



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DEBORA APARECIDA OLIVEIRA MODENA

**EFEITO DA TERAPIA DE ONDAS DE CHOQUE EXTRACORPÓREA NO TECIDO  
TEGUMENTAR E ADIPOSEO SUBCUTÂNEO DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE  
OBESIDADE GRAU II.**

CAMPINAS

2021

DEBORA APARECIDA OLIVEIRA MODENA

EFEITO DA TERAPIA DE ONDAS DE CHOQUE EXTRACORPÓREA NO TECIDO  
TEGUMENTAR E ADIPOSEO SUBCUTÂNEO DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE  
OBESIDADE GRAU II.

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual  
de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de  
Doutora em Ciências.

ORIENTADOR: PROF. DR. ELINTON ADAMI CHAIM

COORIENTADOR: PROF. DR. EVERTON CAZZO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA  
DEBORA APARECIDA OLIVEIRA MODENA, E ORIENTADA PELO PROF. DR. ELINTON  
ADAMI CHAIM E COORIENTADA PELO PROF. DR. EVERTON CAZZO

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M72e	<p>Modena, Debora Aparecida Olivera, 1988- Efeito da terapia de ondas de choque extracorpórea no tecido tegumentar e adiposo subcutâneo de indivíduos portadores de obesidade grau II / Debora Aparecida Oliveira Modena. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.</p> <p>Orientador: Elinton Adami Chaim. Coorientador: Everton Cazzo. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Obesidade. 2. Ondas de choque extracorpórea. 3. Tecido tegumentar. 4. Tecido adiposo subcutâneo. I. Chaim, Elinton Adami, 1957-. II. Cazzo, Everton, 1979-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.</p>
------	---

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Effect of extracorporeal shock waves therapy on tegumentary and adipose subcutaneous tissue of individuals with grade II obesity

**Palavras-chave em inglês:**

Obesity

Extracorporeal shock waves

Tegumentary tissue

Subcutaneous adipose tissue

**Área de concentração:** Fisiopatologia Cirúrgica

**Titulação:** Doutora em Ciências

**Banca examinadora:**

Elinton Adami Chaim [Orientador]

Luiz Cláudio Martins

Sarah Monte Alegre

Carlos Alberto Malheiros

Marco Aurélio Santo

**Data de defesa:** 26-05-2021

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-2800-3620>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2970407641262912>

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus familiares e amigos e principalmente ao meu esposo Paulo Modena e meu filho Arthur Modena que caminham sempre ao meu lado para realização dos nossos sonhos.

Ao meu querido Prof. Dr Chaim, Prof. Dr Everton e a equipe do Ambulatório de Obesidade, amigos que estiveram sempre presente nesta jornada. Gratidão!

*Dedico este trabalho a todos vocês.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, fonte da minha vida e alicerce de fé, por guiar-me sempre em bons caminhos!

Aos meus amados pais Rita de Cassia Oliveira e Joaquim Moraes de Oliveira, por todo suporte e incentivo aos estudos, pelo meu crescimento pessoal e profissional, seguindo sempre os preceitos éticos com humildade e muito amor e respeito ao próximo.

Ao meu irmão Gleisson Oliveira, pelo apoio, amizade e carinho em todos os momentos da minha vida.

Ao meu amado esposo Paulo José Modena pelo companheirismo, amizade, carinho, paciência, amor e incentivo em minha caminhada de estudos e realização dos meus e nossos sonhos.

Ao meu filho Arthur Oliveira Modena, presente de Deus em minha vida, que chegou junto a minha finalização do Mestrado e início do Doutorado. Motivo da minha felicidade e incentivo a minha constante busca para me tornar uma pessoa melhor a cada dia.

Aos meus familiares que contribuíram direta ou indiretamente no incentivo aos meus estudos e preparação deste trabalho, com palavras acolhedoras e de carinho.

As minhas eternas amigas, Letícia Baltieri e Renata Cristina Gobato Rentel, presente de Deus no período de Mestrado, que ficaram como companheiras da vida. Amigas que contribuíram imensamente para que essa tese se concretizasse.

Ao meu querido Professor Dr. Elinton Adami Chaim, pelo incentivo da busca ao conhecimento científico, conselhos pessoais e profissionais que contribuíram para que eu me tornasse a profissional de hoje, que é capaz de enfrentar as adversidades de uma forma clara e confiante. Agradeço ainda a confiança e apoio as minhas ideias de projetos de pesquisas, pelo acompanhamento em minha trajetória acadêmica de Pós-Graduação Stricto Sensu. Meus agradecimentos são eternos a este excelente profissional e médico, pela oportunidade de tê-lo como professor e orientador.

Ao Professor Dr. Everton Cazzo, coorientador desta tese, pelo prazer de tê-lo presente em meu desenvolvimento acadêmico, pela contribuição científica, profissional e pessoal com seus conselhos e grande conhecimento para o desenvolvimento deste trabalho e de muitos outros.

A equipe do ambulatório de obesidade, pessoas maravilhosas, que contribuíram para o desenvolvimento deste projeto e de muitos outros, mesmo com as dificuldades logísticas diárias. Amigos que guardo sempre em meu coração por todos os momentos de apoio, meus sinceros agradecimentos.

A equipe do laboratório de Anatomia Humana Dra Ana Claudia Sparapani Piazza e Dr Rafael Fantelli Stelini pela confiança, disposição e paciência no desenvolvimento desta tese. Pelo aprendizado científico que obtive com cada um de vocês, meus sinceros agradecimentos.

Aos pacientes da pesquisa, pela participação e contribuição em todas as fases do estudo, pela amizade e confiança.

Ao Dr. Ciro Dantas Soares, pela grande colaboração no desenvolvimento e análise conjunta dos resultados desta tese, por toda paciência e conhecimento científico que me proporcionou, meus sinceros agradecimentos.

A empresa Ibramed - Industria Brasileira de Equipamentos Médicos, empresa que me ofereceu suporte profissional e científico durante esses quatro anos de doutorado. Minha gratidão ao Srº José Ricardo de Souza CEO da empresa pela confiança em meu trabalho e generosidade em participar de forma tão expressiva no desenvolvimento desta tese.

Aos participantes da banca de defesa desta tese, Dra. Sarah Monte Alegre, Dr. Luiz Cláudio Martins, Dr. Carlos Alberto Magalhães, Dr. Marco Aurélio Santo pela contribuição científica, críticas construtivas e ensinamentos. É uma honra contar com a presença de todos esses grandes médicos, professores e pesquisadores.

Ao professor Dr. Henrique José Virgili Silveira, que esteve presente em minha banca de qualificação, pela grande contribuição para a finalização desta tese.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

À Universidade Estadual de Campinas -UNICAMP pela oportunidade de aprendizagem na maior e melhor Universidade pública da América Latina, gratidão de ter essa oportunidade e realizar meu sonho.

## **EPIGRAFE**

Quando pratico o bem, sinto-me bem; quando pratico o mal, sinto-me mal.

Eis a minha religião.

**Abraham Lincoln**

## RESUMO

**Introdução:** A obesidade tornou-se problema de saúde pública mundial, devido suas comorbidades e na atualidade busca-se por recursos que possam contribuir para o tratamento convencional da mesma. Diante disso, a tecnologia de terapia de ondas de choque extracorpórea (TOCE) ou *extracorporeal shock wave therapy* (ESWT), utilizada a muitos anos na medicina foi adaptada, com o intuito de estimular uma possível resposta fisiológica dos tecidos tratados. **Objetivo:** analisar se a ESWT é capaz de estimular efeitos fisiológicos no tecido tegumentar e tecido adiposo subcutâneo de indivíduos portadores de obesidade grau II. **Métodos:** Trata-se de um estudo comparativo de intervenção baseado em análises histológicas e imuno-histoquímicas de amostras do tecido cutâneo e tecido adiposo subcutâneo, submetidos ao tratamento ESWT. Foram realizadas sete sessões na região abdominal do lado esquerdo e o lado colateral foi utilizado como controle; o tecido foi coletado no momento da cirurgia bariátrica. Hematoxilina e Eosina, Tricrômico de Masson, Picrosirius Red e os marcadores de imuno-histoquímica foram utilizados para a avaliação morfológica. **Resultados:** os resultados demonstraram que o tecido submetido à intervenção ESWT apresentou aumento significativo de fibroblastos ( $p < 0,0001$ ), fibras de colágeno tipo I e II ( $p < 0,0002$ ), bem como uma expressão significativamente maior do marcador Ki67 de proliferação celular ( $p < 0,0002$ ). Já na amostra de tecido adiposo subcutâneo evidenciamos positividade na expressão de Casp3 ( $p < 0,0001$ ), cCasp3 ( $p < 0,0024$ ), macrófagos CD68+ ( $p < 0,0001$ ), HSL ( $p < 0,0001$ ) e adipofilina ( $p < 0,0013$ ) na amostra intervenção quando comparada ao controle. Foi evidenciada positividade na expressão epidérmica dos marcadores do processo inflamatório sendo, COX-2, CD3, CD20, células NK, CD68 e CD163 ( $p < 0,0001$ ) na amostra intervenção quando comparada aos controles. E houve expressão positiva para os marcadores de angiogênese CD105 e VEGF ( $p < 0,0001$ ) na comparação do grupo intervenção com o controle. **Conclusão:** A ESWT foi capaz de estimular um aumento significativo da proliferação celular e expressão de colágeno na pele dos indivíduos obesos. Além de estimular a apoptose com conseqüente lipólise do tipo autofágica no tecido adiposo e ao mesmo tempo estimular um processo inflamatório subclínico local.

**Palavras chaves:** obesidade; ondas de choque extracorpórea; tecido tegumentar; tecido adiposo subcutâneo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity has become a worldwide public health problem, due to its comorbidities, and currently it is looking for resources that can contribute to its conventional treatment. Therefore, the extracorporeal shock wave therapy (TOCE) or extracorporeal shock wave therapy (ESWT) technology, used for many years in medicine, has been adapted in order to stimulate a possible physiological response of the treated tissues. **Objective:** to analyze whether ESWT is capable of stimulating physiological effects on cutaneous tissue and subcutaneous adipose tissue in individuals with grade II obesity. **Methods:** This is a comparative intervention study based on histological and immunohistochemical analyzes of skin tissue and subcutaneous adipose tissue samples, submitted to ESWT treatment. Seven sessions were performed in the left abdominal region and the collateral side was used as a control; the tissue was collected at the time of bariatric surgery. Hematoxylin and Eosin, Masson's trichrome, Picrosirius Red and immunohistochemistry markers were used for the morphological evaluation. **Results:** the results demonstrated that the tissue submitted to the ESWT intervention showed a significant increase in fibroblasts ( $p < 0.0001$ ), collagen fibers type I and II ( $p < 0.0002$ ), as well as a significantly higher expression of the Ki67 marker of cell proliferation ( $p < 0.0002$ ). In the sample of subcutaneous adipose tissue, we showed positivity in the expression of Casp3 ( $p < 0.0001$ ), cCasp3 ( $p < 0.0024$ ), CD68 + macrophages ( $p < 0.0001$ ), HSL ( $p < 0.0001$ ) and adipophylline ( $p < 0.0013$ ) in the intervention sample when compared to control. Positivity was evidenced in the epidermal expression of the markers of the inflammatory process, COX-2, CD3, CD20, NK cells, CD68 and CD163 ( $p < 0.0001$ ) in the intervention sample when compared to controls. And there was a positive expression for the angiogenesis markers CD105 and VEGF ( $p < 0.0001$ ) when comparing the intervention group with the control group. **Conclusion:** ESWT was able to stimulate a significant increase in cell proliferation and expression of collagen in the skin of obese individuals. In addition to stimulating apoptosis with consequent autophagic lipolysis in adipose tissue and at the same time stimulating a local subclinical inflammatory process.

**Keywords:** obesity; extracorporeal shock waves; tegumentary tissue; subcutaneous adipose tissue.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1.** Gênese da obesidade. Adaptado de Friedman et al., 2006.

**Figura 2:** Diferenças entre os tipos de tecido adiposo. Rodríguez et al.,2015.

**Figura 3.** Fatores envolvidos no desenvolvimento da resistência à insulina no obeso. Gallic et al., 2010.

**Figura 4:** Forma "bifásica" típica das ondas de choque extracorpóreas terapêuticas. D'Agostino et al., 2015.

**Figura 5.** Sistema eletromagnético (a): (A) bobinas, (B) projétil, e (C) ponta do aplicador. Sistema pneumático (b): (B) projétil, (C) ponta do aplicador, e (D) entrada de ar comprimido. Modena et al., 2017.

**Figura 6.** Ilustração esquemática da propagação de ondas de choque com características físicas da terapia extracorpórea. A, radial; B, focalizada. Ogden et al., 2001.

**Figura 13.** Aplicação da ESWT.

**Figura 14.** **A**, amostras fixadas em uma solução de formaldeído a 10% tamponado por 48 horas; **B**, processadas histotecnicaamente, embebidas em parafina; **C**, e cortadas com um micrótomo rotativo em seções de 3-5 µm de espessura.

**Figura 15.** Diagrama da logística da pesquisa.

**Figura 16.** Fotomicrografias do grupo controle e tratado. Na derme superficial, o grupo controle apresentou tecido fibroso relativamente frouxo, com aspectos de normalidade (A, HE, aumento original 400×). O grupo tratado demonstrou uma quantidade maior de fibras colágenas densas, maior número de fibroblastos e células inflamatórias. Além disso foi observada uma epiderme com discreta hiperplasia de queratinócitos (B, HE, aumento original 400×). Na derme profunda o grupo controle tinha fibras colágenas maduras com pouca celularidade (C, HE, aumento original 400×). O grupo tratado apresentou uma quantidade maior de fibras colágenas imaturas e aumento de celularidade – com maior número de fibroblastos e células inflamatórias (D, HE, aumento original 400×). As médias de número de fibroblastos e células inflamatórias apresentaram diferenças estaticamente significativas, como demonstrado nos gráficos.

**Figura 17:** Representação gráfica da quantificação de colágenos tipo I e III nos grupos controle e tratado. **A**, Grupo controle com quantidades moderadas de colágeno tipo I (em vermelho) e tipo III (em verde). **B**, Grupo tratado com predominância de fibras colágenas tipo I. (A, B, Picosirius red, luz polarizada, aumento original 400X).

**Figura 18:** Imagens representativas da imunomarcação para FGF1, FGF2, FGFR1 em amostras dos grupos controle e tratado. Todos os marcadores apresentaram imunomarcação positiva no citoplasma de células da epiderme, assim como em células da derme e vasos sanguíneos. A expressão de FGF1, FGF2 e FGFR1 foi maior no grupo tratado (B, D e F, respectivamente) que no grupo controle (A, C e E, respectivamente), aumento original 400  para todas as imagens.

**Figura 19:** Representa o gráfica da quantifica o da imunoexpressão de FGF1 (A), FGF2 (B), FGFR1 (C) e FGFR2 (D) nos grupos controle e tratado.

**Figura 20.** Expressão nuclear de Ki67 em células da derme dos grupos controle e tratado. A quantidade de células Ki67-positivas foi maior no grupo tratado que no grupo controle, conforme ilustrado no gráfico.

**Figura 21.** Imunoexpressão de Caspase 3 (Casp3) e Caspase 3 clivada (cCasp3) no tecido adiposo e em células inflamatórias. Foi possível observar um aumento significativo da expressão de Casp3 ( $p < 0.0001$ ) e cCasp3 ( $p < 0.0024$ ) no tecido adiposo do grupo tratado comparado com o grupo controle. Indicando processo de apoptose no tecido adiposo do grupo tratado.

**Figura 22.** Imunoexpressão de CD68 e Hormone-sensitive lipase (HSL). Foi possível observar que o grupo tratado apresentou um aumento significativo de células macrofágicos positivas para CD68 (A e B,  $p < 0.0001$ ) e HSL (C e D,  $p < 0.0001$ ). Esses processos biológicos confirmam que no grupo tratado há maior processo de degenera o do tecido adiposo (lipólise).

**Figura 23.** Análise da imunoexpressão de adipofilina. Foi possível observar, positividade de adipofilina em células inflamatórias adjacentes ao tecido adiposo e às glândulas sebáceas. Esse processo indica que o grupo tratado apresentou maiores níveis de lipólise e reabsor o de tecido adiposo que o grupo controle (valor de  $p < 0.0013$ ).

**Figura 24.** Expressão de COX-2 em pele de indivíduos tratados com ESWT e controles. Na epiderme COX-2 foi expressa em queratinócitos, apresentando um padrão difuso no grupo tratado e focal no grupo controle. Na derme, foi possível observar a presença de fibroblastos e células inflamatórias positivas para COX-2 no grupo tratado em compara o com o controle. Os gráficos representam a quantifica o da intensidade de marca o, indicando maior expressão no grupo controle ( $p < 0.0001$ , teste t student).

**Figura 25.** Marcadores linfocitários (CD3 e CD20) em pele de indivíduos tratados com ESWT e controles. A quantidade de linfócitos T (positivos para CD3) e de linfócitos B (positivos para CD20) foi significativamente maior no grupo que recebeu interven o quando

comparado com o grupo controle. Os gráficos apresentam a quantidade de células positivas por mm<sup>2</sup> ( $p < 0.0001$ , teste t student).

**Figura 26.** Marcadores macrofágicos (CD68 e CD163) em pele de indivíduos tratados com ESWT e controles. O número de macrófagos na derme de indivíduos tratados foi significativamente maior que no grupo controle, conforme representado nos gráficos ( $p < 0.0001$ , teste t student).

**Figura 27.** Presença de células Natural Killer (NK) na pele de indivíduos tratados com ESWT e controle sem tratamento. O número de células positivas para o marcador NK foi significativamente maior no grupo tratado, comparado com o controle, conforme imagens e representação gráfica ( $p < 0.0001$ , teste t student)

**Figura 28.** Expressão de marcadores angiogênicos em peles de indivíduos tratados com ESWT e controles. A quantidade de vasos CD34-positivos foi semelhante entre o grupo tratado e controle, sem diferenças estatisticamente significativas. A MVD calculada pela quantidade de vasos neoformados CD105-positivos foi significativamente maior no grupo tratado, em comparação com o grupo controle. VEGF apresentou uma expressão citoplasmática em células da derme, que foi significativamente maior no grupo tratado do que no controle.

**Figura 29.** Reação adversa causada pela ESWT representada em uma voluntária da pesquisa.

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1.** Dados antropométricos dos participantes.

**Tabela 2.** Resultados de acordo com os marcadores imunohistoquímicos utilizados

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1:** Classificação de sobrepeso e obesidade e grau de morbimortalidade.

**Quadro 2.** Indicações da ESWT.

**Quadro 3.** Artigos publicados sobre a atuação da ESWT na estética.

**Quadro 4:** Parâmetros de tratamento da ESWT.

**Quadro 5.** Lista de Anticorpos utilizados.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AGL - Ácidos graxos livres

Anti-COX- 2 - Glicoproteína ciclooxygenase 2

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AMPc - Monofosfato cíclico de adenosina

ATP - Adenosina trifosfato

BHC - Barreira hematoencefálica

Casp3- Caspase 3

cCasp3 - Cleaved Caspase 3

CD3 - Cluster of Differentiation 3

CD20 - Cluster of Differentiation 20

CD 34 - Cluster of Differentiation 34

CD 105 - Cluster of Differentiation 105

CD163- Cluster of Differentiation 163

CE - Comissão Europeia

DM2 - Diabetes melito 2

eNOS - Síntese endotelial

EDTA- Etilenodiamina tetra-acética

ESWT - Terapia de ondas de choque extracorpórea/extracorporeal shockwave therapy

FDA – Food and Drug Administration.

FGF1 - Fator de crescimento de fibroblastos 1

FGF2 - Fator de crescimento de fibroblastos 2

FGFR1 - Fator de crescimento de fibroblastos receptor 1

FGFR2- Fator de crescimento de fibroblastos receptor 2

HE - Hematoxilina e Eosina

HP - Proteína Haptoglobin

Hz- Hertz

ILs - Interleucinas

IL-6 - Interleucina 6

IMC - Índice de massa corporal

LECO - Litotripsia Extracorpórea por Ondas de Choque

LSH- Lipase hormônio sensível

Ki67- marcador de proliferação celular

mJ- Milíjoule

mm: milímetros

Mpa: mega pascal

MMPs - Metaloproteinases

MVD - Microdensidade vascular

Natural Killer – Células NK

NO - Óxido nítrico

OMS- Organização Mundial de Saúde

PCR - Proteína C-reativa

PGHS – Prostaglandina endoperóxido sintase

PIB - Produto interno bruto

PKA - Proteína quinase A

RF- Radiofrequência

SNC - Sistema nervoso central

TAB - Tecido adiposo branco

TAG - Triacilglicerídeos

TAM - Tecido adiposo marrom

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pesquisa em seres humanos

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral -a

TOCE- Terapia de ondas de choque extracorpórea

UCP1 - Uncoupling Protein-1

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

Vigitel - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>19</b>
1.2 Tecido adiposo.....	21
1.3 Fisiologia do tecido adiposo .....	25
1.4 Tratamento da obesidade.....	29
1.5 Recursos Eletromédicos .....	32
1.6Histórico da Terapia de ondas de choque.....	33
1.7 Adaptação da terapia de ondas de choque .....	34
1.8Efeitos fisiológicos da ESWT .....	39
1.9 ESWT X Obesidade .....	42
<b>2. OBJETIVO .....</b>	<b>43</b>
2.1OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>44</b>
3.1 Desenho do estudo .....	44
3.2 Considerações éticas.....	44
3.3 População do Estudo .....	44
3.4 Procedimento da ESWT.....	45
3.5 Procedimento cirúrgico.....	46
3.6Avaliação histológica do tecido tegumentar .....	47
3.7 Avaliação imunohistoquímica do tecido tegumentar e tecido adiposo subcutâneo .....	48
3.8 Análise estatística .....	49
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>50</b>
4.1 Características demográficas.....	50
4.2 Análise morfológica do tecido tegumentar .....	51
4.3 Análise da neocolagênese .....	52
4.4 Proliferação de fibroblastos .....	54
4.5 Análise apoptose e lipólise.....	56
4.6 Análise do processo inflamatório .....	58
4.7 Análise da neoangiogênese .....	61
4.8 Tabela dos resultados .....	63

<b>4.9 Reações adversas .....</b>	<b>63</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>65</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>81</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>94</b>
<b>8.1 ANEXO 1. Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa – CEP.....</b>	<b>94</b>
<b>8.2 ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>100</b>
<b>8.3 ANEXO 3. Registro do equipamento Thork Shock Wave.....</b>	<b>106</b>
<b>8.4 ANEXO 4. Dados das participantes voluntárias na pesquisa.....</b>	<b>107</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade tem-se tornado uma preocupação crescente na sociedade mundial, pelo seu crescimento considerado pandêmico. A doença é caracterizada pelo acúmulo excessivo e anormal de gordura, associado à inflamação sistêmica crônica de baixo grau, que predispõe a doenças metabólicas aumentando o risco de morte prematura.<sup>1-2</sup>

Segundo o inquérito Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico)<sup>3</sup>, promovido pelo Ministério da Saúde em 2018, a doença obesidade voltou a crescer no Brasil, principalmente entre os adultos com média de idade de 35 a 44 anos, sendo as mulheres com uma taxa ligeiramente maior 20,7% quando comparado aos homens com 18,7%. Ao total o aumento de indivíduos com sobrepeso e obesidade evoluiu 67,8 % nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 19,9% em 2018. Este crescimento da obesidade nos últimos anos no Brasil segue a linha de todos os outros países em desenvolvimento como Estados Unidos, China, Índia e Egito, que possuem o maior índice de indivíduos com sobrepeso e obesidade.<sup>3,4</sup>

Este progresso da obesidade afeta igualmente o custo global com despesas em saúde, gastos relacionados com a menor produtividade de trabalho, associado aos dias de faltas alusivas as doenças e incapacidade associadas. Estima-se que o custo global com a saúde do indivíduo obeso ultrapasse a média de US\$ 2 trilhões, equivalente a 2.8% do produto interno bruto (PIB) mundial.<sup>4</sup>

Embora esteja mais claro e conhecido que o estilo de vida da sociedade contemporânea associada aos fatores genéticos, epigenéticos, status socioeconômico podem contribuir para o desequilíbrio entre o consumo de alimentos e gasto energético, gerando saldo positivo de energia armazenada nas células adiposas, que causa a hipertrofia e hiperplasia da mesma. Pouco se tem conseguido avançar no tratamento da obesidade, seja para reversão, prevenção e até mesmo na contenção de sua progressão. Isso ocorre, dentre outros motivos, porque o equilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto de energia é controlado pelo sistema nervoso central (SNC) em um complexo sistema biológico, onde qualquer alteração neste pode levar ao surgimento e agravamento da obesidade.<sup>1,2-5,6</sup>

Desta forma, é de suma importância que todos os fatores de predisposição sejam considerados padrões de avaliações e tratamento da obesidade, porém ainda há

pouca e/ou quase nenhuma atenção dada aos fatores intrínsecos e aspectos psicológicos que podem predispor a cronicidade da doença.<sup>1</sup>

Segundo Anderson et al.,<sup>7</sup> para alguns indivíduos comer demais representa uma maneira disfuncional de lidar com eventos perturbadores de seu cotidiano, onde comportamentos de alimentação excessiva e eventuais compensações são ativados para reduzir ou bloquear o efeito associado após a ativação de um ponto de desequilíbrio, em seu SNC. De fato, comer demais pode se originar de um comportamento limitado, porém nem toda disfunção comportamental deve gerar um distúrbio alimentar.<sup>7,8</sup>

O desenvolvimento da obesidade é um processo gradual onde o indivíduo muitas vezes está tão comprometido com suas limitações intrínsecas e extrínsecas que não nota o ganho de peso, ou tenta esconder de si próprio sua doença pelo fato da imposição do grande estigma social. Para a maioria dos indivíduos com obesidade o que mais incômoda é a percepção visual de seu corpo em relação ao padrão de beleza imposto pela sociedade, isso prevalece a baixa autoestima e contribui a cronicidade da obesidade e avanço de seu estágio.<sup>1,2</sup>

A Organização Mundial de Saúde – OMS considera um indivíduo portador de obesidade a partir do cálculo de seu índice de massa corporal (IMC), calculando o peso em quilos dividido pelo quadrado da altura em metros.<sup>9</sup> Quadro 1.

