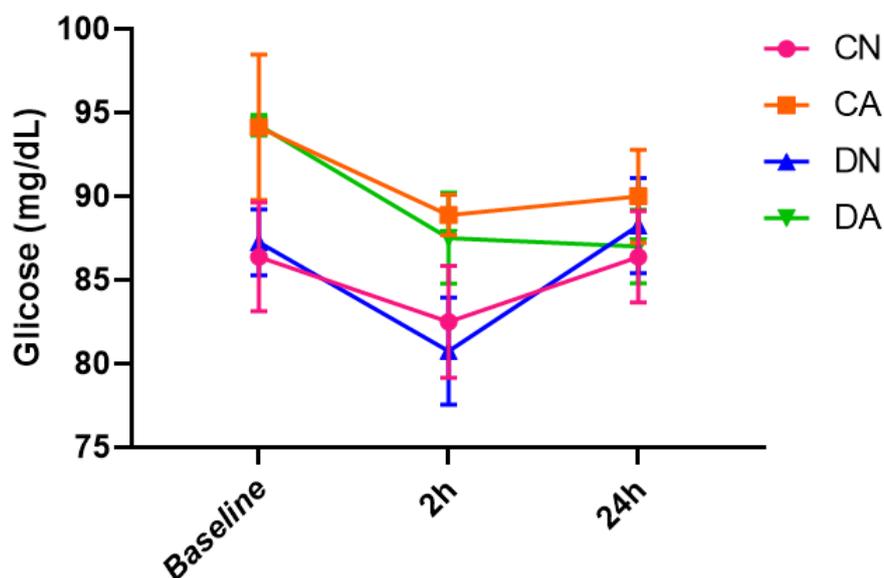
CA: cafeína (15mg/dL) + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*).

DN: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL.

DA: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*).

Fonte: dos autores, 2022.

**Figura 6.** Determinação dos níveis séricos de glicose (mg/dL) antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas



**Nota:** Dados são expressos como média ± erro padrão da média. Neste caso, todas as comparações apresentaram  $p > 0,05$ . Análise de modelos lineares mistos (MLMs) para medidas repetidas seguida de *post hoc* de Holm-Sidak para múltiplas comparações. CN: cafeína (15 mg/mL); CA: cafeína (15mg/dL) + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*); DN: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL; DA: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*).

Fonte: dos autores, 2022.

### 4.3 LIPIDOGRAMA

A determinação do perfil lipídico demonstrou que as intervenções não tiveram efeito nos níveis plasmáticos de HDL-c e triglicerídeos nas mulheres estudadas ( $p>0,05$ ) (Tabela 4; Figura 7-B;D). No entanto, no grupo CN, os níveis de colesterol total em 24h foram elevados quando comparados ao *baseline* ( $195,0 \pm 10,3$  vs.  $177,1 \pm 8,2$ ;  $p=0,013$ ; Cohen's  $d$ : 0,6) (Tabela 4; Figura 7-A), correspondendo à um aumento percentual de 10,1% em relação ao valor basal. Além disso, o grupo CN também apresentou valores de LDL-c significativamente maiores após 24h de intervenção quando comparados ao *baseline* ( $109,5 \pm 8,9$  vs.  $91,0 \pm 7,5$ ;  $p=0,012$ ; Cohen's  $d$ : 0,8) (Tabela 4; Figura 7-C), correspondendo à um aumento percentual de 20,3% em relação ao *baseline*. A análise de regressão linear apontou que 78% dos níveis de CT em 24h após o tratamento com cafeína podem ser explicados pelo aumento nos níveis de LDL-c em 24h ( $r^2=0,786$ ;  $p=0,003$ ) (Figura 8).

**Tabela 4.** Determinação do perfil lipídico antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas

<i>Colesterol Total (mg/dL)</i>					
	<i>Baseline</i>	2h	$p^a$	24h	$p^b$
CN ( $n=8$ )	$177,1 \pm 8,2$	$184,9 \pm 8,6$	0,470	$195,0 \pm 10,3$	<b>0,013</b>
CA ( $n=8$ )	$196,0 \pm 15,2$	$201,1 \pm 16,0$	0,994	$195,8 \pm 14,4$	>0,999
DN ( $n=4$ )	$193,0 \pm 22,4$	$191,3 \pm 21,0$	>0,999	$200,8 \pm 17,9$	>0,999
DA ( $n=4$ )	$187,3 \pm 19,9$	$195,3 \pm 21,7$	0,729	$201,3 \pm 13,1$	>0,999
<i>Lipoproteína de Alta Densidade - HDL-c (mg/dL)</i>					
	<i>Baseline</i>	2h	$p^a$	24h	$p^b$
CN ( $n=8$ )	$60,5 \pm 3,1$	$62,2 \pm 2,9$	>0,999	$61,7 \pm 2,8$	>0,999
CA ( $n=8$ )	$54,0 \pm 5,6$	$58,0 \pm 5,6$	0,723	$59,2 \pm 5,2$	0,998
DN ( $n=4$ )	$60,2 \pm 9,1$	$57,0 \pm 5,3$	>0,999	$69,2 \pm 6,9$	0,996
DA ( $n=4$ )	$56,7 \pm 6,0$	$62,0 \pm 7,9$	0,993	$59,5 \pm 2,6$	>0,999
<i>Lipoproteína de Baixa Densidade - LDL-c (mg/dL)</i>					
	<i>Baseline</i>	2h	$p^a$	24h	$p^b$
CN ( $n=8$ )	$91,0 \pm 7,5$	$96,55 \pm 8,2$	0,740	$109,5 \pm 8,9$	<b>0,012</b>
CA ( $n=8$ )	$111,4 \pm 11,7$	$114,8 \pm 13,8$	>0,999	$107,3 \pm 12,9$	>0,999
DN ( $n=4$ )	$112,5 \pm 13,6$	$116,4 \pm 16,0$	>0,999	$110,1 \pm 10,6$	>0,999
DA ( $n=4$ )	$100,4 \pm 14,9$	$102,9 \pm 18,0$	>0,999	$107,5 \pm 15,8$	>0,999
<i>Triglicérides (mg/dL)</i>					
	<i>Baseline</i>	2h	$p^a$	24h	$p^b$
CN ( $n=8$ )	$127,8 \pm 27,6$	$130,4 \pm 28,0$	>0,999	$118,8 \pm 22,9$	>0,999
CA ( $n=8$ )	$153,1 \pm 26,6$	$141,6 \pm 21,1$	>0,999	$146,0 \pm 22,2$	>0,999
DN ( $n=4$ )	$101,5 \pm 7,1$	$89,2 \pm 9,2$	0,998	$107,0 \pm 9,5$	>0,999
DA ( $n=4$ )	$150,8 \pm 51,0$	$151,8 \pm 61,1$	>0,999	$171,3 \pm 86,5$	>0,999

Análise de modelos lineares mistos (MLMs) para medidas repetidas seguida de *post hoc* de Holm-Sidak

para múltiplas comparações. Dados são expressos como média  $\pm$  erro padrão da média.

<sup>a</sup>2h vs. *baseline*.

<sup>b</sup>24 vs. *baseline*.

CN: cafeína (15 mg/mL).

