

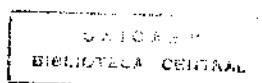
ANA BEATRIS RODRIGUES ROSSI

**“LIPODISTROFIA GINÓIDE : ASPECTOS
EPIDEMIOLÓGICOS CLÍNICOS
HISTOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS”**

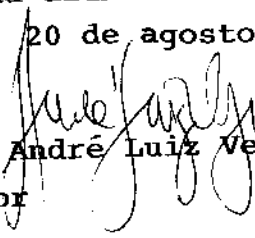
*Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para a obtenção do título de
Mestre em medicina na área de clínica médica.*

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Vergananini

Campinas, 1996



Este exemplar corresponde à versão final da
da Dissertação de Mestrado, apresentada à Fa-
culdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do títu-
lo de Mestre em Medicina, na área de Clínica
Médica, da aluna Ana Beatris Rodrigues Rossi
Campinas, 20 de agosto de 1996.

Prof. Dr.  Vergnanini
Orientador

UNIDADE	BC.
N.º CHAMADA:	TUNICAMP
	R 735 L
	28881
REC.	667/96
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	30/10/96
N.º CPD	

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

CM-00094195-4

Rossi, Ana Beatris Rodrigues

R7351 Lipodistrofia ginóide: aspectos epidemiológicos clinicos histopatológicos e terapêuticos / Ana Beatris Rossi. Campinas, SP : [s.n.], 1996.

Orientador: André Luiz Vergnanini

Tese (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

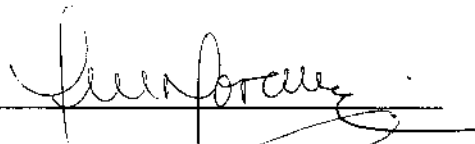
1. Celulite. 2. Obesidade. 3. Lipodistrofia. I. André Luiz Vergnanini.
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

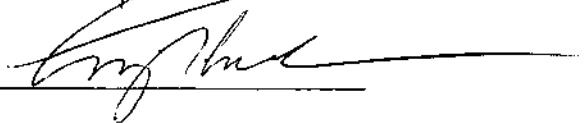
ORIENTADOR: **Prof. Dr. André Luiz Vergnanini**

MEMBROS:

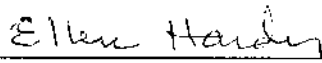
1. PROFA. DRA. APARECIDA M. MORAES



2. PROF. DR. LUIZ HENRIQUE C. PASCHAL



3. PROFA. DRA. ELLEN HARDY



Curso de Pós -Graduação em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade

Estadual de Campinas.

DATA: 20 / 03 / 96

Dedicatória

Ao meu pai, pela imensa contribuição à minha formação moral e intelectual e que, mesmo não estando de corpo presente, acompanhou-me e amparou-me em todos os momentos de mais esta etapa da jornada.

Agradecimentos

Ao meu marido e companheiro, Virgílio, pela sua compreensão, apoio e incentivo, pelas horas e horas de convivência das quais abdicou, com amor.

À minha mãe, Arnaldete, professora dedicada, que me iniciou nas trilhas do aprendizado e sempre estimulou a minha sede de conhecimento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. André Luiz Vergnanini, por tudo o que tem me ensinado, pela coragem em assumir a orientação de um tema tão polêmico e por acreditar na minha capacidade.

Ao corpo docente da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, que colaborou para a minha formação acadêmica e despertou meu interesse pela ciência e pesquisa.

Às Dras. Maria José Soares de Salles, Beatriz Puzzi Taube e Aparecida Machado de Moraes e Drs. André Luiz Vergnanini, Elemir Macedo de Souza e Mário Carbonari, grandes responsáveis pela minha formação profissional, pela dedicação durante e após minha residência, pelas oportunidades concedidas, pela amizade, pelo estímulo e pelo incentivo a continuar aprendendo, sempre.

À Profa. Dra. Maria Leticia Cintra, pela humildade e disponibilidade com que sempre me atendeu, cujo grande conhecimento em anatomia patológica permitiu valiosas observações e sugestões no decorrer deste trabalho.

À Dra. Luciana Gusmão de Andrade Lima, cujo auxílio na avaliação histopatológica, foi de grande valia.

Aos Drs. Luis S. Fandos (Argentina), Maurizio Cecarelli e Alessandra Maria Cantu (Itália), Luis Fernando Tovo (SP) e Ângela Chichierchio (RJ), pela gentileza e atenção no envio de referências bibliográficas.

Aos Professores Luiz Henrique Camargo Paschoal, João Roberto Antônio e Humberto Antônio Pônzio, expoentes da Dermatologia nacional, pelas críticas construtivas, apoio e valiosas sugestões.

Aos técnicos do Núcleo de Medicina Experimental da UNICAMP, em especial o Sr. Ismael Vêncio, cuja dedicação e capacidade profissional contribuíram para a qualidade do material para estudo histopatológico.

Aos farmacêuticos Samuel dos Santos Guerra Filho, Luiz Gustavo Martins Matheus, Luciane Oliveira e Flávia Ursini que colaboraram com sugestões para a formulação dos produtos e pelo fornecimento das amostras.

À Sra. Ana Maria Fernandes Tucc, e ao Sr. Almir Stork Nunes, que auxiliaram na metodologia da avaliação histopatológica, através das imagens digitalizadas.

À NATURA, Indústria e comércio de Cosméticos LTDA, pelo empréstimo dos equipamentos para o estudo das medidas histopatológicas.

Aos senhores Eduardo Faustino (Portugal), Joãosinho di Domenico (empresa IONQUÍMICA), Geraldino Gabriel Neder (empresa GALENA) e Samuel dos Santos Guerra Filho (empresa NATURA), que nos enviaram, atenciosamente, as referências solicitadas.

Aos senhores José do Nascimento Oliveira e Paulo Jacoe, estatísticos, responsáveis pela análise dos dados da pesquisa, pelo empenho, paciência, amizade e colaboração.

Às voluntárias da pesquisa, pela credibilidade, seriedade e dedicação que nos dispensaram durante a realização deste trabalho.

Às Profas. Dras. Ellen Hardy e Maria José Duarte Osis , pesquisadoras e cientistas notáveis, pelo rigor científico e ensino da metodologia de pesquisa.

Às amigas Mara Soares, Beatriz Carnaíba e Carmen Prando, pelo incentivo e suporte emocional nos momentos mais difíceis.

Aos funcionários da Seção de Apoio Didático da FCM - UNICAMP, pela atenção e disposição, além da excelente qualidade dos seus serviços profissionais.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho, cujos nomes estão ausentes neste texto, mas presentes na memória e no coração.

NOTA DA AUTORA

No dia a dia do consultório dermatológico, são freqüentes as queixas e questionamentos de pacientes do sexo feminino, sobre a popularmente conhecida celulite. Trata-se de uma entidade nosológica mal definida e menosprezada pela classe médica, sendo que, a maioria dos colegas considera os transtornos ditos estéticos, irrelevantes.

O excesso de publicidade, a presença de opções terapêuticas apoiadas em investigações pseudo - científicas, a falta de informações e pesquisas sérias, como também a ausência de um tratamento comprovadamente eficaz, contribuem para o ostracismo médico frente a esta doença.

Nas últimas décadas, temos presenciado o aumento da preocupação das pessoas com o aspecto físico, buscando incansavelmente os padrões de beleza estabelecidos pela sociedade. Este fato, associado ao descaso da área médica, frente às alterações ditas estéticas, conduz ao surgimento de profissionais menos capacitados que prescrevem tratamentos sem nenhum embasamento científico e até realizam procedimentos invasivos , muitas vezes causando danos irreversíveis.

Uma vez que saúde, na definição da OMS, não envolve apenas o aspecto físico, como também o mental e emocional; uma alteração física que gera insatisfação com o próprio corpo e até distúrbios de comportamento, que acomete mais de 90% da população feminina mundial não deve ser menosprezada.

Se o nosso objetivo, como médicos, é oferecer aos nossos pacientes condições para que tenham saúde, isto inclui desenvolver o aprendizado em todas as áreas que perturbem o equilíbrio do indivíduo, inclusive a estética. Na dermatologia, inclusive, não existem moléstias que não sejam “inestéticas”.

Deixemos, então, esta atitude passiva de meros observadores e críticos e passemos a atuar através do discernimento e bom senso adquiridos e desenvolvidos durante a nossa formação médica. Afinal, cabe a nós, médicos, a busca do conhecimento e a elaboração dos meios para conseguí-lo, através da ciência.

Esperamos que este trabalho venha abrir novas perspectivas e sirva de alavanca de apoio àqueles que desejarem buscar as bases científicas das alterações ditas estéticas, sem preconceitos.



Resumo

Com os objetivos de estudar os aspectos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos (derme) da lipodistrofia ginóide (L.D.G.) e avaliar a eficácia da terapêutica tópica, foi realizado um estudo observacional descritivo de um grupo de 75 mulheres, que participaram de um ensaio clínico duplo cego - placebo com um produto tópico. Como princípios ativos, foram empregados um vasoativo (ginkgo biloba), um lipolítico (caféina) e um trófico do tecido conjuntivo (centella asiática), além do silício orgânico (com atuação a nível do tecido conjuntivo, adipócitos e microcirculação). Os principais fatores agravantes citados foram o sedentarismo, a gravidez e o aumento de peso, e o sintoma associado mais freqüente foi a sensação de peso nas pernas. O estudo histopatológico da derme revelou mucoidose e proliferação de fibras colágenas. No ensaio clínico os métodos utilizados para avaliação objetiva foram as medidas antropométricas e da espessura da epiderme e derme (através da análise de imagem). Não houve diferença, estatisticamente significativa das medidas objetivas, antes e depois da utilização dos produtos, contrastando com diferenças importantes na avaliação subjetiva das pacientes.

SUMÁRIO

	Pág.
Resumo.....	i
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Conceito e nomenclatura.....	2
1.2. Aspectos etiopatogênicos e histopatológicos.....	3
1.2.1. Fatores Desencadeantes.....	12
1.2.2. Fatores Predisponentes.....	14
1.2.3. Fatores Agravantes.....	15
1.3. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	16
1.4. Classificação.....	17
1.5. Métodos de avaliação - exames complementares.....	20
1.6. Terapêutica.....	23
1.6.1. Métodos físicos e mecânicos.....	23
1.6.2. Ativos farmacológicos.....	25
2. OBJETIVOS.....	30
3. SUJEITOS E MÉTODOS.....	32
3.1. Desenho do estudo.....	33
3.2. Aspectos éticos.....	33
3.3. População e amostra.....	33
3.3.1. Critérios de inclusão.....	34
3.3.2. Critérios de exclusão.....	34
3.3.3. Critérios de descontinuação.....	35

3.4. Coleta de dados.....	35
3.4.1. Entrevista.....	35
3.4.2. Exame físico.....	35
3.4.3. Exame histopatológico.....	36
3.4.4. Avaliação subjetiva.....	38
3.5. Produto testado.....	38
3.6. Variáveis.....	39
3.6.1. Identificação.....	39
3.6.2. Antecedentes.....	39
3.6.3. Hábitos de vida.....	39
3.6.4. Quadro da L.D.G.....	40
3.6.5. Sintomas associados.....	40
3.6.6. Tratamentos anteriores.....	40
3.6.7. Fatores agravantes.....	41
3.6.8. Dados antropométricos.....	41
3.6.9. Alterações associadas.....	42
3.6.10. Classificação do grau da celulite.....	43
3.6.11. Espessura da epiderme.....	44
3.6.12. Espessura da derme papilar.....	44
3.6.13. Espessura da derme total.....	44
3.6.14. Alterações da epiderme.....	45
3.6.15. Alterações da derme.....	45
3.6.16. Alterações da microcirculação.....	46
3.6.17. Alterações da hipoderme.....	46