**Quadro 1:** Classificação de sobrepeso e obesidade e grau de morbimortalidade

<b>Faixa de</b>		
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Denominação</b>	<b>Risco de Complicações</b>
18,5 - 24,9	Normal	0
25 - 29,9	Sobrepeso (Pré-obesidade)	Baixo
30 - 34,9	Obesidade I	Moderado
35-39,9	Obesidade II	Alto
≥ 40	Obesidade III ou Mórbida	Altíssimo

**Fonte:** Ministério da Saúde. Portaria nº 424, de 19 de março de 2013.<sup>9</sup>

O IMC atua como uma ferramenta de triagem individual e pode ser utilizado para determinação de fatores de risco, pois, sabe-se que é proporcional à gordura

corporal, desta forma está diretamente associado ao desenvolvimento de doenças associadas à obesidade. No entanto, o IMC não é o indicador mais fidedigno para avaliar a obesidade, pois não avalia a distribuição de gordura e a massa magra. Além do IMC, a avaliação da distribuição da gordura abdominal através da medida de circunferência de cintura ou relação cintura/quadril ou de forma mais direta através de bioimpedância também são avaliações de prognóstico relacionado ao risco de morte prematura.<sup>7,9</sup>

Para compreender a doença obesidade, suas complicações e qual a possível conduta de tratamento, cada caso deve ser abordado de forma individual a fim de, entender o metabolismo do tecido adiposo.

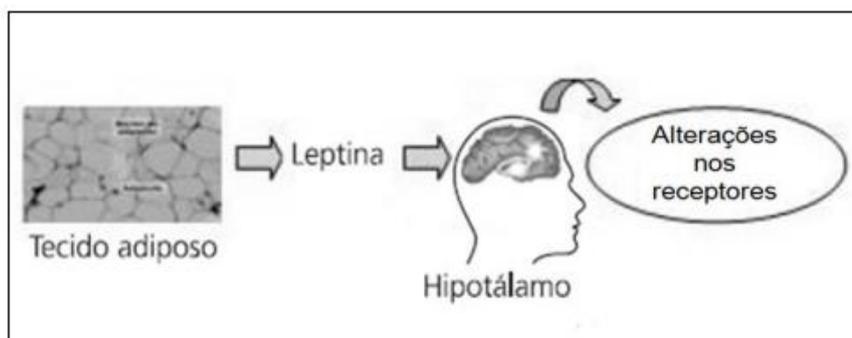
## 1.2 Tecido adiposo

O tecido adiposo é representado por tecido conjuntivo frouxo que dá suporte às estruturas e coesão aos órgãos ou sistemas, composto de adipócitos, pré-adipócitos, células endoteliais, fibroblastos e leucócitos. Trata-se de um órgão endócrino regulador da homeostasia energética do metabolismo, por secretar hormônios que viajam pela corrente sanguínea para atingir seus tecidos-alvo, além de participar da regulação de processos fisiológicos como imunidade, reprodução, adipogênese, hemostasia e manutenção da temperatura corporal com sua função termogênica.<sup>10-11</sup>

O tecido adiposo é subdividido em três tipos, o primeiro é o tecido adiposo branco (TAB), que contém um único vacúolo lipídico para armazenamento de 90 a 99.9% de lipídeos em forma de triglicerídeos, constituídos por ácidos graxos livres (AGL) e glicerol. O órgão é pouco vascularizado, possui hormônios mensageiros que regulam o metabolismo como o grupo de adipocinas e lipocinas, secreta proteínas relacionadas as citocinas pró-inflamatórias e leptina, proteína anorexígena que em altas concentrações possui o efeito metabólico de equilíbrio da ingestão e gasto calórico, atuando no equilíbrio do balanço energético.<sup>7, 10-12</sup>

Quando há hiperleptina, com alta concentração de leptina no plasma sanguíneo, ocorre um estímulo ao hipotálamo que responde inibindo a formação de neuropeptídeos relacionados ao apetite, quando essa concentração diminui a leptina induz a hiperfagia. No entanto, no indivíduo obeso há uma resistência a mesma, atribuída a alterações em seu receptor ou deficiência em seu sistema de transporte ao atravessar barreira hematoencefálica (BHC), o que inibe seu efeito metabólico de saciedade e gera

um efeito antagônico de aumento na capacidade de armazenamento lipídico no tecido adiposo e nos órgãos periféricos.<sup>10,11</sup> Figura 1



**Figura 1.** Gênese da obesidade. Adaptado de Friedman et al., 2006.<sup>13</sup>

Outra característica do tecido adiposo é que este possui a capacidade de se expandir mais do que qualquer outro tecido, sendo por hiperplasia, aumentando o número de adipócitos e/ ou por hipertrofia, aumento o tamanho dos adipócitos, por estímulo a diferenciação dos pré-adipócitos, células precursoras de adipócitos, processo denominado adipogênese. Os adipócitos hipertrofiados liberaram uma maior concentração de AGL no plasma e uma proporção maior de adipocinas pró-inflamatórias, o que causa alterações no fluxo sanguíneo do tecido e órgãos não adiposos, num processo denominado como lipotoxicidade.<sup>13,15</sup>

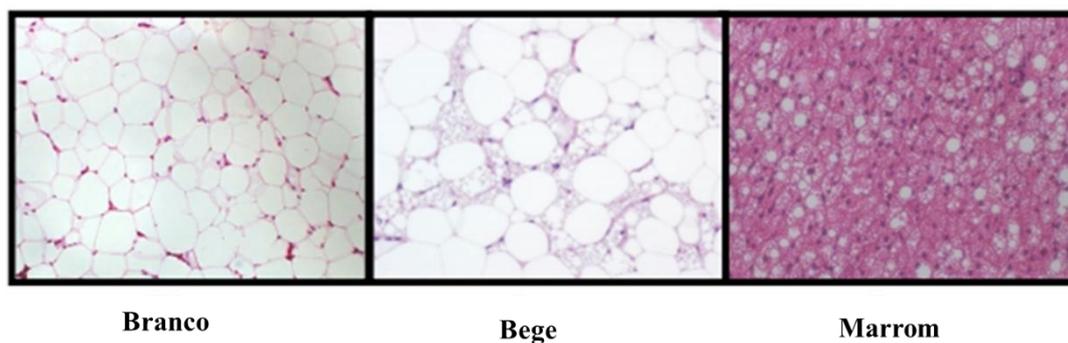
O segundo tipo de tecido adiposo é o marrom (TAM), originado das células precursoras do tecido muscular, também é regulador do metabolismo. Porém, ao contrário do TAB, não armazena energia, e sim dissipa-a através da queima de gordura por termogênese em virtude da expressão da proteína UCP1 (Uncoupling Protein-1), para manutenção do equilíbrio da temperatura corporal. É altamente vascularizado, possui alto conteúdo de mitocôndrias e está presente em maior porcentagem em recém-nascidos e animais que hibernam, porém ao longo dos anos este TAM é substituído pelo TAB.<sup>13-17</sup>

Alguns estudos relatam que o TAM pode ser o novo aliado ao tratamento da obesidade, considerando sua principal função na preservação da temperatura corporal através de sua alta capacidade e expressão de UCP1, proteína mitocondrial que induz à síntese de ATP com conversão do mesmo em energia dissipada como calor. Desta forma, o objetivo é direcionar a capacidade termogênica do TAM para aumentar o gasto de energético e potencialmente melhorar o gerenciamento de peso em humanos.<sup>13-18</sup>

Para isso é necessário um treinamento físico diferenciado para estímulo ativo do TAB. Segundo Verdejo et al.,<sup>16</sup> vários protocolos de exposição ao frio, podem ser utilizados, como permanecer em temperatura ambiente em torno de 16 a 17°C, usar roupas perfundidas com água fria, colocar os pés de forma intermitente na água fria ou no gelo e usar cobertores perfundidos com água fria. Esses protocolos foram capazes de evidenciar que o TAM quando estimulado a manter a temperatura corporal em ambientes resfriados gera um aumento de seu metabolismo, favorecendo ao maior gasto energético com alta captação de glicose e ácidos graxos, consumo elevado de oxigênio e consequente produção de calor.<sup>14-16</sup>

No entanto, são necessários mais estudos para a validação destes protocolos de ativação do TAM como um possível tratamento conservador para a redução da gordura corporal. Isso ocorre porque a quantidade de TAM no corpo humano adulto é insuficiente para suportar um equilíbrio no balanço energético de todo o corpo, e mesmo que o TAM seja estimulado por períodos mais longos de exposição ao frio, seu nível de gasto energético não é suficiente para redução do peso corporal.<sup>14-16</sup>

O terceiro tipo de tecido adiposo, é morfologicamente semelhante com o TAM, possui coloração bege, pois, acredita-se que são adipócitos brancos maduros expostos a condições ambientais de baixas temperaturas que favorecem a alteração de sua coloração. Desta forma possuem um padrão de expressão termogênico que reflete maior gasto de energia e consumo de oxigênio. Figura 2.<sup>14-17</sup>



**Figura 2:** Diferenças entre os tipos de tecido adiposo. Rodríguez et al.,2015.<sup>19</sup>

O estudo do tecido adiposo e suas funções fornecem uma base para a compreensão e possível tratamento da obesidade e seus possíveis distúrbios metabólicos associados. O desenvolvimento deste órgão é dado pelo crescimento das células adiposas definidas durante o pré-natal e aumento após o nascimento e período de adolescência,

períodos chaves para o desenvolvimento subsequente da obesidade. Pois, durante a vida adulta pouco varia a hiperplasia da célula adiposa, na verdade na idade adulta o tecido adiposo cresce principalmente por hipertrofia adipocitária que está intimamente ligada ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos e risco cardiovascular elevado em obesidade.<sup>19,20</sup>

Há uma correlação sobre a obesidade causada pela hipertrofia e pela hiperplasia, acredita-se que a alguns indivíduos podem responder à superalimentação com hiperplasia, resultando em um fenótipo “obeso mais saudável”, pois a hiperplasia na região adiposa visceral e subcutânea parece ser protetora contra anormalidades dos lipídios e glicose/insulina, deste modo esta obesidade é caracterizada no subtipo de heterogeneidade de indivíduos com sobrepeso ou obesos metabolicamente saudáveis com ausência de distúrbios metabólicos.<sup>19,20</sup>

Ao contrário, a obesidade causada pela hipertrofia dos adipócitos gera alterações metabólicas, sendo hipertrofia dos adipócitos viscerais ligados a dislipidemia, enquanto hipertrofia das células adiposas subcutâneas estão associadas com comprometimento do metabolismo da glicose e resistência à insulina, sendo caracterizada a obesidade no subtipo de heterogeneidade de obesidade metabolicamente anormal.<sup>19-20</sup>

Outra característica da obesidade é a distribuição do tecido adiposo que pode ser classificada como obesidade central (também conhecida como obesidade visceral) evidente em um corpo em forma de maçã ou andróide; ou a obesidade periférica onde o acúmulo de gordura ocorre na região gluteofemoral, dando ao corpo uma forma de pêra e um fenótipo ginecoide.<sup>18-20</sup>

Todas essas características do tecido adiposo que se prevalecem na obesidade estão relacionadas ao risco de doenças associadas, sabe-se que a obesidade pode causar até 26 tipos de doenças associadas, entre elas doenças metabólicas, como diabetes tipo II, hipertensão, doenças degenerativas articulares, neoplasias, desajustes psicossociais, apneia do sono, distúrbios pulmonares, incontinência urinária, disfunções estéticas e dermatológicas e muitas outras.<sup>19-22</sup>

A maioria das patologias associadas já conhecidas possui tratamento conservador que inicialmente estabelece a perda de peso, ou seja, regressão da obesidade como padrão ouro para melhora da condição clínica. Nosso corpo está em constante processo de lipólise (quebra da gordura) e lipogênese (armazenamento de gordura), se há um equilíbrio entre esses processos temos o controle do peso corpóreo e perda de peso. No entanto ambos os processos são complexos.<sup>20-22</sup>

### 1.3 Fisiologia do tecido adiposo

Para alterar o tamanho dos adipócitos em relação ao acúmulo de triacilglicerídeos é necessário que ocorra sua síntese, lipogênese ou sua mobilização de gordura, denominada lipólise. A ativação desses processos é dependente do estímulo do metabolismo basal, onde se dispõe de necessidade de maior ou menor gasto energético, que pode estar relacionado ao estado nutricional do indivíduo, gestação, gasto energético, sedentarismo, patologias, influência hormônios dentre outros.<sup>19, 23-26</sup>

Em condições alimentares de balanço energético negativo como no período de jejum, o metabolismo é controlado por nutrientes ricos em carboidratos e hormônios como catecolaminas, insulina e glucagon, quando esses controles estão em equilíbrio há uma adequada homeostasia fisiológica do tecido adiposo.<sup>23-26</sup>

Durante as atividades físicas, ocorre a necessidade de mais energia para manutenção do metabolismo que está em ascensão, neste momento as catecolaminas se tornam efetoras lipolíticas, sendo o principal hormônio que estimula o processo de lipólise. Os hormônios chegam até o tecido adiposo via adrenalina e noradrenalina e inicia-se a mediação aos receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Quando as catecolaminas se ligam a estes receptores  $\beta$ -adrenérgicos ativam a enzima adenilato ciclase e ocorre aumento dos níveis intracelulares de AMP cíclico (AMPC), molécula importante na transdução de sinal celular que favorece a ativação da proteína quinase A (PKA).<sup>19, 23-29</sup>

A PKA ativa a fosforilação de enzimas lipolíticas, lipase hormônio sensível (LSH) e perilipina, que induzem os triacilglicerídeos à hidrólise em diacilglicerol, monoacilglicerol e glicerol liberando uma molécula de ácidos graxos livre (AGL) em cada passo, estes são liberados na circulação para serem utilizados como recarga de energia, ou seja, ATP em outros tecidos.<sup>23-29</sup>

Toda fisiologia do tecido adiposo é dependente dos mecanismos moleculares e hormonais e a inter-relação destes com o sistema nervoso central. Além disto, todos os produtos secretados pelo tecido adiposo podem interferir na função do adipócito (lipogênese e lipólise) e, também nas vias metabólicas, por serem produtos secretados que circulam na corrente sanguínea<sup>19-23</sup>

As vias metabólicas são afetadas principalmente pelas adipocinas secretadas pelo tecido adiposo, estas podem ser classificadas como uma proteína citocina ou não e são altamente diversificadas em relação a sua função e denominação.<sup>19-24</sup>

Segundo Rodríguez et al,<sup>19</sup> ao longo das últimas três décadas, evidências provaram que as adipocinas influenciam não apenas a biologia do tecido adiposo, mas também a função da secreção hormonal *via autócrina*, onde o hormônio secretado atua na própria célula que a secretou e também na secreção hormonal *via parácrina*, onde o hormônio age nas células próximas daquela que a secretou, estes produtos hormonais são liberados na corrente sanguínea e contribuem na regulação dos processos biológicos do sistema endócrino.<sup>19-26</sup>

Sabe-se que o tecido adiposo produz e libera uma variedade de adipocinas, porém as mais estudadas na atualidade são as *IL-6 (interleucina 6)*, o *TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral - $\alpha$ )*, a *leptina* e a *adiponectina*, estas estão ligadas ao processo inflamatório do tecido adiposo e atuam na homeostase vascular, metabolismo lipídico, glicídico e angiogênese.<sup>19-28</sup>

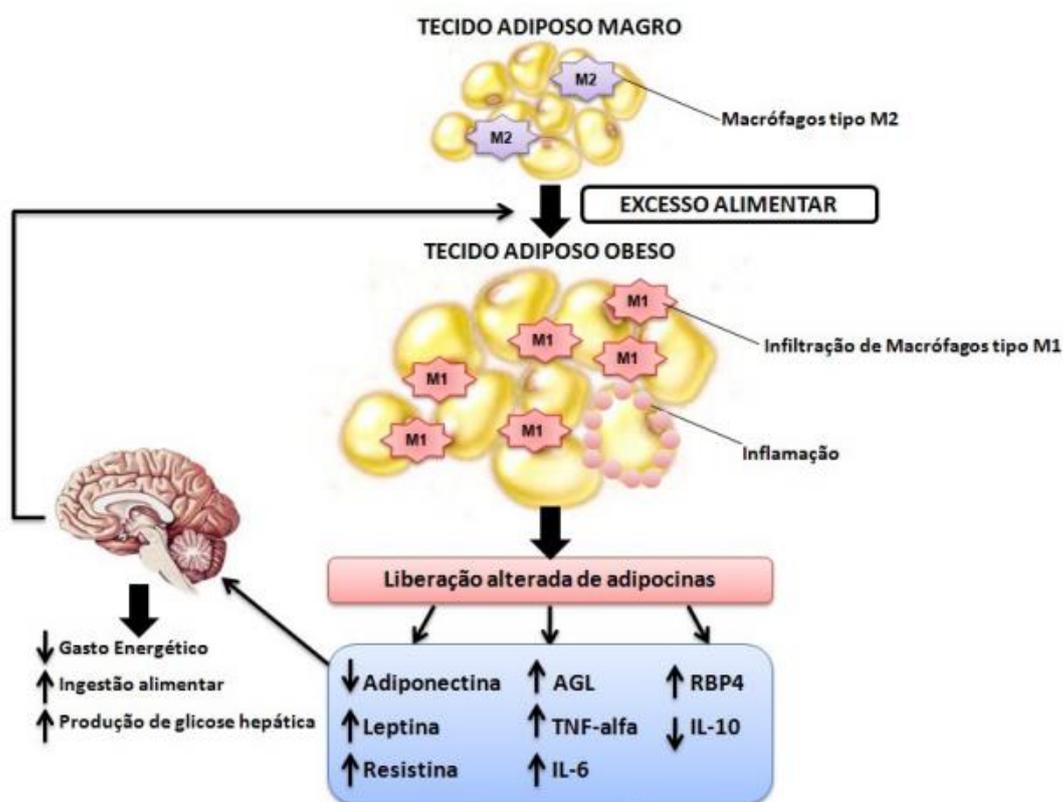
A *IL-6* e *TNF- $\alpha$*  são fundamentais na fisiologia do tecido adiposo, ambas atuam na regulação do metabolismo e inflamação aguda e crônica do tecido. A *IL-6* é secretada por diversos tipos celulares, além de macrófagos e linfócitos, células endoteliais, adipócitos dentre outras. Sua secreção está correlacionada a quantidade de massa adiposa, sua função mais conhecida é o estímulo a produção da proteína C-Reativa (PCR) pelos hepatócitos, proteína mediadora da fase inflamatória, sendo uma IL-glicoproteína importante na regulação da diferenciação das células T CD4 +, sendo também um fator de risco para patogênese de doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, intolerância à glicose e diabetes melito 2 (DM2).<sup>24-26, 30-33</sup>

Associada a *IL-6* temos o *TNF- $\alpha$* , quando em níveis séricos elevados como na obesidade, se correlaciona com a infiltração de macrófagos M1 (pró-inflamatório) e está relacionada a resistência à insulina e consequente etiologia do DM2. Segundo Winkler et al.,<sup>33</sup> indivíduos com IMC acima 27 kg/m<sup>2</sup> já apresentam níveis elevados de *TNF- $\alpha$* , e estes são inversamente proporcionais ao metabolismo de glicose, o que corrobora ainda mais para o desenvolvimento da DM2.<sup>24-26, 30-33</sup>

Coerente com a *IL-6*, *TNF- $\alpha$* , a *leptina* e a *adiponectina* também são adipocinas e são as mais abundantes secretadas pelo tecido adiposo branco subcutâneo. Ambas modulam o metabolismo lipídico e a sensibilidade da insulina em vários tecidos diretamente ou através do SNC. No entanto, em indivíduos obesos a *adiponectina* apresenta níveis séricos baixos, isso ocorre porque a *adiponectina* é uma adipocina anti-inflamatória e em níveis baixos, sua ação anti-inflamatória é incapaz de atuar no tecido

adiposo, desta forma aumenta-se o nível das adipocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- $\alpha$ .<sup>19,24-26, 30-33</sup>

A leptina, por sua vez, apresenta-se com níveis séricos elevados e somada à elevação da secreção de IL-6, TNF- $\alpha$ , temos um total desequilíbrio fisiológico e metabólico do tecido adiposo e conseqüente estímulo ao não equilíbrio do balanço energético. Assim sendo, todas estas adipocinas possuem fatores interligados a patogenia da obesidade e sua cronicidade.<sup>19,24-26, 30-33</sup> (Figura 3)



**Figura 3.** Fatores envolvidos no desenvolvimento da resistência à insulina no obeso. Gallic et al., 2010.<sup>34</sup>

Em condições metabólicas equilibradas a secreção das adipocinas pelo tecido adiposo não sofrem alterações, porém no processo de hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo que justifique sua expansão patológica, como nas classificações da obesidade, estes produtos sofreram alterações que consistem em transtornos morfológicos e funcionais, tais como mudanças das funções mitocondriais, mutações na membrana das proteínas, proliferação de macrófagos e até mesmo a morte/ apoptose dos adipócitos. Estes geram variações do sistema endócrino e conseqüente processo inflamatório crônico

de baixa intensidade do tecido adiposo, característica da obesidade, que promove a lipotoxicidade gerando desequilíbrio metabólico.<sup>19,24-26, 30-33</sup>

Outro fator correlacionado a função e fisiologia do tecido adiposo quando em estado patogênico da obesidade, é o aumento da morte celular dos adipócitos devido a hipóxia tecidual, estado pró-inflamatório e a resistência à insulina. Nossas células já sofrem o processo de apoptose programada, sendo que a cada ano 10% dos adipócitos sofrem morte celular, para a renovação tecidual.<sup>19,35-37</sup>

Todavia na obesidade a apoptose dos adipócitos pode ser ativada por dois mecanismos, sendo a primeira via mitocondrial, com o estímulo da molécula do citocromo - C e a segunda a ativação dos receptores de TNF, que como já citado anteriormente, é super expresso pelo tecido adiposo de indivíduos obesos e também atua como regulador de apoptose em adipócitos brancos e marrons.<sup>19, 23-26, 33,38, 39</sup>

No entanto na obesidade este estímulo à apoptose constitui um evento chave que contribui para a inflamação do tecido adiposo, devido ao aumento de macrófagos circulantes o que aumenta o quadro de resistência à insulina. Essa constante sistematização de alterações da fisiologia do tecido adiposo em obesos, geram um ciclo vicioso, onde a inflamação de baixa intensidade causa deformações fisiológicas. Estas por si só, estimulam ainda mais o processo inflamatório, e com isso surgem os fatores de risco potentes para os distúrbios metabólicos e desenvolvimento das doenças associadas a obesidade.<sup>41,42</sup>

Estudos demonstram que a redução de peso em conjunto com a diminuição do tecido adiposo visceral e subcutâneo, podem estimular níveis de adipocinas anti-inflamatórias, como adiponectina e IL-10 (interleucina -10). As IL-10 são conhecidas como inibidoras da síntese de adipocinas humanas, pois atuam no bloqueio dos macrófagos desativando os linfócitos T e linfócitos NKT (natural killers), regulando o sistema imune, inibindo a expressão e a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e IL-6.<sup>33, 43-45</sup>

Baseado nestes achados, o objetivo primário da equipe multidisciplinar é estimular a perda de peso do indivíduo portador da obesidade. Na atualidade tem-se uma gama de tratamentos conservadores e/ ou cirúrgicos que possuem evidências científicas e segurança de sua utilização.