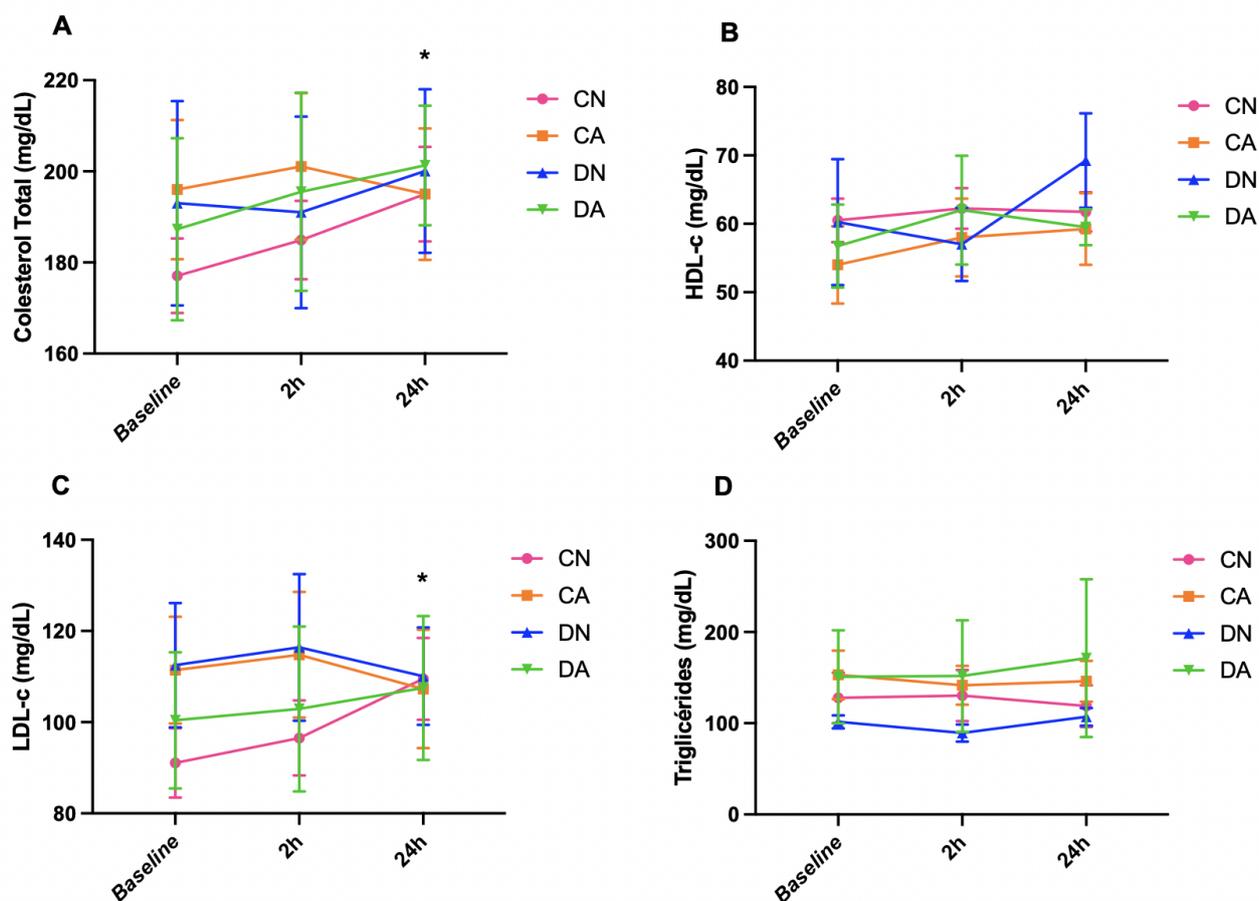
CA: cafeína (15mg/dL) + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*).

DN: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL.

DA: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*).

Fonte: dos autores, 2022.

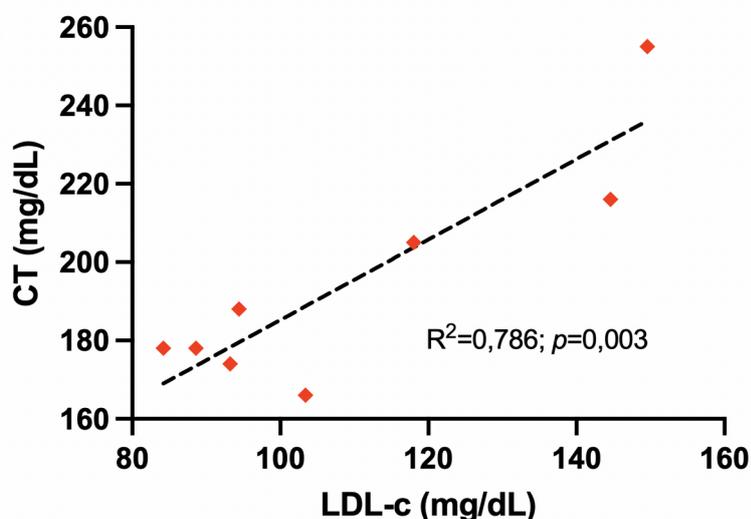
Figura 7. Determinação do perfil lipídico antes e após 2h e 24h da intervenção estética



**Nota:** A) Colesterol total; B) Lipoproteína de alta densidade (HDL-c); C) Lipoproteína de baixa densidade; D) Triglicerídeos. \*Grupo CN; 24h vs. *baseline*;  $p=0,013$ . \*Grupo CN; 24h vs. *baseline*;  $p=0,012$ . Dados são expressos como média  $\pm$  erro padrão da média. Análise de modelos lineares mistos (MLMs) para medidas repetidas seguida de *post hoc* de Holm-Sidak para múltiplas comparações. CN: cafeína (15 mg/mL); CA: cafeína (15mg/dL) + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*); DN: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL; DA: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*).

Fonte: dos autores, 2022.

**Figura 8.** Análise de regressão linear



**Nota:** Diagrama de dispersão representando a relação entre os níveis de colesterol total (CT) e colesterol LDL (LDL-c) após 24h da administração subcutânea de cafeína (15 mg/mL; grupo CN).

**Fonte:** dos autores, 2022.

#### 4.4 AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOMETABÓLICO

Nesta etapa, a fim de se determinar a influência dos diferentes tratamentos no aumento do potencial aterogênico e risco cardiometabólico, a razão TG/HDL-c e o coeficiente aterogênico (CA<sub>t</sub>) foram calculados para todas as mulheres, sendo valores da razão TG/HDL-c >2,5 e valores de CA >3,4 para mulheres previamente considerados como risco aumentado para doença arterial coronariana (DAC) (ALMEIDA *et al.*, 2017; YAVUZ *et al.*, 2019). Os grupos CA (3,1±0,7) e DA (2,6±0,7) apresentaram razão TG/HDL-c aumentada no *baseline*, antes de serem submetidos ao tratamento. Embora a razão TG/HDL-c tenha ficado abaixo do *cut-off* pré-estabelecido após 2h de tratamento, ela voltou a se elevar após 24h no grupo DA (Tabela 5; Figura 9). Os grupos CN e DN não apresentaram razão TG/HDL-c aumentada em nenhum dos tempos avaliados. Destaca-se que, apesar dessas flutuações, todas as comparações entre grupos, independentemente da intervenção realizada, não alcançaram significância estatística ( $p>0,05$ ) (Tabela 5). Interessantemente, o erro padrão da média observado no grupo DA foi claramente maior após 24h quando comparado aos demais grupos, o que indica que o risco aumentado observado neste grupo pode ser explicado por valores aumentados individuais que influenciaram no aumento do valor médio (Figura 10-D).

A determinação do CA<sub>t</sub> demonstrou que as intervenções estéticas não apresentaram um impacto significativo na aterogenicidade das lipoproteínas plasmáticas, haja vista que todas as mulheres estudadas apresentaram CA<sub>t</sub> <3,4 (Tabela 5). Além disso, todas as comparações entre grupos considerando os diferentes tempos de tratamento não alcançaram significância estatística ( $p > 0,05$ ) (Tabela 5; Figura 11).