3.7. Documentação fotográfica.....	46
4. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	48
5. RESULTADOS.....	49
5.1. Estudo epidemiológico.....	51
5.2. Estudo antropométrico.....	62
5.3. Avaliação histopatológica.....	64
5.4. Avaliação subjetiva.....	68
6. DISCUSSÃO.....	72
6.1. Considerações Gerais.....	73
6.2. Aspectos Epidemiológicos.....	73
6.3. Aspectos clínicos.....	76
6.4. Aspectos histopatológicos.....	77
6.5. Aspectos terapêuticos.....	78
7. CONCLUSÕES.....	84
8. SUMMARY.....	87
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89
10. ANEXOS.....	103
ANEXO 1. Termo de consentimento.....	104
ANEXO 2. Ficha da entrevista.....	105
ANEXO 3. Ficha do exame físico.....	106
ANEXO 4. Ficha da avaliação histopatológica.....	107
ANEXO 5. Ficha da avaliação subjetiva.....	108
ANEXO 6. Fórmula do produto testado.....	109
ANEXO 7. Certificado de qualidade.....	110

ANEXO 9. Tabela da avaliação subjetiva.....	116
ANEXO 10. Tabelas das medidas histopatológicas.....	119

LISTA DE TABELAS, GRÁFICOS FIGURAS E FOTOS

• Figura 1 - Fisiopatologia: tecido conjuntivo e microcirculação.....	9
• Figura 2 - Fisiopatologia: adipócito.....	12
• Figura 3 - Ação estrogênica.....	14
• Tabela 1 e Gráfico 1 - Distribuição das pacientes pela faixa etária.....	51
• Tabela 2 e Gráfico 2 - Distribuição das pacientes pela raça.....	52
• Tabela 3 e Gráfico 3 - Distribuição das pacientes pela escolaridade.....	53
• Tabela 4 e Gráfico 4 - Distribuição dos antecedentes mórbidos.....	54
• Tabela 5 - Distribuição das pacientes pelo número de gestações.....	55
• Tabela 6 e Gráfico 5 - Distribuição das pacientes segundo o tipo de dieta.....	56
• Tabela 7 e Gráfico 6 - Distribuição das pacientes pela atividade física.....	57
• Tabela 8 e Gráfico 7 - Distribuição da idade no início do quadro.....	58
• Tabela 9 e Gráfico 8 - Distribuição dos sintomas associados.....	59
• Tabela 10 e Gráfico 9 - Distribuição dos fatores agravantes.....	60
• Tabela 11 e Gráfico 10 - Distribuição das alterações cutâneas associadas.....	61
• Tabela 12 - Comparação do IMC (antes e depois do ensaio).....	62
• Tabela 13 - Comparação da medida bitrocantérica.....	62
• Tabela 14 - Comparação das medidas da coxa proximal.....	63
• Tabela 15 - Comparação das medidas da coxa média.....	63
• Tabela 16 - Frequência das alterações na epiderme.....	64

• Tabela 16 - Frequência das alterações na epiderme.....	64
• Tabela 17 - Frequência das alterações na derme.....	64
• Tabela 18 - Frequência das alterações na microcirculação.....	65
• Tabela 19 - Frequência de microaneurismas, micro-hemorragias e da representação do tecido adiposo.....	65
• Tabela 20 - Frequência das alterações no tecido adiposo.....	65
• Tabela 21 - Comparação da avaliação histopatológica (antes e depois).....	66
• Tabela 22 - Médias das medidas da epiderme(antes e depois).....	66
• Tabela 23 - Média das medidas da derme (antes e depois).....	67
• Tabela 24 - Comparação das medidas da espessura da epiderme.....	67
• Tabela 25 - Comparação das medidas da derme.....	68
• Tabela 26 - Percentual de melhora subjetiva.....	68
• Tabela 27 - Comparação da melhora subjetiva com ativo e placebo.....	68
• Tabela 28 - Avaliação subjetiva - outros aspectos.....	69
• Fotos 1 e 2 - L.D.G. grau II.....	19
• Fotos 3 e 4 - L.D.G. grau III.....	19
• Fotos 5 e 6 - L.D.G. grau IV.....	19
• Foto 7 - Hematoxilina Eosina.....	37
• Foto 8 - Tricrômio de Masson.....	37
• Fotos 9 e 10 - Equipamento de análise de imagem.....	37
• Foto 11 - Medidas da espessura da epiderme.....	37
• Foto 12 - Exame histopatológico: menor fragmento analisado (H&E 33X).....	70
• Foto 13 - Exame histopatológico: edema na derme (Tricrômio de Masson 83X)	70
• Foto 14 -Exame histopatológico : proliferação de fibras (H&E 132X)	70

- Foto 15 - Exame histopatológico : vasos na derme média (H&E 330X) 70
- Foto 16 - Exame histopatológico : poiquilocitose e rotura de adipocitos (H&E 330X) 70
- Fotos 17 a 22 - Pacientes antes e depois da utilização dos produtos..... 71



1. Introdução

1.1. CONCEITO E NOMENCLATURA

A popularmente conhecida celulite configura-se como uma alteração do relevo cutâneo, que ocorre principalmente nas mulheres, nas regiões da cintura pélvica, membros inferiores e abdome, caracterizada por um aspecto acolchoado e em casca de laranja da pele.

O termo celulite tem dois significados: um para a população leiga, que é o de uma alteração estética e outro, para a comunidade médica, definido como infecção bacteriana do tecido celular subcutâneo. Este termo foi utilizado pela primeira vez na década de 20 (*PAVIOT,1926; *LAGEZE,1929) na tentativa de nomear a alteração estética, com a descrição do seu quadro clínico e histopatológico. Nessa época, já houve controvérsia, pois não foi observado na histopatologia um infiltrado inflamatório na hipoderme.

Uma série de termos tem sido sugerida desde então, visando adequar o nome às alterações morfológicas encontradas, como lipodistrofia ginóide - L.D.G. (CIPORKIN & PASCHOAL, 1992), lipoesclerose nodular (CURRI, 1991), paniculopatia edemato-fibroesclerótica (BINAZZI, 1977), paniculose (BINAZZI, 1983), e outros. A pluralidade de nomes contribui para a dificuldade do estudo desta entidade nosológica. Muitos autores, baseados neste aspecto, optam pela manutenção do termo original “celulite”, embora incorreto. BINAZZI, 1977, cria o termo “paniculopatia edemato-fibroesclerótica (P.E.F.)”, com o objetivo de traduzir as alterações histomorfológicas encontradas. Posteriormente, o próprio BINAZZI, 1983, propõe o termo “paniculose”, por tratar-se de uma única palavra, assim como “celulite”, mas que faz a correta referência ao tecido acometido pelo processo mórbido e à sua natureza, ou seja : uma alteração no tecido subcutâneo, sem infiltrado inflamatório. CURRI, 1991 detectou a formação de micronódulos e macronódulos no

*PAVIOT; *LAGEZE *apud* CIPORKIN, H. & PASCHOAL, L.H. - Atualização terapêutica e fisiopatogênica da Lipodistrofia Ginóide (L.G.D.) “celulite”. São Paulo, Livraria Editora Santos, 1992, 218 p.

tecido subcutâneo, por um processo de esclerose. Baseado nestes achados, sugere o termo “Lipoesclerose Nodular”. O termo “lipodistrofia ginóide (L.D.G.)” foi proposto por CIPORKIN & PASCHOAL, 1992, significando, etimologicamente, uma desordem das trocas metabólicas do tecido adiposo local, causadora de uma alteração do formato corporal feminino.

Apesar de hoje reconhecida como quadro nosológico independente, muitos ainda confundem a L.D.G. com a obesidade. Entretanto, isto não deve ocorrer, porque na obesidade, encontramos apenas uma hipertrofia e hiperplasia adipocitária (BRAY, 1989), enquanto, na L.D.G., ocorre uma série de alterações estruturais na derme, na microcirculação e nos adipocitos. Estes, por sua vez, sofrem modificações, não apenas morfológica, como também, histoquímica, bioquímica e ultra-estrutural (BINAZZI & PAPINI, 1983; CHIMENTI et al., 1983; CURRI, 1976, 1983). Semiologicamente, essas mudanças causam o aspecto acolchoado e em casca de laranja da pele.

1.2. ETIOPATOGENIA E HISTOPATOLOGIA

A primeira descrição do quadro (*ALQUIER & PAVIOT, 1920) definia uma distrofia celular complexa não inflamatória do tecido mesenquimatoso, acompanhada por um problema do metabolismo da água, causando uma saturação do tecido conjuntivo pelos líquidos intersticiais. A distrofia seria reacional a estímulos traumáticos, tóxicos, infecciosos ou glandulares.

O estudo histológico distinguiu três fases evolutivas no processo: a primeira consistiria de um edema difuso intersticial; a segunda de exsudação fibrinosa e “colagenização”; a terceira com esclerose e atrofia cicatricial. A presença de um exsudato de origem vascular e vasodilatação sugeria que as alterações eram decorrentes de edemas de repetição, de provável etiologia alérgica (*LAGÉSE, 1928).

*ALQUIER & PAVIOT; LAGÉSE apud CIPORKIN, H. & PASCHOAL, L.H. - Análise terapêutica e fisiopatogênica da Lipodistrofia Ginóide (L.G.D.) “celulite”. São Paulo, Livraria Editora Santos, 1992, 218 p.

Atualmente, várias hipóteses sugerem a base fisiopatológica da L.D.G.; dentre elas: o fenômeno de hiperpolimerização anormal da substância fundamental (*BASSAS GRAU, 1964), alterações primárias no tecido adiposo (BRAUN FALCO, 1972; CAMBAR, 1976; RIBUFFO, 1983) e alterações microcirculatórias (MERLEN, 1958; BINAZZI, 1977, 1983; MERLEN & CURRI, 1983, 1984 ; SEGERS et al, 1984; CURRI, 1976, 1983, 1991).

Estudos anatômico-macroscópicos do tecido adiposo em cadáveres demonstraram a distribuição arqueada das traves de tecido conjuntivo do panículo adiposo da mulher (MÜLLER & NÜRNBERGER , 1972), que explicaria a formação do aspecto acolchoado da pele, com o aumento de volume dos adipocitos.

A análise dos aspectos clínicos e morfológicos evolutivos do quadro sugere a associação da L.D.G. com insuficiência venosa crônica, pela presença de telangectasias, micro-hemorragias e sintomas de parestesias, peso, câimbras nos membros inferiores e dor à palpação local (BINAZZI, 1977), acrescentando-se a diminuição da temperatura da superfície da pele nos locais afetados, detectada através de exames termográfico e infravermelho.

Na análise do líquido intersticial, encontra-se uma taxa de concentração proteica superior à normal (0.80 a 1.2, quando em condições fisiológicas é de 0.2 a 0.51). A pressão intersticial também é elevada (150 a 200mm H₂O , para um valor fisiológico de 75 a 91 mm H₂O). A provável causa das alterações microcirculatórias seria uma insuficiência dos esfíncteres pré-capilares, cuja função reguladora do fluxo sanguíneo encontra-se modificada nas áreas afetadas pela moléstia (MERLEN & CURRI, 1983). Estudos, utilizando-se laser-doppler-fluxometria, demonstram que a média de fluxo sanguíneo nas regiões afetadas pela L.D.G. é 35% menor que nas regiões não afetadas (SMITH, 1995).