## 1.4 Tratamento da obesidade

Dentre os tratamentos e formas de prevenção da obesidade, é de suma importância considerar todos os aspectos de sua etiologia e etiopatogenia; como forma de garantir o sucesso do tratamento se faz necessário a atuação de uma equipe multidisciplinar formada por médicos, nutricionistas, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, fisioterapeutas e educadores físicos. Tal equipe deve acompanhar o indivíduo portador da obesidade durante o tratamento, seja ele conservador ou cirúrgico.<sup>46-47</sup>

Na primeira tentativa, a equipe multidisciplinar sempre opta pelo tratamento conservador, onde se incluem o tratamento nutricional, orientações de atividades físicas e atenção psicológica. O objetivo principal nesta fase é demonstrar ao indivíduo que a obesidade é uma doença com risco alto de morte prematura, e que para combatê-la são necessárias mudanças comportamentais, psicológicas e disciplina rigorosa durante longo prazo. Porém, conseguir a adesão dos indivíduos geralmente é uma tarefa difícil, uma vez que a anuência a este novo modelo de cotidiano repleto de regras e imposições parecem ser extremamente difíceis.<sup>46,47</sup>

Para aqueles com obesidade e comorbidades que não conseguiram reduzir o peso com a mudança no estilo de vida, é indicado o tratamento medicamentoso, onde sua ação pode ser anorexígena ou inibitória da lipase, reduzindo a absorção intestinal de gordura e realizando a supressão de apetite. Existem várias opções medicamentosas, porém estas causam efeitos adversos importantes, sendo limitadas suas indicações, além disso estudos evidenciam que o tratamento medicamento não apresentam bons resultados clínicos para a perda de peso a longo prazo.<sup>46-48</sup>

Desta forma, para casos específicos opta-se pelo procedimento invasivo que é a cirurgia bariátrica, esta vem se tornando padrão de tratamento para indivíduos obesos mórbidos, pois levam a grandes mudanças no estilo de vida, essenciais para bons resultados como à perda de peso significativa e controle de comorbidades na maioria dos casos. No entanto, estas também requerem acompanhamento clínico, psicológico e nutricional, uso crônico de medicamentos controlados e atividade física regular no período pré-operatório e pós-operatório.<sup>46-50</sup>

Segundo Chaim et al.,<sup>46</sup> a atenção ao indivíduo obeso na fase pré-operatória reduz as complicações cirúrgicas e promove maior adesão ao tratamento no pós-operatório. Além disso, o acompanhamento pré-operatório estimula o indivíduo a perda de peso de forma saudável e permite o conhecimento educacional em relação a doença, o

que gera percepção de seu estado e motivação para a melhora de seus hábitos de vida, mostrando a importância do acompanhamento com a equipe multidisciplinar para bons resultados após a cirurgia.<sup>46</sup>

A cirurgia bariátrica tem caráter restritivo, disabsortivo ou misto, sendo as mais comumente realizadas no mundo conhecidas como bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) e gastrectomia vertical (*sleeve gastrectomy*), que podem ser realizadas por vias aberta ou laparoscópica, ou até mesmo robótica. A escolha da técnica depende das características de cada indivíduo obeso e da capacitação da equipe cirúrgica, e para garantir sua eficácia se faz necessário avaliar a durabilidade da perda de peso, reversão das doenças associadas e as complicações no pós-operatório.<sup>48,50</sup>

Cazzo et al.<sup>48</sup> relatam que após a cirurgia bariátrica há uma melhora evidente na qualidade de vida do indivíduo obeso, pois é demonstrado que há uma redução de 40% em todas as doenças associadas, sendo 56% em doenças coronárias, 92% em complicações do diabetes e 60% em qualquer tipo de câncer, além da melhora na imagem corporal, diminuição da psicopatologia, comportamento alimentar anormal e aprimoramento do funcionamento psicossocial<sup>46-50</sup>

Todavia, como qualquer cirurgia a mesma também apresenta riscos, e estes variam de acordo com o tipo de procedimento cirúrgico e a técnica, sendo que as cirurgias realizadas por métodos minimamente invasivos apresentam menor risco de complicações quando comparadas à realizada via aberta. Geralmente cerca de 4% a 5% dos pacientes podem apresentar complicações nos primeiros 30 dias de pós-operatório, sendo que 0,4% desenvolvem quadros de trombose venosa profunda e/ou embolismo pulmonar e 0,4% a 5% podem ser reoperados; o índice de mortalidade geral reduziu-se sobremaneira nos últimos anos, sendo atualmente inferior a 1%. Algumas dessas são complicações tratáveis dentro do ambiente hospitalar, diferente de algumas complicações em longo prazo.<sup>46-50</sup>

As complicações em longo prazo são diagnosticadas anos após as cirurgias e algumas dessas estão ligadas a condições psicológicas subjacentes. Teorias revelam que essas disfunções estão relacionadas a não-compreensão cognitiva das mudanças de hábitos que perduram após o procedimento cirúrgico, distúrbios psicossociais não solucionados dentro do mesmo período e a grande mudança na imagem corporal. Muitos indivíduos apresentam altos índices de depressão, ansiedade, alcoolismo, transtornos alimentares, distorções da imagem corporal, dentre outros.<sup>51-52</sup>

Outra disfunção a qual quase nenhuma atenção é dada e gera complicações na qualidade de vida do indivíduo após a cirurgia bariátrica é a alteração do seu tecido tegumentar “pele”. Sofremos constantemente com as alterações biomoleculares e estruturais, advindas do envelhecimento cronológico, fotoenvelhecimento, no entanto as mudanças substanciais nas dimensões corporais vivenciadas o período de obesidade e principalmente após perdas de peso excessivas são extremamente limitantes. Tais alterações geram danos nas fibras de colágeno e elastina, causando a flacidez ou frouxidão da pele. Esse é um dos fatores que mais prejudicam a autoaceitação da imagem física e contribui para as distorções corporais.<sup>53-55</sup>

Tais acometimentos causam o ganho de peso e repetidamente se reinicia o ciclo vicioso, alterações do tecido adiposo e aumento dos fatores de risco de doenças associadas.<sup>49, 51, 52.</sup>

Diante disso, conclui-se que não há um tratamento único e efetivo até o momento para a obesidade, uma vez que se trata de uma doença multifatorial e heterogênea. Logo, é de suma importância identificar características de cada indivíduo e aprofundar a abordagem multidisciplinar comportamental, com o objetivo de compreender o ser humano portador e quais são as possibilidades de tratamentos que podem contribuir para melhora da obesidade, doenças e disfunções e associadas e principalmente da qualidade de vida.<sup>56</sup>

Compreendendo a doença obesidade, muitos pesquisadores têm realizado estudos experimentais e clínicos com alguns tipos de recursos eletromédicos da medicina estética, com a finalidade de contribuir para o tratamento e prevenção da obesidade e de suas doenças associadas, tanto em sua cronicidade quanto após a perda de peso excessiva.<sup>57, 58</sup>

O objetivo é encontrar recursos não invasivos que possam atuar em dois sistemas do corpo humano do indivíduo obeso, o sistema tegumentar com a capacidade de estimulação das células de fibroblastos da derme com objetivo de favorecer a neocolagênese e neoelastogênese. E o tecido adiposo com o propósito de ativar a fisiologia da célula adiposa, a fim de estimular sua quebra, lipólise e até mesmo sua morte, a apoptose, auxiliando no processo de perda de peso.<sup>57, 58</sup>

Os pesquisadores acreditam que tais recursos eletromédicos já utilizados na medicina estética podem contribuir para uma possível diminuição nos fatores de risco ao desenvolvimento das comorbidades associadas à obesidade, simultaneamente com os tratamentos atuais não invasivos e com o mínimo de efeitos adversos, visto que estes

recursos vão atuar diretamente na redução do tecido adiposo e melhora na qualidade do tecido tegumentar.<sup>58</sup>

### 1.5 Recursos Eletromédicos

Recursos eletromédicos consistem em equipamentos médicos de uso em saúde com finalidade médica, odontológica, laboratorial ou fisioterápica, utilizados direta ou indiretamente para diagnóstico, terapia, reabilitação ou monitorização de seres humanos e, ainda, os com finalidade de embelezamento e estética.<sup>58,59</sup>

Cada um destes equipamentos possuem uma classificação de risco quanto ao potencial de danos à saúde de seus usuários, desta forma para serem devidamente utilizados e comercializados, necessitam de registros concedidos por agências reguladoras. No Brasil o órgão regulador é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), já na União Europeia é necessário que o equipamento possua a liberação pela CE (Comissão Europeia) e para comercialização de produtos para saúde nos Estados Unidos, os fabricantes precisam registrar seu produto no FDA – *Food and Drug Administration*.<sup>58,59</sup>

A indústria de equipamentos médicos é o setor que mais cresce, e a categoria que mais gera lucratividade são de indústrias fabricantes de equipamentos médicos não invasivos para atuação na medicina estética. Estes são dispositivos médicos não invasivos ou minimamente invasivos que pretendem tratar as disfunções estéticas, favorecendo a melhora do contorno corporal, firmeza da pele, rejuvenescimento dentre outros.<sup>58-60</sup>

Essa expansão de equipamentos médicos para estética ocorre porque a procura por tratamentos estéticos invasivos ou não invasivos aumentou de forma exponencial. Atualmente o padrão de beleza imposto aos indivíduos pela sociedade vem moldando o ideal de corpo por meio da inter-relação entre a cultura, convívio com diferentes grupos e a reciprocidade das mídias sociais. Alguns indivíduos sejam eles magros, com sobrepeso ou obesidade tentam acompanhar este estereótipo e depositam em si próprios a insatisfação com a imagem corporal.<sup>61-64</sup>

Atualmente existem numerosos recursos eletromédicos não invasivos indicados para melhora do contorno corporal, tônus da pele e rejuvenescimento. Esses dispositivos fornecem energia externa, que pode ser mecânica, eletromagnética ou de

correntes excitatórias, dentre outras. Essas energias possuem a capacidade de gerar estímulos a alterações morfológicas no tecido tegumentar e no tecido adiposo.<sup>58,61-62</sup>

Ao encontro ao crescimento deste seguimento de equipamentos médicos, as indústrias procuram a cada ano a tecnologia inovadora para contrapor as disfunções estéticas e até mesmo atuar como um recurso preventivo e também conservador junto ao tratamento do sobrepeso, obesidade e suas comorbidades para lançamento na mídia. No entanto, na maioria das vezes os novos recursos não possuem evidências científicas sobre a sua indicação, ação fisiológica e público alvo. Um desses grandes lançamentos tecnológicos é a terapia de ondas de choque extracorpórea.

## 1.6 Histórico da Terapia de ondas de choque

A primeira descoberta da influência das ondas de choque no corpo humano ocorreu durante a II Guerra Mundial, quando os submarinos sofriam ataques de bombas e mantinham-se íntegros, enquanto seus tripulantes a bordo apresentavam traumatismos graves com lesões viscerais e pulmonares, sem lesões externas. Esses traumatismos foram atribuídos as ondas sonoras que atravessavam as paredes dos submarinos e propagavam-se aos tripulantes.<sup>63-64</sup>

A partir daí, iniciava-se uma nova descoberta tecnológica e na década de 1950, com as primeiras investigações sistemáticas para o uso de ondas de choque sobre o tecido biológico em animais e humanos foram realizadas.<sup>65-67</sup>

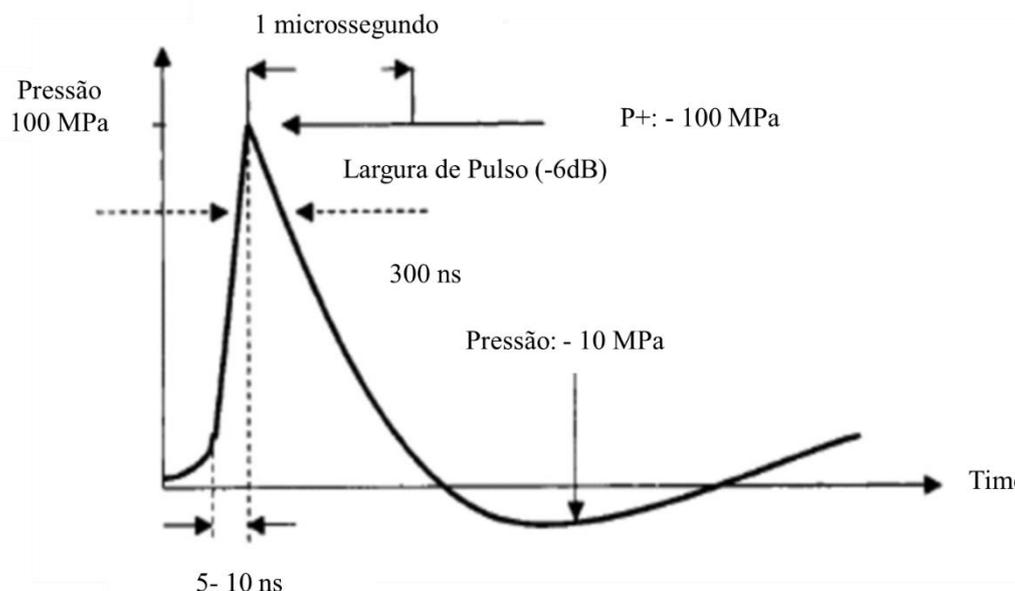
O efeito da terapia em humanos foi descoberto de forma acidental em 1966. O fato ocorreu quando pesquisadores estavam realizando um experimento de ondas de choque através de projéteis com alta velocidade que teriam que tocar em uma placa, um dos pesquisadores tocou a placa no exato momento em que o projétil a atingiu, o impacto em seu corpo foi tão alto que o mesmo descreveu que era compatível com um choque elétrico, e não havia eletricidade, os pesquisadores definiram que o impacto do projétil sobre a placa gerou a onda de choque que interagiu com o tecido do indivíduo através da sua mão para o corpo.<sup>65-69</sup>

Após dois anos desta evidência em 1968, o Departamento de Defesa da Alemanha, financiou um programa de pesquisa para analisar o efeito das ondas de choque no tecido biológico de animais. A investigação mostrou que ondas de choque de alta energia causavam efeitos no organismo biológico a longas distâncias como músculos e

ossos e baixos efeitos colaterais nos tecidos por onde a onda mecânica percorria como tecido subcutâneo e gordura. <sup>68-69</sup>

Deste então a terapia de ondas de choque (TOCE) foi incorporada na área médica, atuando na técnica de Litotripsia extracorpórea. Em 1983 o primeiro equipamento comercial da Dornier Lithotripter HM3 iniciou sua utilização na Alemanha e seu objetivo era desintegrar cálculos biliares. <sup>69-71</sup>

Essa primeira indicação médica da TOCE e o desenvolvimento deste primeiro recurso só foram possíveis porque pesquisadores descobriram a fisiologia da energia mecânica e como a mesma é dissipada no tecido biológico. A onda de choque possui um pulso de alta pressão em um intervalo de tempo extremamente curto (da ordem de nanossegundos), ou seja, são pulsos sônicos caracterizados por pressão alta de pico, de 80 – 100 Mega pascal, com aumento rápido da pressão (<10 ns), curta duração (<10 ms) e uma ampla faixa de frequência. <sup>63-69</sup> (Figura 4)



**Figura 4:** Forma "bifásica" típica das ondas de choque extracorpóreas terapêuticas. D'Agostino et al 2015<sup>69</sup>

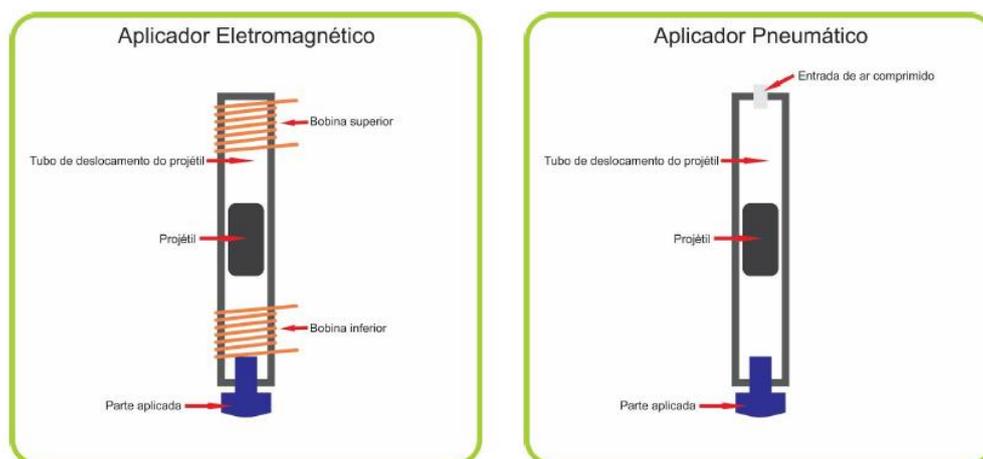
### 1.7 Adaptação da terapia de ondas de choque

Após sua validação como padrão-ouro para tratamento dos cálculos urinários, alguns pesquisadores observaram que, ao realizar o procedimento de ondas de choque para destruição dos cálculos uretrais inferiores, alguns pacientes apresentavam aumento

da densidade óssea na pelve. A partir destas análises, começaram a utilizar os equipamentos de Litotripsia adaptados para o tratamento das disfunções ortopédicas, o que deu origem a uma nova tecnologia, de “terapia de ondas de choque extracorpórea” (*extracorporeal shockwave therapy* [ESWT]), a qual permitiu graduar a profundidade e intensidade com que as ondas de choque penetram nos tecidos biológicos.<sup>70,72</sup>

A adaptação da terapia surgiu pela necessidade de como a energia mecânica poderia ser transferida a diferentes tipos de tecidos do corpo humano, com o mínimo de eventos adversos. Desta forma, foram desenvolvidos equipamentos que seguem o princípio fisiológico da energia mecânica advinda das ondas de choque.<sup>73-74</sup>

Para isso foram desenvolvidos os geradores de onda de choque, sendo eles com sistema eletro-hidráulico, piezoelétrico, eletromagnético ou pneumático, o que difere é o modo de geração da onda de choque. O gerador pneumático e eletromagnético são os mais utilizados na atualidade. O eletromagnético possui no interior do aplicador duas bobinas que quando percorridas por corrente elétrica geram um campo magnético, a ação do campo faz com que o projétil, situado dentro do aplicador, mova-se rapidamente chocando-se com a ponta do aplicador. No choque da bala com a ponta do aplicador ocorre a transferência de energia do projétil para a ponta e a mesma transfere a energia recebida em formas de ondas mecânicas ao local de tratamento. Já no gerador pneumático, o projétil é deslocado em direção à ponta pela pressão exercida pelo ar comprimido.<sup>72-76</sup> (Figura 5)

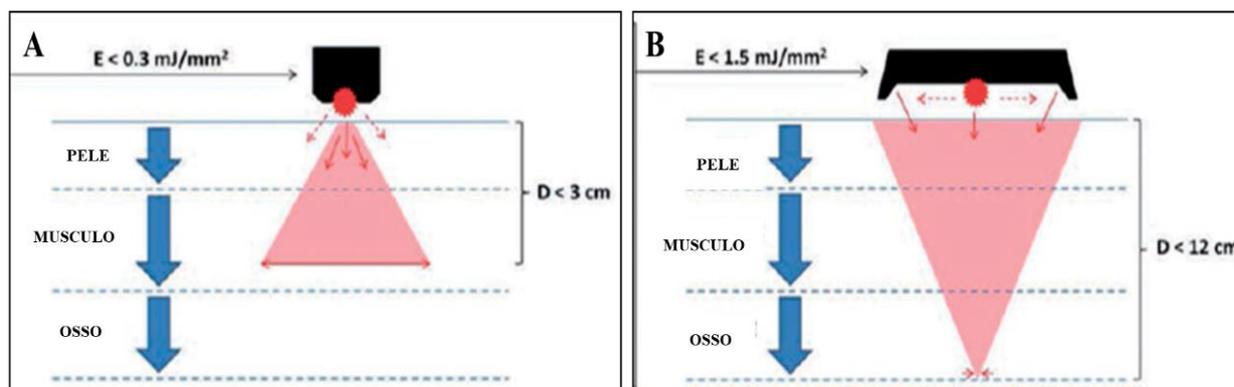


**Figura 5.** Sistema eletromagnético: (A) bobinas, (B) projétil, e (C) ponta do aplicador. Sistema pneumático: (B) projétil, (C) ponta do aplicador, e (D) entrada de ar comprimido. Modena et al., 2017<sup>72</sup>

Estes geradores ainda possibilitam uma diferença da dissipação da onda de choque no tecido, relacionada ao tipo de onda ofertada que pode ser focada, onde a onda de choque é mais intensa e profunda, atingindo aproximadamente 12cm abaixo da epiderme, como na LECO, a Litotripsia Extracorpórea por Ondas de Choque de cálculos uretrais, direcionada ao tecido alvo com o efeito mecânico cavitacional maior. Já a onda radial é menos intensa e superficial, atinge até 3 a 5 cm abaixo da epiderme e sua energia diverge sobre a área de tratamento, como a utilizada neste estudo. Os equipamentos de ESWT podem ser construídos de maneira a emitir esses dois tipos de ondas, ofertando maior recurso terapêutico, visto que cada tipo de onda é indicado para diferentes aplicabilidades terapêuticas.<sup>72,77-78</sup>

A diferença da dissipação da onda de choque no tecido pode ser ainda mais selecionável através das escolhas das ponteiros, que são utilizadas nos geradores de ESWT. Ou seja, podemos ter um equipamento focalizado com ponteiros focalizados, onde a energia é ofertada em um alvo específico e podemos ter um equipamento radial com ponteira radial ou focalizada, onde o terapeuta pode direcionar a energia de tratamento. Além disto, as ponteiros possuem materiais e tamanhos diferentes, sendo as de aço inox, possuem uma ação mais profunda e a de plástico que tem ação superficial. E quanto menor sua dimensão, maior é a concentração de energia a ser ofertado para a área de tratamento.<sup>66,75-78</sup>

A escolha do equipamento e seus acessórios modulam a forma e entrega de energia no seu tecido, possibilitando seu efeito fisiológico em diferentes estruturas, como músculo, tendão e ossos.<sup>66,75-79</sup> (Figura 6)



**Figura 6.** Ilustração esquemática da propagação de ondas de choque com características físicas da terapia extracorpórea. A, radial; B, focalizada. Ogden et al., 2001.<sup>66</sup>

Do ponto de vista físico, as ESWT focalizadas e radiais são ondas mecânicas, que diferem relativamente à forma da própria onda; no entanto, eles compartilham, os efeitos da mecanoterapia e podem ter aplicações clínicas úteis em alguns distúrbios dos tecidos moles. A importância de estímulos mecânicos nos seres vivos, bem como a influência que as deformações biomecânicas podem exercer sobre biologia celular e fisiologia em saúde e doenças, tem sido recentemente revista na literatura científica, especialmente com o objetivo de possíveis aplicações terapêuticas.<sup>75-79</sup>

Na atualidade, a ESWT possui várias indicações com evidências científicas de altos níveis de evidência (I e II) demonstrando sua segurança e eficácia para o tratamento de alguns distúrbios musculoesqueléticos, porém ainda há uma divergência sobre qual o melhor tipo de onda de choque para o tratamento destas disfunções, pois a maioria dos estudos utiliza as ondas focalizadas ou radiais. No entanto, para melhor indicação do recurso segue-se a linha da fisiológica da onda mecânica, sendo a focalizada indicado para tratamentos de distúrbios musculoesqueléticos mais profundos e radial para aquelas mais superficiais.<sup>70-74</sup> Quadro 2

**Quadro 2.** Indicações da ESWT. Kertzman et al.,2015.<sup>70</sup>

---

Tendinite calcificada de ombro

Fasceíte plantar

Tendinopatia de Aquiles

Tendinopatia proximal dos isquiotibiais

Dor Subacromial

Epicondilite lateral e medial

Dor inespecífica de ombro

Tenossinovite bicipital de cabeça longa

Síndrome da dor trocântérica maior

Espasticidade

Tendinopatia patelar

Tendinopatia supra espinhal não calcificada

Osteoartrite do joelho

Fratura óssea longa

Tendinite do manguito rotador

---

Recentemente, as indústrias fabricantes da ESWT começaram a receber relatos médicos que a tecnologia poderia ser utilizada até mesmo na área da medicina estética. Isso foi possível depois de algumas observações de resultados cirúrgicos, quando mulheres portadoras de desordens musculares, após a colocação de próteses de quadril relataram, além da melhora da mobilidade e dor uma melhora no aspecto da pele e no contorno corporal, sugerindo que houve uma diminuição na circunferência do corpo da região tratada.<sup>72,74</sup>

Modena et al. (2017) realizaram um estudo de revisão descritiva sobre as evidências científicas sobre a ESWT e seu possível uso na medicina estética. Foram encontrados quinze estudos de qualidade moderada sobre seus possíveis efeitos no tecido tegumentar e subcutâneo. Quadro 3

**Quadro 3.** Artigos publicados sobre a atuação da ESWT na estética. Modena et al., 2017.  
72

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Protocolo</b>	<b>Área de tratamento</b>	<b>Conclusão</b>
Siems et al.	2005	ESWT + Terapia descongestiva	Coxa	Diminuição do estresse oxidativo e melhora das propriedades da pele.
Angehrn et al.	2007	ESWT	Lateral de coxa	Remodelamento do colágeno e melhora do aspecto da pele.
Kuhn et al.	2008	ESWT	Coxa e glúteos	Melhora histológica da epiderme e matriz extracelular da derme.
Christ et al.	2008	ESWT	Coxa e glúteos	Melhora da elasticidade e firmeza da pele.
Adatto et al.	2011	ESWT	Lateral de coxa	Melhora na textura e elasticidade da pele, número de depressões e diminuição da espessura do tecido subcutâneo.
Ferraro et al.	2012	ESWT+ Criolipólise	Abdômen, braços, glúteos e coxa.	Diminuição da espessura do tecido adiposo, circunferência da área tratada e melhora do aspecto da pele.
Knobloch et al.	2013	ESWT+ Fortalecimento muscular.	Coxa e glúteos	Melhora do aspecto da celulite.

Russe-wilflingseder et al.	2013	ESTW	Coxa	Melhora temporária do aspecto e aparência da pele e redução na circunferência de coxas.
Schlaudraff et al.	2014	ESTW	Coxa e glúteos	Diminuição nos graus de celulite.
Nassar et al.	2015	ESTW	Coxa	Redução da circunferência da área tratada, espessura da camada gordura e melhora da aparência da celulite.
Hexsel et al.	2016	ESTW	Coxa e glúteos	Diminuição da circunferência da área tratada e severidade dos graus de celulite.

Desde então, novos estudos para a validação da terapia na estética têm sido realizados para o tratamento na melhora no aspecto da pele, redução da gordura localizada, rejuvenescimento facial e flacidez de pele. E novas aplicabilidades terapêuticas da ESWT vêm sendo propostas, como seu uso em disfunções uroginecológicas masculinas, melhora no aspecto da pele pós queimaduras teciduais, auxílio no processo de cicatrização de úlceras e quadros de fibrose após cirurgias plásticas.<sup>76-78</sup>

Considerando-se todos os achados científicos sobre a tecnologia ESWT, relatamos que se trata de um recurso relativamente recente na área terapêutica, tanto ortopédica quanto para terapias de cunho estético. Para as disfunções musculoesqueléticas, muitas evidências de nível alto já consideram sua eficácia e segurança, porém na área da medicina estética existem poucos estudos que abordam a interação fisiológica entre a ESWT e os tecidos biológicos para este fim, o que dificulta a tomada de decisão sobre o uso da mesma baseada em evidências. Baseando nos achados já estabelecidos acredita-se que a ESWT é capaz de modular muitos eventos fisiológicos através de seu estímulo mecânico.<sup>77-81</sup>

### 1.8 Efeitos fisiológicos da ESWT

As ações biológicas da ESWT sobre o tecido advêm de sua capacidade de ativação da mecanotransdução do sinal, essa conduta é denominada pela habilidade de algumas células perceberem os estímulos mecânicos da ESWT e adaptar seu comportamento de acordo com esses sinais.<sup>69-74</sup>

A descoberta deste fenômeno, só foi possível através do avanço tecnológico, onde pesquisadores começaram a analisar em detalhes os efeitos do estímulo físico e mecânico da ESWT e correlacioná-los com as interações há vários tecidos e elementos celulares. Esta ciência é chamada de mecanobiologia, estudo da biologia e engenharia da mecânica, cujo objetivo principal é desvendar a mecanotransdução, sua possível ação em uma multiplicidade de tipos de células sensíveis a essa energia, e como essas informações de forças biomecânicas são convertidas em respostas bioquímicas, influenciando algumas funções celulares fundamentais para a migração, proliferação, diferenciação, lipólise e até mesmo apoptose.<sup>75, 80</sup>

Outro fator que contribui para o efeito da ESWT é a dose da energia aplicada ao tecido, quanto maior sua energia, maior será a resposta da mecanotransdução do sinal no tecido. No tecido a energia mecânica é dissipada e em meio líquido extra ou intracelular causa um fenômeno denominado cavitação, que consiste na formação de microbolhas gasosas em meio líquido.<sup>75,78,83</sup>

Existem dois tipos de cavitação gerados pela onda mecânica, porém não se sabe ao certo qual dessas cavitações a ESWT pode estimular. A primeira é a cavitação estável, onde há formação de microbolhas gasosas que se atritam e reproduzem um aquecimento tecidual e estímulo ao aumento do metabolismo celular. A segunda cavitação é a instável que também forma as microbolhas gasosas, promove o aquecimento, porém a energia depositada é tão alta que ocorre uma implosão da microbolha o que causa um dano celular extenso.<sup>72,77,78</sup>

Alguns estudos demonstram que a ESWT pode induzir tensões de cisalhamento celular e alterar as proteínas citoesqueléticas causando alterações na forma celular, porém esta alteração é transitória, pois as células foram capazes de reorganizar dentro de três horas retornando ao seu padrão. Com isso acredita-se a ESWT possa desempenhar um papel importante influenciando positivamente algumas funções das células causando homeostase local, condicionando assim a reparação do tecido.<sup>75,80-83</sup>

Sabe-se que, cada tipo de célula parece responder a ESWT com diferentes padrões de respostas biológicas, no entanto entende-se que todos os estímulos biológicos da onda de choque sobre o tecido implicam na capacidade de ativar o processo de reparo e regeneração tecidual.<sup>75,78</sup>

Isso porque a ESWT atua estimulando a redução de várias metaloproteinases e interleucinas (MMPs e ILs), na regulação positiva da vitalidade e proliferação celular com migração e diferenciação de células-tronco, no estímulo a expressão de marcadores

de adipocinas anti-inflamatórios; na proliferação e síntese de proteínas, fatores de crescimento, liberação e síntese endógena de óxido nítrico.<sup>75,78,83</sup>

A ESWT também possui um efeito analgésico que advém de duas teorias, sendo a primeira teoria da comporta, onde se estipula que estimulando mecanorreceptores sensitivos, aferentes, não nociceptivos, os neurônios pré-sinápticos espinais do corno posterior são inibidos, de tal maneira que a transmissão do impulso doloroso para o cérebro não é possível. Uma segunda teoria do efeito analgésico das ondas de choque é a de analgesia por hiperestimulação, onde um estímulo forte, duradouro (de segundos, até vários minutos), aplicados no ponto doloroso, pode reduzir a dor.<sup>75,78,83</sup>

No campo mais recente de atuação da ESWT, a medicina estética, este tipo de onda de choque demonstra grande eficiência terapêutica em muitas disfunções, como por exemplo, feridas crônicas, queimaduras, úlceras diabéticas, celulite, gordura localizada e flacidez de pele, com resultados significativos na melhora da hidratação cutânea, drenagem, ativação de fibroblastos, melhora do trofismo subcutâneo, entre outros.<sup>75,78,83</sup>

Dentre os efeitos causados pela ESWT, supõe-se que a mesma causa um processo inflamatório no tecido tegumentar provendo a proliferação de fibroblastos. Este processo pode levar a produção do neocolágeno e ne elastina que garante a estabilidade da dermo-epiderme, este efeito melhora a aparência e o trofismo do tecido tegumentar, podendo reduzir quadros de flacidez de pele.<sup>78,80-83</sup>

Outro fator ainda muito questionado é como a ESWT pode ativar a redução do tecido adiposo, alguns pesquisadores acreditam que a onda mecânica é capaz de estimular a cascata lipolítica e induzir a lipólise dos adipócitos, outros avaliam que o impacto da onda é alto é desta forma a mesma pode levar até mesmo a morte da célula apoptose. No entanto ambos os questionamentos permanecem sem respostas com validação científica.<sup>78,80-83</sup>

Destes dados experimentais e clínicos semelhantes, parece possível concluir que a ESWT melhoraria não apenas a regeneração tecidual, mas é capaz de remodelar e reorganizar funções celulares, e estimular até mesmo o metabolismo de substratos dos adipócitos.