**Tabela 5.** Avaliação do risco cardiometabólico antes e após 2h e 24h da intervenção estética

Razão TG/HDL-c	Baseline	2h	$p^a$	24h	$p^b$
CN (n=8)	2,1±0,5	2,1±0,5	>0,999	1,9±0,4	>0,999
CA (n=8)	3,1±0,7	2,6±0,4	>0,999	2,6±0,5	>0,999
DN (n=4)	1,7±0,2	1,5±0,1	>0,999	1,5±0,1	>0,999
DA (n=4)	2,6±0,7	2,3±0,7	0,997	3,0±1,7	>0,999
Coeficiente Aterogênico (CA <sub>t</sub> )	Baseline	2h	$p^a$	24h	$p^b$
CN (n=8)	1,9±0,1	2,0±0,1	>0,999	2,1±0,1	0,774
CA (n=8)	2,8±0,3	2,6±0,3	>0,999	2,4±0,3	>0,999
DN (n=4)	2,2±0,1	2,3±0,1	>0,999	1,9±0,0	0,692
DA (n=4)	2,4±0,5	2,3±0,6	>0,999	2,4±0,2	>0,999

**Nota:** Análise de modelos lineares mistos (MLMs) para medidas repetidas seguida de *post hoc* de Holm-Sidak para múltiplas comparações. Dados são expressos como média ± erro padrão da média. Neste caso, todas as comparações apresentaram  $p > 0,05$ .

<sup>a</sup>2h vs. *baseline*.

<sup>b</sup>24 vs. *baseline*.

CN: cafeína (15 mg/mL).

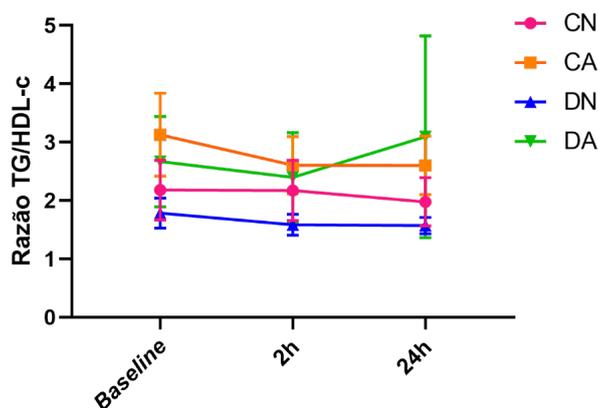
CA: cafeína (15mg/dL) + HIIT (*High-Intensity Interval Training*).

DN: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL.

DA: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL + HIIT (*High-Intensity Interval Training*).

**Fonte:** dos autores, 2022.

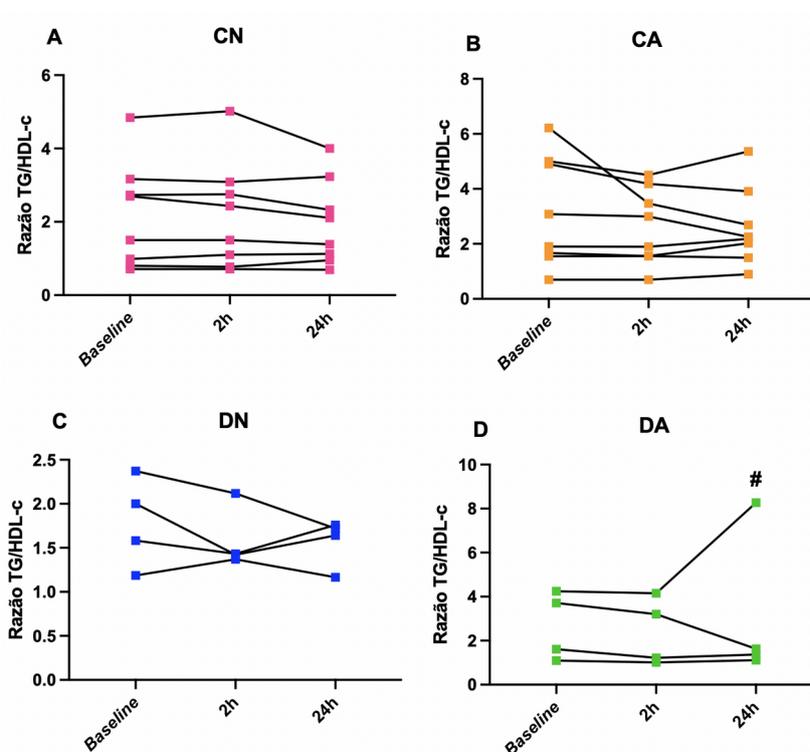
**Figura 9.** Determinação da razão Triglicerídeos/HDL-c (TG/HDL-c) antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas



**Nota:** Valores >2,5 foram considerados como risco aumentado para doença arterial coronariana (DAC). Dados são expressos como média  $\pm$  erro padrão da média. Análise de modelos lineares mistos (MLMs) para medidas repetidas seguida de *post hoc* de Holm-Sidak para múltiplas comparações. CN: cafeína (15 mg/mL); CA: cafeína (15mg/dL) + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*); DN: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL; DA: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*).

**Fonte:** dos autores, 2022.

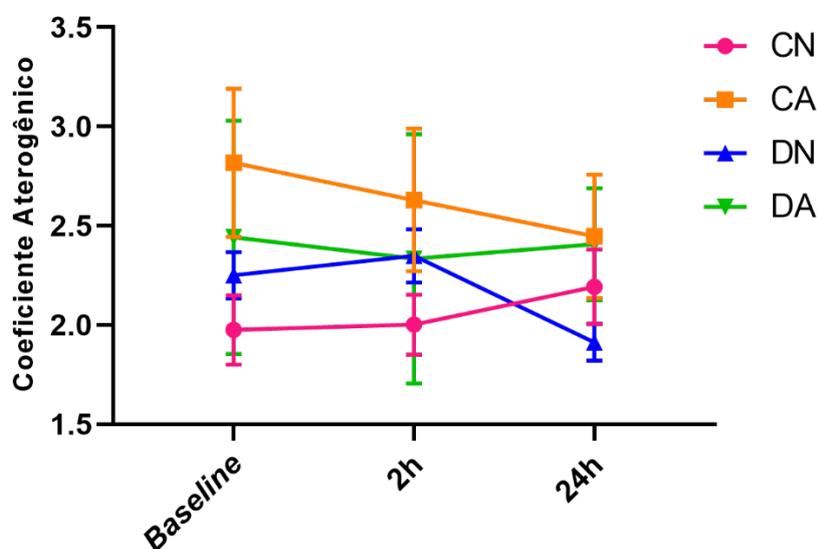
**Figura 10.** Valores individuais da determinação da razão triglicerídeos/HDL-c (TG/HDL-c) antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas



**Nota:** Indivíduo apresentando valor discrepante. Valores >2,5 foram considerados como risco aumentado para doença arterial coronariana (DAC). CN: cafeína (15 mg/mL); CA: cafeína (15mg/dL) + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*); DN: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL; DA: cafeína 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL + *HIIT* (*High-Intensity Interval Training*).

**Fonte:** dos autores, 2022.

**Figura 11.** Determinação do coeficiente aterogênico (CA) antes e após 2h e 24h das intervenções estéticas



**Nota:** Valores >3,4 foram considerados como risco aumentado para doença arterial coronariana (DAC). Dados são expressos como média  $\pm$  erro padrão da média. Análise de modelos lineares mistos (MLMs) para medidas repetidas seguida de *post hoc* de Holm-Sidak para múltiplas comparações. CN: caféina (15 mg/mL); CA: caféina (15mg/dL) + HIIT (*High-Intensity Interval Training*); DN: caféina 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL; DA: caféina 10mg/dL + desoxicolato de sódio 0,3 mg/mL + HIIT (*High-Intensity Interval Training*).

**Fonte:** dos autores, 2022.

#### 4.5. REAÇÕES ADVERSAS APÓS APLICAÇÃO

Foi realizada uma avaliação da área aplicada, a fim de identificar possíveis reações ao tratamento realizado. Após 24h da aplicação foi possível verificar, independente do grupo, o aparecimento de hematomas subcutâneos, inchaço e dor leve no local das aplicações, conforme ilustra-se na figura 12.