*BASSAS GRAU apud CIPORKIN, H. & PASCHOAL, L.H. - Atualização terapêutica e fisiopatogênica da Lipodistrofia Ginóide (L.G.D.) "celulite". São Paulo, Livraria Editora Santos, 1992, 218 p.

No aspecto bioquímico, observou-se uma diferença significativa na composição de triglicérides e ácidos graxos livres entre os adipocitos de pacientes obesas e com L.D.G. (CURRI, 1983).

Segundo CURRI (1991), a fisiopatologia da L.D.G. pode ser dividida em quatro estágios evolutivos :

1. Uma alteração do esfíncter arteriolar pré-capilar leva a uma modificação da permeabilidade cápio-venular e ectasia capilar, com transudação e edema pericapilar e interadipocitário;
2. O edema dificulta as trocas metabólicas, e desencadeia uma resposta conjuntiva, com conseqüente hiperplasia e hipertrofia do arcabouço reticular, levando a formação de uma trama irregular de fibrilas argentafins pericapilares e periadipocitárias. Alguns adipocitos, que apresentam anisopoiquilocitose, sofrem laceração, e se formam vacúolos pluricelulares, rodeados por tramas reticulares de espessura irregular;
3. As fibrilas se agregam em fibras colágenas e se distribuem em arranjos capsulares em torno de grupos de adipocitos, formando os micronódulos;
4. Ocorre esclerose das traves conjuntivas e formação de macronódulos, pela confluência de muitos micronódulos.

Na histopatologia distinguem-se três fases evolutivas:

A primeira, caracterizada por uma alteração adipocitária (anisopoiquilocitose) associada a uma estase linfática e proliferação de fibrócitos.

A segunda, com fibroplasia, colagênese e neoformação capilar, micro-hemorragias focais e hiperkeratose folicular, além de focos de edema discreto na derme. Corresponderia ao aspecto de casca de laranja.

Na terceira, ocorreria uma acentuação das alterações precedentes e esclerose das traves conjuntivas da hipoderme e parte profunda da derme (aspecto acolchoado) e, clinicamente, seriam palpáveis nódulos. A presença de granulação, à palpação profunda da área afetada, corresponderia aos nódulos no tecido subcutâneo encontrados no exame histopatológico (BINAZZI, 1977).

SEGERS et al, 1984, à análise histopatológica de cem casos de L.D.G., detectou discretas alterações na: a) epiderme (hiperceratose e acantose), b) derme (edema intersticial e dilatação linfática, associados a uma mucinose difusa, mais intensa na derme papilar, e feixes de fibras colágenas adelgadas), c) hipoderme (mucoideose edematosa dos lóbulos adiposos com hipertrofia adipocitária). Sugere, ainda, que a mucinose edematosa dérmica e hipodérmica e uma atrofia gradual da derme (por compressão pelos lóbulos de tecido adiposo hipertroficados) seriam responsáveis pelo aspecto clínico de casca de laranja e pele acolchoada.

Baseados no encontro de um espessamento da membrana basal dos capilares e vênulas dermo-hipodérmicos (PAS positivo) em 95% dos casos, semelhante à microangiopatia diabética, questionam uma alteração metabólica dos glicídios como fator predisponente do quadro. Mencionam também a presença de discretos infiltrados linfocitários dermoepidérmicos, levantando uma hipótese imunológica. Os linfócitos estimulariam os fibroblastos a aumentar a produção de glicosaminoglicanas.

CIPORKIN & PASCHOAL, 1992, reformulam o conceito das “unidades operacionais” de MERLEN, 1958, através do qual, fatores predisponentes (genéticos), desencadeantes (hiperestrogenismo) e coadjuvantes (sedentarismo, alimentares, hormonais, doenças associadas e iatrogênicos) atuam sobre quatro unidades funcionais do tecido conjuntivo-adiposo: 1.unidade matricial - intersticial, 2.unidade microcirculatória, 3.unidade neuro vegetativa e 4.unidade energético - adiposa.

1. Matricial - intersticial : constituída por células (especialmente fibroblastos, responsáveis pela síntese das macromoléculas da matriz extracelular) e pela matriz extracelular, formada por uma parte fibrosa (fibras colágenas, elásticas e reticulares) e a substância fundamental (proteoglicanas, glicoproteínas e ácido hialurônico). Enquanto a parte fibrosa é responsável pela resistência e sustentação, a substância fundamental permite a difusão dos nutrientes, metabólitos e hormônios entre o sistema circulatório e as células teciduais. As glicosaminoglicanas têm propriedades hidrofílicas e são as principais responsáveis pela pressão osmótica intersticial. As proteoglicanas atuam na produção do colágeno pelos fibroblastos, assim como no seu arranjo tridimensional (RUGGERI & BENAZZO, 1984) e mudanças no estado e na composição química da matriz influenciam profundamente as células e o tecido como um todo. Além disso, as proteoglicanas são capazes de aumentar o depósito de colágeno e reconstituir a matriz extracelular (BARTOLD, 1981).

A microscopia eletrônica das proteoglicanas em biopsias da pele da coxa de pacientes com L.D.G. demonstrou a presença de depósito de material eletro-denso granular nas paredes de capilares dérmicos e junto às fibras colágenas e elásticas da derme, que parece estar relacionado ao edema da substância fundamental e alterações estruturais das fibras, com conseqüente esclerose (LOTTI, GHERSETICH, GRAPPONE & DINI, 1990).

A proliferação dos fibroblastos é regulada pelos nucleotídeos cíclicos, assim como a sua atividade. Os hormônios atuam através de receptores e ativam ou inibem a adenilciclase, responsável pela produção de AMPc. Vários fatores podem causar modificações nas proteoglicanas da matriz: a) variações topográficas (vinculadas à espécie, caracteres individuais e regionais); b) idade (maior quantidade na fase embrionária e menor na senil); c) estrógenos (aumento da produção de ácido hialurônico e condroitinsulfúrico); d) gestação (aumento da produção do ácido hialurônico e glicosaminoglicanas); e) hipotireoidismo (aumento da produção do ácido hialurônico e condroitinsulfúrico); f) diabetes (redução da produção das glicosaminoglicanas e aumento da heparina); g) corticoesteróides (a hidrocortisona inibe a produção de ácido hialurônico,

condroitinsulfúrico e heparina; a prednisona diminui a do condroitin sulfato e aumenta a do ácido hialurônico); h) radicais livres (superóxido despolimeriza o ácido hialurônico).

Assim, por uma alteração do fibroblasto, causada principalmente pelo estrógeno, as glicosaminoglicanas da derme e do tecido conjuntivo perivascular sofrem alterações estruturais com hiperpolimerização, elevando o seu poder hidrofílico e a pressão osmótica intersticial. Há retenção de água (edema) e aumento da viscosidade, dificultando os intercâmbios celulares e comprimindo os vasos, causando hipóxia tecidual (CIPORKIN & PASCHOAL, 1992).

A hipóxia induz uma alteração do metabolismo aeróbico da glicose, resultando em aumento na produção do ácido láctico, que é um ativador da prolina- hidroxilase, enzima que estabiliza a conversão da prolina peptídica em hidroxiprolina no pró-colágeno, com conseqüente aumento da produção de colágeno. Na presença de inflamação tecidual, as citocinas estimulam o metabolismo dos fibroblastos, o que leva a um aumento na velocidade da síntese de colágeno e formação de proteínas incompletas e alteradas, incapazes de conservar as funções fisiológicas de manutenção estrutural do tecido conjuntivo e regulação da retroalimentação da sua própria síntese (AMSTALDEN, 1992) (figura 1).

2. Microcirculatória: composta por cinco elementos :arteríola, vênula, capilar, linfático e tecido intersticial. Normalmente, existe um equilíbrio entre a filtração capilar arterial e a absorção capilar venosa. A quebra deste equilíbrio pode ocorrer por aumento da pressão capilar, diminuição da pressão osmótica do plasma; aumento da pressão do líquido intersticial ou diminuição do fluxo linfático que leva ao aparecimento de edema intercelular.

Os fatores que exercem influência na microcirculação podem ser endógenos ou exógenos. Nos primeiros, temos o sistema nervoso central (centros vasomotores, hipotálamo, sistema renina-angiotensina-aldosterona, inervação aferente - dor e temperatura); sistema nervoso simpático adrenergico através dos receptores: alfa

(vasoconstrição) e beta (vasodilatação); fatores humorais (catecolaminas, acetilcolina, prostaglandinas, dopamina, histamina, serotonina, aminoácidos, polipeptídeo-vaso-ativo-intestinal), e químicos (cálcio, magnésio, oxigênio, pH, dióxido de carbono). Os fatores exógenos compreendem os físicos (temperatura, compressão, traumas) e químico-farmacológicos (adrenérgicos beta-simpatomiméticos e bloqueadores alfa, beta-bloqueadores, inibidores da fosfodiesterase, veno-ativos, linfo-cinéticos e agentes atuantes sobre a permeabilidade da membrana).

MERLEN (1980) descreveu uma alteração do esfíncter arteriolar pré-capilar nas áreas acometidas, causando aumento da pressão capilar que, somada à elevação da pressão intersticial (provocada pela hiperpolimerização das glicosaminoglicanas) e à diminuição do fluxo sanguíneo (causada pela compressão vascular) levam ao aumento da permeabilidade capilar e venular, e conseqüentemente a estase e o edema na derme e septos interadipocitários e interlobulares. Ocorre também, diminuição do tônus venoso e aumento da fragilidade capilar, por alterações do tecido conjuntivo perivascular, favorecendo a rotura e o surgimento de micro-hemorragias (BINAZZI, 1983; CURRI, 1991; MARTIN, 1994). (figura 1)

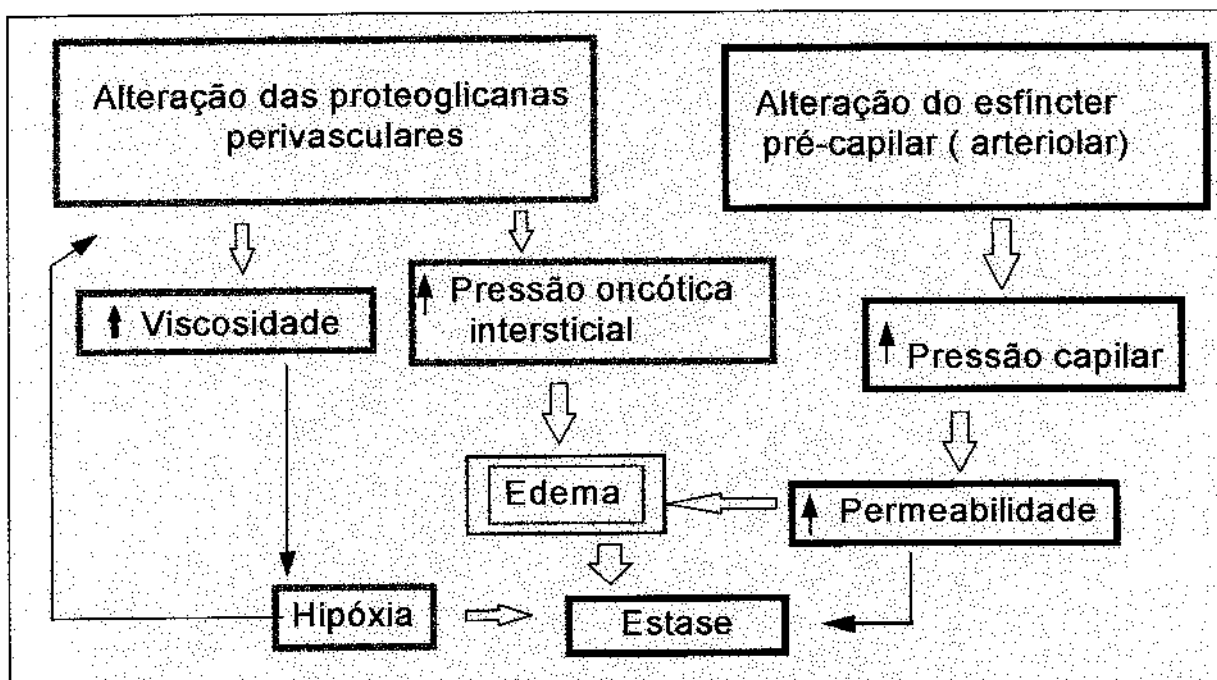


FIGURA 1- FISIOPATOLOGIA: TECIDO CONJUNTIVO E MICROCIRCULAÇÃO

3. Neuro vegetativa: Constituída pela inervação simpática do tecido dermo-hipodérmico que age nos receptores alfa e beta, provocando uma resposta mediada pelo sistema adenilciclase de modificação da relação AMPc/ GMPc, que atuam em nível de fibroblastos (proliferação celular e “turnover” do colágeno e glicosaminoglicanas), microcirculação (vasoconstricção e vasodilatação arteriolar) e adipocitos (lipólise e lipogênese).