## 1.9 ESWT X Obesidade

A obesidade também causa alterações fisiológicas na epiderme, derme e seus anexos, desde a perda de água transepidérmica interferindo na hidratação epidérmica; atividade aumentada da glândula sebácea e sudorípara, e estado pró-inflamatório que predispõe a infecções e inflamações cutâneas; alteração metabólicas e hormonais, como cortisol aumentado que interfere nas fibras de colágeno e elastina, resistência a leptina que contribui para a má cicatrização de feridas; e o próprio excesso de peso que altera a estrutura do colágeno e elastina, dado que, suas fibras não são capazes de corresponder ao aumento da superfície da pele o que leva a uma diminuição da resistência mecânica e rompimento tanto das fibras de colágeno e fibras de elastina.<sup>84-86</sup>

Todas essas alterações da fisiologia do tecido adiposo e sistema tegumentar do indivíduo obeso comprometem o funcionamento metabólico, o que interfere em sua capacidade de auto-reparação celular, compreender esses sinais clínicos e os distúrbios sistêmicos subjacentes podem facilitar o tratamento e prevenção de sequelas da obesidade.<sup>23,27,84-86</sup>

Considerando a experiência como parte da equipe multidisciplinar do tratamento de obesidade e correlacionando a doença, sua severidade de complicações e a falta de estudos sobre métodos não invasivos que podem auxiliar no tratamento de uma possível redução do tecido adiposo e melhora no aspecto clínico do tecido tegumentar durante a obesidade, emagrecimento e até mesmo após perda de peso excessiva, foi proposta esta pesquisa.

Esta pesquisa, se justifica pelas referências já evidenciadas sobre a ESWT e seus possíveis efeitos fisiológicos, a fim de contribuir no tratamento conservador da obesidade em relação a epiderme, derme e tecido adiposo subcutâneo. Desta forma este é o primeiro estudo que visa avaliar o efeito fisiológico da ESWT no tecido tegumentar e adiposo de indivíduos obesos, através de uma análise histológica e imunoquímica.

## **2. OBJETIVOS**

- Analisar os efeitos mecânicos da ESWT no tecido tegumentar e tecido adiposo subcutâneo de indivíduos obesos.

### **2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analisar em indivíduos obesos submetidos a ESWT:

- Se há alteração morfológica e histoquímica do tecido tegumentar, com consequente estímulo a neocolagênese e proliferação de fibroblastos da epiderme e derme;
- Estimulo lipólise e ou apoptose do tecido adiposo subcutâneo;
- Estimulo ao processo inflamatório subclínico;
- Neoangiogênese;
- Efeitos adversos.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo clínico de intervenção comparativo.

#### **3.2 Considerações éticas**

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas-Unicamp, segundo a resolução 466/2012 pelo parecer nº 2.281.487, em acordo com a declaração de Helsinki. (Anexo 1).

A pesquisa foi realizada entre 2017 e 2020, as quintas-feiras no período da manhã no ambulatório de Clínica Cirúrgica, localizado no 2ª andar do Hospital de Clínicas - da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, no Distrito de Barão Geraldo, Campinas, São Paulo.

#### **3.3 População do Estudo**

O recrutamento dos participantes foi realizado enquanto os mesmos participavam do Programa multidisciplinar de preparo pré-operatório para cirurgia bariátrica do Hospital de Clínicas – Unicamp. Os critérios de elegibilidade foram mulheres, portadoras de obesidade graus II e III, que apresentaram perda de peso de pelo menos 10% do peso inicial com indicação para cirurgia bariátrica. Como critérios de inelegibilidade, foram excluídas as mulheres que apresentavam diabetes mellitus, com lesões cutâneas como dermatite e dermatose, com histórico de trombose venosa profunda, fumantes ou que possuíam implantes eletrônicos, como marcapassos cardíacos.

As participantes incluídas na pesquisa foram esclarecidas dos objetivos e métodos, assim como riscos e benefícios, após a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pesquisa em seres humanos (TCLE), e concordância em participar do estudo. (Anexo 2)

### 3.4 Procedimento da ESWT

As participantes foram avaliadas e receberam o tratamento com a ESWT na região abdominal, com o equipamento THORK Shock Wave® - IBRAMED - Indústria Brasileira de Equipamentos Eletromédicos EIRELI, equipamento aprovado pela Anvisa nº 10360319013. Anexo 3

Com a participante deitada em decúbito dorsal a área abdominal foi subdividida com demarcação de caneta permanente, sendo lado esquerdo considerado como área de tratamento e lado contralateral direita sem tratamento considerado como controle.

As participantes receberam sete sessões terapia de ESWT, número médio de sessões evidenciado no estudo de revisão de Modena et al., 2017, sendo duas vezes na semana e a sétima sessão foi realizada minutos antes do procedimento cirúrgico da cirurgia bariátrica, a terapia foi realizada em uma área de 150cm<sup>2</sup> do lado esquerdo da região abdominal seguindo linha alba, com os parâmetros descritos na Quadro 4. Para a deslização da ponteira foi utilizado uma Loção Neutra Thork ® RMC. Figura 13.

**Quadro 4:** Parâmetros de tratamento da ESWT

<b>Parâmetros da ESWT para tecido adiposo subcutâneo</b>	
Ponteira (mm)	15 - Aço inox (dourada)
Frequência (Hz)	15
Energia (mJ)	180
Disparos (mil)	4.000
<b>Parâmetros da ESWT para tecido tegumentar</b>	
Ponteira (mm)	15 – Plástico (preta)
Frequência (Hz)	15
Energia (mJ)	100
Disparos (mil)	2.000
*mm- milímetros; Hz- Hertz; mJ- milíjoule.	



**Figura 13.** Aplicação da ESWT.

### 3.5 Procedimento cirúrgico

Para coleta de material biológico do tecido tegumentar e subcutâneo foi levado em conta que o participante iria realizar o procedimento de cirurgia bariátrica e quando o mesmo se encontrava sob anestesia geral venosa e em ventilação mecânica, no momento da incisão cirúrgica os médicos especialistas em gastrocirurgia do Hospital de Clinicas- Unicamp retiraram dois fragmentos de tecido tegumentar com tamanho médio de 2 cm de diâmetro.

Para compreensão médica da área onde a coleta do tecido biológico deveria ser realizada, optou-se por demarcar com azul de metileno a área abdominal do lado esquerdo que recebeu o tratamento com ESWT, no lado direito não houve demarcação, pois, o cirurgião poderia escolher a melhor área para coleta, visto que não houve procedimento nesta região do abdômen.

Após a coleta as amostras foram preparadas, lavadas e depois fixadas em uma solução de formaldeído a 10% tamponado por 48 horas, processadas histotecnica, embebidas em parafina e cortadas com um micrótomo rotativo em seções de 3-5  $\mu\text{m}$  de espessura. Figura 14.



**Figura 14.** **A**, amostras fixadas em uma solução de formaldeído a 10% tamponado por 48 horas; **B**, processadas histotecnicamente, embebidas em parafina; **C**, e cortadas com um micrótomo rotativo em seções de 3-5  $\mu\text{m}$  de espessura.

### 3.6 Avaliação histológica do tecido tegumentar

Para a avaliação da capacidade da ESWT em favorecer a formação de neocolagênese através do estímulo das células de fibroblastos da epiderme e derme das participantes obesas, foi realizada a análise morfológica.

Onde as lâminas foram coradas com Hematoxilina e Eosina (HE) e Masson Trichrome (ab150686, Abcam, Cambridge, Reino Unido). E avaliadas por microscopia óptica com microscópio binocular (Nikon YS 100, Japão), adaptado com ocular WSCF 10X / 18 e lentes objetivas Nikon 4X / 0,10, 10X / 0,25, 40X / 0,65 e 100X / 1,25.

Para a diferenciação dos tipos de fibras colágenas, foi utilizada a coloração Picosirius Red (ab150681, Abcam). Após a coloração, as lâminas foram analisadas sob luz polarizada com o microscópio DMR (Leica) e as fotografias foram tiradas com ampliação de 400  $\times$ , as fibras colágenas foram diferenciadas por meio de sua coloração. As fibras de colágeno tipo I aparecem na coloração amarelo-laranja e tipo III na cor verde.

Para quantificação das análises, foi utilizado o software ImageJ® (NIH, Bethesda, EUA). Todas as análises foram realizadas com base em estudos anteriores e seguiram os protocolos padronizados do laboratório de patologia.

### 3.7 Avaliação imunohistoquímica do tecido tegumentar e tecido adiposo subcutâneo

Os tecidos foram submetidos a processos de desparafinização, reidratação e bloqueio endógeno da peroxidase. A recuperação do antígeno foi realizada com etilenodiamina tetra-acética (EDTA), em panela de pressão elétrica por 15 minutos.

Após preparação das lâminas, as mesmas foram analisadas com microscópio DMR (Leica) e fotografias foram tiradas com ampliação de 400×, para quantificação das análises foi utilizado o software ImageJ® (NIH, Bethesda, EUA).

Todas as reações de imuno-histoquímica foram realizadas segundo os protocolos dos fabricantes e padronizadas pelo laboratório de análises patológicas do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Para a análise imuno-histoquímica foram utilizados os anticorpos descritos na Quadro 5.

**Quadro 5.** Lista de Anticorpos utilizados

<b>Objetivo</b>	<b>Anticorpo/Marcador</b>	<b>Marca</b>
Fator de crescimento de fibroblastos	FGF1	Anticorpo sc-55520, Santa Cruz Biotechnology, EUA.
	FGF2	Anticorpo sc-365106, Santa Cruz Biotechnology, EUA.
	FGFR1	Anticorpo sc-121, Biotecnologia Santa Cruz, EUA.
	FGFR2	Anticorpo sc-122, Biotecnologia Santa Cruz, EUA.
Proliferação celular	Ki67	Anticorpo ab92742, Abcam, Abcam, Cambridge, MA, EUA.
Presença e distribuição das células inflamatórias	Anti-COX- 2	Clone CX-294, Agilent, Califórnia, EUA.
	CD3	Policlonal, Agilent, Califórnia, EUA.
	CD20	Clone L 26 (1,2), Agilent, Califórnia, EUA.
	CD163 NK	Clone 10D6, Novocastra,EUA. Clone TB01, Dako, EUA.
Angiogênese	CD 34	Clone QBEnd-10, Dako, EUA.
	CD 105	Clone SN6H, Dako, EUA.
	VEGF	Clone VG1, Dako, EUA.
Lipólise	ANTI-HORMONE SENSITIVE LIPASE – HSL	Clone G-7, ref. sc-74489, Santa Cruz Biotechnology, USA.
	ADIPOPHILIN	Clone 2C5A3, ref. ab181463, Abcam, Cambridge, USA.
Apoptose	ANTI-CASPASE 3	Polyclonal; ref. 9662S; Cell

---

ANTI-CLEAVED CASPASE 3	Signaling Technology, USA. Clone (Asp175) (5A1); ref. 9664S; Cell Signaling Technology, USA.
ANTI-CD68	Clone KP1; ref. ab955; Abcam, Cambridge, USA.

---

Todas as reações foram feitas seguindo o protocolo dos fabricantes e padronizadas pelo laboratório de análises patológicas do Hospital de Clínicas da Unicamp. A quantificação da imunomarcagem foi realizada considerando o número de células positivas e a intensidade, com os escores finais variando de 0-300.

### 3.8 Análise estatística

Todas as fotografias foram tiradas com ampliação de 400× e as análises foram realizadas com software ImageJ® (NIH, Bethesda, EUA).

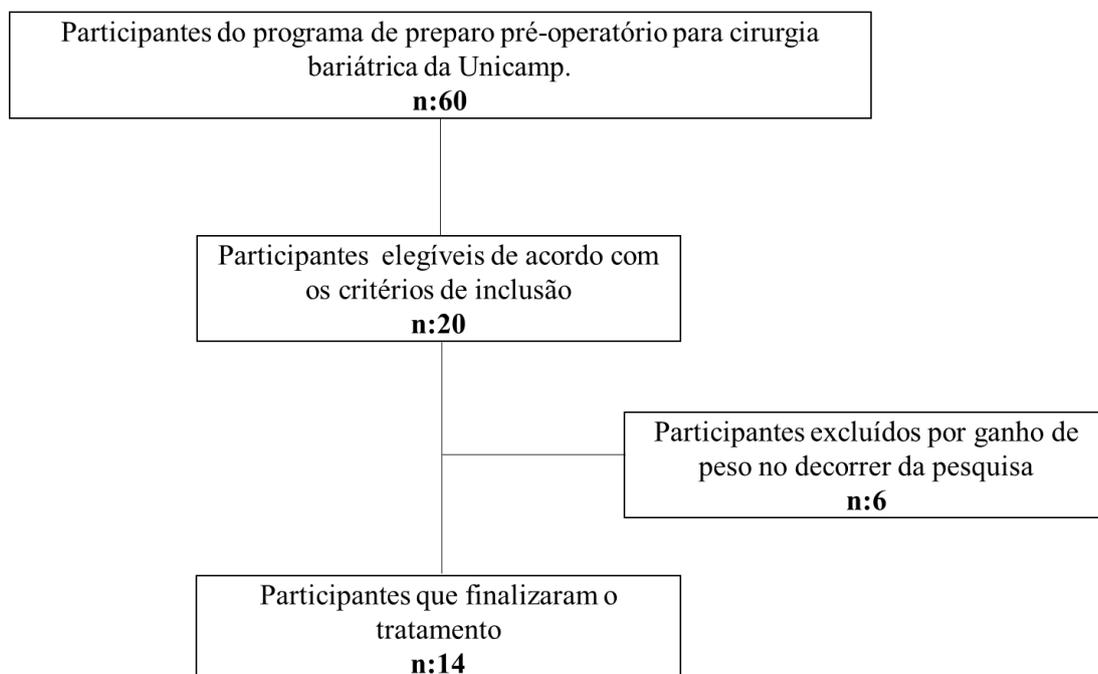
Foram realizados testes de normalidade D'Agostino, Pearson e/ou Shapiro-Wilk. Após os dados foram analisados pelo *test t student*, e os dados com distribuição não-normal com o teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p = 0,05$ ).

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características demográficas

Vinte mulheres participaram da pesquisa, porém somente quatorze finalizaram o tratamento, seis foram excluídas por não seguirem o protocolo interno do programa pré-operatório para cirurgia bariátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp. Das participantes incluídas na pesquisa todas realizaram o procedimento de cirurgia bariátrica, sendo oito participantes com cirurgia via laparotomia e seis por videolaparoscopia. Figura

15



**Figura 15.** Diagrama da logística da pesquisa

A média de idade foi de  $35.0 \pm 8.6$  anos, peso inicial de (kg)  $110.0 \pm 5.2$ , peso final (kg)  $95.2 \pm 6.3$ , altura (cm)  $1.63 \pm 0.05$ , índice de massa corpórea inicial (IMC)  $\text{kg}/\text{cm}^2$ , foi  $41.4 \pm 2.2$ , e IMC final foi de  $35.8 \pm 2.1$  considerado obesidade grau II.

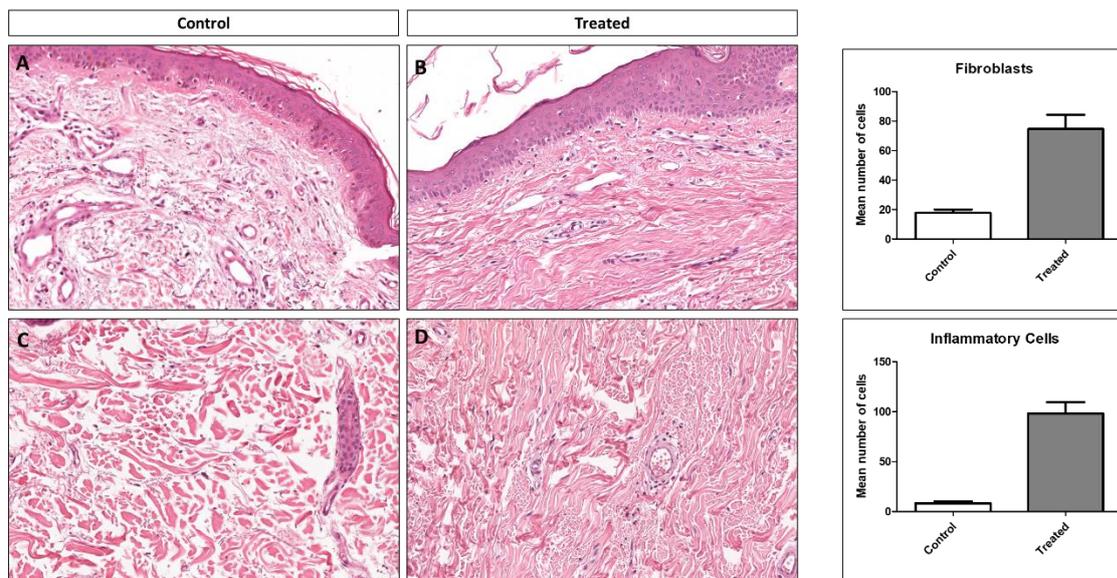
Nenhuma das participantes apresentavam doenças associadas como diabetes e hipertensão. Anexo 4. Tabela 1

**Tabela 1.** Dados antropométricos dos participantes

<b>Participantes</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>Classificação</b>
Idade (anos)	35.0 ± 8.6	
Peso Inicial (Kg)	110.0 ± 5.2	
Peso Final (Kg)	95.2 ± 6.3	
Altura (cm <sup>2</sup> )	1.63 ± 0.05	
IMC Inicial	41.4±2.2	Obesidade III
IMC final	35.8±2.1	Obesidade II

#### **4.2 Análise morfológica do tecido tegumentar**

Para a análise morfológica as amostras foram coradas pela técnica HE e revelaram um aumento significativo  $p < 0.0001$  para o número de células de fibroblastos, fibras de colágeno densas na derme e células inflamatórias na epiderme e derme do lado tratado quando comparado ao lado não tratado, que não recebeu a ESWT, como demonstrado na figura 16.



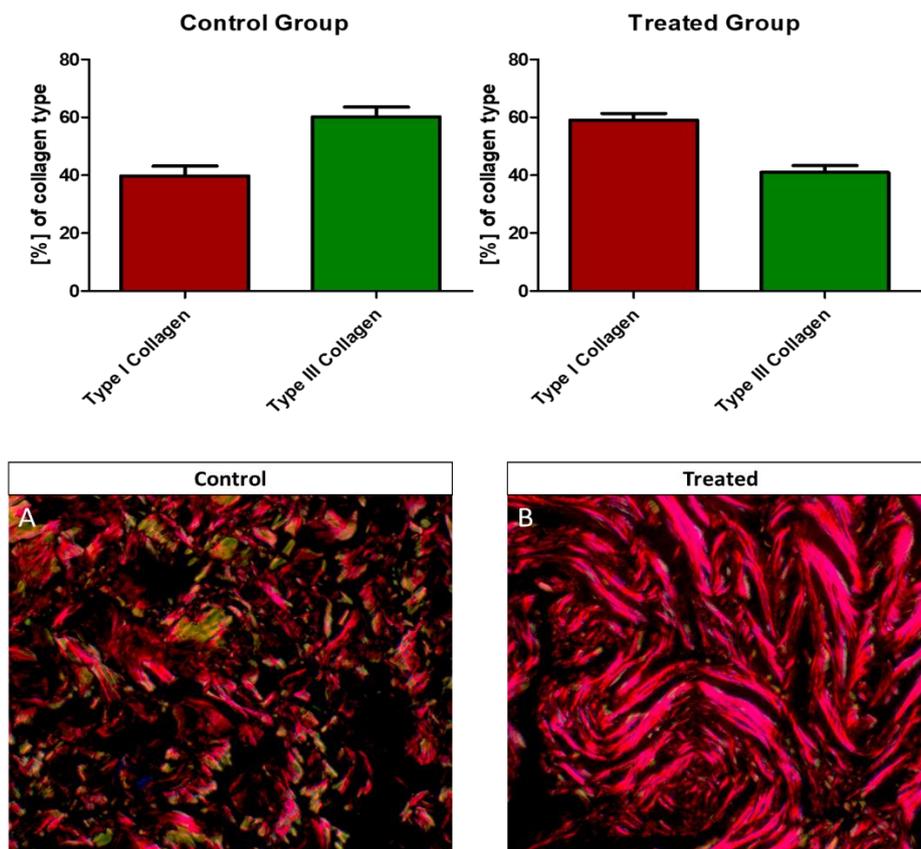
**Figura 16.** Fotomicrografias do grupo controle e tratado. **A**, na derme superficial, o grupo controle apresentou tecido fibroso relativamente frouxo, com aspectos de normalidade. **B**, o grupo tratado demonstrou uma quantidade maior de fibras colágenas densas, maior número de fibroblastos e células inflamatórias. Além disso foi observada uma epiderme com discreta hiperplasia de queratinócitos. **C**, na derme profunda o grupo controle tinha fibras colágenas maduras com pouca celularidade. **D**, o grupo tratado apresentou uma quantidade maior de fibras colágenas imaturas e aumento de celularidade com maior número de fibroblastos e células inflamatórias. As médias de número de fibroblastos e células inflamatórias apresentaram diferenças estaticamente significativas, como demonstrado nos gráficos.

### 4.3 Análise da neocolagênese

Na análise com a coloração especial com Picrosirius red o lado tratado pela ESWT apresentou aumento das fibras colágenas tipo I e III com significância de  $p < 0.0002$ , já o lado não tratado apresentou uma quantidade balanceada de colágeno tipo I e tipo III.

Apesar do aumento dos tipos de colágeno apresentarem valores de  $p$  iguais, nota-se pela figura 16 que houve maior aumento das fibras de colágeno tipo I do que tipo III, que pode indicar um turnover do processo de neocolagênese induzido pela ESWT.

Figura 17

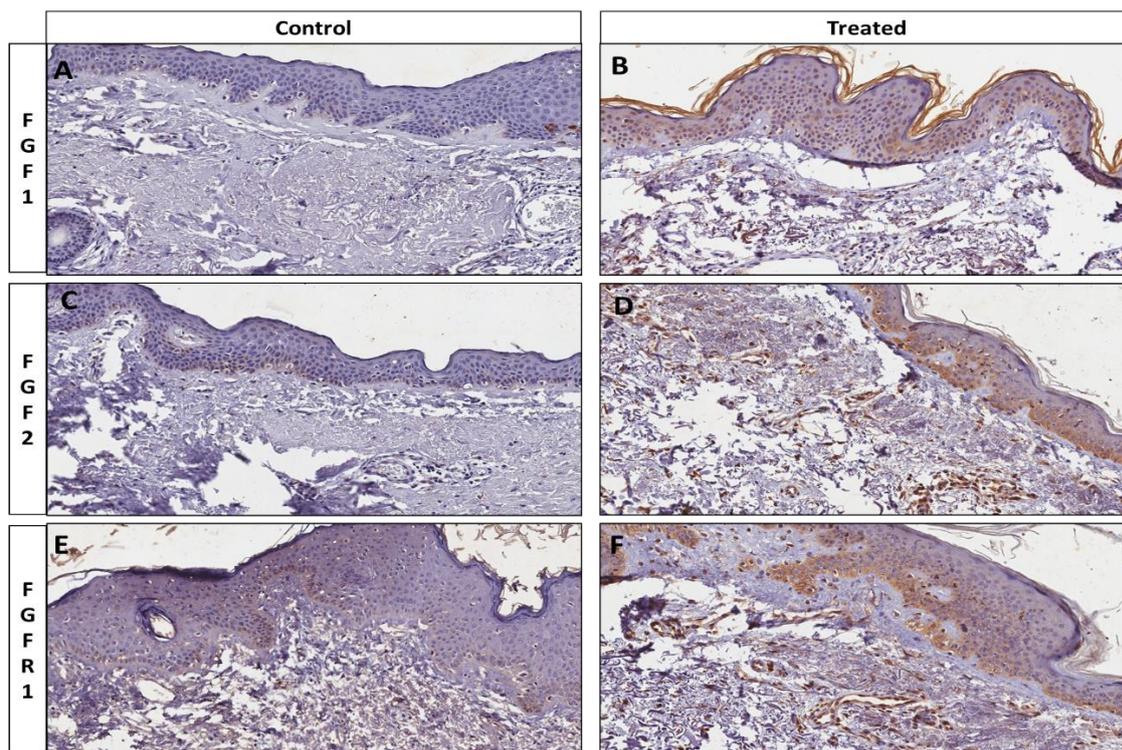


**Figura 17:** Representação gráfica da quantificação de colágenos tipo I e III nos grupos controle e tratado. **A**, Grupo controle com quantidades moderadas de colágeno tipo I (em vermelho) e tipo III (em verde). **B**, Grupo tratado com predominância de fibras colágenas tipo I. (A, B, Picosirius red, luz polarizada, aumento original 400X).