Nos grupos CA e CN, onde a aplicação foi feita apenas com caféina foi observada mais hiperemia e inchaço, com os sintomas desaparecendo mais rapidamente, em cerca de 2 a 3 dias. Já nos grupos DA e DN, em que havia associação com desoxicolato, esses sintomas também foram observados, porém, verificou-se que o desaparecimento dos sintomas levou um maior tempo, com cerca de 5 a 7 dias. Nesses grupos também foram observados hematomas, que levaram um maior tempo para desaparecerem, chegando até 15 dias para sumir totalmente. Salienta-se que esses sintomas foram observados cerca de 24h após a aplicação. Em todos os grupos observou-se a formação de edema logo após a aplicação, em no máximo 2h.

Outro sintoma verificado clinicamente como reação à aplicação foi queda de pressão arterial e redução da frequência cardíaca em 20% da amostra de todos os grupos, tanto com aplicação apenas da cafeína, quanto com associação ao desoxicolato de sódio. Esse sintoma também foi transitório, durando cerca de 15 a 20 min. As pacientes foram acomodadas para que pudessem relaxar o corpo e retornar suas funções vitais ao estado normal.

**Figura 12.** Reações após aplicação em mulheres do grupo DN e DA, respectivamente



Fonte: dos autores, 2022.

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo piloto, foram testados quatro diferentes protocolos experimentais de caráter estético em 24 mulheres, a saber: cafeína (CN), cafeína + *HIIT* (CA), cafeína + desoxicolato de sódio (DN), e cafeína + desoxicolato de sódio + *HIIT* (DA). Este estudo demonstrou, pela primeira vez na literatura, que mulheres tratadas com mesoterapia contendo apenas cafeína apresentaram um aumento estatisticamente significativo nos níveis de colesterol total e LDL-c após 24h de intervenção estética quando comparados aos valores basais. A análise de regressão linear confirmou que o aumento significativo do CT é reflexo do aumento do LDL-c. Outros parâmetros do metabolismo lipídico, como HDL-c e TG, não foram significativamente alterados.

A mesoterapia com desoxicolato de sódio não causou alterações em nenhum parâmetro investigado. Nossos resultados se somam aos já descritos na literatura, comprovando que a sua utilização *off-label* para redução de gordura subcutânea não influencia nos níveis sistêmicos de lipídios séricos (POLETTI, 2017; SCHULLER-PETROVIC *et al.*, 2008; VIEIRA, 2017; REEDS *et al.*, 2013). Ademais, verificou-se que os protocolos que continham a prática de *HIIT* (*i.e.*, grupos CA e DA) também não afetaram o lipidograma. Estes resultados estão de acordo com o estudo randomizado conduzido por Kong e colaboradores (2016), que compararam os efeitos do *HIIT* e treinamento contínuo de intensidade moderada à intensa em mulheres obesas e constataram que não houve diferenças no perfil lipídico nas dosagens pré- e pós-treinamento.

Embora a elevação dos níveis de CT e LDL-c após 24h do tratamento com cafeína tenha alcançado significância estatística, a relevância clínica destes achados é questionável. A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) estabelece que os valores referenciais desejáveis para adultos de CT sejam <190 mg/dL e os de LDL-c sejam <130 mg/dL (FALUDI *et al.*, 2017). O grupo CN atingiu em 24h após o tratamento níveis de CT de  $195,0 \pm 10,3$  mg/dL e LDL-c de  $109,5 \pm 8,9$  mg/dL, que apesar de 10,1% e 20,3% aumentados em relação ao *baseline*, respectivamente, ainda assim não ultrapassaram os valores preconizados pela SBC.

A cafeína pode induzir a ativação de vias moleculares de lipólise de diferentes maneiras nos adipócitos, incluindo a secreção de catecolaminas e ativação da lipase hormônio sensível (HSL), deflagrando lipólise; inibição da fosfodiesterase; e fosforilação da HSL, induzindo sua translocação nuclear (HERMAN & HERMAN, 2012). Esses processos medeiam a hidrólise de TG e a liberação de ácidos graxos livres e glicerol na

circulação. Enquanto o glicerol é utilizado como substrato na glicólise, a  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos livres resulta em moléculas de acetil CoA, que podem ser precursoras de moléculas de colesterol. O excesso de acetil CoA proveniente da glicólise também pode ser usado como substrato na lipogênese (NELSON & COX, 2018), o que explicaria o aumento dos parâmetros observados no estudo. Além disso, uma metanálise de ensaios clínicos randomizados conduzida por Jee e colaboradores (2001) revelou um aumento dose-dependente nos níveis de CT e LDL-c em indivíduos que consumiram café cafeinado. Assim, é possível que a administração da cafeína isoladamente, que também pode alcançar a circulação sistêmica no tratamento com mesoterapia (PERKOVIĆ-VUKČEVIĆ *et al.*, 2012), possa em algum nível ter induzido a biossíntese endógena de colesterol no grupo CN. É provável que esses efeitos não foram vistos no grupo CA, também tratado apenas com cafeína, devido à um possível efeito hipolipemiante do *HIIT* (DA SILVA *et al.* 2020). De fato, até mesmo o *HIIT* de curta duração em pessoas com diabetes *mellitus* tipo I demonstra efeitos positivos na melhora do perfil metabólico, na redução de LDL-c e melhora na esteatose hepática, por mecanismos ainda não esclarecidos (MINNEBECK *et al.*, 2020).

É digno de nota que a injeção de cafeína no tecido adiposo não é uma experiência confortável, e neste estudo não foi empregada anestesia local para as aplicações a fim de não haver alterações nas concentrações dos fármacos. Todas as voluntárias do grupo CN referiram ardência no momento da injeção de cafeína, o que apesar de ser uma queixa comum nos grupos CN e CA, não foi comum nos outros grupos não tratados com cafeína. Além disso, cinco em oito mulheres do grupo CN apresentaram mal-estar após a aplicação, seguido de sudorese e palpitação, e três voluntárias apresentaram sinais de lipotímia (*i.e.*, pré-desmaio, sem perda de consciência). Assim, para além da hipótese farmacodinâmica da influência da cafeína no lipidograma, é plausível inferir que as alterações plasmáticas de lipídios neste grupo possam caracterizar uma resposta fisiopatológica ao estresse agudo. De fato, estudos pré-clínicos demonstram que ratos submetidos ao estresse agudo exibem níveis aumentados de LDL-c (GAO *et al.*, 2013). Essa responsividade lipídica aumentada ao estresse também é observada em mulheres (PATTERSON *et al.*, 1995; STEPTOE & BRYDON, 2005).

Nenhum dos tratamentos impactaram nos níveis séricos do principal biomarcador do metabolismo glicídico, a glicose. Notou-se uma redução dos níveis de glicose após 2h em todos os tratamentos, mas sem uma diferença significativa, o que não reflete necessariamente influência da mesoterapia, mas possivelmente a) o consumo fisiológico

da glicose plasmática para vias biossintéticas após o jejum (empregado em todos os grupos) e b) a hipoglicemia que comumente ocorre após exercício físico intenso. Mulheres normoglicêmicas tendem a diminuir os níveis de glicose em jejum e o *loading* de glicose após 2 horas de *HIIT*, que são restaurados após descanso (KUEHNBAUN *et al.*, 2014).

Embora comum na prática clínica, a determinação isolada de lipoproteínas como marcadores independentes de risco cardiovascular tem sido questionada, particularmente porque o risco é modulado por outros componentes do lipidograma (BARTLETT *et al.*, 2016). Evidências sugerem que a razão TG/HDL-c é um preditor superior de risco cardiometabólico e reflete de forma mais acurada as interações entre as frações lipídicas (HEGAZY *et al.*, 2020). O coeficiente aterogênico (CA<sub>t</sub>) também é outro índice aterogênico que otimiza a capacidade preditiva do lipidograma e a determinação da aterogenicidade plasmática (YAVUZ *et al.*, 2019).