Os efeitos adrenérgicos das catecolaminas são potencializados pelo TSH, T3, T4, ACTH, algumas prostaglandinas, glucagon, prolactina e secretina.

Energético - adiposa: O tecido adiposo tem uma estrutura lobular, cada lóbulo suprido por uma arteriola, delimitado por septos de tecido conjuntivo, e constituído por adipocitos, cada um envolto por uma camada de glicoproteína, fibrilas reticulares e algumas células (fibroblastos, mastócitos e macrófagos), além de um capilar adjacente. Seu principal papel é o armazenamento de triglicérides, a partir dos carboidratos e lipídeos circulantes, sendo o tecido com maior capacidade de variação de volume no organismo.

Na anatomia topográfica do tecido adiposo, distinguem-se duas camadas separadas por uma fáscia superficial. A camada mais externa (em contato com a derme), chamada areolar, é composta por adipocitos globulares e volumosos, em disposição vertical, onde os vasos sanguíneos são numerosos e delicados. Na camada mais profunda as células são fusiformes, menores e dispostas horizontalmente, onde os vasos são de maior calibre (AVELAR & ILLOUZ, 1986). Nesta segunda camada (lamelar) ocorre o aumento de espessura no ganho de peso do indivíduo adulto, principalmente por aumento do volume dos adipocitos, que chegam a invadir a *fascia superficialis* (BJÖRNTORP & SJÖSTRÖM, 1971). A proporção destas duas camadas varia de acordo com: a) espessura da pele (na pele espessa a camada areolar é preponderante sobre a lamelar; na pele fina ocorre o inverso); b) região e segmento corporal; c) sexo e idade (mulheres e crianças têm a camada areolar mais espessa).

Existem dois períodos de crescimento do tecido adiposo, o primeiro entre o terceiro trimestre de vida intra-uterina até os 18 meses de vida e o segundo, durante a puberdade, onde ocorre aumento numérico por diferenciação celular (KNITTLE et al, 1979; SJÖSTRÖM & WILLIAN-OLSON, 1981). O desenvolvimento do tecido adiposo na puberdade é maior nas mulheres que nos homens (KROTKIEWSKI, BJÖRNTORP & SJÖSTRÖM, 1983). Este fato pode ser explicado pela ação estrogênica, uma vez que o 17-beta-estradiol estimula a replicação de precursores dos adipocitos, em cultura (RONCARI & VAN, 1978).

Na mulher, os lipídeos são mobilizados mais lentamente na região femural que na região abdominal; os adipocitos da região femural são maiores e sofrem influência dos hormônios sexuais femininos. Caracterizam-se por serem metabolicamente mais estáveis e resistentes à lipólise, além de existir um predomínio do efeito alfa 2 receptor adrenérgico “antilipolítico”. O aumento do tecido adiposo nas regiões gluteofemorais caracteriza a obesidade ginóide, ou do tipo feminino (BERLAN, GALITZKY & LAFONTAN, 1992).

Diversos fatores influenciam a lipólise ou lipogênese, contribuindo para uma diminuição ou aumento da espessura do pânículo adiposo (**figura 2**). A insulina estimula a lipogênese e a sua afinidade é aumentada pelo estrógeno e prolactina sendo diminuída pela progesterona, hormônio luteotrófico (LH), testosterona e glicocorticóides. A dieta rica em hidratos de carbono e hipercalórica estimula a lipogênese por aumentar a ação da enzima lipoproteína-lipase (LPL), assim como a progesterona. O exercício físico diminui a concentração plasmática de insulina. As catecolaminas estimulam a lipólise, através da ativação da adenilciclase. Metilxantinas, papaverina e tiratricol também aumentam a lipólise, pela inibição da fosfodiesterase.

Na L.D.G., o estímulo à lipogênese, provoca hipertrofia adipocitária. O aumento da viscosidade da substância fundamental e as alterações da microcirculação dificultam as trocas metabólicas e a oxigenação, aumentando a resistência lipolítica e causando anisopoiquilocitose. Inicia-se uma reação mesenquimatosa-intersticial com hipertrofia e hiperplasia de fibras reticulares pericapilares e periadipocitárias, que evolui

para fibroesclerose, com encapsulamento de adipocitos, formando os micronódulos e macronódulos (CURRI, 1991; CIPORKIN & PASCHOAL, 1992 ; MARTIN, 1994; PINTO et al, 1995).

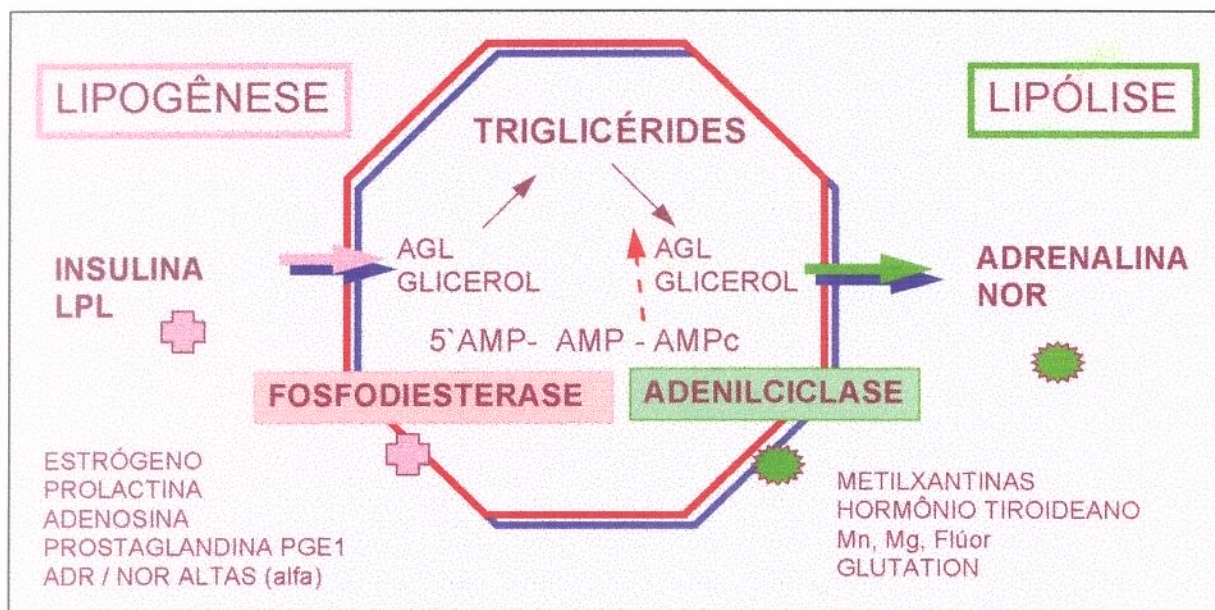


FIGURA 2 - FISIOPATOLOGIA : ADIPOCITO

1.2.1. Fatores Desencadeantes

Através da fisiopatologia da L.D.G., podemos identificar fatores desencadeantes, predisponentes e agravantes. Os fatores desencadeantes compreendem as alterações de natureza hormonal que ocorrem na adolescência.

O estrógeno é o principal hormônio envolvido, considerado o iniciador do processo e responsável principal pelo agravamento e perpetuação da L.D.G. Evidências disso são: a) a presença da L.D.G. na grande maioria das mulheres, b) o surgimento após a puberdade, c) o agravamento com a gestação, lactação, época do ciclo menstrual e estrogenerioterapia, d) relação com outros hormônios que interagem na L.D.G. Pode haver um hiperestrogenismo absoluto ou relativo. Ocorre o absoluto quando há aumento da

secreção ovariana ou administração exógena (anticoncepcionais hormonais) e o relativo, por desequilíbrio da relação estrógeno/ progesterona, ou aumento do número de receptores para estrógeno, principalmente nos adipócitos (CIPORKIN & PASCHOAL, 1992).

Sua atuação em nível da substância fundamental amorfa se dá através dos nucleotídeos cíclicos, estimulando a proliferação de fibroblastos e influenciando o “turnover” das macromoléculas, provocando alteração das glicosaminoglicanas e do colágeno. O aumento e hiperpolimerização do ácido hialurônico causa aumento da pressão osmótica intersticial e edema. A alteração do colágeno favorece a fibroesclerose dos septos conjuntivos interlobulares (CALVIERI et al; ISIDORI, 1983). **(figura 3)**

No adipócito, o estrógeno aumenta a resposta dos receptores alfa antilipolíticos e estimula a lipoproteína lipase (LPL), principal enzima responsável pela lipogênese. O aumento da lipogênese causa hipertrofia adipocitária e anisopoiquilocitose e, somado à fibroesclerose, resulta na formação de micronódulos e macronódulos **(figura 3)**. Estudos experimentais indicam que o estrógeno pode modular o número de receptores adrenérgicos no tecido adiposo (MOTULSKY & INSEL, 1982).

Na microcirculação, o estrógeno provoca diminuição do tônus venoso e vasodilatação com aumento da permeabilidade capilar, acentuando o edema. **(figura 3)**

Outros hormônios também participam na fisiopatologia da L.D.G. : A insulina estimula a lipogênese e inibe a lipólise, por ativação da enzima lipase lipoproteica e aumento do aporte glicídico. As catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) podem estimular a lipólise ou inibi-la, dependendo do receptor ativado (beta ou alfa). Em baixas concentrações, os receptores beta são mais sensíveis que os alfa, e em altas concentrações, ocorre o inverso.

Os hormônios tireóideos aumentam a lipólise do tecido adiposo por estimular a síntese da adenilciclase, diminuição da atividade da fosfodiesterase e dos receptores alfa antilipolíticos, além de participarem na formação da enzima hialuronidase (responsável pela despolimerização dos glicosaminoglicanas). Um hipotireoidismo relativo periférico

determina uma embebição mixedematosa da substância fundamental e diminui a lipólise e o “turnover” do colágeno através da redução do consumo de oxigênio. A prolactina aumenta a retenção hídrica ao nível do tecido adiposo (ISIDORI, 1983; PINTO et al, 1995).