#### 4.4 Proliferação de fibroblastos

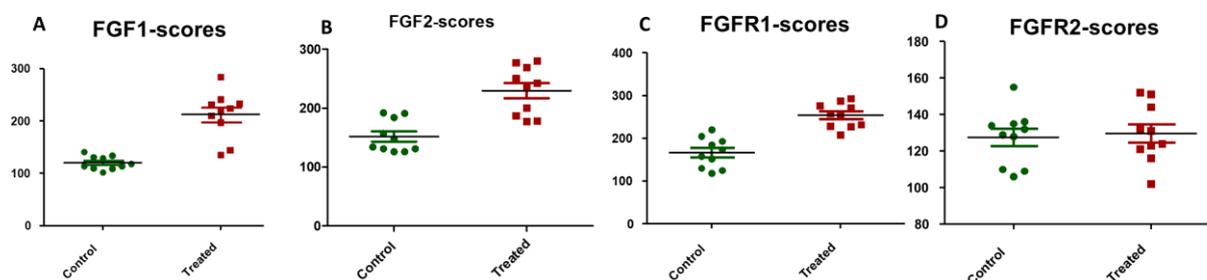
Na imunohistoquímica as amostras foram coradas com vários antígenos marcadores de FGFs e seus receptores para avaliação de suas possíveis atuações no estímulo ao processo fisiológico gerado pela ESWT.

Foram identificadas expressões significativas dos marcadores FGF1, FGF2, FGFR1 para estímulo da proliferação celular na epiderme e derme demonstrando o aumento de número de células epidermais, de fibroblastos e células endoteliais inflamatórias do lado tratado com ESWT, sendo  $p < 0.0002$ ,  $0.0017$ ,  $< 0.0001$ , respectivamente. Já o marcador FGFR2 não apresentou expressão significativa. Figura 18 e 19.



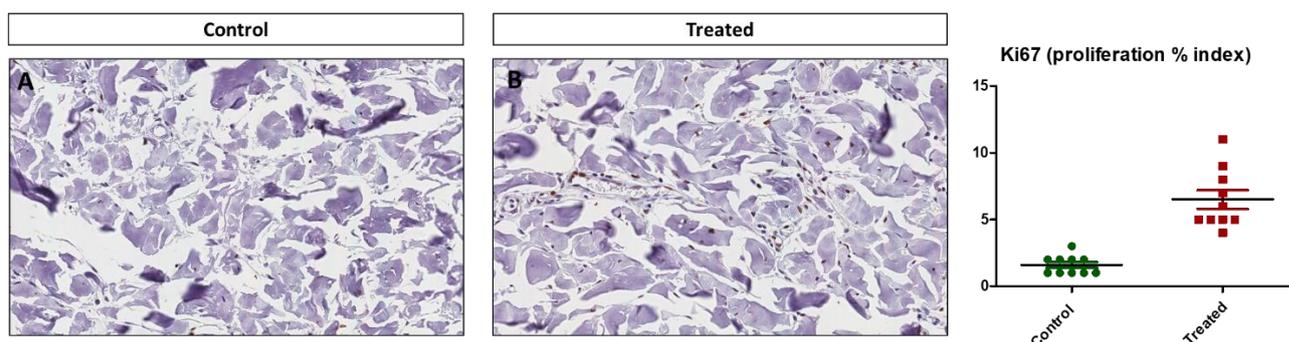
**Figura 18:** Imagens representativas da imunomarcagem para FGF1, FGF2, FGFR1 em amostras dos grupos controle e tratado. Todos os marcadores apresentaram imunomarcagem positiva no citoplasma de células da epiderme, assim como em células da derme e vasos sanguíneos. A expressão de FGF1, FGF2 e FGFR1 foi maior no grupo

tratado (B, D e F, respectivamente) que no grupo controle (A, C e E, respectivamente), aumento original 400× para todas as imagens.



**Figura 19:** Representação gráfica da quantificação da imunoposição de FGF1 (A), FGF2 (B), FGFR1 (C) e FGFR2 (D) nos grupos controle e tratado.

Ainda na análise imuno-histoquímica as amostras foram coradas com Ki67 marcador de proliferação celular, houve expressão significativa do lado tratado de  $p < 0.0002$ , confirmando que a ESWT pode estimular a proliferação celular na fase ativa do ciclo celular, quando comparado ao lado controle, identificado na figura 20 pela demonstração da não expressão em células quiescentes.

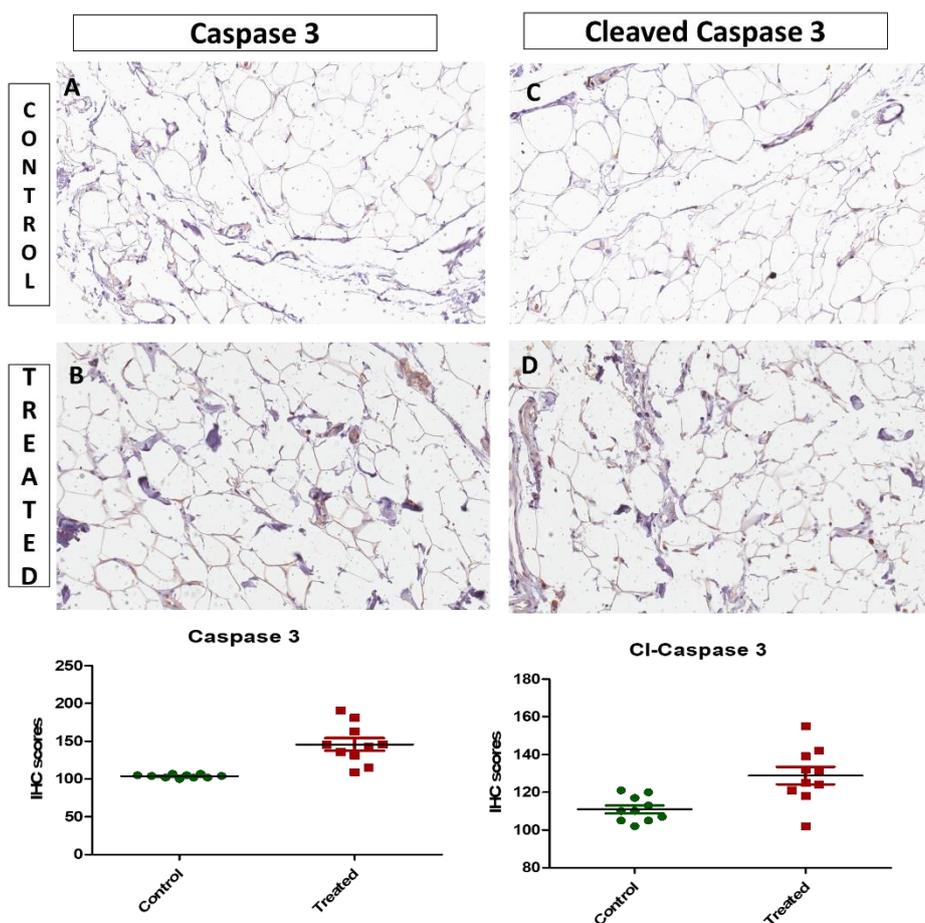


**Figura 20.** Expressão nuclear de Ki67 em células da derme dos grupos controle e tratado. A quantidade de células Ki67-positivas foi maior no grupo tratado que no grupo controle, conforme ilustrado no gráfico.

#### 4.5 Análise apoptose e lipólise

Morfologicamente, o tecido adiposo no grupo controle demonstrou uma uniformidade nas células adiposas maduras, com tamanhos similares. O grupo tratado mostrou células adiposas de diferentes tamanhos, desorganizadas, muitas vezes com processo de degeneração. No grupo tratado também foi observado um processo inflamatório do tipo crônico com fibrose, indicando processo de reparo e remodelação na derme profunda.

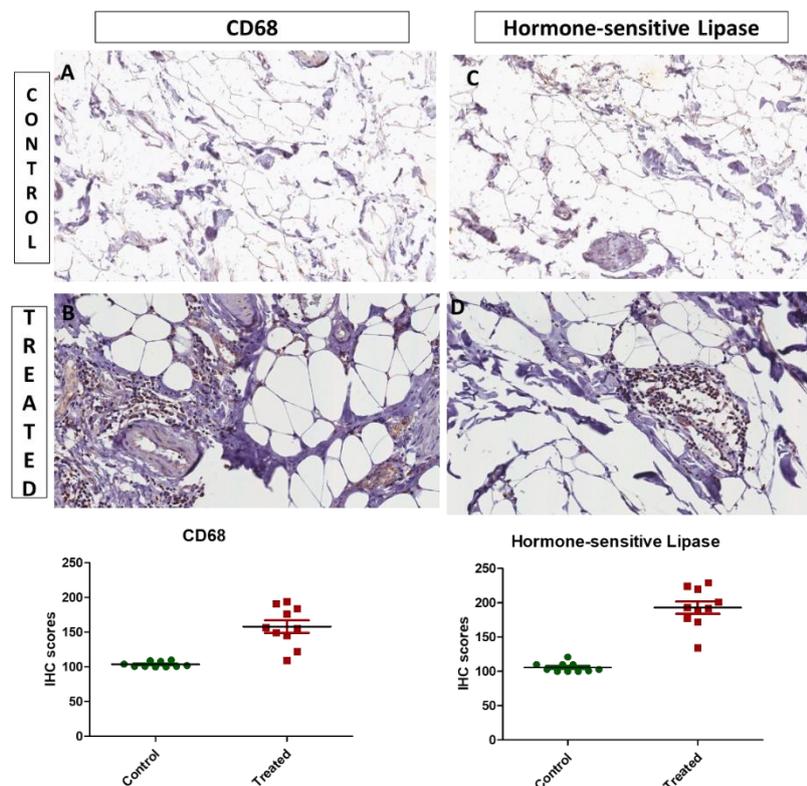
A expressão de Caspase 3 (Casp3) e Cleaved Caspase 3 (cCasp3) foi observada em células adiposas e inflamatórias adjacente ao tecido adiposo (Figura 21). Os escores de ambos marcadores foram maiores no grupo tratado, comparado ao grupo controle ( $p < 0.0001$  para Casp3 e  $p < 0.0024$  para cCasp3).



**Figura 21.** Imunoexpressão de Caspase 3 (Casp3) e Caspase 3 clivada (cCasp3) no tecido adiposo e em células inflamatórias. **C e D**, foi possível observar um aumento significativo

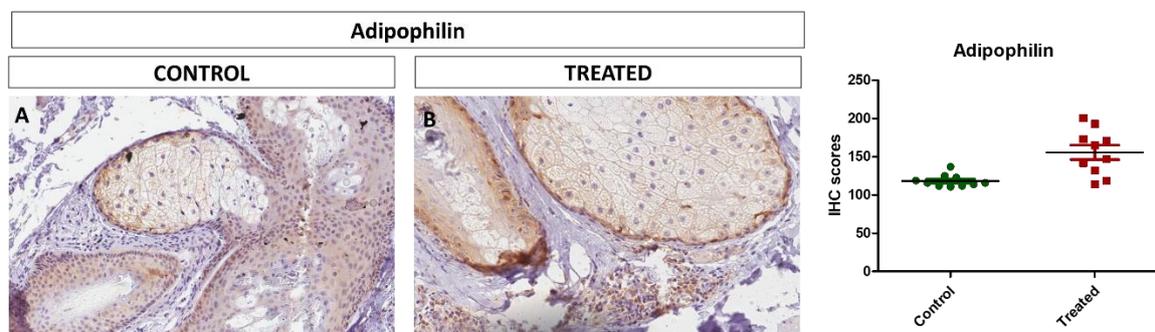
da expressão de Casp3 ( $p < 0.0001$ ) e cCasp3 ( $p < 0.0024$ ) no tecido adiposo do grupo tratado comparado com o grupo controle **A, B**. Indicando processo de apoptose no tecido adiposo do grupo tratado.

Quanto à expressão de CD68, foi evidenciado ausência de macrófagos e de células inflamatórias HSL-positivas na amostra controle. No entanto, no grupo tratado foi observado uma quantidade moderada de macrófagos (CD68+) e células inflamatórias positivas para HSL na região adjacente ao tecido adiposo. Os escores tiveram diferenças estatisticamente significativas (valores de  $p < 0.0001$  para macrófagos CD68+,  $p < 0.0001$  para HSL). Figura 22



**Figura 22.** Imunoexpressão de CD68 e Hormone-sensitive lipase (HSL). Foi possível observar que o grupo tratado apresentou um aumento significativo de células macrofágicas positivas para CD68 (**B**,  $p < 0.0001$ ) e HSL (**D**,  $p < 0.0001$ ). Esses processos biológicos confirmam que no grupo tratado há maior processo de degeneração do tecido adiposo (lipólise).

A adipofilina demonstrou imunopositividade em glândulas sebáceas, macrófagos e células inflamatórias presentes na derme. Após quantificação, foi possível observar um aumento significativo do número de células adipofilina+ no grupo tratado comparado com o grupo controle ( $p < 0.0013$ ). Figura 23



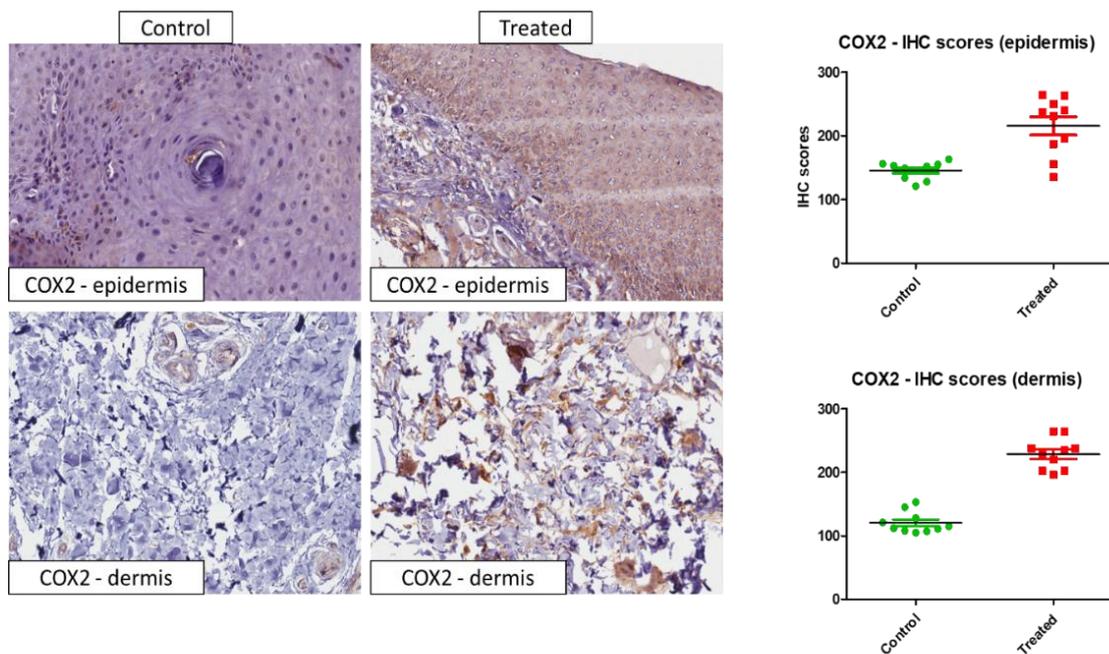
**Figura 23.** Análise da imunoposição de adipofilina. Foi possível observar, positividade de adipofilina em células inflamatórias adjacentes ao tecido adiposo e às glândulas sebáceas, **B**. Esse processo indica que o grupo tratado apresentou maiores níveis de lipólise e reabsorção de tecido adiposo que o grupo controle, **A**. (valor de  $p < 0.0013$ ).

#### 4.6 Análise do processo inflamatório

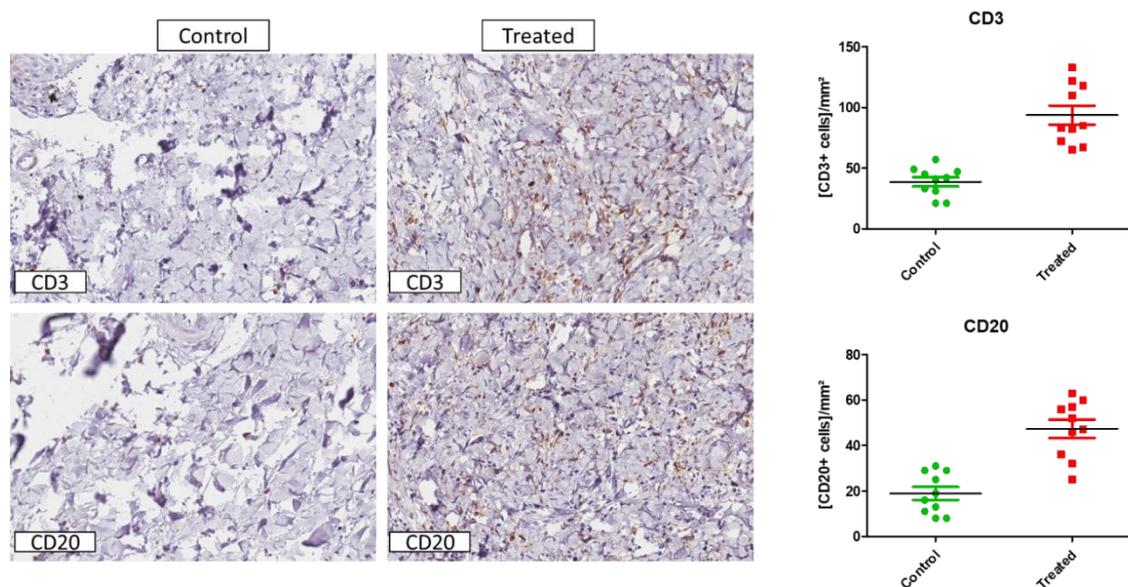
De acordo com a análise quantitativa, foi possível observar uma maior expressão epidérmica e dérmica de COX-2 no grupo tratado comparado com o controle ( $p < 0.0001$ ), como ilustrado na Figura 24.

A quantidade de células positivas para os marcadores de linfócitos T CD3, linfócitos B (CD20), e de NK cells (Natural Killer) também foi significativamente maior no grupo que recebeu aplicação de ESWT, comparado ao controle sem intervenção ( $p < 0.0001$ ), como ilustrado na Figura 25,27.

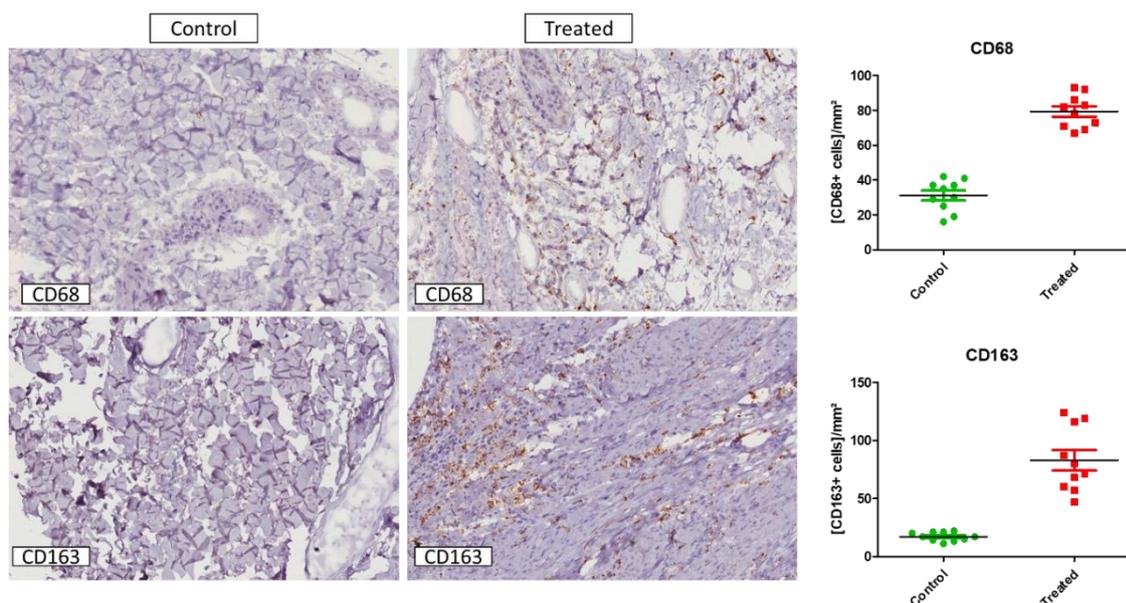
Os marcadores de macrófagos CD68 e de macrófagos pró-inflamatórios CD163 também apresentaram maior positividade no grupo que recebeu intervenção em comparação com o controle ( $p < 0.0001$ ). Figura 26



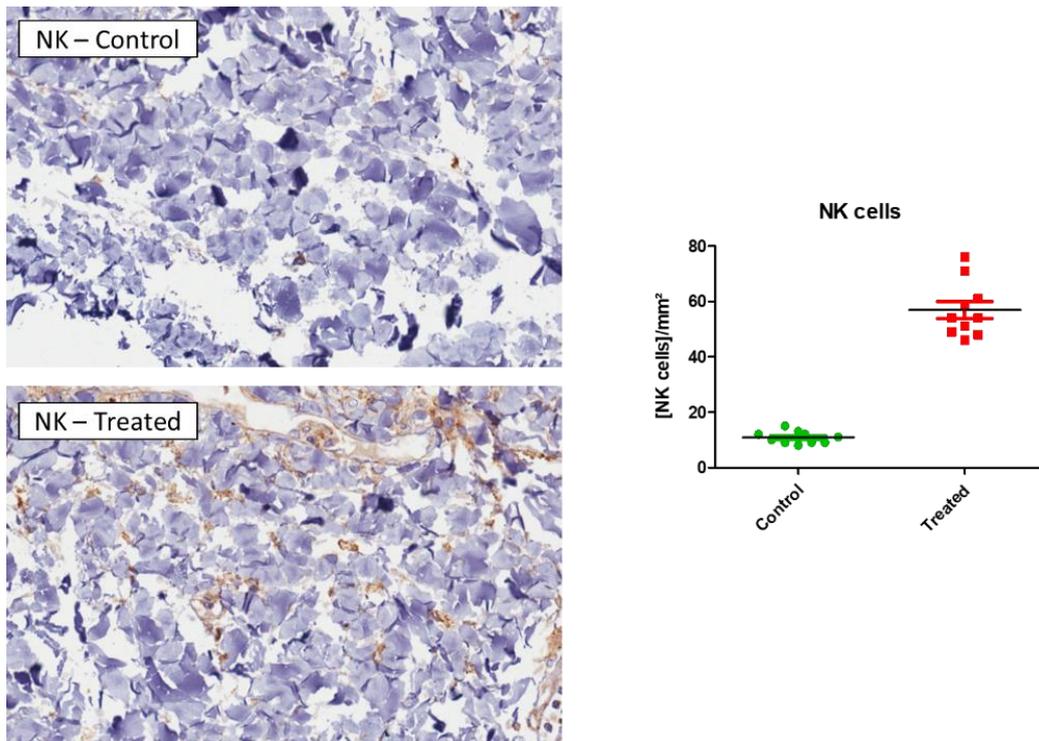
**Figura 24.** Expressão de COX-2 no tecido tegumentar de indivíduos tratados com ESWT e controles. Na epiderme COX-2 foi expressa em queratinócitos, apresentando um padrão difuso no grupo tratado e focal no grupo controle. Na derme, foi possível observar a presença de fibroblastos e células inflamatórias positivas para COX-2 no grupo tratado em comparação com o controle. Os gráficos representam a quantificação da intensidade de marcação, indicando maior expressão no grupo controle.



**Figura 25.** Marcadores linfocitários (CD3 e CD20) no tecido tegumentar de indivíduos tratados com ESWT e controles. A quantidade de linfócitos T (positivos para CD3) e de linfócitos B (positivos para CD20) foi significativamente maior no grupo que recebeu intervenção quando comparado com o grupo controle. Os gráficos apresentam a quantidade de células positivas por mm<sup>2</sup>.



**Figura 26.** Marcadores macrofágicos (CD68 e CD163) em tecido tegumentar de indivíduos tratados com ESWT e controles. O número de macrófagos na derme de indivíduos tratados foi significativamente maior que no grupo controle, conforme representado nos gráficos.



**Figura 27.** Presença de células Natural Killer (NK) no tecido tegumentar de indivíduos tratados com ESWT. O número de células positivas para o marcador NK foi significativamente maior no grupo tratado, comparado com o controle, conforme imagens e representação gráfica.

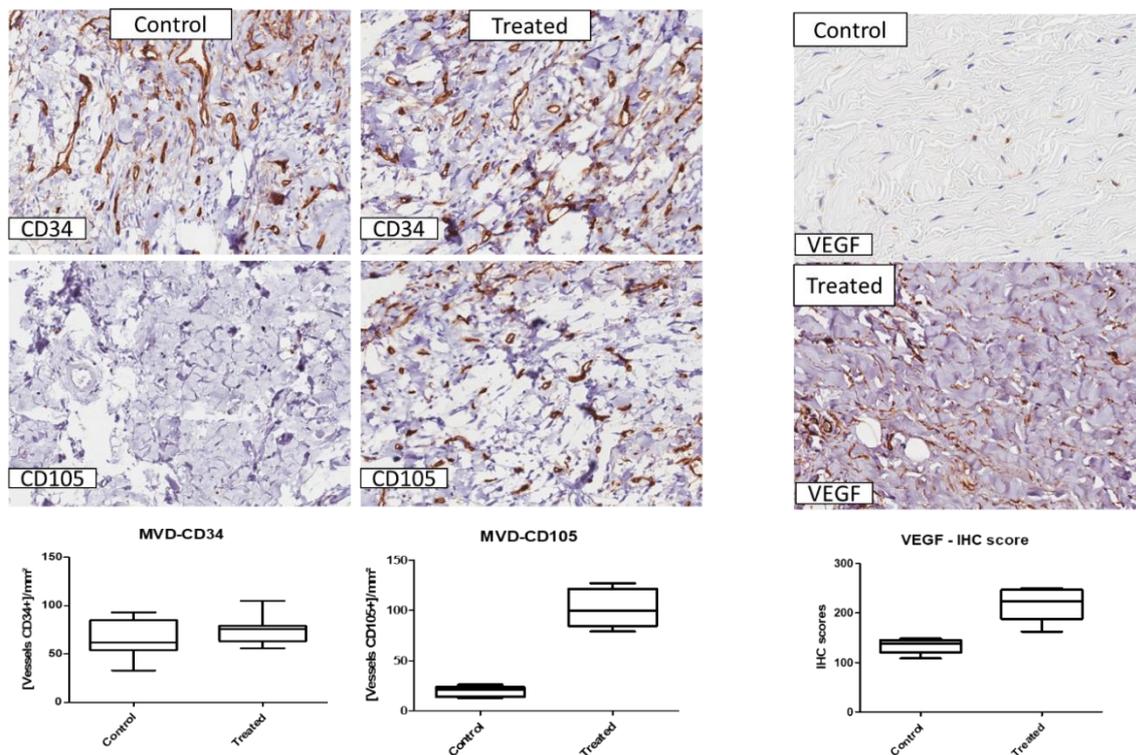
#### 4.7 Análise da neoangiogênese

Foram usados dois marcadores de angiogênese (CD34 e CD105). A quantidade de vasos, calculada por microdensidade vascular (MVD), baseando-se na expressão de CD34 não teve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e tratado ( $p= 0.2731$ ).