Este estudo possui limitações, especialmente: a) a impossibilidade de cegar duplamente pacientes e pesquisadores quando se trata de intervenção contendo exercício físico; b) o número amostral reduzido devido à dificuldade de recrutamento; e c) ao viés de atrito, haja vista que houve perda de seguimento de pacientes que não aderiram ao protocolo terapêutico. Ainda assim, este é o primeiro estudo a verificar a influência da mesoterapia sobre preditores aterogênicos, e demonstramos que a mesoterapia isoladamente ou combinada com *HIIT* não foi capaz de alterar significativamente o risco cardiometabólico, o que corrobora a presunção de que as alterações vistas no lipidograma, ainda que estatisticamente significativas, não refletem um impacto clínico relevante das intervenções estéticas realizadas neste estudo.

## 6 CONCLUSÃO

Neste estudo piloto, ao avaliar a combinação de fármacos lipolíticos (*i.e.*, cafeína e desoxicolato de sódio) associados ou não ao *HIIT* sobre os perfis lipídico e glicídico dos pacientes testados:

- constatamos que os tratamentos e as doses utilizadas não possuem efeitos em parâmetros sistêmicos do metabolismo glicídico e lipídico e não impactam no risco cardiovascular de mulheres;
- constatamos que a cafeína isoladamente, na dose utilizada, aumentou significativamente níveis de LDL-c e colesterol total. Se esse aumento, ainda que dentro de valores referenciais, é devido à um efeito farmacológico sistêmico ou uma resposta ao estresse da aplicação, ainda permanece elusivo e deve ser determinado em investigações futuras;
- constatamos, pela primeira vez, que a mesoterapia, na dose utilizada, associada ou não ao *HIIT* não interfere no risco cardiometabólico; e
- verificamos ainda que o desoxicolato de sódio, em associação com a cafeína, nas doses utilizadas, ou em associação com a prática de *HIIT*, não exerce efeitos biológicos significativos em parâmetros glicídicos e lipídicos, corroborando os achados já existentes na literatura médica.

## 7 REFERÊNCIAS

- ACHESON, K. J. *et al.*. 2004. *Metabolic effects of caffeine in humans: lipid oxidation or futile cycling?* **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, n. 01, p. 40-46.
- AHIMA, R. S.; FLIER, J. S.. 2000. *Adipose tissue as an endocrine organ.* **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 11, n. 08, p. 327-332.
- ALTIMARI, L. *et al.*. 2005. Efeito ergogênico da cafeína na performance em exercícios de média e longa duração. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 05, n. 01, p. 87-101.
- ATIYEH, B. S.; IBRAHIM, A. E.; DIBO, S. A.. 2008. *Cosmetic mesotherapy: between scientific evidence, science fiction, and lucrative business.* **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 32, n. 06, p. 842-849.
- BANI, D.; LI, A. Q; RUSSO, G. L.. 2015. Os efeitos clínicos e histológicos dos ultrassons de alta frequência minimamente focados no tecido subcutâneo humano. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 07, n. 02, p. 138-143
- BARTLETT, J.. *et al.*. 2016. *Is isolated low high-density lipoprotein cholesterol a cardiovascular disease risk factor? New insights from the Framingham offspring study.* **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 09, n. 03, p. 206-212.
- BELLET, S.; KERSHBAUM, A.; FINCK, E. M.. 1968. *Response of free fatty acids to coffee and caffeine.* **Metabolism**, v. 17, n. 08, p. 702-707.
- CALDER, P. C. *et al.*. 2011. *Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity.* **British Journal of Nutrition**, v. 106, n. S3, p. S1-S78.
- CARUSO, M. K. *et al.*. 2008. *An evaluation of mesotherapy solutions for inducing lipolysis and treating cellulite.* **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 61, n. 11, p. 1321-1324.
- CHAVES, V.; FRASSON, D.; KAWASHITA, N. H.. 2011. *Several agents and pathways regulate lipolysis in adipocytes.* **Biochimie**, v. 93, n. 10, p. 1631-1640.
- CLIFFORD, G. M. *et al.*. 2000. *Translocation of hormone-sensitive lipase and perilipin upon lipolytic stimulation of rat adipocytes.* **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 07, p. 5011-5015.
- COSTA, R. B.; GARCEZ, V.; LIMANA, M. D.. 2016. Terapia combinada (ultrassom e eletroterapia) na redução da adiposidade abdominal: relato de casos. **ConScientiae Saúde**, v. 15, n. 04, p. 665-670.
- DA SILVA, M. A. R. *et al.*. 2020. *The effects of concurrent training combining both resistance exercise and high-intensity interval training or moderate-intensity continuous training on metabolic syndrome.* **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 572.
- DA SILVA, V. R.; DE SOUZA, G. R.; CREPALDI-ALVES, S. C.. 2015. Benefícios do

exercício físico sobre as alterações fisiológicas, aspectos sociais, cognitivos e emocionais no envelhecimento. **Revista CPAQV-Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida-CPAQV Journal**, v. 07, n. 03.

DE CAMPOS, G. B.; FERREIRA, L. L.. 2016. Eficácia da eletrolipólise na redução da adiposidade localizada: uma revisão integrativa. **Ciência & Saúde**, v. 9, n. 3, p. 197-202.

DIERICKX, C. C. *et al.*. 2013. *Safety, tolerance, and patient satisfaction with noninvasive cryolipolysis*. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 08, p. 1209-1216.

DRAKE, R. L.; MITCHELL, A. W. M.; VOGL, W.. 2005. **Gray's Anatomia para estudantes**. Elsevier Brasil.

DUNCAN, D.; ROTUNDA, A. M.. 2011. *Injectable therapies for localized fat loss: state of the art*. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 38, n. 03, p. 489-501.

ERION, D. M.; PARK, H.; LEE, H.. 2016. *The role of lipids in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes and associated co-morbidities*. **BMB Reports**, v. 49, n. 03, p. 139.

ESTEVE, E.; RICART, W.; FERNÁNDEZ-REAL, J. M.. 2005. *Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism*. **Clinical Nutrition**, v. 24, n. 01, p. 16-31.

FALUDI, A. A.. *et al.* 2017. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 02, p. 01-76.

FDA. 2018. **Human Drug Compounding**. Silver Spring, Maryland, EUA: FDA. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/human-drug-compounding>>. Acesso em: 29 abr. 2022.

FONSECA-ALANIZ, M. H. *et al.*. 2006. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 216-229.

FRANÇA, H. H.. 2002. O paradoxo da doença coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 79, n. 04, p. 419-421.

FREITAS, C. M. S. M. *et al.*. 2010. O padrão de beleza corporal sobre o corpo feminino mediante o IMC. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 24, p. 389-404.

FRIEDMAN, K. E. *et al.*. 2005. *Weight stigmatization and ideological beliefs: relation to psychological functioning in obese adults*. **Obesity Research**, v. 13, n. 05, p. 907-916.

GAO, H. *et al.*. 2021. *Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among adult residents of Shenmu City, China*. **Plos One**, v. 16, n. 05, p. e0250573.

GAO, X. *et al.*. 2013. *Acute stress show great influences on liver function and the expression of hepatic genes associated with lipid metabolism in rats*. **Lipids in Health and Disease**, v. 12, n. 01, p. 01-06.