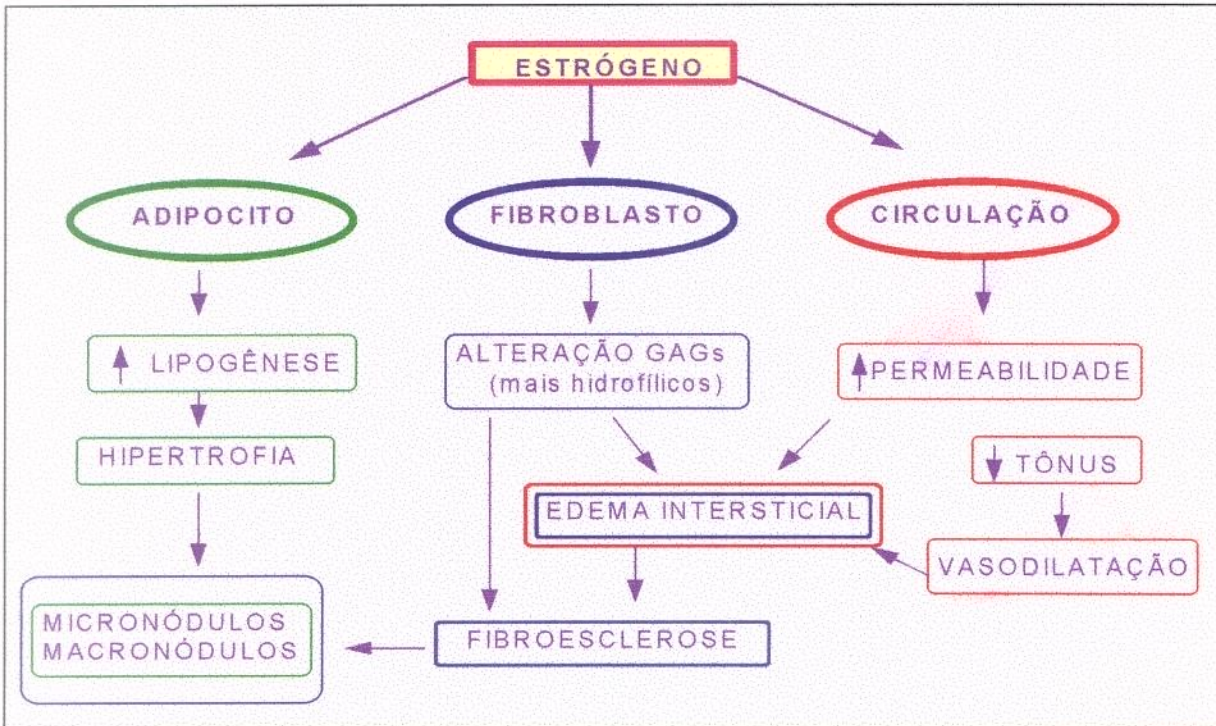


FIGURA 3: AÇÃO ESTROGÊNICA

1.2.2. Fatores Predisponentes

Para que a L.D.G. se desenvolva é necessário que haja uma predisposição genética e constitucional ou seja, a presença de múltiplos fatores hereditários, como:

- a) sexo (a L.D.G. acomete, na sua forma clássica, quase que exclusivamente as mulheres),
- b) raça (as mulheres brancas têm maior tendência à L.D.G. que as asiáticas ou negras),
- c) biotipo constitucional (as mulheres latinas apresentam a L.D.G. na região do quadril, enquanto as anglo-saxônicas ou nórdicas, na região abdominal),
- d) distribuição do tecido adiposo,
- e) número, disposição e sensibilidade dos receptores das células afetadas aos

hormônios, f) predisposição para desenvolver angiopatias periféricas (ou suscetibilidade à insuficiência circulatória) (ISIDORI, 1983) .

1.2.3. Fatores Agravantes

Os fatores agravantes compreendem hábitos alimentares, sedentarismo, fatores emocionais, hábitos de vida, patologias, medicamentos e gravidez.

Hábitos alimentares - Uma dieta desequilibrada do ponto de vista quantitativo (causando hiperinsulinemia) ou qualitativo (excesso de carboidratos e lípidos) causa um aumento da lipogênese. Uma ingestão excessiva de sal causa maior retenção de líquidos e a pobreza em fibras favorece a constipação, que leva a uma resistência maior ao retorno venoso dos membros inferiores, favorecendo a estase e o aumento da permeabilidade capilar.

A dieta ideal deve ser estabelecida individualmente, mas de uma maneira geral, a contribuição protéica não deve ser inferior a 12% do aporte calórico total e deve-se reduzir o aporte de carboidratos de absorção rápida (amido) e lipídios , mantendo pelo menos 20% de ácidos graxos poliinsaturados (ISIDORI, 1983; CAIRELLA et al, 1983).

Sedentarismo - Contribui para o agravamento da L.D.G. através dos seguintes mecanismos (CIPORKIN & PASCHOAL, 1992) :

1. Diminuição da massa muscular, com aumento da massa gordurosa.
2. Aumento da flacidez músculo - tendinosa.
3. Diminuição do mecanismo de bombeamento muscular dos membros inferiores, dificultando o retorno venoso e aumentando a estase .

Fatores emocionais - Distúrbios emocionais cursam com um aumento de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que, em altas concentrações, estimulam a lipogênese. Alguns autores classificam a L.D.G. como uma alteração psicossomática, sugerindo que modificações nos centros hipotalâmicos (circulatório, hormonal) originam

as alterações metabólicas. Estes centros poderiam ser afetados por frustrações, ansiedade, depressão e estresse (PINTO et al, 1995).

Hábitos de vida - Uso de roupas apertadas podem dificultar o retorno venoso, assim como saltos muito altos provocam disfunções dos músculos da panturrilha, prejudicando o bombeamento muscular. Períodos longos em uma só posição (sentada ou em pé) também favorecem a estase e agravam o quadro. O tabagismo provoca alteração na microcirculação e diminui a oxigenação dos tecidos, além de aumentar a formação de radicais livres. O álcool provoca aumento da lipogênese.

Doenças - Aquelas que cursam com alterações hormonais, circulatórias, metabólicas, ginecológicas, renais e gastroenterohepáticas. Alguns medicamentos como estrogênios, anti-histamínicos, antitireóideos e betabloqueadores também contribuem para o agravamento do quadro de L.D.G. (CIPORKIN & PASCHOAL, 1992).

Gravidez - Além de um aumento dos níveis hormonais (prolactina, insulina), o próprio útero gravídico age como obstáculo mecânico ao retorno venoso, aumentando a estase circulatória dos membros inferiores.

1.3. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

A L.D.G. caracteriza-se clinicamente por um aspecto alterado da superfície cutânea, que se apresenta com a aparência de “casca de laranja” (os poros foliculares ficam evidentes e acentuados, devido à tumefação da derme) e “acolchoada”, formada por saliências, alternando-se com depressões, correspondente ao edema intercelular, hipertrofia e hiperplasia adipocitária e fibro-esclerose (BINAZZI & PAPINI, 1983; CURRI, 1991).

As alterações semiológicas descritas acompanhando o quadro de L.D.G. são a alteração do relevo cutâneo, a perda da elasticidade, a dor à palpação profunda, estrias, e nódulos na palpação, além de alterações circulatórias, como telangectasias (CURRI, 1991).

No exame físico, é importante a propedêutica de inspeção e palpação. A inspeção deve ser feita com a paciente ereta e na posição supina. Além do aspecto em casca de laranja e/ou ondulações, observa-se a coloração da pele e pesquisam-se alterações associadas, como telangectasias, equimoses, estrias, hiperkeratose folicular, flacidez, varizes e alterações ósteo-esqueléticas. A palpação deve ser realizada com as polpas digitais levemente arqueadas, exercendo-se uma leve pressão, em movimentos circulares, de cima para baixo, incluindo as faces laterais e mediais das coxas, com a paciente na posição ereta, e através do pinçamento da pele entre o polegar e o indicador. Evidencia-se a alteração do relevo cutâneo (ondulações, depressões foveoladas) e avalia-se a temperatura, elasticidade, dor (“pinch test”- dor ao beliscamento) e a presença de nódulos na palpação profunda. A palpação com uma pressão mais acentuada pode provocar o surgimento de uma fôvea (por edema da derme e hipoderme) e, mais raramente, de equimoses (sinal de uma fragilidade capilar acentuada). A clássica “tétrade de Ricoux” inclui quatro sinais encontrados na palpação da L.D.G., que são: aumento da espessura do tecido celular subcutâneo, mais consistência, maior sensibilidade à dor e diminuição da sua mobilidade por aderência aos planos profundos (BINAZZI & PAPINI, 1983; GASBARRO et al, 1990; FERNANDEZ & CURRI, 1990; CURRI, 1991; FERRADÁS, 1991).

1.4. CLASSIFICAÇÃO

A L.D.G. pode ser classificada segundo o aspecto clínico e o histopatológico em quatro graus ou estágios (CURRI, 1991):

GRAU I - Assintomático, não se observando alterações clínicas. Na avaliação histopatológica encontra-se: espessamento da camada areolar; aumento da permeabilidade capilar; anisopoiquilocitose adipocitária; microhemorragias diapedéticas; ectasia dos capilares e microaneurismas fusiformes nas vênulas pós capilares.

GRAU II - Palidez; hipotermia; diminuição da elasticidade; sem alterações do relevo em repouso, que surgem, porém, com a compressão da pele ou contração muscular (**fotos 1 e**

2). No exame histopatológico, observa-se hiperplasia e hipertrofia da trama de fibrilas argentoafins periadipocitárias e pericapilares, dilatação capilar, micro-hemorragias e espessamento da membrana basal dos capilares.

GRAU III - Pele acolchoada e/ou com aspecto de casca de laranja à inspeção estática; sensação palpatória de finas granulações nos planos profundos; dor à palpação; diminuição da elasticidade; palidez e hipotermia (**fotos 3 e 4**). Na histopatologia encontra-se: a) dissociação e rarefação do tecido adiposo por fibrilas colágenas neoformadas, com envolvimento encapsulante de pequenas zonas de adipocitos degenerados, formando micronódulos; b) esclerose e espessamento da camada íntima das pequenas artérias; c) dilatação das vênulas e pequenas veias; d) numerosos microaneurismas e hemorragias no tecido adiposo; e) neoformação de capilares; f) dissociação do limite dermo-hipodérmico com aumento do volume das papilas adiposas, freqüentemente dismórficas; g) esclerose do conectivo dérmico, com inclusão de adipocitos no conectivo dos estratos mais profundos da derme.

GRAU IV - Características do grau III e presença de nódulos palpáveis, visíveis e dolorosos; aderência a planos profundos; grandes ondulações na superfície (**fotos 5 e 6**). Na histopatologia observa-se: desaparecimento da estrutura lobular do tecido adiposo, com nódulos encapsulados por tecido conjuntivo denso; lipoesclerose difusa, com importantes alterações da microcirculação; telangectasias; microvarizes e varizes; atrofia da epiderme.



FOTOS 1 e 2: L.D.G. GRAU II - EM REPOUSO E SOB CONTRAÇÃO GLÚTEA



FOTOS 3 e 4: L.D.G. GRAU III - EM REPOUSO E SOB CONTRAÇÃO GLÚTEA



FOTOS 5 e 6 : L.D.G. GRAU IV
EM REPOUSO, POSTERIOR E LATERAL



Também pode-se classificar a L.D.G. através da consistência da pele como dura, flácida, edematosa e mista (BARTOLETTI et al, 1983):

DURA: acomete mulheres jovens que praticam atividade física regularmente, tem aspecto compacto, firme, não se modifica com a posição (em pé ou deitada). À palpação encontra-se aderida aos planos profundos e, ao pinçamento, detecta-se o aspecto de casca de laranja. É freqüentemente acompanhada por estrias e é a forma mais encontrada nas adolescentes.