Por outro lado, a MVD de vasos por expressão CD105 positivos foi significativamente maior no grupo tratado quando comparado ao grupo controle ( $p<0.0001$ ). Além disso, de maneira semelhante, a expressão do fator de crescimento

endotelial vascular (VEGF) também foi significativamente maior no grupo que recebeu intervenção, quando comparado ao controle ( $p < 0.0001$ ).

Esses resultados indicam um processo de indução de angiogênese no tecido que recebeu a terapia, indicando a formação de novos vasos sanguíneos na derme e maior expressão de VEGF em fibroblastos e células inflamatórias que produzem tal fator de crescimento. Figura 28



**Figura 28.** Expressão de marcadores angiogênicos no tecido tegumentar de indivíduos tratados com ESWT e controles. A quantidade de vasos CD34-positivos foi semelhante entre o grupo tratado e controle, sem diferenças estatisticamente significativas. A MVD calculada pela quantidade de vasos neoformados CD105-positivos foi significativamente maior no grupo tratado, em comparação com o grupo controle. VEGF apresentou uma expressão citoplasmática em células da derme, que foi significativamente maior no grupo tratado do que no controle.

#### 4.8 Tabela dos resultados

**Tabela 2.** Resultados de acordo com os marcadores imunohistoquímicos utilizados

<b>Objetivo</b>	<b>Anticorpo/Marcador</b>	<b>Resultados</b>
Fator de crescimento de fibroblastos	FGF1	p<0.0002
	FGF2	p< 0.0017
	FGFR1	p< 0.0001
	FGFR2	p<0.1000
Proliferação celular	Ki67	p<0.0002
Presença e distribuição das células inflamatórias	Anti-COX- 2	p<0.0001
	CD3	p<0.0001
	CD20	p<0.0001
	CD163	p<0.0001
	NK	p<0.0001
Angiogênese	CD 34	p= 0.2731
	CD 105	p<0.0001
	VEGF	p<0.0001
Lipólise	ANTI-HORMONE SENSITIVE LIPASE – HSL	p<0.0001
	ADIPOPHILIN	p<0.0013
	ANTI-CASPASE 3	p<0.0001
Apoptose	ANTI-CLEAVED CASPASE 3	p<0.0024
	ANTI-CD68	p<0.0001

#### 4.9 Reações adversas

Houve ocorrência de eritema, petéquias e edema na região tratada em 14,28% (2) dos participantes, entretanto nenhuma dessas reações foi considerada contraindicação para o tratamento cirúrgico e tratam de reações adversas transitórias e reversíveis.



**Figura 29.** Reação adversa causada pela ESWT representada em uma voluntária da pesquisa.

## 5. DISCUSSÃO

A presente pesquisa avaliou os possíveis efeitos mecânicos da ESWT no tecido tegumentar e tecido adiposo subcutâneo de indivíduos obesos, os resultados demonstraram-se satisfatórios, porém se faz necessário a compreensão e a interpretação de cada um dos mesmos evidenciados e qual seu possível efeito benéfico no tratamento conservador dos distúrbios de pele e do tecido adiposo causado pela obesidade.

Desta forma vamos discutir os resultados de forma isolada, respeitando o objetivo geral e realizando a argumentação de cada objetivo específico, por conseguinte vamos analisar o efeito da ESWT em sua capacidade de causar uma alteração morfológica e histoquímica do tecido tegumentar através do estímulo da proliferação de fibroblastos na epiderme e derme e consequente neocolagênese no tecido tegumentar dos indivíduos obesos.

Sabe-se obesidade é uma doença que causa alterações estruturais na epiderme, derme e seus anexos, desde a perda de água transepidermica que gera desidratação do estrato córneo e interfere na hidratação epidérmica; atividade aumentada da glândula sebácea e sudorípara; estado pro-inflamatório que predispõe a infecções e inflamações cutâneas; alteração metabólicas e hormonais, como cortisol aumentado que interfere nas fibras de colágeno e elastina, resistência a leptina que contribui para a má cicatrização de feridas; e o próprio excesso de peso que altera a estrutura do colágeno, dado que, suas fibras não são capazes de corresponder ao aumento da superfície da pele, o que leva a diminuição da resistência mecânica e rompimento tanto das fibras de colágeno e fibras de elastina.<sup>84-86</sup>

Todas essas alterações da fisiologia do sistema tegumentar do indivíduo obeso compromete o funcionamento do sistema e sua capacidade de auto reparação, compreender esses sinais clínicos e os distúrbios sistêmicos subjacentes podem facilitar o

tratamento e prevenção de sequelas, uma vez que, tais consequências da obesidade na pele são ainda subestimadas na atualidade.

Em nosso estudo utilizamos a terapia de ESWT eletromagnética onde a propagação de energia proveniente da geração de um campo magnético percorrido por eletricidade, essa energia desloca o projétil presente dentro do aplicador, a partir deste momento ocorre a transferência de energia do projétil para a ponta do aplicador e essa energia é transformada em ondas mecânicas que favorecem a cavitação (formação de microbolhas gasosas em meio líquido intersticial) e os efeitos fisiológico no tecido alvo.<sup>72, 85</sup>

Observamos que a ESWT foi capaz de estimular a proliferação das células de fibroblastos na derme e células inflamatórias na epiderme e derme dos indivíduos obesos, visto pela análise morfológica da técnica HE, na figura 16 que demonstra a maior quantidade de fibras de colágeno, melhor organização e disposição das células epidérmicas, da junção derme e epiderme e derme papilar.

Resultado semelhante foi encontrado por Kuhn et al., 2008 que analisaram os efeitos da ESWT sobre a pele de uma mulher não obesa com 50 anos de idade, foram realizadas quatro aplicações ESWT e logo após a última terapia amostras de pele da área tratada e de uma área não tratada foram coletadas para análise morfológica via técnica HE. Os pesquisadores relataram que o lado que recebeu a terapia ESWT, houve melhor disposição anatômica da derme e epiderme com aumento do tecido conjuntivo e fibras de colágeno e elastina, indicando indução de neocolagênese e neoelastinogênese.<sup>87</sup>

Segundo Aguilera-Sáez et al., 2019 este efeito da ESWT no tecido tegumentar é possível, visto que, a onda de choque é capaz de realizar o estímulo a mecanotransdução, capacidade da energia mecânica em alterar o potencial da membrana e ativar os processos de sinalização de mediadores e por fim atuar na regulação da

migração e proliferação celular de queratinócitos e fibroblastos. Desta forma pode-se inferir que o comportamento da ESWT é de estimular a autorregeneração no tecido biológico.<sup>88-90</sup>

Na diferenciação dos tipos de colágeno presentes na pele após o procedimento com ESWT, houve a expressão aumentada de dois tipos de colágeno, sendo tipo I, principal colágeno da derme responsável por formar as fibras densas da derme reticular e colágeno tipo III, que forma as fibras mais espessas e são encontradas em músculos, tendões.<sup>88, 91</sup>

Segundo Woodley et al.,2017 a proporção de colágeno I para o colágeno III é de aproximadamente 4 a 1 na pele adulta, porém na pele adulta o colágeno tipo III pode aumentar suas fibras temporariamente no processo de regeneração tecidual pós lesão, com a formação de neoderme.<sup>89</sup>

Essa correlação da proporção de colágeno se manteve na análise do tecido que não recebeu o tratamento, e ficou ainda mais evidente na amostra de tecido que recebeu a ESWT, onde além da maior quantidade de fibras de colágeno tipo I, observamos o realinhamento e espessamento das fibras. Esse estímulo a neocolagênese e neoelastogênese favorece a melhora da firmeza e elasticidade da pele dos indivíduos obesos e confirma os achados encontrados por alguns estudos<sup>86,76,92</sup> que ainda complementam que a melhora na qualidade da pele é progressiva, visto que o efeito da ESWT pode ser mantido por até 6 meses após a última sessão de tratamento.<sup>78,93</sup>

Esse efeito prolongado da ESWT sobre a pele pode ser de extrema importância aos indivíduos obesos, Gallo et al., 2019 avaliaram as diferenças clínicas de composição proteica da pele em três grupos de pacientes, sendo, indivíduos com obesidade mórbida, indivíduos com excesso de perda de peso sem cirurgia e indivíduos que realizaram a cirurgia bariátrica, a fim de encontrar características clínicas do tecido

tegumentar que podem favorecer ao desenvolvimento de complicações após procedimento cirúrgico.<sup>94</sup>

Os resultados descritos por Woodley et al.,2017, demonstram que esses indivíduos apresentam alterações das proteínas relacionadas ao colágeno e altas expressões da proteína Haptoglobin (HP) marcador de inflamação, o que indica que o quadro de inflamação sistêmica presente nesses indivíduos permanece presente no tecido tegumentar mesmo após perda de peso excessiva e principalmente em indivíduos pós-bariátricos.<sup>89</sup>

Este achado foi de extrema relevância, visto que após a perda de peso excessiva a flacidez de pele é uma complicação preocupante, sendo fator de risco para o desenvolvimento de doenças de pele e grande limitante para qualidade de vida, por esse motivo os pesquisadores do estudo alertam que é necessário o desenvolvimento de protocolos não invasivos capazes de combater o processo inflamatório na pele dos indivíduos portadores de obesidade, a fim de reduzir os efeitos deletérios da inflamação na fisiologia do sistema tegumentar e por conseguinte melhorar as características das propriedades viscoelásticas da pele otimizando as condições clínicas.<sup>89</sup>

Assim sendo, a ESWT pode ser benéfica para este tipo de paciente pela confirmação de seus benefícios sobre a melhora nas propriedades do tecido tegumentar e juntamente pelo seu efeito anti-inflamatório, quando utilizada em baixas energias, que vem sendo demonstrado em alguns estudos.<sup>72,76,77, 92, 95</sup>

A fim de elucidar de maneira clara o estímulo da ESWT no tecido tegumentar e a capacidade do tecido de responder sintetizando seus produtos, também foram realizadas análises imuno-histoquímicas com antígenos marcadores de FGFs e seus receptores.

Existem dezoito proteínas na família de FGFs em humanos que são estimuladas e sinalizadas naturalmente pelas células e interagem diretamente com a matriz extracelular e se ligam a receptores FGFR, como a proteína tirosina quinase, a fim de regular os processos celulares mediando as funções metabólicas de diferenciação, maturação celular, reparo e regeneração tecidual, esse processo ocorre desde o estímulo intrínseco até a sintetização dos produtos é chamado de transdução do sinal. <sup>96-98</sup>

Utilizamos os antígenos marcadores de FGF1 e FGF2 potentes estimuladores de reparação dérmica, pois possuem efeito mitogênico para as células de fibroblastos e queratinócitos e empregamos também seus receptores FGFR1 e FGFR2, os resultados evidenciaram a expressão aumentada de FGF1, FGF2, FGFR1 na epiderme e derme do lado tratado pela ESWT. Esses resultados correlacionam com os achados anteriores do presente estudo e reafirmam a capacidade da terapia na estimulação celular e a eficiência fisiológica do tecido tegumentar dos indivíduos obesos em responder a esses estímulos e promover a proliferação celular dos queratinócitos e fibroblastos. <sup>99-100</sup>

Além disso conseguimos correlacionar a via de estímulo intrínseco fisiológico dado pela transdução do sinal com a via de estímulo extrínseco da ESWT pela mecanotransdução do sinal; capacidade das células residentes perceberem o estímulo mecânico extrínseco e transmiti-los sobre as células que constituem as propriedades da matriz extracelular e realizar a homeostase mecânica, ou seja, a ESWT tem a habilidade de estimular a via fisiológica natural de auto reparação tecidual de indivíduos obesos. <sup>96-</sup>

100

Lima et al., avaliaram o efeito da ESWT na pele de quarenta e cinco ratos fêmeas com análises histológicas e imuno-histoquímicas e da mesma forma comprovaram que a ESWT foi capaz de aumentar a espessura da epiderme e derme,

houve superexpressão de FGF2 e expressão moderada de FGF1 e consequente aumento na produção de colágeno.<sup>101</sup>

Vários recursos eletromédicos estão presentes ou têm sido desenvolvidos com objetivos similares ao da ESWT, o mais conhecido é a radiofrequência (RF), que demonstra efeitos fisiológicos eficazes e seguros no tratamento e prevenção da flacidez de pele, inclusive há estudos experimentais que confirmaram a capacidade da RF de estimular o aumento na expressão de FGF2 e consequente proliferação de fibroblastos e seus produtos, melhorando o aspecto e qualidade da pele. Porém trata-se de uma tecnologia que promove o estímulo térmico no tecido tegumentar e não estímulo mecânico como a ESWT e, todavia, não há nenhum estudo que correlaciona a terapia com indivíduos portadores de obesidade.<sup>102-104</sup>

Avaliamos também o marcador Ki67 muito utilizado na oncologia para indicar proliferação de células tumorais, aos poucos vem sendo empregado em outros tipos de pesquisas, dado que estudos recentes vem constatando que trata-se de um marcador que demonstra a progressão do ciclo celular, desde seu início até a fase de quiescência; Segundo Miller et al., os níveis de Ki67 decaem constantemente em células inativas, desta forma pode ser um importante marcador de avaliação de estímulo da atividade celular.<sup>105-106</sup>

Obtivemos a expressão do marcador Ki67 indicando uma proliferação das células de fibroblastos, inflamatórias e endoteliais no lado tratado pela ESWT, e conseguimos correlaciona-los com os resultados do nosso estudo demonstrado pelo aumento de células de fibroblastos e células inflamatórias, na diferenciação dos tipos de colágeno e no aumento da expressão dos FGF1, FGF2 e FGFR1.

Diante dos resultados obtidos, constatamos que a ESWT possui a capacidade de estimular alterações morfológicas através do aumento na proliferação de fibroblastos e

consequente neocolagênese no tecido tegumentar dos indivíduos obesos. Tais efeitos contribuem para recuperação tecidual e prevenção da flacidez de pele nos indivíduos que estão em processo de perda de peso.

Outro objetivo avaliado em nosso estudo foi a atuação da ESWT no tecido adiposo subcutâneo. O rápido aumento da prevalência global de obesidade é um fato preocupante e um grave problema de saúde pública. As alterações moleculares que ocorrem no indivíduo obeso resultam em desregulação do metabolismo da glicose e lipídios e no desenvolvimento de outras doenças metabólicas, incluindo resistência à insulina, hiperglicemia, esteatose hepática, dislipidemia e inflamação crônica. Em resumo, as principais consequências da obesidade são aumento da prevalência e gravidade de Diabetes tipo II e doenças cardíacas crônicas, doenças que geram comorbidades e que estão envolvidas no processo da morte prematura desses indivíduos.<sup>107-108</sup>

A lipólise é um processo biológico complexo que é mediada por diversas vias moleculares. Dentre essas vias, a via apoptótica está diretamente associada à diminuição do tecido adiposo. A apoptose pode ser considerada crucial para manutenção da homeostase em diversos tecidos, regulando a morte celular programada e consequentemente evitando desequilíbrio energético. Há vários estímulos endógenos que podem levar a apoptose e cada célula responde de acordo com a energia e intensidade desse estímulo levando a ativação das proteases denominadas “caspases” e conforme a intensidade do estímulo a célula pode até sofrer a necrose. Após a apoptose ou necrose, os restos celulares são fagocitados e digeridos pelos macrófagos e ocorre a redução do número de células.<sup>109-112</sup>

A partir do conhecimento dos eventos fisiológicos endógenos e rotineiros em nosso organismo e o crescente avanço da obesidade de forma alarmante, as grandes

empresas de equipamentos eletromédicos começaram a investir em ciência e tecnologia para o desenvolvimento de equipamentos que poderiam estimular a lipólise e/ou apoptose da célula adiposa através de recursos extracorpóreos de forma a contribuir no auxílio ao processo de perda de peso e redução das comorbidades associadas a doença.<sup>112-114</sup>

Uma dessas tecnologias é a ESWT, que em nosso estudo demonstrou que foi capaz de alterar o metabolismo da célula adiposa com consequente estímulo a lipólise autofágica via apoptótica, aumentando o número de células apoptóticas, bem como induzindo inflamação controlada e expressão de adipofilina e HSL em macrófagos. Em conjunto, esses resultados podem indicar um possível benefício da ESWT no tratamento conservador da obesidade e suas comorbidades, sendo capaz de estimular o processo de lipólise por meio da via apoptótica.

Sabe-se que a ESWT produz energia mecânica de alta intensidade que leva a ativação da mecanotransdução do sinal e mobilização celular, que respondem ao efeito indireto de cavitação, fenômeno conhecido pela formação de microbolhas gasosas em meio fluido. No entanto há dois tipos de cavitação, estável onde essas microbolhas se formam e não sofrem a implosão, e a cavitação instável, onde ocorre implosão das microbolhas; cada tipo de cavitação possui uma intensidade de atuação fisiológica, sendo a estável capaz de estimular o processo de lipólise e a instável que possui a capacidade de causar a morte celular. No presente estudo demonstramos que seu estímulo fisiológico pode ocorrer através do processo biológico da lipólise por via apoptótica.<sup>71,72,117</sup>

Evidenciamos que o tecido tratado com ESWT apresentou um aumento significativo de células adiposas positivas para Caspase-3 e para Cleaved Caspase-3. A caspase-3 é ativada na célula apoptótica tanto por vias extrínsecas (mediada por receptores celulares) quanto intrínsecas (mitocondriais).<sup>24</sup> Assim, a expressão de caspase-3 no tecido adiposo indica que a ESWT é capaz de ativar vias apoptóticas e

consequentemente estimular o processo de lipólise. Esses resultados estão de acordo com estudos publicados previamente.<sup>112,118-120</sup>

Demostramos também que, nos tecidos tratados com ESWT, ocorreu aumento do número de macrófagos CD68+, principalmente nas áreas adjacentes ao tecido adiposo. Segundo Cingolani et al., (2016) os macrófagos desempenham um papel central no processo de lipólise e sua presença indica a inflamação durante a lipólise autofágica, ou seja, durante o mecanismo de autodestruição celular via apoptose, processo bem reconhecido e estabelecido cientificamente.<sup>121-123</sup>

Estas evidências demonstram que a ESWT é capaz de estimular a morte da célula adiposa e consequente lipólise, essa habilidade pode estar correlacionada a dose de energia utilizada durante o procedimento. Em nosso estudo utilizamos a dose de 180mJ com uma ponteira de aço inox de 15mm, o que gerou uma concentração alta de energia mecânica na área de tratamento, promovendo a cavitação instável, desta forma os danos são maiores levando a alterações morfológicas da célula, ruptura da membrana celular e consequente apoptose e lipólise da célula adiposa.<sup>87,124</sup>

No entanto é importante ressaltar que outros processos biológicos também estão associados ao processo de lipólise autofágica, tais como necrose e autofagia devido outros mecanismos. Assim, é primordial estudar outros processos para esclarecer a exata ação da ESWT durante a lipólise via apoptótica.<sup>121-124</sup>

Outro achado interessante que confirma a presença de lipólise autofágica é a presença de células positivas para HSL e adipofilina em áreas adjacentes ao tecido adiposo. HSL é uma enzima presente no metabolismo do adipócito, que quando ativada realiza a quebra de triacilglicerídeos (TAG), desta forma esse marcador positivo no tecido adiposo indica quando há o processo de lipólise, logo podemos afirmar que a ESWT estimula a lipólise da célula adiposa na via apoptótica.<sup>125-126</sup>

A adipofilina é uma das principais proteínas induzida nos estágios iniciais da diferenciação de adipócitos, além disso, essa proteína desempenha um papel importante no metabolismo de ácidos graxos, colesterol e no armazenamento de lipídios neutros. Ambos marcadores, expressados principalmente em células inflamatórias adjacentes ao tecido adiposo do grupo que teve intervenção da ESWT, demonstram que há um processo de fagocitose das gotículas lipídicas confirmando o processo de lipólise autofágica.<sup>121,127,129.</sup>

Partindo do princípio que a ESWT é capaz de realizar a cavitação instável e antes deste fenômeno temos a cavitação estável em meio líquido, podemos inferir que a ESWT estimula a apoptose por meio da cavitação instável em uma área concentrada e por consequência a onda mecânica é dissipada em menor intensidade ao redor da área que recebeu o tratamento, e nestas regiões, há o estímulo da cavitação estável que gera o processo de lipólise.<sup>72,77</sup>

Nosso resultado pode corroborar com os estudos clínicos, que evidenciaram que a ESWT pode contribuir para a redução da espessura do tecido adiposo e consequentemente diminuir a circunferência corporal de regiões que foram submetidas ao tratamento, os estudos relataram que foram necessários uma média de 6 a 12 sessões de terapia, com altas energias (150 a 200mJ) e para validação dos resultados, porém os autores não demonstraram quais foram as vias de estímulo fisiológico da ESWT.<sup>130-133</sup> Desta forma, este é o primeiro estudo que confirma o real efeito fisiológico da terapia na célula adiposa.

A obesidade é uma condição inflamatória crônica de baixo nível, tal fenótipo é um fator de risco na etiologia de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, cânceres e doenças metabólicas associadas, no entanto, o processo inflamatório observado em indivíduos com obesidade difere da resposta inflamatória clássica em

outras circunstâncias, pois trata-se de um processo inflamatório sistêmico.<sup>48,135</sup> Isso pode ser verificado no presente estudo, pois na análise da amostra controle do tecido adiposo a mesma não apresentou presença de infiltrados inflamatórios e positividade dos marcadores avaliados, em razão de não serem marcadores específicos encontrados na doença obesidade.

Analisados, os dados do presente estudo demonstram que o tratamento com ESWT favorece a morte e a quebra da célula de gordura, uma hipótese seria que a terapia também poderia inferir na prevenção ou diminuição da inflamação sistêmica causada pela obesidade, já que causa a diminuição do número de células adiposas e por consequência teríamos menor risco no desenvolvimento de comorbidades como a resistência à insulina. Porém maiores estudos devem ser realizados para que a ESWT possa ser uma tecnologia indicada como terapia associativa no tratamento da obesidade ou durante a perda de peso.

Por ultimo é valido entendermos qual o papel da ESWT na inflamação dos tecidos avaliados e principalmente nos indivíduos participantes da pesquisas, pois sabemos que indivíduos obesos sofrem constantemente com as alterações fisiológicas do tecido tegumentar, desde o excesso de peso que altera a estrutura das fibras de colágeno e elastina causando diminuição da resistência mecânica, o próprio estado inflamatório do tecido adiposo e a limitação da higienização que predispõem a infecções e inflamações cutâneas. Em um contexto geral, esses fatores geram um obstáculo a capacidade de auto reparação tecidual, causando complicações dermatológicas durante a obesidade e no decorrer do processo de perda de peso como a flacidez de pele.<sup>135-136</sup>

Poucos são os profissionais de saúde que atuam com indivíduos em tratamento de obesidade e que classificam a pele como um fator preditivo associado ao sucesso no tratamento. No entanto, dar a devida importância ao mais extenso órgão do

corpo humano, que nos indivíduos obesos está em constante sofrimento, é crucial na manutenção fisiológica da homeostase, apresenta extrema relevância.<sup>137</sup>

Diante dos resultados do presente estudo foi evidenciado que o tratamento com ESWT foi capaz de induzir a ativação de células inflamatórias e dérmicas incentivando mediadores celulares do processo de neoangiogênese. De maneira clara, um aumento na expressão de COX-2, uma enzima pró-inflamatória, e VEGF, um fator de crescimento estimulante de angiogênese, esteve diretamente associado a uma maior produção de colágeno e de vascularização, processos importantes para a regeneração tecidual. É importante destacar que o tratamento com ESWT estimula uma inflamação subclínica sem sintomatologia, com consequente aumento no número de vasos, que é um evento importante para aumentar a nutrição local, favorecendo a proliferação e regeneração celular. Dessa maneira é imprescindível entender como ocorre o estímulo da energia mecânica da ESWT no tecido tegumentar desses indivíduos até o incentivo a reparação tecidual.<sup>135-138</sup>

O processo de reparo e regeneração tecidual envolve uma complexidade de fatores vasculares, celulares e bioquímicos. Esses fatores induzem uma resposta inflamatória complexa que é caracterizado pelo recrutamento, proliferação e ativação de uma variedade de fatores hematopoiéticos e células não hematopoiéticas, como linfócitos T, neutrófilos, macrófagos, células NK, células endoteliais, dentre outros.<sup>69, 93, 137</sup>

No entanto, o processo de reparo e regeneração tecidual no indivíduo com obesidade está comprometido e a resposta inflamatória endógena pode não apresentar êxito, pois o excesso do tecido adiposo subcutâneo, causa uma hipoperfusão tecidual, ou seja, o tecido é menos vascularizado, oxigenado e desnutrido, conseqüentemente há um desequilíbrio da demanda com o fornecimento de oxigênio o que pode comprometer o processo de regeneração tecidual, particularmente na pele.<sup>72, 78, 88</sup>

As ondas de choque realizam o estímulo ao processo inflamatório subclínico de forma extracorpórea. No presente estudo, utilizamos as ondas de choque eletromagnéticas que conduzem a energia mecânica de forma eficaz ao tecido alvo, o que gera a ativação de fatores de crescimento que atuam no processo de inflamação.<sup>71, 116,140</sup>

Segundo d' Agostinho et al., 2015 as ondas de choque podem ser definidas como mecanoterapia capazes de reduzir e reverter a lesão de tecidos danificados ou promover a homeostase de tecidos saudáveis por meio ao estímulo mecânico no nível molecular, nível celular ou tecidual. Esses efeitos induzem a proliferação, migração e diferenciação de células-tronco, células endoteliais, fibroblastos, expressão precoce de fatores de crescimento relacionados à angiogênese, incluindo óxido nítrico, síntese endotelial (eNOS), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) que associados contribuem significativamente para a cicatrização e regeneração dos tecidos.<sup>71,116,141, 142.</sup>

No presente estudo utilizamos vários marcadores que demonstram a expressão de fatores inflamatórios para verificação da possível positividade do processo na epiderme e derme e cada um desses representa diferentes tipos de células inflamatórias, que são importantes, pois delimitam a real forma de atuação e estímulo. Os marcadores CD3, CD2 foram positivos na amostra intervenção  $p < 0.0001$ , indicando a ativação das células especializadas linfócitos T e suas moléculas solúveis entre elas citocinas e quimiocinas, células do sistema imunológico que contém os antígenos que são capazes de regular a inflamação dos tecidos, ou seja neste primeiro momento tem-se a instalação da inflamação subclínica.<sup>71,143</sup>

Os marcadores CD68 e CD163 também expressaram positividade na amostra intervenção  $p < 0.0001$ , estes indicam a presença de macrófagos que potencializam a ativação dos linfócitos T e coordenam a evolução da resposta inflamatória local. Os macrófagos podem manter a cronicidade da lesão se o fator causal persistir ou se o

causador da lesão for cessado eles fornecem os estímulos para a resolução da lesão, e possuem essa função, pois podem permanecer no tecido por meses a anos, atuando como verdadeiras sentinelas, controlando a mudança da inflamação aguda para as fases de cronicidade ou resolução.<sup>140, 143-145</sup>

A capacidade do estímulo causado pela ESWT é de extrema importância em processos de cura e reparação tecidual em indivíduos com obesidade ou em processo de perda de peso, pois a terapia estimula uma inflamação local subclínica, a partir da habilidade em entregar a energia mecânica de forma controlada, mediando os biomarcadores inflamatórios de forma contida, por isso a tecnologia apresenta bons resultados nos tratamentos de disfunções de tecidos moles, esse poder de modular a expressão de macrófagos é capaz de agudizar um quadro crônico e estimular o processo de reparo reorganizado, ou até mesmo estimular precocemente o reparo na fase aguda da lesão ou simplesmente estimular a cura tecidual.<sup>71, 116, 140-142</sup>

Em nosso estudo a dose de ESWT utilizada no tratamento foi capaz de estimular as células inflamatórias da pele e modular as respostas fisiológicas. Tal ação também é vista em investigações clínicas que utilizam a ESWT com doses semelhantes no tratamento de distúrbios estéticos. Modena et al, 2017 realizam um estudo de revisão da atuação de ESWT na gordura localizada, celulite e flacidez de pele, dos 11 estudos incluídos na pesquisa, foi observado que em 7 deles indicaram a melhora nas propriedades viscoelásticas da pele comprovada em estudos clínicos e histológicos.<sup>71</sup>

Os macrófagos também ativam as NK cells, consideradas células assassinas que realizam a apoptose de células infectadas, em nosso estudo houve a expressão aumentada de NK cells  $p < 0.0001$  na amostra intervenção.