- GERSON, J. *et al.*. 2011. **Fundamentos de Estética 2**. São Paulo: Cengage Learning, p. 127-130.
- GETZ, G. S.; REARDON, C. A.. 2006. *Diet and murine atherosclerosis*. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 26, n. 02, p. 242-249.
- GOLDMAN, L.; SCHAFFER, A.. 2012. **Goldman's Cecil Medicine**. Philadelphia: Elsevier Inc).
- HAEMMERLE, G. *et al.*. 2002. *Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 07, p. 4806-4815.
- HEGAZY, M. *et al.*. 2020. *Novel Application of the Traditional Lipid Ratios as Strong Risk Predictors of NASH*. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 297.
- HELOU, T.; GONZALEZ, D.; SUZUKI, V.. 2013. Influência da cafeína na lipólise e metabolismo da glicose durante uma aula de ciclismo indoor. **RBNE-Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 07, n. 39.
- HERMAN, A.; HERMAN, A. P.. 2013. *Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use*. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 26, n. 01, p. 08-14.
- HERREROS, F. O. C.; MORAES, A. M.; VELHO, P. E. N. F.. 2011. Mesoterapia: uma revisão bibliográfica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, p. 96-101.
- HEXSEL, D. M. *et al.*. 2005. *Cosmetic uses of injectable phosphatidylcholine on the face*. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 38, n. 05, p. 1119-1129.
- HOLM, C.. 2003. *Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis*. **Biochemical Society Transactions**, v. 31, n. 06, p. 1120-1124.
- IBGE. 2019. **Pesquisa Nacional de Saúde**. Rio de Janeiro: IBGE. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos>>. Acesso em: 29/04/22
- INGARGIOLA, M. J. *et al.*. 2015. *Cryolipolysis for fat reduction and body contouring: safety and efficacy of current treatment paradigms*. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 135, n. 06, p. 1581.
- JAWORSKI, K. *et al.*. 2007. *Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue*. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 293, n. 01, p. G1-G4.
- JEE, S. H. *et al.*. 2001. *Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. **American Journal of Epidemiology**, v. 153, n. 04, p. 353-362.

JOSEPH, S. V.; EDIRISINGHE, I.; BURTON-FREEMAN, B. M.. 2016. *Fruit polyphenols: A review of anti-inflammatory effects in humans*. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 56, n. 03, p. 419-444.

KLEIN, S. M. *et al.*. 2009. *In vitro studies investigating the effect of subcutaneous phosphatidylcholine injections in the 3T3-L1 adipocyte model: lipolysis or lipid dissolution?*. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 124, n.0 2, p. 419-427.

KONG, Z. *et al.*. 2016. *Comparison of high-intensity interval training and moderate-to-vigorous continuous training for cardiometabolic health and exercise enjoyment in obese young women: a randomized controlled trial*. **PLoS One**, v. 11, n. 07, p. e0158589.

KUEHNBAUM, N. L. *et al.*. 2014. *Personalized metabolomics for predicting glucose tolerance changes in sedentary women after high-intensity interval training*. **Scientific Reports**, v. 04, n. 01, p. 01-12.

KUMAR, V.. 2010. **Robbins & Cotran - Patologia Bases Patológicas das Doenças**. 8ª ed.. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil.

KUTLUBAY, Z. *et al.*. 2017. *Cutaneous foreign body granulomas associated with lipolytic cocktail: Who is the enemy, mesotherapy or drugs injected?*. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 19, n. 05, p. 310-312.

LEITE, A. F.; VIEIRA, C. L. J.; TRAJANO, E. T. L.. 2016. Efeito da eletrolipólise em região abdominal: relato de caso. **Revista de Saúde**, v. 07, n. 01, p. 50-53.

LEITE, B. C. *et al.*. 2017. Impacto da criolipólise associada à radiofrequência na adiposidade localizada. **Fisioterapia Brasil**, v. 18, n. 05, p. 632-641.

LOTUFO, P. A. *et al.*. 2017. Prevalência de diagnóstico médico de colesterol alto autorreferido na população brasileira: análise da pesquisa nacional de saúde, 2013. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 108, n. 05, p. 411-416.

LUGLIO, H. F.. 2014. *Estrogen and body weight regulation in women: the role of estrogen receptor alpha (ER- $\alpha$ ) on adipocyte lipolysis*. **Acta Medica Indonesiana**, v. 46, n. 04.

Ministério da Saúde. 2017. **VIGITEL BRASIL 2016**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde.

MINNEBECK, K. *et al.*. 2020. *Four weeks of high-intensity interval training (HIIT) improve the cardiometabolic risk profile of overweight patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM)*. **European Journal of Sport Science**, p. 01-11.

NELSON, D. L.; COX, M. M.. 2018. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. Porto Alegre: Artmed Editora.

NILSSON, N. O. *et al.*. 1980. *Regulation of adipose tissue lipolysis: effects of noradrenaline and insulin on phosphorylation of hormone-sensitive lipase and on lipolysis in intact rat adipocytes*. **FEBS Letters**, v. 111, n. 01, p. 125-130.

NUNES, P. C.. 2019. **Caracterização de compostos bioativos e avaliação do potencial hipolipemiante, antioxidante e anti-inflamatório do jambo vermelho (*Syzygium malaccense* (L.) Merr. & LM Perry) em ratos dislipidêmicos.** Orientadores: STAMFORD, Tânia Lúcia Montenegro (orientadora); AQUINO, Jailane de Souza (coorientadora). 145 f. Tese (Doutorado) - PPG-N (Programa de Pós-Graduação em Nutrição), UFPE (Universidade Federal de Pernambuco), Recife.

OKAZAKI, H. *et al.*. 2002. *Lipolysis in the absence of hormone-sensitive lipase: evidence for a common mechanism regulating distinct lipases.* **Diabetes**, v. 51, n. 12, p. 3368-3375.

PAIVA, P. O.; MEJIA, D. P. M.. 2014. **Criolipólise no tratamento de gordura localizada.** Goiânia: FAC (Faculdade Ávila).

PATTERSON, S. M. *et al.*. 1995. *Stress-induced hemoconcentration of blood cells and lipids in healthy women during acute psychological stress.* **Health Psychology**, v. 14, n. 04, p. 319.

PAUL, A.. 2018. *Adipose tissue heterogeneity-development and application of nonlinear microscopy methods.* **Chalmers Tekniska Hogskola (Sweden).**

PEREIRA, P. C. *et al.*. 2015. Endermoterapia e ultrassom terapeutico associado à massagem modeladora na redução de medidas abdominais. **Vale**, v. 13, n. 02. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v13i2.2260>>. Acesso em: 02/05/2022.

PERKOVIĆ-VUKČEVIĆ, N. *et al.*. 2012. *Severe acute caffeine poisoning due to intradermal injections: mesotherapy hazard.* **Vojnosanitetski Pregled**, v. 69, n. 08, p. 707-713.

PINTARELLI, G.; GOMES, R. S.; ROCHA, J. D.. 2014. Lipoaspiração: atualização dos fatores de riscos metabólicos e sua importância clínico-cirúrgica. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 29, n. 03, p. 457-467.

PIRES-DE-CAMPOS, M. S. M. *et al.*. 2008. *The effect of topical caffeine on the morphology of swine hypodermis as measured by ultrasound.* **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 07, n. 03, p. 232-237.

PIRES-DE-CAMPOS, M. S. M. *et al.*. 2016. *Ultrasound associated with caffeine increases basal and beta-adrenoceptor response in adipocytes isolated from subcutaneous adipose tissue in pigs.* **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 18, n. 02, p. 116-123.

POLETTO, É.. 2017. Uso de injeções lipolíticas com desoxicolato de sódio em depósitos de gordura: contexto histórico e atual. **Fisioterapia Brasil**, v. 18, n. 03, p. 349-355.

PRAVATTO, M.. 2007. **Efeitos do ultra-som terapêutico 3MHz associado à endermoterapia no tratamento do fibro edema gelóide e da gordura localizada.** Orientadores: DIAS, Mirella (orientadora); 80 f. Monografia (Graduação) - Curso de Bacharelado em Fisioterapia, UDESC (Universidade do Estado de Santa Catarina), Florianópolis.