FLÁCIDA: em mulheres com vida sedentária, hipotonia muscular e antecedentes familiares de flacidez, ou, que perderam grande quantidade de peso bruscamente. O aspecto acolchoado é evidente, a pele é trêmula aos movimentos e o relevo da superfície se altera com a posição. As principais alterações associadas são os distúrbios circulatórios (telangectasias e varizes). Eventualmente, a L.D.G. flácida, que é freqüente após os quarenta anos, é a forma evolutiva da L.D.G. dura, que não foi tratada a tempo.

EDEMATOSA: ocorre aumento do volume dos membros inferiores como um todo, com sinal de Godet positivo (depressão do tecido à palpação com a ponta digital, persistente após a retirada). A pele é brilhante e fina e se acompanha de sensação de peso e de dor nas pernas. É a mais grave e, felizmente, a menos freqüente das formas.

MISTA: em um grande número de casos, observa-se mais de um tipo de L.D.G. em diferentes locais, na mesma paciente.

1.5. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO - EXAMES COMPLEMENTARES

Para facilitar a classificação e, principalmente, avaliar a evolução e a resposta terapêutica do quadro de L.D.G., torna-se necessário o emprego de exames complementares.

O **exame antropométrico** é o método mais utilizado, pela sua simplicidade e baixo custo. Consiste na mensuração do peso, altura, cálculo do índice da massa corporal (IMC) - através da fórmula: peso (em quilos) dividido pela altura elevada ao quadrado (em metros) - P/A^2 - e das medidas da circunferência corporal, obtidas com uma fita métrica. É um método quantitativo, podendo ser utilizado como medida indireta da espessura do pânículo adiposo. Portanto, trata-se de um bom método para avaliação de obesidade e adiposidade localizada, mas não reflete significativamente as alterações da L.D.G., uma vez que pode haver perda de peso e, conseqüentemente, redução de diâmetros, sem a melhora da L.D.G. (BRAY, GREENWAY & MOLITCH, 1978; MARSHALL et al, 1990).

A **impedância bioelétrica**, que mede a resistência aparente de um circuito através do fluxo de uma corrente elétrica alternante, com um eletrodo tetrapolar, colocado nas quatro extremidades dos membros superiores e inferiores, fornece informações sobre a composição corpórea, dividindo-a percentualmente em massa magra (ossos, músculos e vísceras), massa gorda (tecido adiposo) e água. No entanto, oferece limitações na avaliação da L.D.G., pois através dela não podemos estudar a microcirculação e as alterações do tecido conjuntivo (GRAY et al, 1990).

A **xerografia** consiste na irradiação da pele com raios X, utilizando a modificação do campo elétrico, através do uso do selênio carregado eletrostaticamente. A passagem da radiação através de tecidos com espessura variável, permite a formação de imagens que evidenciam as diferenças de densidade dos tecidos conjuntivo, muscular e subcutâneo. Apesar de ser um método que oferece a possibilidade de identificar os limites da epiderme, derme, subcutâneo e plano muscular, permitindo a medida da espessura de cada uma destas camadas, também não avalia as alterações microcirculatórias e não é inócuo.

A **ecografia bidimensional (B scan)**, com transdutores de frequência entre 7.5 e 10 Mhz, permite a observação da hipoderme e identifica a presença de nódulos, seu diâmetro e a ecotextura do tecido conjuntivo que os envolve, assim como a espessura desta camada. Com a introdução mais recente dos transdutores de 20 a 40 Mhz, tornou-se

possível a visualização também, da derme papilar e reticular e a identificação de edema nesta região. Utilizando a ecografia associada ao “doppler” pode-se avaliar, também, a circulação local (TOVO, 1994). Portanto, este parece ser um método não invasivo capaz de identificar alterações ao nível da hipoderme, tecido conjuntivo e circulação. O que limita a sua utilização é a necessidade de equipamento específico e treinamento técnico especializado (radiologista / dermatologista).

A **termografia de placa** consiste em um método de avaliação da temperatura da superfície da pele, através da colocação de uma placa flexível, composta por cristais termosensíveis de colesterol. Após alguns segundos de contato, surge um “mapa” de cores, de acordo com as diferentes temperaturas na superfície da pele e a temperatura basal da placa (28 a 31 graus Celsius). Segundo a imagem termográfica, pode-se classificar o grau de L.D.G.. De maneira geral, uma imagem termográfica homogênea e uniforme, com coloração verde ou rosada indica grau I ou ausência de L.D.G e imagens manchadas, com áreas escuras hipotérmicas (“buracos negros” e “pele de leopardo”) indicam um grau mais avançado (CURRI, 1991). Este método tem a vantagem de ser inócuo, mas com desvantagens, haja visto a necessidade de se manterem constantes a temperatura e a umidade da sala, além do que, fatores que provocam alterações circulatórias e na temperatura da superfície corporal (exposição solar, febre, tabagismo, época do ciclo menstrual) podem alterar o resultado do exame.

A **tomografia computadorizada** e a **ressonância magnética** medem apenas a espessura do tecido adiposo, não permitindo a avaliação da derme ou da microcirculação. São utilizadas, principalmente, na avaliação da obesidade (SEIDELL, BAKKER & KOOY, 1990).

O **exame anátomo-patológico** é um método direto e preciso de avaliação, mas tem o inconveniente de ser invasivo. Pode ser realizado através de biopsias com “punches” de 4mm de diâmetro, no local afetado (SEGERS et al, 1984). As colorações realizadas podem ser: a) H&E (hematoxilina-eosina) , que é a coloração de rotina histológico, b) ALCIAN BLUE, para os muco-polissacarídeos, c) PAS (ácido periódico e reativo de

SCHIFF), que evidencia as membranas basais, d) WEIGERT - VAN GIESON (fucsina-resorcina e fucsina ácida), que demonstra as fibras elásticas, colágenas e musculares lisas, e) TRICRÔMICO DE MASSON (hematoxilina férrica de WEIGERT, escarlate de BIEBRICH e azul de anilina), que fornece um bom contraste entre as fibras colágenas e musculares da derme (LEVER & LEVER, 1991; AMSTALDEN, 1992).

1.6. TERAPÊUTICA

Como a L.D.G. tem gênese multifatorial, as medidas terapêuticas são múltiplas, incluindo: a atenuação dos fatores agravantes, métodos físicos, farmacológicos e elétricos.

Na atenuação dos fatores agravantes são fundamentais: a orientação alimentar, orientação para exercício físico (citados nos fatores agravantes) e método anticoncepcional (não hormonal), além do controle da ansiedade ao estresse.

1.6.1. Métodos físicos e mecânicos:

Iontoforese - o líquido intersticial e o sangue contém eletrólitos, que tornam estes fluidos altamente condutores, em contraste com o estrato córneo, que funciona como uma barreira não condutora. Aplicando-se uma corrente galvânica com diferença de potencial constante na superfície da pele, cria-se um campo eletromagnético que favorece a passagem do produto através da camada córnea, chegando à derme. Os produtos devem estar na forma de íons (dissociada) e é importante conhecer a polaridade, a estrutura e o tamanho molecular do fármaco administrado. São usadas correntes de 4 a 16 mA. A própria corrente galvânica, independentemente do princípio ativo empregado, tem ação vasomotora (vasoconstrição, seguida de vasodilatação), antiálgica e facilita as trocas metabólicas (CAIRELLA et al , 1983; BURNETTE, 1989).

Ultra-som - vibrações de frequência superior à do som, possui um efeito térmico e vasodilatador, favorecendo a penetração de ativos. Recentemente tem sido usado para hidrolipoclasia, rompendo o adipocito e provocando lipólise, seguido de lipoaspiração, com a finalidade de lipoescultura. Desta forma, age apenas no tecido subcutâneo, com resultados satisfatórios nos casos de gordura localizada.

Termoterapia - o emprego de calor ou frio busca obter uma vasodilatação. Sua eficácia é questionada, pois a vasodilatação por si só pode agravar o quadro e as altas temperaturas podem levar à desnaturação protéica.

Pressoterapia - método fisioterápico que utiliza um massagador pneumático exercendo compressão sequencial, no sentido da drenagem circulatória, ativando o retorno venoso, para tratamento do edema linfático, venoso ou misto dos membros. É usado como coadjuvante no tratamento da L.D.G. (CAMPISI, 1983).

Drenagem linfática - técnica de massagem descrita pela primeira vez em 1936, consiste em movimentos de bombeamento, através de pressões suaves e rítmicas, que estimulam o fluxo da linfa. Este estímulo, por sua vez, facilita a drenagem linfática para os coletores e grupos ganglionares, reduzindo o edema e descongestionando os tecidos. Deve ser realizada no sentido do retorno da linfa, para o que, requer-se um conhecimento anatômico da circulação linfática local (VIGLIOGLIA & RUBIN, 1991; PINTO et al, 1995).

Eletrolipoforese - consiste na aplicação de vários pares de agulhas finas (0.3mm) e longas (5 a 15 cm) que são conectadas a gerador de corrente de baixa frequência, criando um campo elétrico que modifica o meio intersticial, favorecendo a drenagem circulatória, as trocas metabólicas tissulares e a lipólise (PINTO et al, 1995).

1.6.2. Terapêutica farmacológica:

Os princípios ativos farmacológicos citados na literatura atuam sobre o tecido adiposo, tecido conjuntivo ou na microcirculação, podendo ser utilizados por via tópica, sistêmica ou transdérmica.

Os que atuam no tecido adiposo são os de efeito lipolítico: as metilxantinas (teobromina, teofilina, aminofilina, cafeína) que atuam inibindo a fosfodiesterase, o isoproterenol e a adrenalina (agonistas beta-adrenérgicos) e a yoimbina, piperoxam, fentolamina e dihidroergotamina (alfa-antagonistas). Estudos *in vitro* demonstram que agonistas beta adrenérgicos e as metilxantinas estimulam a lipólise e a redução do tamanho dos adipocitos, através de um aumento do AMP cíclico intracelular e da inibição da fosfodiesterase (SMITH et al, 1979; MOTULSKY & INSEL, 1982). Em estudo duplo cego placebo que utilizavam tópicos contendo um beta agonista (isoproterenol), uma metilxantina (aminofilina) e um alfa-antagonista (yoimbina) demonstrou-se uma redução estatisticamente significativa da medida antropométrica da coxa média, de 1.33 cm + / - 1.12 cm, com $p < 0.001$. Esta redução foi maior quando se utilizou os três princípios ativos juntos, 3 a 5 vezes por semana, por 4 semanas. Separadamente, o fármaco com o que obtiveram os melhores resultados foi a aminofilina (inibidora da fosfodiesterase). Não foram observados efeitos colaterais e a análise estatística foi feita através do teste "t" de Student para observações emparelhadas (GREENWAY & BRAY, 1987).

Em relação aos efeitos sistêmicos, a cafeína utilizada por via tópica apresentou mínima distribuição geral. As taxas séricas obtidas, após aplicações repetidas de um gel hidroalcoólico a 5%, foram inferiores às obtidas após a ingestão de uma xícara de café (ZESCH, SCHAEFER & STUTTGEN, 1984).