Segundo Lee et al., 2019 NK cells possuem a capacidade de estimular fatores que modulam as matrizes de metaloproteases, inibindo sua função de degradação e

gerando um estímulo a síntese de colágeno e a migração de fibroblastos durante o processo de reparo e regeneração tecidual. O aumento da expressão deste marcador nas amostras intervenção da pele dos indivíduos obesos, corrobora com a capacidade da ESWT em atuar diretamente no processo de reparo tecidual com a ativação de vias celulares específicas que contribuem para melhora no estado e qualidade do tecido tegumentar.<sup>103,144,147.</sup>

Outra citocina que retroalimenta o processo inflamatório é a COX-2, a qual é um enzima pró-inflamatória conhecida como prostaglandina-endoperido-sintase (PGHS) Segundo Meyer et al., 2017 e Pavelecini et al., 2019 a expressão da COX-2 pode induzir os fatores de crescimento que estimulam uma resposta tecidual, resultando em proliferação de fibroblastos e neocolagênese. Na análise da expressão da COX-2 em nosso estudo observamos que a mesma ocorreu tanto na epiderme quanto na derme  $p < 0.0001$  da amostra intervenção, favorecendo a inflamação subclínica e estimulando também o processo de regeneração.<sup>103,147</sup>

Ainda no processo de reparo e regeneração tecidual a ESWT tem um papel importante no aumento da circulação sanguínea local, pois o efeito mecânico da terapia causa uma tensão de cisalhamento endotelial, gerando uma força de atrito na superfície do epitélio vascular. Isso gera um aumento do fluxo sanguíneo pois se torna um estímulo poderoso à produção de óxido nítrico endotelial, aumento da expressão de eNOS e indução da expressão do VEGF, estes atuam na facilitação da neovascularização e estimulam a neoangiogênese.<sup>72,76</sup>

Nosso estudo corrobora com esses achados pois evidenciamos a expressão dos marcadores CD105  $p < 0.0001$  que indica a formação de novos vasos sanguíneos na derme e a expressão VEGF  $p < 0.0001$  em fibroblasto e células inflamatórias das amostras intervenção, porém não houve expressão do marcador CD34  $p < 0.2731$  que é expresso em

todos os vasos sanguíneos. Esses resultados indicam um processo de revascularização tecidual e o estímulo ao fator de crescimento de fibroblasto que irá favorecer a produção de neocolágeno e neoelastina.

Esses resultados demonstram a capacidade da ESWT em atuar no processo de reparo e regeneração tecidual de um tecido sobrecarregado e desorganizado em relação a sua homeostasia em indivíduos com obesidade, e confirma a importância no cuidado da pele durante o processo de obesidade e principalmente no processo de perda de peso, cuja pele sofre com a flacidez, desidratação e perda do vigor.

Em relação aos efeitos adversos relatamos que trata a ESWT é segura e tolerável, pois foram observados mínimos efeitos adversos, como eritema, petéquias e edema na região tratada, porém os mesmos foram solucionados logo após as primeiras sessões de tratamento.

Relatamos neste estudo que a ESWT é benéfica para o tecido tegumentar de indivíduos com obesidade grau II, pois, possui a competência de estimular as células por meio da mecanotransdução do sinal e favorecer um processo inflamatório subclínico sem sintomatologia no local, de forma controlada, mediando e modulando a ação bioquímica celular dos mediadores inflamatórios, e desta forma, induzindo a neocolagênese e fatores de crescimento relacionados a proliferação de fibroblastos, angiogênese e VEGF que atuam como gatilho provocando alterações morfológicas e bioquímicas do tecido tegumentar responsáveis por atuar no processo de reparo e regeneração tecidual, com isso, a ESWT pode atuar de forma segura no tratamento do reparo e regeneração pele de indivíduos obesos e de forma preventiva no processo de perda de peso.

Outro achado evidenciado em nosso estudo é a capacidade da ESWT estimular o metabolismo celular, gerando apoptose na área de concentração de energia e lipólise autofágica das células adiposas. Este resultado na análise imunohistoquímica

corroborar com estudos clínicos de redução de tecido adiposo <sup>17</sup>, desta forma podemos sugerir que a ESWT pode ser uma terapia auxiliar no tratamento da obesidade contribuindo com a redução do tecido adiposo subcutâneo.

No entanto acreditamos que para esta indicação novos estudos clínicos devem ser realizados, a fim de analisar se realmente a ESWT é capaz de realizar a redução do tecido adiposo subcutâneo permanente com consequente auxílio na perda de medidas localizadas. No mais, o que este estudo mais nos evidenciou é a grande capacidade da ESWT em atuar no processo de reparo e regeneração tecidual, sendo uma ferramenta possivelmente útil para o tratamento da afecção estética da flacidez de pele de indivíduos em processo de perda de peso.

## **6. CONCLUSÃO**

A Terapia ESWT:

- Foi capaz de alterar de forma benéfica o mecanismo fisiológico do tecido tegumentar e do tecido adiposo subcutâneo, atuando na melhora no processo de reparo e regeneração tecidual e possível redução do tecido adiposo subcutâneo.
- Estimula um aumento significativo da proliferação celular, expressão de colágeno na pele dos indivíduos obesos.
- Foi capaz de estimular a apoptose com consequente lipólise do tipo autofágica no tecido adiposo.
- Estimula uma inflamação subclínica sem sintomatologia.
- Auxilia a neoangiogênese favorecendo o processo de revascularização tecidual associado ao estímulo ao fator de crescimento de fibroblasto.
- Gera efeitos adversos mínimos.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Basile B, Tenore K, Mancini F. Early maladaptive schemas in overweight and obesity: A schema mode model. *Heliyon*. 2019; 17;5(9): 1-9.
2. Gaspar JM, Velloso LA. Hypoxia Inducible Factor as a Central Regulator of Metabolism - Implications for the Development of Obesity. *Front Neurosci*. 2018; 12:813.
3. Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf> 10/07/2020.
4. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(4):435.
5. de Lima-Júnior JC, Velloso LA, Geloneze B. The Obese Brain--Effects of Bariatric Surgery on Energy Balance Neurocircuitry. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(10):57.
6. Van de Sande-Lee, S, Velloso, LA. Disfunção hipotalâmica na obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012;56, 6:341-350.
7. Anderson K, Rieger E, Caterson I. Uma comparação de esquemas desadaptativos em adultos obesos que procuram tratamento e indivíduos com controle de peso normal. *J. Res. Psicossomática*. 2006; 60: 245–252.
8. Organização mundial de saúde. *Obesity and overweight*. 2013. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
9. Ministério da Saúde. Portaria nº 424, de 19 de março de 2013. Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2013.
10. Ferhat M, Funai K, Boudina S. Autophagy in Adipose Tissue Physiology and Pathophysiology. *Antioxid Redox Signal*. 2019;20;31(6):487-501.
11. Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue. *Gac Med Mex*. 2020;156(2):142-149.
12. Romero MEC, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev Nutr* 2006;19(1): 85-91.
13. Friedman MJ, Halass LJ. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395:763-70.

14. Hepler C, Gupta RK. The expanding problem of adipose depot remodeling and postnatal adipocyte progenitor recruitment. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 445:95-108.
15. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Metab.* 2009; 297:977-986.
16. Fernández-Verdejo, Rodrigo et al. Contribuição do tecido adiposo marrom ao metabolismo energético humano. *Aspectos moleculares da medicina.* 2019;68: 82-89.
17. Gerngroß C, Schretter J, Klingenspor M, Schwaiger M, Fromme T, Active Brown fat during 18F-FDG PET/CT imaging defines a patient group with characteristic traits and an increased probability of Brown fat redetection. *J. Nucl. Med.* 2017; 58: 1104–1110.
18. Koskensalo K, Raiko J, Saari T, Saunavaara V, Eskola O, Nuutila P, Saunavaara J, Parkkola R, Virtanen KA. Human Brown adipose tissue temperature and fat fraction are related to its metabolic activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102: 1200–1207.
19. Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; 15;309(8):691-714.
20. Arner P. Control of lipolysis and its relevance to development of obesity in man. *Diabetes Metab Rev.* 1988;4(5):507-15.
21. Larabee CM, Neely OC, Domingos AI. Obesity: A neuroimmunometabolic perspective. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(1):30-43.
22. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, Cabrera-Fuentes HA, Cruz MM, Pérez Santiago AD, Alpuche JJ, Zenteno E, Ruíz HM, Cruz RM, Jeronimo JH, Perez-Campos E. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020;151(1):11-21.
23. Holm C. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(6):1120-4.
24. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2): 216-229.
25. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMBC, Minin VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica: Capacidade de biomarcadores de inflamação em predizer a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3): 537-549.

26. Prado WL, Lofrano MC; Oyama LM, Damaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Rev Bras Med Esporte*. 2009; 15(5): 378-383.
27. Sztalryd C, Brasaemle DL. The perilipin family of lipid droplet proteins Gatekeepers of intracellular lipolysis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862(10):1221-1232.
28. Londos C, Brasaemle DL, Schultz CJ, Adler-Wailes DC, Levin DM, Kimmel AR, Rondinone CM. On the control of lipolysis in adipocytes. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;18(892):155-68.
29. Brasaemle DL. Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J Lipid Res*. 2007;48(12):2547-59.
30. Timper K, Denson JL, Steculorum SM, Heilinger C, Engström-Ruud L, Wunderlich CM, Rose-John S, Wunderlich FT, Brüning JC. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. *Cell Rep*. 2017;11;19(2):267-280.
31. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Campos FMF, Sandrim VC, Gomes KB. IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(5):438-446.
32. Braune J, Weyer U, Hobusch C, Mauer J, Brüning JC, Bechmann I, Gericke M. IL-6 Regulates M2 Polarization and Local Proliferation of Adipose Tissue Macrophages in Obesity. *J Immunol*. 2017;198(7):2927-2934.
33. Winkler G, Kiss S, Keszthelyi L, Sapi Z, Ory I, Salamon F, et al. Expression of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- $\alpha$ , soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(2):129-35.
34. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *MolCell Endocrinol*. 2010; 25;316(2):129-39.
35. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2015; 46: 2347–2355.

36. Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Rotellar F, Valentí V, Silva C, Mugueta C, Pulido MR, Vázquez R, Salvador J, Malagón MM, Colina I, Frühbeck G. The ghrelin *O*-acyltransferase-ghrelin system reduces TNF- $\alpha$ -induced apoptosis and autophagy in human visceral adipocytes. *Diabetologia*. 2012; 55: 3038–3050.
37. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Naslund E, Britton T, Concha H, Hassan M, Ryden M, Frisen J, Arner P. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008; 453: 783–787.
38. Nisoli E, Briscini L, Giordano A, Tonello C, Wiesbrock SM, Uysal KT, Cinti S, Carruba MO, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor  $\alpha$  mediates apoptosis of brown adipocytes and defective brown adipocyte function in obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 2000; 8033–8038.
39. Keuper M, Wernstedt Asterholm I, Scherer PE, Westhoff MA, Moller P, Debatin KM, Strauss G, Wabitsch M, Fischer-Posovszky P. TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) regulates adipocyte metabolism by caspase-mediated cleavage of PPAR $\gamma$ . *Cell Death Dis*. 2013; 4:474–479.
40. Vecchié A, Dallegrì F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, Frühbeck G, Montecucco F. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. 2018; 48:6–17.
41. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol*. 2017; 37:35–40.
42. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. Inflammation and obesity (lipoinflammation). *Nutr Hosp*. 2015; 1;31(6):2352–8.
43. Speretta, GF, Leite RD; Duarte ACO. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF- $\alpha$  e IL-10. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2014; 13(1): 61–69.
44. Arslan N, Erdur B, Aydin A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian Pediatr*. 2010; 47(10):829–39.
45. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005; 98(4):1154–62.
46. Chaim EA, Pareja JC, Gestic MA, Utrini MP, Cazzo E. Preoperative multidisciplinary program for bariatric surgery: a proposal for the Brazilian Public Health System. *Arq Gastroenterol*. 2017; 54(1):70–74.

47. Chaim EA, Ramos AC, Cazzo E. Bypass mini-gástrico: descrição da técnica e resultados preliminares. *Arq. Bras. Cir.* 2017; 30(4): 264-26.
48. Cazzo E, Ramos AC, Chaim EA. Bariatric Surgery Offer in Brazil: A Macroeconomic Analysis of the Health system's Inequalities. *Obes Surg.* 2019; 29 (6): 1874-1880.
49. Magdaleno R Jr, Chaim EA, Pareja JC, Turato ER. The psychology of bariatric patient: what replaces obesity? A qualitative research with Brazilian women. *Obes Surg.* 2011;21(3):336-9.
50. Cazzo E; Silva FP, Pareja JC, Chaim EA. Predictors for weight loss failure following roux-en-y gastric bypass. *Arq. Gastroenterol.* 2014;51 (4): 328-330.
51. Jumbe S, Hamlet C, Meyrick J. Psychological Aspects of Bariatric Surgery as a Treatment for Obesity. *Curr Obes Rep.* 2017;6(1):71-78.
52. Wimmelmann CL, Dela F, Mortensen EL. Psychological predictors of mental health and health-related quality of life after bariatric surgery: a review of the recent research. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(4):314-24.
53. Dąbrowska AK, Spano F, Derler S, et al. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Res Technol.* 2018;24(2):165–174.
54. Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Ageing. *Subcell Biochem.* 2019; 91:249-28.
55. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factor favouring weight regain. *International journal of obesity.* 2005; 39(8): 1188–1196.
56. Sellayah D, Cagampang FR, Cox RD. On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis. *Endocrinology.* 2014; 155(5):1573-88.
57. Iadanza E, Gonnelli V, Satta F, Gherardelli M. Evidence-based medical equipment management: a convenient implementation. *Med Biol Eng Comput.* 2019 Oct;57(10):2215-2230.
58. Nassab, R. The evidence behind noninvasive body contouring devices. *Aesthetic Surgery Journal.* 2015; 35 (3), 279 – 293.
59. Portal ANVISA. <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acesso em maio de 2020.
60. Hagopian CO. Ethical Challenges with Nonsurgical Medical Aesthetic Devices. *Plast Surg Nurs.* 2019;39(1):5-9.
61. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. Global Statistics. Available at: <http://www.isaps.org/news/isapsglobal-statistics>. Acesso em julho de 2020.

62. Yazdandoost R, Hayatbini N, Asgharnejad Farid AA, Gharaee B, Latifi NA. The Body Image Dissatisfaction and Psychological Symptoms among Invasive and Minimally Invasive Aesthetic Surgery Patients. *World J Plast Surg.* 2016 May;5(2):148-53.
63. Thiel M. Application of shock waves in medicine. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(387):18-21.
64. Shrivastava SK, Kailash. Shock wave treatment in medicine. *J Biosci.* 2005;30(2):269-75.
65. Notarnicola A, Moretti B. The biological effects of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on tendon tissue. *Muscles Ligam Tendons J.* 2012;2(1):33–37.
66. Ogden JA, Tóth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 387:8–17.
67. Shrivastava SK, Kailash. Shock wave treatment in medicine. *J Biosci.* 2005;30(2):269-75.
68. Notarnicola A, Moretti B. The biological effects of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on tendon tissue. *Muscles Ligam Tendons J.* 2012;2(1):33–37.
69. d'Agostino MC, Craig K, Tibalt E, Respizzi S. Shock wave as biological therapeutic tool: From mechanical stimulation to recovery and healing, through mechanotransduction. *Int J Surg.* 2015; 24:147-53.
70. Kertzman P, Lenza M, Pedrinelli A, Ejnisman B. Tratamento por ondas de choque nas doenças musculoesqueléticas e consolidação óssea – Análise qualitativa da literatura. *Rev Bras Ortop.* 2015;50(1):3–8.
71. Wang C. Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. *J Orthop Surg Res.* 2012;7(1):7–11.
72. Modena D, da Silva CN, Grecco C, Guidi RM, Moreira R, Coelho AA, de Souza JR. 2017. Extracorporeal shockwave: mechanisms of action and physiological aspects for cellulite, body shaping, and localized fat Systematic review. *Journal of cosmetic and laser therapy.*; 19(6): 314–319.
73. Hussein A, Donatelli R. The efficacy of radial extracorporeal shockwave therapy in shoulder adhesive capsulitis: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical study. *Journal European Journal of Physiotherapy.*2015; 18(1): 63-76.
74. Schmitz C, Császár NB, Milz S, Schieker M, Maffulli N, Rompe JD, Furia JP. Efficacy and safety of extracorporeal shock wave therapy for

- orthopedic conditions: a systematic review on studies listed in the PEDro database. *Br Med Bull.* 2015;116(1):115-38.
75. Knobloch K, Kraemer R. Extracorporeal shock wave Therapy (ESWT) for the treatment of cellulite – A current metaanalysis. *Int J Surg.* 2015; 24:1–8.
  76. Angehrn F, Kuhn C, Voss A. Can cellulite be treated with lowenergy extracorporeal shock wave therapy? *Clin Interv Aging.* 2007;2(4):623–630.
  77. Modena DAO, Silva CN, Delinocente TCP, Araújo BT, de Carvalho MT, Grecco C, Moreira GR, Moraes CG, Souza JR, Guidi RM. Shock wave therapy associated with radio frequency in the treatment of abdominal skin flaccidity. *J Dermat Cosmetol.*;3(3):69–73.
  78. Modena DAO, Nogueira da Silva C, Delinocente TCP, Bianca de Araújo T, de Carvalho TM, Grecco C, Moreira RG, Campos G, de Souza JR, Michelini Guidi R. Effectiveness of the Electromagnetic Shock Wave Therapy in the Treatment of Cellulite. *Dermatol Res Pract.* 2019; 1-6.
  79. W.H. Goldmann, Mechanosensation: a basic cellular process, *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2014; 126: 75
  80. K.A. Jansen, D.M. Donato, H.E. Balcioglu, T. Schmidt, E.H. Danen G.H. Koenderick, A guide to mechanobiology: where biology and physics meet, *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 18: 167- 89.
  81. Ingber DE. Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. *Annu Rev Physiol.* 1997; 59:575-99.
  82. Moosavi-Nejad SF, Hosseini SH, Satoh M, Takayama K. Shock wave induced cytoskeletal and morphological deformations in a human renal carcinoma cell line, *Cancer Sci.* 2006;97(4): 296-304.
  83. Speed C, A systematic review of shockwave therapies in soft tissue conditions: focusing on the evidence, *Br. J. Sports Med.* 2014; 48 (21): 1538- 1542.
  84. Shipman AR, Millington GW. Obesity and the skin. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):743-750.
  85. Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA, et al. Leptin and the skin: a new frontier. *Exp Dermatol.* 2010;19(1):12-18.7.
  86. Penelope A. Hirt, MD,<sup>a</sup> David E. Castillo, MD,<sup>a</sup> Gil Yosipovitch, MD,<sup>a</sup> and Jonette E. Keri, MD, PhD,<sup>a,b</sup> Miami, Florida Skin changes in the obese patient *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(5):1037-1057.

87. Kuhn C. Impact of extracorporeal shock waves on the human skin with cellulite: A case study of an unique instance. *Clinical Interventions in Aging*. 2008; 3(1): 201-210.
88. Aguilera-Sáez J, Muñoz P, Serracanta J, Monte A, Barret JP. Extracorporeal shock wave therapy role in the treatment of burn patients. A systematic literature reviews. *Burns*.2019; (19)30211-6.
89. Woodley DT. Distinct Fibroblasts in the Papillary and Reticular Dermis: Implications for Wound Healing. *Dermatol Clin*.2017; 35(1):95-100.
90. Wolf AM, Beisiegel U. The effect of loss of excess weight on the metabolic risk factors after bariatric surgery in morbidly and super-obese patients. *Obes Surg*.2007;17(7):910-9.
91. Malliaropoulos N, Crate G, Meke M, Korakakis V, Nauck T, Lohrer H, et al. Success and Recurrence Rate after Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy for Plantar Fasciopathy: A Retrospective Study. *Biomed Res Int*. 2016; 1-8.
92. Christ C, Brenke R, Sattler G, Siems W, Novak P, Daser A. Improvement in Skin Elasticity in the Treatment of Cellulite and Connective Tissue Weakness by Means of Extracorporeal Pulse Activation Therapy. *Aesthetic Surg. J*.2008; 28(5): 538-544.
93. Sukubo NG, Tibalt E, Respizzi S, Locati M, d'Agostino MC. Effect of shock waves on macrophages: A possible role in tissue regeneration and remodeling. *Int J Surg*.2015;24: 124-30.
94. Gallo JRB, Maschio-Signorini LB, Cabral CRB, de Campos Zuccari DAP, Nogueira ML, Bozola AR, Cury PM, Vidotto A. Skin Protein Profile after Major Weight Loss and Its Role in Body Contouring Surgery. *Plast Reconstr Surg* .2019; 19;7(8):2339.
95. Siems W, Grune T, Voss P, Brenke R. Anti-fibrosclerotic effects of shock wave therapy in lipedema and cellulite. *Biofactors*. 2005; 24(1): 275-282.
96. de Araújo R, Lôbo M, Trindade K, Silva DF, Pereira N. Fibroblast Growth Factors: A Controlling Mechanism of Skin Aging. *Skin Pharmacol Physiol*.2019;32(5):275-282.
97. Goetz R, Mohammadi M. Explorando mecanismos de sinalização de FGF através das lentes da biologia estrutural. *Nat Rev Mol Cell Biol* .2013; 14 (3): 166–180.

98. Dantas Filho, Antonio Medeiros et al. Efeitos do fator básico de crescimento de fibroblastos e seu antifator na cicatrização e maturação de colágeno da ferida cutânea infectada. *Acta Cir. Bras.*2007; 22(1): 64-
99. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mecanotransdução e homeostase da matriz extracelular. *Nat Rev Mol Cell Biol.*2014; 15 (12): 802–812.
100. Alvarez N, Ortiz L, Vicente V, Alcaraz M, Sánchez-Pedreño P. The effects of radiofrequency on skin: experimental study. *Lasers Surg Med.*2008; 40(2):76–82.
101. de Lima Morais TM, Meyer PF, de Vasconcellos LS, E Silva JC, E Andrade IF, de Farias V, Soares CD. Effects of th extracorporeal shock wave therapy on the skin: an experimental study. *Lasers in medical science.*2019; 34(2): 389–396.
102. Im CN, Kim EH, Park AK, Park WY. Classification of biological effect of 1,763 MHz radiofrequency radiation based on gene expression profiles. *Genomics & Informatics.*2010; 8(1):34–40.
103. Meyer PF, de Oliveira P, Silva FKBA, da Costa ACS, Pereira CRA, Casenave S, Valentim Silva RM, Araújo-Neto LG, Santos-Filho SD, Aizamaque E, Araújo HG, Bernardo-Filho M, Carvalho MGF, Soares CD. Radiofrequency treatment induces fibroblast growth factor 2 expression and subsequently promotes neocollagenesis and neoangiogenesis in the skin tissue. *Lasers Med Sci.*2017; 32(8):1727-1736.
104. Miller I, Min M, Yang C, Tian C, Gookin S, Carter D, Spencer SL. Ki67 is a Graded Rather than a Binary Marker of Proliferation versus Quiescence. *Cell Rep.* 2018; 24(5):1105-1112-5.
105. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma.* 2018;127(2):175–186.
106. Huang, T., Sun, C., Chen, Y. et al. Shock Wave Therapy Enhances Angiogenesis through VEGFR2 Activation and Recycling. *Mol Med.* 2016;22: 850–862.
107. Hexsel D, Camozzato FO, Silva AF, Siega C, Camozzato FO. Acoustic wave therapy for cellulite, body shaping and fat reduction and fat reduction. *Journal o Cosmetic and Laser Therapy.* 2017; 4172:1-9.
108. Morigny P, Houssier M, Mouisel E, Langin D. Adipocyte lipolysis and insulin resistance. *Biochimie.* 2016; 125:259-66.
109. Braun K, Oeckl J, Westermeier J, Li Y, Klingenspor M. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. *J Exp Biol.* 2018; 7;221.