RAGGI, P. *et al.*. 2018. *Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and*

*therapeutic interventions. Atherosclerosis*, v. 276, p. 98-108.

RAPOSO FILHO, J. J. F.. 2010. **Suco de laranja tem efeito sinérgico à estatina e ao genfibrozila no tratamento da aterosclerose**. Orientadores: HIGUCHI, Maria de Lourdes (orientadora). 70 f. Tese (Doutorado) - PPG-C (Programa de Pós-Graduação em Cardiologia), USP (Universidade de São Paulo), São Paulo.

REEDS, D. N. *et al.*. 2013. *Metabolic and structural effects of phosphatidylcholine and deoxycholate injections on subcutaneous fat: a randomized, controlled trial. Aesthetic Surgery Journal*, v. 33, n. 03, p. 400-408.

RIDER, O. J. *et al.*. 2012. *Increasing plasma free fatty acids in healthy subjects induces aortic distensibility changes seen in obesity. Circulation: Cardiovascular Imaging*, v. 05, n. 03, p. 367-375.

RÍOS-HOYO, A. *et al.*. 2014. *Obesity, metabolic syndrome, and dietary therapeutical approaches with a special focus on nutraceuticals (polyphenols): a mini-review. International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, v. 84, n. 03-04, p. 113-23.

ROTUNDA, A. M. *et al.*. 2004. *Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. Dermatologic Surgery*, v. 30, n. 07, p. 1001-1008.

ROTUNDA, A. M.; WEISS, S. R.; RIVKIN, L. S.. 2009. *Randomized double-blind clinical trial of subcutaneously injected deoxycholate versus a phosphatidylcholine–deoxycholate combination for the reduction of submental fat. Dermatologic Surgery*, v. 35, n. 05, p. 792-803.

SBEM. 2021. Circunferência abdominal: uma medida que pode trazer riscos para saúde. **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo: SBEM. Disponível em: <<https://www.sbemsp.org.br/imprensa/releases/1189-circunferencia-abdominal-uma-medida-que-pode-trazer-riscos-para-saude>>. Acesso em: 02/05/2022.

SCHULLER-PETROVIC, S. *et al.*. 2008. *Tissue-toxic effects of phosphatidylcholine/deoxycholate after subcutaneous injection for fat dissolution in rats and a human volunteer. Dermatologic Surgery*, v. 34, n. 04, p. 529-543.

SCHWEIGER, M. *et al.*. 2006. *Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. Journal of Biological Chemistry*, v. 281, n. 52, p. 40236-40241.

SECCHI, K. V. *et al.*. 2008. *Effect of stretching and resistive exercise on skeletal muscles in rats. Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 12, n. 03, p. 228-234.

STEPTOE, A.; BRYDON, L.. 2005. *Associations between acute lipid stress responses and fasting lipid levels 3 years later. Health Psychology*, v. 24, n. 06, p. 601.

STEVENS, W. G.; PIETRZAK, L. K.; SPRING, M. A.. 2013. *Broad overview of a clinical and commercial experience with CoolSculpting. Aesthetic Surgery Journal*, v. 33, n. 06, p. 835-846.

- SU, C. *et al.*. 2003. *Mutational analysis of the hormone-sensitive lipase translocation reaction in adipocytes*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 44, p. 43615-43619.
- SZTALRYD, C. *et al.*. 2003. *Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation*. **The Journal of Cell Biology**, v. 161, n. 06, p. 1093-1103.
- TACANI, P. M. *et al.*. 2010. Efeito da massagem clássica estética em adiposidades localizadas: estudo piloto. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 17, n. 04, p. 352-357.
- TRIBESS, S.. 2016. Prescrição de exercícios físicos para idosos. **Saúde.com**, v. 01, n. 02.
- URZEDO, A. P. S.; LIPI, J. B.; ROCHA, L. O.. 2012. Criolipólise: Tecnologia não invasiva para redução de medidas. **South American Journal Of Aesthetic Medicine**, p. 08-12.
- VALENÇA, T. V. R.. *et al.*. 2018. Obesidade, diabetes e hipertensão associados a dislipidemia e dano hepático. **Revista Saúde integrada**, v. 11, n. 22, p. 02-18.
- VAN DIEPEN, J. A. *et al.*. 2013. *Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis*. **Atherosclerosis**, v. 228, n. 02, p. 306-315.
- VIEIRA, J. M. 2017. **Potenciais efeitos da cafeína sobre parâmetros bioquímicos e inflamatórios em ratos submetidos ao treinamento intervalado de alta intensidade**. Orientadores: SPANEVELLO, Roselia Maria. 155 f. Tese (Doutorado) - PPG-CB (Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica), UFSM (Universidade Federal de Santa Maria), Santa Maria.
- VIEIRA, K. K. V.; MENDES-JÚNIOR, W. V.. 2018. Eventos adversos e demais incidentes no cuidado estético realizado pelo biomédico. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 09, n. 01, p. 62-82.
- WEWEGE, M. *et al.*. 2017. *The effects of high-intensity interval training vs. moderate intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis*. **Obesity Reviews**, v.18, n. 06, p. 635-646.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2019. **World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals**. Genebra, Suíça: WHO.
- XAVIER, H. T. *et al.*. 2013. Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 01-20.
- YAVUZ, F. *et al.*. 2020. Impacto dos índices aterogênicos em estenose do enxerto de veia safena. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 538-544.
- ZHOU, B.; LEUNG, B. Y. K; SUN, L.. 2017. *The effects of low-intensity ultrasound on fat reduction of rat model*. **BioMed research international**, v. 2017.
- ZIMMERMANN, R. *et al.*. 2004. *Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase*. **Science**, v. 306, n. 5700, p. 1383-1386.

## ANEXOS

### ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



Av. Tancredo Neves, 6731  
85867-970 | Foz do Iguaçu | PR

#### Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do Projeto:

**“Avaliação do perfil lipídico de mulheres após infiltrações subcutâneas de cafeína seguida de ultracavitação para fins estéticos”**

Convidamos você a participar de nossa pesquisa que faz parte do Projeto de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Biociências da Universidade Federal de Integração Latino-Americana (UNILA), coordenado pela Prof. Dra. Danúbia Frasson Furtado que será realizado pela mestranda, Joana de Lima Borghetti. O projeto tem como objetivo identificar alterações no perfil lipídico de mulheres com faixa etária entre 25 e 40 anos, submetidas aos procedimentos de mesoterapia com solução de cafeína e ultracavitação, individualmente e em associação. Para tanto, serão realizados os procedimentos estéticos e coletas sanguíneas pré e pós os procedimentos, de acordo com o grupo o qual cada voluntário será alocado. As coletas serão realizadas pela pesquisadora, cuja possui formação e habilitação necessária para realizar tais procedimentos e coletas sanguíneas. Os indicadores bioquímicos analisados serão: triglicerídeos, colesterol total e frações e glicose.

Os riscos relacionados com sua participação são mínimos. Para os participantes que receberem as injeções subcutâneas de cafeína, pode ocorrer inchaço, hematomas e dor leve nos locais de aplicação, os quais desaparecerão espontaneamente sem necessidade de intervenção. Qualquer outra reação deverá ser informada imediatamente ao profissional que o acompanha para que possam dar a devida assistência, sendo em último caso acionado o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência - SAMU.

Ressaltamos que as identidades dos participantes serão mantidas sob sigilo e as informações fornecidas por eles serão utilizadas somente para fins acadêmico-científicos e serão tratados de forma global com os demais participantes. Vale colocar que os participantes não pagarão, nem receberão nenhum valor monetário para participar da pesquisa. Ao final do estudo os participantes poderão ter acesso aos resultados da pesquisa, caso desejarem.