A coenzima A e o aminoácido l-carnitina potencializam os efeitos das metilxantinas, por estimular a mobilização e destruição dos ácidos graxos livres, induzindo o seu transporte ativo através da membrana mitocondrial (o excesso de ácidos graxos livres pode saturar o sistema, levando a um "feedback" negativo da lipólise). Além disso, este

processo libera ATP, que aumenta a eficiência da lipase, facilitando a hidrólise dos triglicérides (SALVO,1995).

Dentre os ativos farmacológicos que atuam no tecido conjuntivo, os que são mais estudados são os sais de silício e a centella asiática.

O silício é um elemento estrutural do tecido conjuntivo, regulador e normalizador do metabolismo celular e da divisão celular. Estudos em cultura de fibroblastos demonstraram que os silanóis (grupos de compostos de hidrogênio e silício, análogos aos hidrocarbonetos) promovem a formação de pontes entre os aminoácidos hidroxilados das fibras elásticas e de colágeno, protegendo estas fibras da glicosilação não enzimática, diminuindo a sua taxa de degradação. Atua como co-enzima na síntese das macromoléculas da matriz intersticial e reorganiza as glicoproteínas estruturais e proteoglicanas da substância fundamental, por estimular o agrupamento de aminoácidos polares, normalizando a sua capacidade hidrofílica. Na microcirculação, modifica a permeabilidade capilar venosa e linfática e, no tecido adiposo, estimula a síntese de AMPcíclico e a hidrólise de triglicérides, provavelmente através de um mecanismo de ação na membrana celular, ativando a adenilciclase (SCHWARTZ, 1977; CORBEL,1992; SALVO,1995).

O extrato de centella asiática tem origem vegetal e é formado quimicamente por asiaticosídeo (40%), ácido madecássico (30%) e ácido asiático (30%), derivados triterpênicos, que atuam nos fibroblastos (testes *in vitro*), estimulando a síntese de colágeno e muco-polissacarídeos (LAWRENCE, 1967; DEL VECCHIO, 1984). Estudo histológico em cultura de células epidérmicas demonstrou um estímulo do processo de ceratinização pelo asiaticosídeo (MAY, 1968). No uso tópico e sistêmico observou-se a ação em nível da microcirculação, com melhora da perfusão dos membros inferiores demonstrada por capilaroscopia em pacientes com insuficiência venosa crônica (ALLEGRA, 1984), sendo utilizado para o tratamento de úlceras venosas crônicas (FARRIS, 1960; BORSALINO, 1962; MALEVILLE, 1979; APPERTI et al, 1982).

Testes de toxicidade e sensibilização cutânea demonstraram sua inocuidade, tanto via sistêmica, como tópica (HAUSEN, 1993). A absorção percutânea foi demonstrada em ratos e camundongos através de marcação radioativa e o ácido madecássico foi mais absorvido que o ácido asiático, com o pico de absorção entre 1 e 3 horas (VIALA, 1977).

Em vários estudos, na L.D.G., o extrato de centella asiática tem sido utilizado por via sistêmica. A análise dos resultados é dificultada pela metodologia variada e critérios de avaliação diferentes e não padronizados, assim como pela ausência de controle na maioria dos trabalhos (DALLOZ- BOURGUIGNON, 1975; BARGHEON, 1976; CAZÉS & COMBALIÉ, 1976; BAILLY, 1976; SENTENAC, 1976; CHICOURI, 1978; BARTOLETTI et al, 1983).

Um estudo anátomo - clínico, duplo cego, avaliou o tamanho adipocitário (média do diâmetro de duzentos adipocitos) na região trocantérica comparada com a deltoídea, em 35 pacientes. Dessas, vinte foram tratadas com 60 mg de extrato seco de centella asiática via oral, por dia, por noventa dias. A análise estatística foi feita com o teste "t" de Student. Houve redução significativa do diâmetro dos adipocitos, nas duas regiões, nas pacientes que usaram a centella, comparada com as que usaram placebo, e esta redução foi mais acentuada em nível trocantérico ($p < 0.001$). Observou-se também a diminuição da fibrose interadipocitária (HACHEM & BORGAIN, 1979).

Os princípios ativos atuantes na microcirculação, incluem os extratos vegetais de hera e castanha da índia, ricos em saponinas, e ginkgo biloba e rutina, que contém bioflavonóides. Estes agem, diminuindo a hiperpermeabilidade capilar e aumentando o tônus venoso, através da estimulação da prolina hidroxilase e inibição da prostaglandina PGE2 (LAGRUE et al, 1986). Também diminuem a agregação plaquetária, inibindo a formação de microtrombos. Estudos experimentais (analisados através de oscilometria, termometria, "doppler", métodos hemodinâmicos e capilaroscopia) demonstram que o extrato de ginkgo biloba é antiedematoso (por diminuição da hiperpermeabilidade capilar) e melhora o retorno venoso e a circulação arterial (AUGUET & CLOSTRE, 1983; BAUER, 1984).

A pentoxifilina é uma metilxantina que melhora a perfusão na microcirculação, através do seu efeito nas características hemorreológicas, como a deformabilidade eritrocitária, agregação plaquetária e concentração plasmática de fibrinogênio. Possui também ação imunomoduladora e trófica do tecido conjuntivo (SAMLASKA & WINFIELD, 1994). Tem sido utilizada no tratamento de doenças vasculares periféricas (insuficiência venosa crônica, úlceras de estase), com resultados significativos (REICH & GILLINGS, 1987; COLGAN et al, 1990; MICKELBERG et al, 1992). Não existem relatos da sua utilização sistêmica para a L.D.G. Entretanto, tem sido aplicada por via transdérmica, mas sempre associada a outros princípios ativos, o que dificulta a avaliação da sua eficácia (MARTIN et al, 1994).

Para a utilização de um tratamento tópico, devem-se considerar não apenas a concentração e características farmacológicas dos princípios ativos, como também o tipo de veículo empregado, o perfil farmacocinético do ativo, a interação deste com o veículo e com a pele, o modo de aplicação, além das variáveis biológicas e do meio ambiente (ADDICKS et al, 1989; GUY & HADGRAFT, 1989; RIVIERE, 1993).

Como o estrato córneo é a principal barreira a ser vencida (WERTZ & DOWNING, 1989; POTTS, 1989), podem-se utilizar, nas formulações para uso tópico, os chamados facilitadores da permeação (“skin enhancers”), substâncias que, quando presentes na formulação, aumentam, significativamente, o fluxo de penetração de outra substância (HADGRAFT, 1989; ZATZ, 1993; MARTY & WEPIERRE, 1994). Estes incluem desde simples solventes (água, álcool, metil sulfóxido de alquilo) ou surfactantes, até moléculas fosfolipídicas que, acopladas ao ativo aumentam a sua lipossolubilidade (fitossomas) ou, ainda, vesículas lipídicas preenchidas pelos ativos (lipossomas) (CIPORKIN & PASCHOAL, 1992; ZATZ, 1993; SEILLER et al, 1994).

A intradermoterapia (mesoterapia), terapêutica em que a derme é a via de administração de medicamentos, descrita por PISTOR em 1958, tem sido utilizada no tratamento da L.D.G. desde 1964. A sua vantagem é infundir os princípios ativos diretamente no local afetado e em mínima quantidade, o que elimina a resistência da

barreira epidérmica e anula o risco de efeitos colaterais sistêmicos. As complicações da intradermoterapia decorrem de técnica inadequada ou da escolha dos produtos utilizados. Estes devem ser hidrossolúveis, isotônicos, com pH adequado, estáveis física e quimicamente, tolerados ao nível subepidérmico, de baixo estímulo alergênico e eficácia reconhecida (CIPORKIN & PASCHOAL, 1992; CORBEL, 1992).

Vemos, assim, que a L.D.G. é uma alteração de etiologia multifatorial, que cursa com alterações estéticas indesejáveis, levando a busca incansável de novas terapêuticas, principalmente pela indústria cosmética, o que gera o surgimento de inúmeros produtos para uso tópico, sem quaisquer pesquisas científicas que comprovem a sua eficácia. A escassez e baixa qualidade de pesquisas nesta área talvez ocorram pela inexistência de uma metodologia padronizada e reproduzível para avaliação da melhoria do quadro de L.D.G., assim como pela influência de outros fatores (hábito alimentar, exercício físico, perda de peso), que atuam como variáveis de confundimento, prejudicando a validade interna da pesquisa.



2. Objetivos

Os objetivos principais deste estudo foram:

Em uma amostra da população:

1. Estudar a prevalência dos sintomas associados, citados na literatura;
2. Identificar a prevalência dos fatores agravantes, citados na literatura;
3. Identificar alterações semiológicas cutâneas, citadas na literatura, associadas com a L.D.G.;
4. Estudar as características histopatológicas da derme nas áreas acometidas pela L.D.G.;
5. Avaliar a eficácia da terapêutica tópica.



3. Sujeitos e Métodos

3.1. DESENHO DO ESTUDO

O estudo epidemiológico da amostra foi transversal, descritivo e o ensaio clínico foi duplo cego (FLETCHER & FLETCHER, 1991).

3.2. ASPECTOS ÉTICOS

Antes de constituir a amostra, as voluntárias foram esclarecidas sobre os métodos e objetivos do trabalho e assinaram um Termo de Consentimento aprovado pela Comissão de Ética Médica da FCM - UNICAMP (anexo 1). Conforme estipulado pelo Conselho Federal de Medicina, os preceitos éticos obedeceram os estabelecidos na declaração de Helsinki (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 1988).

3.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população estudada foi a de mulheres adultas de 18 a 45 anos com quadro clínico de Lipodistrofia Ginóide (L.D.G.).

A amostra foi constituída por 75 voluntárias. A seleção da amostra foi realizada por voluntariado, pois as pacientes seriam submetidas a procedimento cirúrgico invasivo (biopsia de pele). O grupo controle foi constituído pelas próprias pacientes, que utilizaram um produto com os princípios ativos em um dos lados (coxas e glúteos) e o mesmo produto, sem os princípios ativos (placebo), do outro.

O período de coleta de dados foi de dezembro de 1993 a setembro de 1994.

3.3.1. Critérios de inclusão

- Sexo feminino;
- Idade entre 18 e 45 anos (nascimento até a data da entrevista);
- Presença de L.D.G. nas coxas e/ou glúteos (definida como uma alteração visual da pele - espontânea ou sob compressão - dos glúteos e/ou coxas, com aspecto “acolchoado” ou em “casca de laranja”).

3.3.2. Critérios de exclusão

- Mulheres no período da pós menopausa (amenorréia maior que 12 meses, sem gravidez);
- Gestantes (amenorréia maior que 3 meses ou confirmação laboratorial);
- Antecedentes cirúrgicos de ooforectomia bilateral;
- Antecedentes cirúrgicos de lipoaspiração na região afetada;
- L.D.G. grau IV;
- Obesas (Índice de Massa Corporal maior ou igual a 30);
- Patologia sistêmica crônica com comprometimento circulatório, do tecido conjuntivo ou adiposo.
- Início de atividade física regular a menos de três meses da data da entrevista;
- Tabagistas (um ou mais cigarros por dia);
- Pacientes sob tratamento ou dieta para perda de peso;
- Pacientes que tenham realizado qualquer tipo de tratamento para L.D.G. nos últimos três meses anteriores à entrevista.

3.3.3. Critérios de descontinuação

- Uso irregular do produto (tempo de utilização menor do que oitenta dias);
- Gravidez iniciada no meio do tratamento;
- Variação de peso maior que 20% do peso inicial.