110. Hersoug LG, Møller P, Loft S. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity. *Nutr Res Rev.* 2018;31(2):153-163.
111. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495-516.
112. Sorisky A, Magun R, Gagnon AM. Adipose cell apoptosis: death in the energy depot. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24 (4):3-7.
113. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int.* 2019;43(6):582-592.
114. Loap S, Lathe R. Mechanism Underlying Tissue Cryotherapy to Combat Obesity/Overweight: Triggering Thermogenesis. *J Obes.* 2018;2;2018.
115. Notarnicola A, Moretti B. The biological effects of extracorporeal shock wave therapy (eswt) on tendon tissue. *Muscles Ligam Tendons J.* 2012;2(1):33–37
116. Wang C, Huang C.H. Shock wave-enhanced neovascularization at the tendon-bone junction: an experiment in dogs, *J. Foot Ankle Surg.* 2002; 41 (1): 16 – 22.
117. Schlaudraff KU, Kiessling MC, Császár NBM, Schmitz C. Predictability of the individual clinical outcome of extracorporeal shock wave therapy for cellulite. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2014; 7:171–182.
118. Prins JB, O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. *Clin Sci.* 1997; 92:3–11.
119. Prins JB, Walker NI, Winterford CM, Cameron DP. Apoptosis of human adipocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 201: 500–507.
120. Crowley LC, Waterhouse NJ. Detecting Cleaved Caspase-3 in Apoptotic Cells by Flow Cytometry. *Cold Spring Harb Protoc.* 2016; 1(11):959-962
121. Cingolani F, Czaja MJ. Regulation and Functions of Autophagic Lipolysis. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(10):696-705;
122. Kim SJ, Feng D, Guillot A, et al. Adipocyte Death Preferentially Induces Liver Injury and Inflammation Through the Activation of Chemokine (C-C Motif) Receptor 2-Positive Macrophages and Lipolysis. *Hepatology.* 2019;69(5):1965-1982.
123. Huang SC, Everts B, Ivanova Y, et al. Cell-intrinsic lysosomal lipolysis is essential for alternative activation of macrophages. *Nat Immunol.* 2014;15(9):846-55.
124. Steinbach P, Hofstaedter F, Nicolai H, Roessler W, Wieland W. Determination of the energy-dependent extent of vascular damage caused by high-energy shock waves in an umbilical cord model. *Urol Res.* 1993; 21:279–282.

125. Steinberg D, Khoo JC. Hormone-sensitive lipase of adipose tissue. *Fed Proc.* 1977;36(7):1986-90. PMID: 67971.
126. Haemmerle G, Zimmermann R, Zechner R. Letting lipids go: hormone-sensitive lipase. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(3):289-97.
127. Masuda Y, Itabe H, Odaki M, Hama K, Fujimoto Y, Mori M, Sasabe N, Aoki J, Arai H, Takano T. ADRP/adipophilin is degraded through the proteasome-dependent pathway during regression of lipid-storing cells. *J Lipid Res.* 2006;47(1):87-98.
128. Bolsoni-Lopes A, Alonso-Vale MI. Lipolysis and lipases in white adipose tissue: An update. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(4):335-42.
129. M, Adatto NR, Servant J, Vester J, Novak P, Krotz A. Controlled, randomized study evaluating the effects of treating cellulite with AWT ®/EPAT ®. *J Cosmet Laser Ther.* 2010; 12:176– 18
130. Adatto MA, Adatto NR, Novak P, Krotz A, Haller G. Body shaping with acoustic wave therapy AWT (®)/EPAT (®): randomized, controlled study on 14 subjects. *J Cosmet Laser Ther.* 2011;13:291–296.
131. Ferraro GA, De Francesco F, Cataldo C, Rossano F, Nicoletti G, D'Andrea. Synergistic effects of cryolipolysis and shock waves for noninvasive body contouring. *Aesthet Plast Surg.* 2012;36(3):666– 679.
132. Russe-Wilflingseder K, Russe E, Vester JC, Haller G, Novak P, Krotz A. Placebo controlled, prospectively randomized, double-blinded study for the investigation of the effectiveness and safety of the acoustic wave therapy (AWT(®)) for cellulite treatment. *J Cosmet Laser Ther.* 2013;15(3):155-62.
133. Nassar AH, Dorizas AS, Shafai A, Sadick NS. A randomized, controlled clinical study to investigate the safety and efficacy of acoustic wave therapy in body contouring. *Dermatol Surg.* 2015; 41:366–370.
134. Hofmann B. Obesity as a Socially Defined Disease: Philosophical Considerations and Implications for Policy and Care. *Health Care Anal.* 2016;24(1):86-100.
135. Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G, Keri JE. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(5):1037-1057.
136. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58(1-2):81-94.
137. Kuo YR, Wang CT, Wang FS, Yang KD, Chiang YC, Wang CJ. Extracorporeal shock wave treatment modulates skin fibroblast recruitment and leukocyte

- infiltration for enhancing extended skin-flap survival. *Wound Repair Regen.* 2009;17(1):80-7.
138. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity.* 2016 Mar 15;44(3):450-462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015. PMID: 26982353; PMCID: PMC4794754.
139. Sukubo NG, Tibalt E, Respizzi S, Locati M, d'Agostino MC. Effect of shock waves on macrophages: A possible role in tissue regeneration and remodeling. In *J Surg.* 2015 Dec;24(Pt B):124-30. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.07.719. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26291028
140. Romeo PV, Lavanga D, Pagani VS. Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review, *Med. Princ. Pract.* 2014;23 (1): 7- 13.
141. Cruvinel WM, Mesquita JD, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AS, Silva NP et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev. Bras. Reumatol.* 2010; 50 (4): 434-447.
142. Hamidzadeh K, Christensen SM, Dalby E, Chandrasekaran P, Mosser DM. Macrophages and the Recovery from Acute and Chronic Inflammation. *Annu Rev Physiol.* 2017;10; 79:567-592.
143. Oishi Y, Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration. *Int Immunol.* 2018 Oct 29;30(11):511-528. doi: 10.1093/intimm/dxy054.
144. Lee SE, Kwon TR, Kim JH, Lee BC, Oh CT, Im M, Hwang YK, Paik SH, Han S, Kim JY, Kim BJ. Anti-photoaging and anti-oxidative activities of natural killer cell conditioned medium following UV-B irradiation of human dermal fibroblasts and a reconstructed skin model. *Int J Mol Med.* 2019;44(5):1641-1652.
145. Carrega P, Ferlazzo G. Natural killer cell distribution and trafficking in human tissues. *Front Immunol.* 2012;29; 3:347.
146. Meyer PF, de Oliveira P, Silva FKBA, da Costa ACS, Pereira CRA, Casenave S, Valentim Silva RM, Araújo-Neto LG, Santos-Filho SD, Aizamaque E, Araújo HG, Bernardo-Filho M, Carvalho MGF, Soares CD. Radiofrequency treatment induces fibroblast growth factor 2 expression and subsequently promotes neocollagenesis and neoangiogenesis in the skin tissue. *Lasers Med Sci.* 2017 ;32(8):1727-1736.
147. Pavelecini M, Zettler CG, Fernandes MC, Ely PB. Immunohistochemical Expression of Cyclooxygenases in Hypertrophic Scars and Keloids. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019;12;7(2):2030

## 8. ANEXOS

### 8.1 ANEXO 1. Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa – CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeito mecânico e fisiológico da terapia de ondas de choque extracorpórea no tecido biológico- análise histológica e imuno-histoquímica.

**Pesquisador:** DÉBORA APARECIDA OLIVEIRA MODENA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 72364317.1.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.281.487

##### Apresentação do Projeto:

Resumo informativo: a terapia de ondas de choque extracorpórea (ESWT) e um novo método para o tratamento de defeitos estéticos dentro da área de medicina estética, seus mecanismos de ação e efeitos fisiológicos prometem combater o acúmulo de gordura localizada, melhorar o aspecto da pele, favorecer a neocolagenase e a neovascularização. Atualmente há poucos estudos sobre ESWT que podem afirmar este benefício, mas a terapia tem se mostrado segura e não gera reações adversas aos indivíduos. Objetivo: avaliar os efeitos fisiológicos e os mecanismos de atuação ESWT no tecido adiposo subcutâneo e estruturas adjacentes através de um estudo experimental. Métodos: será realizado um estudo clínico experimental randomizado, em 30 mulheres portadoras de obesidade grau I, II e III participantes do grupo multidisciplinar de preparo pré-operatório para cirurgia bariátrica com cirurgia previamente agendada. As participantes receberão a aplicação da ESWT poucas horas antes da cirurgia, ou nas semanas antecedentes a cirurgia bariátrica, durante o procedimento cirúrgico será retirada uma pequena amostra de tecido adiposo subcutâneo para a análise histológica e imuno-histoquímica. Hipóteses: através da análise histológica e imuno-histoquímica da amostra do tecido adiposo subcutâneo, podemos identificar qual real efeito fisiológico e mecanismo de atuação a ESWT no tecido adiposo subcutâneo, epiderme e estruturas adjacentes, assim confirmando os benefícios da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.281.487

terapia. Análise estatística: será feita inicialmente uma análise descritiva dos resultados obtidos nas análises histológicas, com tabelas de frequência para variáveis categóricas e descritivas (média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo) para as variáveis contínuas ou numéricas. A fim de se comparar as variáveis principais entre os grupos e número de sessão, será utilizada a análise de variância (Anova) para medidas repetidas. Para comparação entre grupos será utilizado o teste de Tukey. O nível de significância adotado para os testes estatísticos será de 5% ou  $p < 0,05$ .

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

Objetivo Primário:

Analisar o efeito da ESWT no tecido adiposo subcutâneo, epiderme, derme e estruturas adjacentes de indivíduos obesos através de um estudo experimental.

Objetivo Secundário:

- Avaliar se a ESWT pode gerar a morte celular da célula adiposa (apoptose, piroptose ou necrose) ou lipólise do tecido adiposo subcutâneo;
- Avaliar se a ESWT pode gerar a inflamação do tecido adiposo subcutâneo;
- Avaliar se há estímulo na proliferação e ativação de fibroblastos, colágeno e neovascularização; - Avaliar se há liberação de óxido nítrico.

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

De acordo com a pesquisadora:

Riscos: Aos sujeitos da pesquisa, os riscos inerentes ao estudo praticamente inexistem, uma vez que os procedimentos propostos são fundamentados pela literatura. Em relação à terapia de ondas de choque extracorpórea o participante pode apresentar um leve desconforto durante o procedimento e referir ao pesquisador, que irá diminuir a dose da energia até que o participante se sinta confortável com o procedimento, o participante pode apresentar hiperemia no local da terapia que desaparecerá após alguns minutos. Cirurgia bariátrica: durante a participação no programa multidisciplinar os participantes e seus familiares recebem orientações sobre o procedimento cirúrgico e assinam o termo cirúrgico. A coleta do material será realizada durante o procedimento cirúrgico, os riscos associados à coleta são: sangramento (<1%), infecção local (<1%), embolia gordurosa (migração de partículas de gordura para o sangue com risco de causar obstrução de vasos sanguíneos - <0,01%), dor no local (~5%) e hematomas (acúmulo de coágulos de sangue no local - <1%).

Benefícios: Os participantes da pesquisa poderão ser beneficiados, pois a avaliação do perfil

Endereço:	Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP:	13.083-887
Bairro:	Barão Geraldo	Município:	CAMPINAS
UF:	SP	Telefone:	(19)3521-8936
		Fax:	(19)3521-7187
		E-mail:	cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.281.487

dermatológico poderá diagnosticar alterações ocultas, e assim, direcionar os mesmos a especialidade em questão (e.g. Dermatologia) visando amenizar ou corrigir tais alterações. Os participantes que não puderem compreender ou se recusarem a participar da presente pesquisa terão seu direito assegurado sem nenhum prejuízo ao tratamento dos mesmos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa de intitulado "Efeito mecânico e fisiológico da terapia de ondas de choque extracorpórea no tecido biológico- análise histológica e imuno-histoquímica" que será desenvolvido pela pesquisadora responsável Debora Aparecida Oliveira Modena. A pesquisa foi enquadrada na Área de Ciências da Saúde e embasada a Tese de Doutorado da Pesquisadora. A Instituição Proponente e o Hospital das Clínicas da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 10000,00 (Dez mil reais) e o cronograma apresentado contempla início do estudo para abril de 2017, com início da coleta de dados em novembro de 2017 e com término em março de 2018. Trata-se de um estudo clínico experimental randomizado, onde os pacientes serão abordados pela pesquisadora responsável que explicará os objetivos, assim como os riscos e benefícios de se participar do presente estudo. Farão parte do presente estudo pacientes com diagnóstico de obesidade grau I, II e III participantes do Grupo multidisciplinar de preparo pré-operatório de cirurgia bariátrica do Ambulatório de Clínica Cirúrgica do HC/UNICAMP com cirurgia bariátrica previamente agendada. Os participantes serão submetidos a coleta de dados e será realizada aplicação da terapia de ondas de choque

extracorpórea – ESWT com uso do gel condutor neutro em região abdominal. Ao todo serão inicialmente 30 participantes da pesquisa que após coleta de dados serão randomizados e divididos em grupos. O participante será submetido a uma avaliação clínica que constará de anamnese, exames físicos, procedimentos esses que são de rotina do programa antes da realização da cirurgia. A terapia de ondas de choque extracorpórea- ESWT será aplicada com gel condutor neutro na região do abdômen dos participantes, nos dias antecedentes a cirurgia e poucas horas antes da cirurgia. Durante o procedimento os médicos farão a coleta de uma pequena amostra de tecido adiposo subcutâneo para análise histológica e imuno-histoquímicas. Serão incluídos no estudo pacientes: Gênero feminino, maiores de 18 anos de idade; Com obesidade grau I, II e III; Paciente com indicação cirúrgica para cirurgia bariátrica; Procedimento cirúrgico do tipo derivação gástrica em Y de Roux; Que concordem em participar e assinarem o TCLE; Serão excluídos do estudo os pacientes: Gênero masculino; Tabagismo; Limitações cognitivas; Portadores de diabetes mellitus; Realizaram tratamento estético na abdominal no último mês; Pacientes com lesões de pele, como dermatites e dermatoses; Pacientes com

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.281.487

terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

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

Todas as pendências foram devidamente respondidas. Na atual versão, o projeto está apto para o desenvolvimento em seres humanos

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.281.487

trombose venosa profunda aguda (TVP); Sobre ou próximo a lesões cancerígenas; Pacientes com marca-passo cardíaco ou outro dispositivo eletrônico implantado.

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

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1 - Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "folhaderostro.pdf" devidamente preenchido, datado e assinado.
- 2 - Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "Projetodetalhado.pdf" e "PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_955127.pdf" de 06/09/2017. Adequado
- 3 - Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informações sobre orçamento financeiro incluídas no documento "PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_955127.pdf" de 06/09/2017. Adequado.
- 4 - Cronograma: Informações sobre o cronograma incluídas nos documentos "Projetodetalhado.pdf" e "PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_955127.pdf" de 06/09/2017. Adequado
- 5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Foi apresentado o documento "TCLE.pdf" de 06/09/2017. Adequado.
- 6 - Carta de resposta às pendências "CARTARESPOSTA.pdf" de 06/09/2017. Adequada

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_955127.pdf	06/09/2017 10:30:40		Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.pdf	06/09/2017 10:30:23	DEBORA APARECIDA OLIVEIRA MODENA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.pdf	06/09/2017 10:29:16	DEBORA APARECIDA OLIVEIRA MODENA	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.281.487

Ausência	TCLE.pdf	06/09/2017 10:29:16	DÉBORA APARECIDA OLIVEIRA MODENA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhado.pdf	06/09/2017 10:28:39	DÉBORA APARECIDA OLIVEIRA MODENA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostro.pdf	10/07/2017 10:43:54	DÉBORA APARECIDA OLIVEIRA MODENA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 18 de Setembro de 2017

---

Assinado por:  
Renata Maria dos Santos Celeghini  
(Coordenador)

## 8.2 ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**“Efeito mecânico e fisiológicos da terapia de ondas de choque extracorpórea no tecido biológico- análise histológica e imuno-histoquímica.**

**Nome do (s) responsável (is): Debora Aparecida Oliveira Modena**

**Dr Everton Cazzo**

**Dr Elinton Adami Chaim**

**Número do CAAE: 72364317.1.0000.5404**

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador, ambas estarão rubricadas e assinadas pelo participante e pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

### **Justificativa e objetivos:**

O objetivo da pesquisa é avaliar o efeito da terapia de ondas de choque extracorpórea no tecido biológico adiposo subcutâneo e estruturas adjacentes, a fim de verificar se a terapia pode ativar a formação de fibroblastos, colágeno, angiogênese, liberação de óxido nítrico e indução de lipólise e ou apoptose das células adiposas. Afirmando assim a eficácia da terapia como um tratamento conservador para o tratamento de afecções inestéticas causadas pelo excesso de peso.

### **Procedimentos:**

Participando do estudo você está sendo convidado: a continuar seguindo as orientações e regras do grupo multidisciplinar de preparo para cirurgia bariátrica do HC da Unicamp, ou seja, participar uma vez na semana ao grupo multidisciplinar, com perda de peso de um quilo ou mais e seguir as orientações da equipe multidisciplinar. Quando a cirurgia bariátrica estiver previamente agendada, nos dias em que você comparecer para a participação no grupo, você receberá a terapia de ondas de choque extracorpórea. O tempo da terapia é de 10 minutos, e você não precisará se deslocar para o local da pesquisa outros dias da semana, para receber a aplicação, pois está será feita nos dias que estiver participando do grupo e nos dias em que tiver exames pré-operatórios agendados. Assim que você internar para a realização da cirurgia bariátrica, nos dias antecedentes e horas antes da cirurgia você receberá a terapia de ondas de choque, a fim de totalizar 6 ou 10 sessões totais da terapia de ondas de choque.

Durante o procedimento cirúrgico serão retirados fragmentos de tecido gorduroso subcutâneo da região abdominal (pele e tecido adiposo), após a incisão cirúrgica para realização da cirurgia bariátrica. Cada fragmento terá cerca de 2 cm de diâmetro; serão colhidos 02 fragmentos em cada, você ficará apenas com a cicatriz proveniente da cirurgia bariátrica.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

O material biológico colhido será armazenado após consentimento do voluntário no laboratório de anatomia patológica situado no 2ª andar do HC da Unicamp, durante o

período vigente da pesquisa, ou seja, de 6 a 12 meses, após este período será descartado conforme procedimento do laboratório de anatomia.

**Desconfortos e riscos:**

Você **não** deve participar deste estudo se for do gênero masculino, tabagista, se for portador de limitações cognitivas, portadores diabetes mellitus, se realizou algum tratamento estético na região abdominal no último mês, se possui lesões de pele: como dermatites e dermatoses, tiver histórico de trombose venosa profunda aguda (TVP), se tiver lesões cancerígenas, se for portador de marca-passo cardíaco ou outro dispositivo eletrônico implantado, e não seguir as orientações do grupo multidisciplinar de preparo pré-operatório para cirurgia bariátrica.

Em relação a terapia de ondas de choque extracorpórea o participante pode apresentar um leve desconforto durante o procedimento e referir ao pesquisador, que irá diminuir a dose da energia até que o participante se sinta confortável com o procedimento, o participante pode apresentar hiperemia no local da terapia que desaparecerá após alguns minutos.

Cirurgia bariátrica: durante a participação no programa multidisciplinar os participantes e seus familiares recebem orientações sobre o procedimento cirúrgico e assinarão o termo cirúrgico.

Os riscos associados a coleta do material biológico que será realizado durante o procedimento cirúrgico, são: sangramento (<1%), infecção local (<1%), embolia gordurosa (migração de partículas de gordura para o sangue com risco de causar obstrução de vasos sanguíneos - <0,01%), dor no local (~5%) e hematomas (acúmulo de coágulos de sangue no local - <1%). A coleta do material não irá interferir no tempo de cirurgia.

**Benefícios:**

Os participantes da pesquisa poderão ser beneficiados, pois a avaliação do perfil dermatológico poderá diagnosticar alterações ocultas, e assim, direcionar os mesmos à especialidade em questão (e.g. Dermatologia) visando amenizar ou corrigir tais alterações. Os participantes que não puderem compreender ou se recusarem a participar da presente pesquisa terão seu direito assegurado sem nenhum prejuízo ao tratamento dos mesmos.

**Acompanhamento e assistência:**

O tratamento que você, participante, vem recebendo no programa será exatamente o mesmo, caso você participe ou não deste estudo. O pesquisador compromete-se a informar os resultados das avaliações para os participantes logo que os mesmos forem avaliados, explicando ao voluntário o significado de cada resultado observado. Se acaso for encontrado indícios que necessitem de uma atenção médica psicológica, fisioterápica os mesmos serão encaminhados os responsáveis de cada área de tratamento.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

**Sigilo e privacidade:**

Aos participantes também será assegurado o direito de desistência independente do momento da pesquisa e sigilo sobre as informações obtidas, que serão utilizados somente com o objetivo científico e acadêmico. A participação neste protocolo de pesquisa é voluntária, estando os participantes livres para revogar os termos deste documento e cancelarem sua participação nesta pesquisa no momento em que desejarem fazê-lo.

O pesquisador garante aos participantes a total confidencialidade das informações obtidas e geradas por esta pesquisa, não havendo nenhuma possibilidade de divulgação de resultados individuais e identificação pública de participantes.

**Ressarcimento e Indenização:**

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o participante pela sua participação no estudo, pois o estudo ocorrerá durante a rotina de acompanhamento do grupo multidisciplinar pré-operatório para cirurgia bariátrica. Você terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

**Armazenamento de material:**

No caso de armazenamento de material biológico (resolução 441/2011 CNS/MS): O material biológico colhido será armazenado após consentimento do voluntário no laboratório de anatomia patológica situado no 2ª andar do HC da Unicamp, durante o período vigente da pesquisa, ou seja, de 6 a 12 meses, após este período será descartado conforme procedimento do laboratório de anatomia.

( ) concordo em participar do presente estudo, porém NÃO AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

( ) concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

O descarte do material armazenado será autorizado nas seguintes situações: após o período de termino da pesquisa, seguindo os procedimentos do laboratório de anatomia patológica do HC da Unicamp.

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a: \_\_\_\_\_.  
(pedir para o participante indicar o nome de uma pessoa a ser contatada).

**Contato:**

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Debora Aparecida Oliveira Modena; local: Ambulatório de Cirurgia 2ª Andar; endereço: Cidade Universitária Zeferino Vaz - R. Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária, Campinas - SP, 13083-888; Telefone 19-35217615; e-mail de\_modena@yahoo.com.br.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs as 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br).

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

### **O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).**

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

### **Consentimento livre e esclarecido:**

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante:

\_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

### **Responsabilidade do Pesquisador:**

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_

(Assinatura do pesquisador)

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

## 8.3 ANEXO 3. Registro do equipamento Thork Shock Wave

Nº 179, segunda-feira, 17 de setembro de 2018

Diário Oficial da União - Suplemento

ISSN 1677-7042

25



GERÊNCIA-GERAL DE TECNOLOGIA DE PRODUTOS PARA A SAÚDE

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.480, DE 12 DE SETEMBRO DE 2018

O Gerente-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 383, de 8 de março de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Deferir as alterações, relacionadas à Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde, na conformidade do anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO RODRIGUES PEREIRA

## RESOLUÇÃO-RE Nº 2.500, DE 13 DE SETEMBRO DE 2018

## ANEXO

O Gerente-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 383, de 8 de março de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Deferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde, na conformidade do anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO RODRIGUES PEREIRA

NOME DA EMPRESA / CNPJ

NOME COMERCIAL

NÚMERO DO PROCESSO / REGISTRO

PETIÇÃO(OES) / EXPEDIENTE(S)

8052 - EQUIPAMENTO - Registro de Família de Equipamentos para Saúde, de Médio e Pequeno Porte / 0520002182

IBRAMED INDÚSTRIA BRASILEIRA DE EQUIPAMENTOS MÉDICOS - EIRELI / 00.133.341/0001-77

THORK SHOCK WAVE

25351.396413/2018-67 / 10360319013

8057 - EQUIPAMENTO - Cadastro de Equipamento para Saúde / 0564411189

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 05312018091700025

Documento assinado

#### 8.4 ANEXO 4. Dados das participantes voluntárias na pesquisa

N	HC	NOME	IDADE (anos)	PESO INICIAL (kg)	PESO FINAL (kg)	ALTURA (m <sup>2</sup> )	IMC INICIAL (Kg/cm <sup>2</sup> )	IMC FINAL (Kg/cm <sup>2</sup> )
1	12968228	N. G. R. A	46	91.2	91.2	1.73	30.47	30.47
2	12928369	C. DE F. R. V	22	102.7	95	1.59	40.62	37.58
3	12241955	C. DE A. R	52	89.2	79.6	1.58	35.73	31.89
4	6736239	I. DA S	50	104.3	94.2	1.73	34.85	31.47
5	4951772	S. B	36	99.5	86.6	1.59	39.36	34.25
6	12900953	M. A. F	42	109.5	89.8	1.55	45.58	37.38
7	6247250	V. A	45	106.4	106.4	1.67	38.15	38.15
8	12928383	C. DOS S. D	30	103.9	83.6	1.58	41.62	33.49
9	9682502	J. DOS S. M	35	117	98	1.78	36.93	30.93
10	9890765	C. P	36	95	82	1.67	34.06	29.40
11	4356789	F.R. M	32	120	102	1.62	45.72	38.87
12	8769543	A. DE S	42	98	90	1.55	40.79	37.46
13	9876042	M. L. A. C	36	116	98	1.67	41.59	35.14
14	1245987	N. A. L	34	128	101	1.58	51.27	40.46
<b>PARTICIPANTES QUE NÃO FINALIZARAM A PESQUISA</b>								
15		M. E. DA F	22	128	108	1.69	44.82	37.81
16		M. L. DE M	27	104.6	98	1.55	43.54	40.79
17		T. DE L	36	130	100	1.73	43.44	33.41
18		A. P DA S	36	99.8	90	1.59	39.48	35.60
19		R. E. V. B	18	124.8	102.2	1.7	43.18	35.36
20		V. S. S	36	133.6	109.5	1.62	50.91	41.72