O participante poderá desistir do projeto de pesquisa no momento em que desejar, sem necessidade de notificação por escrito. As dúvidas que possam surgir poderão ser sanadas entrando em contato com a pesquisadora (Joana Borghetti – 45 99129-5500) ou com o Comitê de Ética pelo número 3028-3232.

Este documento será assinado em duas vias, sendo uma delas entregue ao sujeito da pesquisa.

Declaro estar ciente do exposto e desejo participar do projeto de pesquisa.

---

Nome do participante e assinatura

Eu, Joana de Lima Borghetti, declaro que forneci todas as informações do projeto ao participante.

Foz do Iguaçu, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018.

## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO DE MULHERES APÓS INFILTRAÇÕES SUBCUTÂNEAS DE CAFEÍNA SEGUIDA DE ULTRACAVITAÇÃO PARA FINS ESTÉTICOS

**Pesquisador:** JOANA DE LIMA BORGHETTI

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 03871218.3.0000.8527

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.100.633

**Apresentação do Projeto:**

O Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto LatinoAmericano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, intitulado “Avaliação do perfil lipídico de mulheres após infiltrações subcutâneas de cafeína seguida de ultracavitação para fins estéticos”. Justifica-se nas questões das interferências nas intervenções estéticas no perfil lipídico dos indivíduos não está bem documentada na literatura científica, assim como não há registros da associação das técnicas de ultracavitação e mesoterapia com cafeína. Tratando-se da cafeína como substância ativa escolhida para as infiltrações, embora a atividade da mesma no organismo humano seja bem compreendida e estudada, o mecanismo da ação cosmética da cafeína não foi completamente elucidado. Identifica-se uma carência de estudos relativos às aplicações locais da cafeína no tecido subcutâneo, seu mecanismo de ação e efetividade para o tratamento de gorduras localizadas. A amostra será de 45 mulheres, de idade entre 25 e 40 anos, as quais serão divididas em 3 grupos de 15 mulheres cada um. Cada grupo será submetido a um dos tratamentos pré determinados. O grupo A realizará uma sessão de ultracavitação, o grupo B receberá aplicações de injeções subcutâneas de solução de cafeína, e o grupo C receberá injeções de solução de cafeína seguida de sessão de ultracavitação. As amostras de sangue para a determinação das taxas lipídicas (colesterol total, frações HDL, LDL e triglicerídeos) serão coletadas no tempo T0, T1 e T2 de cada grupo, sendo T0 uma coleta

**Endereço:** Avenida Paraná 5661 Vila A.

**Bairro:** JARDIM DAS LARANJEIRAS

**CEP:** 85.868-030

**UF:** PR

**Município:** FOZ DO IGUAÇU

**Telefone:** (45)3028-3232

**E-mail:** cepudc@udc.edu.br



Continuação do Parecer: 3.100.633

imediatamente antes da realização dos procedimentos, o T1 coletado após 24h da realização do mesmo e T2 coletado 7 dias após o procedimento. Também serão coletados dados antropométricos como a medida da circunferência abdominal e pregas cutâneas, além do percentual de gordura corporal por meio de exame de bioimpedância, coletados nos mesmos tempos T0, T1 e T2 de cada grupo.

**Critério de Inclusão:** Mulheres com idade entre 25 e 40 anos.

**Critério de Exclusão:** Serão excluídas da pesquisa mulheres: gestantes, lactantes, alérgicas, dislipidêmicas, diabéticas, que estejam em uso de medicamentos anticoagulantes, que possuam índice de massa corpórea inferior a 18,5kg/m<sup>2</sup>, que apresentem prega cutânea abdominal inferior a 1,5cm, portadoras de hepatopatias, nefropatias, neoplasias, hipertireoidismo, entre outros. Nenhum outro tipo de tratamento estético para gordura localizada, tais como lipoaspiração, ultrassom e massagens modeladoras será permitido durante o período do estudo.

Os resultados serão expressos como média  $\pm$  erro padrão da média e as diferenças entre grupos serão analisadas utilizando o teste de ANOVA, com  $p < 0,05$  para nível de significância.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

O projeto visa identificar alterações no perfil lipídico de mulheres com faixa etária entre 25 e 40 anos, submetidas aos procedimentos de mesoterapia com solução de cafeína e ultracavitação, individualmente e em associação para fins estéticos para o tratamento de gordura localizada na região abdominal.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos e benefícios foram considerados de forma a garantir os interesses do sujeito.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Protejo pertinente, com referencial adequado e atual, e com relevância aos tratos da saúde e beleza.

Os resultados esperados são condizentes ao que se propõe a pesquisa

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos estão devidamente postados

**Endereço:** Avenida Paraná 5661 Vila A.

**Bairro:** JARDIM DAS LARANJEIRAS

**CEP:** 85.868-030

**UF:** PR

**Município:** FOZ DO IGUAÇU

**Telefone:** (45)3028-3232

**E-mail:** cepudc@udc.edu.br



**CENTRO UNIVERSITÁRIO  
DINÂMICA DAS CATARATAS -  
UDC**



Continuação do Parecer: 3.100.633

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendências foram sanadas.

Aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1266309.pdf	17/12/2018 14:42:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termoconsentimentojoana.pdf	17/12/2018 14:35:24	JOANA DE LIMA BORGHETTI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetojoanaborghetti.pdf	17/12/2018 14:33:55	JOANA DE LIMA BORGHETTI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termocampodeestudocarimbado.pdf	01/12/2018 14:26:15	JOANA DE LIMA BORGHETTI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoj oanaborghetti.pdf	29/11/2018 16:16:23	JOANA DE LIMA BORGHETTI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_inicio_projeto_final.pdf	29/11/2018 14:22:28	JOANA DE LIMA BORGHETTI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FOZ DO IGUACU, 21 de Dezembro de 2018

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**CARLOS HENRIQUE SCHNEIDER**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Avenida Paraná 5661 Vila A.

**Bairro:** JARDIM DAS LARANJEIRAS

**CEP:** 85.868-030

**UF:** PR

**Município:** FOZ DO IGUACU

**Telefone:** (45)3028-3232

**E-mail:** cepudc@udc.edu.br

## ANEXO C – QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO

## Questionário Projeto de Pesquisa

Este questionário pertence à pesquisa "Avaliação do perfil lipídico em mulheres após infiltrações subcutâneas de cafeína para gordura localizada" da pesquisadora Joana Borghetti, sob orientação da Dra. Danúbia Frasson Furtado, no programa de pós graduação em Biociências, nível mestrado, na Universidade Federal da Integração Latino Americana.

\*Deve ser preenchido com suas informações reais e atualizadas.

 fernando.bmed@gmail.com (não compartilhado) [Alternar conta](#)



\*Obrigatório

Qual seu nome completo? \*

Sua resposta

Qual seu telefone celular?

Sua resposta

Qual a sua idade? \*

Sua resposta

Quantos quilos você pesa? \*

Sua resposta

Qual é a sua altura? \*

Sua resposta

Você pratica alguma atividade física? \*

Sim

Não

Você faz uso de anticoncepcional via oral? \*

Sim

Não

Em relação ao seu histórico de saúde, assinale as patologias que você apresenta: \*

Hipertireoidismo

Hipotireoidismo

Colesterol alto

Pressão alta

Diabetes

Doenças nos rins

Doenças no fígado

Não possuo nenhuma doença

Outro:

Possui alergia à cafeína? \*

- Sim
- Não

Faz uso de algum medicamento de uso contínuo? (não considerar anticoncepcional) \*

- Sim
- Não

Está realizando algum procedimento estético para gordura no momento? \*

- Sim
- Não

Enviar

Limpar formulário

Nunca envie senhas pelo Formulários Google.

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google. [Denunciar abuso](#) - [Termos de Serviço](#) - [Política de Privacidade](#)

Google Formulários