3.4. COLETA DE DADOS

3.4.1. Entrevista

Realizada por uma única entrevistadora (autora), que preencheu um formulário de anamnese, com as informações das pacientes (anexo 2);

3.4.2. Exame físico

Realizado por uma única examinadora (autora) em duas datas distintas, uma antes e outra após a utilização dos produtos tópicos. Os dados antropométricos foram avaliados através de uma balança antropométrica calibrada e uma fita métrica inextensível e flexível. A inspeção da região glútea e coxas foi feita com a paciente em pé em repouso, com contração da musculatura glútea, e em decúbito ventral. A palpação foi realizada na superfície e na profundidade, com o polegar em movimentos circulares, por toda a área acometida. Todos os dados foram transcritos para um formulário (anexo 3).

3.4.3. Exame histopatológico

O estudo histopatológico foi realizado em biopsias da pele, obtidas das regiões bitrocantéricas das pacientes através de “punches” de 4,0 mm de diâmetro, após anestesia local com 0,3ml de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor. Após a biopsia, procedia-se a um ponto com fio mononylon 5-0 e/ou curativo compressivo.

O fragmento era colocado, imediatamente após a retirada, em 5,0 ml de uma solução de formol (solução de aldeído fórmico a 37%) a 10% em água destilada, isotônica e tamponada, sendo enviado para o Núcleo de Medicina Experimental da Universidade Estadual de Campinas, aos cuidados do técnico responsável. Permanecia na solução de formol por oito a doze horas, sendo então transferido para o álcool a 70% , seguindo processamento automático em histotécnico (ANCAP) e cortes histológicos com navalha de aço inoxidável descartável, para depois ser corado.

Os cortes foram corados sob os seguintes métodos:

- Hematoxilina - eosina (foto 7)
- PAS - Ácido Periódico e reagente de Schiff
- Azul de Alcian
- Tricrômio de Masson (foto 8)
- Weigert - van Gieson

As alterações histopatológicas foram avaliadas por metodologia subjetiva e objetiva. A avaliação subjetiva foi feita por duas examinadoras, não simultaneamente, em duas leituras consecutivas. Os cortes da pele, nos períodos anterior e posterior ao tratamento, foram lidos a um só tempo, de maneira aleatória, com a identificação da lâmina codificada. As examinadoras preencheram uma ficha para cada lâmina observada (anexo 4). A avaliação objetiva foi realizada por análise de imagem. Para a captura das imagens foi utilizada uma placa digitalizadora de vídeo marca Imaging Technology e modelo Vision Plus AT, conectada a um PC COMPAQ e a um microscópio. **(fotos 9 , 10 e 11)**

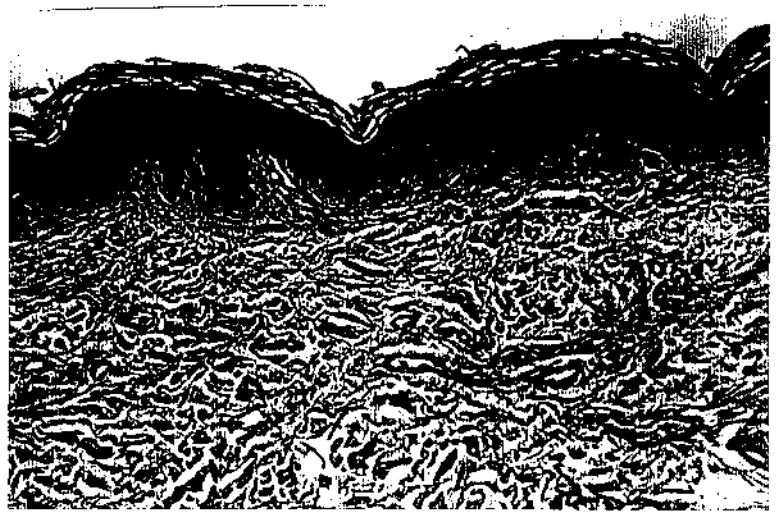
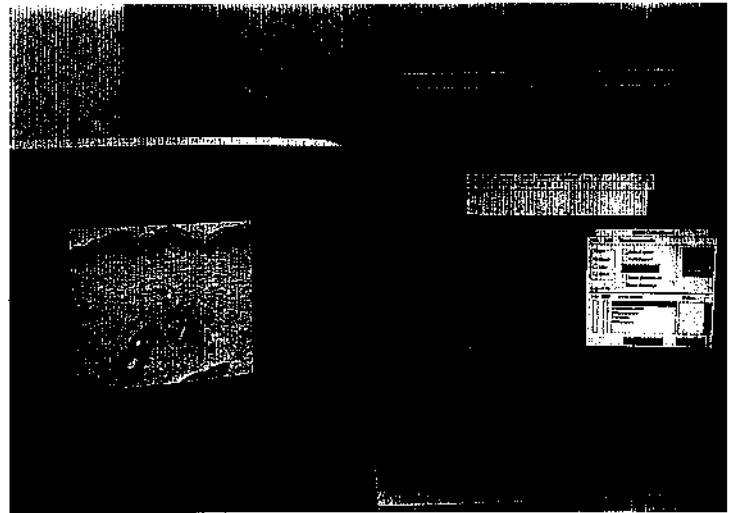
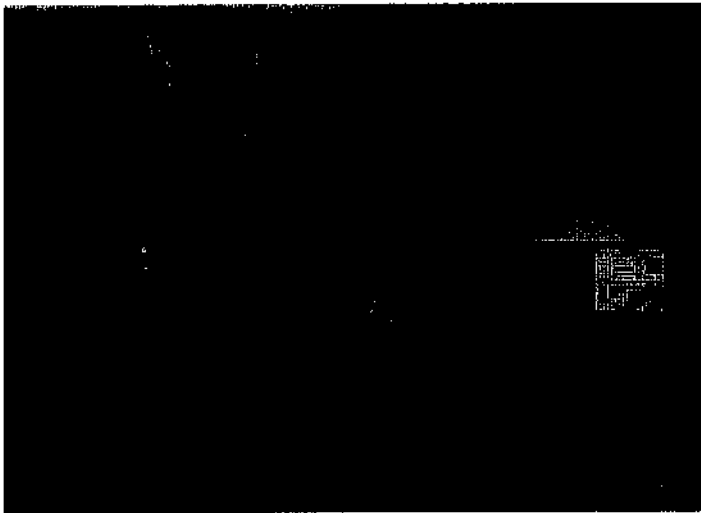


FOTO 7 : HEMATOXILINA EOSINA - 132X (acima)
FOTO 8 : TRICRÔMIO DE MASSON- 83X (esquerda)



FOTOS 9 e 10 : EQUIPAMENTO DE ANÁLISE DE IMAGEM

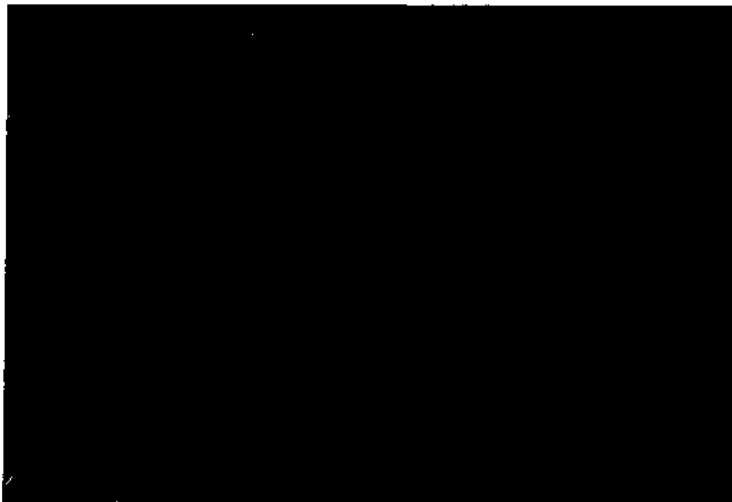


FOTO 11
MEDIDAS DA ESPESSURA DA EPIDERME
Aumento de 140 vezes
Coloração PAS

3.4.4. Avaliação subjetiva

As pacientes preencheram um questionário de avaliação após o uso dos produtos (anexo 5).

3.5. PRODUTO TESTADO

Após entrevista, exame físico, antropométrico e biopsia da região trocantérica, as mulheres voluntárias receberam dois tubos identificados como “Creme anticelulite - coxa direita” e “Creme anticelulite - coxa esquerda”.

Todos os tubos continham uma mesma emulsão leitosa (anexo 6), sendo que, na metade deles, foram acrescentados os princípios ativos avaliados. A outra metade dos tubos funcionou como placebo. Cada paciente recebeu um dos tubos com os princípios ativos e o outro, com placebo. As embalagens, já identificadas, eram entregues à pesquisadora e a única pessoa a conhecer qual tubo continha os princípios ativos era a farmacêutica responsável pela sua manipulação, que manteve esse dado sigiloso até o final da pesquisa. A distribuição dos lados foi aleatória, através do número da paciente, sendo que metade recebeu o produto placebo para o lado direito e os ativos para o lado esquerdo e metade vice-versa.

As pacientes foram orientadas a utilizar as emulsões nos lados indicados, em quantidade suficiente que permitisse uma massagem suave em movimentos circulares e ascendentes, por dois minutos em cada coxa (aproximadamente 3 a 5 gramas do produto em cada lado). A aplicação deveria ser diária, após o banho, com a pele seca, por noventa dias.

Os produtos utilizados foram previamente submetidos à pesquisa de alergenicidade através das provas de irritabilidade cutânea primária; irritabilidade acumulada; sensibilização, fototoxicidade e fotoalergia. Desta avaliação participaram 120 voluntárias e o produto foi considerado aprovado para uso tópico em humanos (anexo 7).

3.6. VARIÁVEIS

3.6.1. Identificação

- Idade: data de nascimento até a data da entrevista (em anos);
- Ocupação: cargo, na data da entrevista;
- Raça: branca, negra ou mongolóide, caracterizada pela cor da pele e antecedentes familiares.
- Escolaridade: na data da entrevista, dividida em primeiro, segundo ou terceiro grau (completo ou incompleto);

3.6.2. Antecedentes

- MÓRBIDOS PESSOAIS E FAMILIARES (primeiro grau): hipertensão, diabetes, varizes, obesidade, L.D.G. e outros.
- GINECOLÓGICOS E OBSTÉTRICOS:

Menarca: idade em anos, da primeira menstruação;

Número de partos: a termo ou prematuros;

Uso de anticoncepcional hormonal : em algum período pregresso ou atual, sim ou não;

3.6.3. Hábitos de vida

• Dieta: rotina diária de alimentação, com posterior classificação em balanceada, rica em carboidratos, rica em lipídeos ou irregular. A classificação foi feita de acordo com as seguintes porcentagens ideais: 50 a 55% de carboidratos, 30 a 35% de gorduras e 10 a 15% de proteínas.

- Atividade física

Tipo: qualquer tipo de exercício físico realizado regularmente (pelo menos uma vez por semana) com exceção da rotina doméstica. As que não referiram nenhum tipo de atividade física foram consideradas sedentárias.

Frequência: número de vezes por semana que realizavam a(s) atividade(s) citada(s).

3.6.4. Quadro de L.D.G.

- Idade do início, em anos, quando percebeu pela primeira vez o aspecto clínico da L.D.G. (pele em casca de laranja ou acolchoada);
- Duração do quadro, calculada pela entrevistadora (idade da paciente menos a idade da percepção inicial).

3.6.5. Sintomas associados

Resposta espontânea, não induzida, posteriormente categorizada, segundo CURRI (1991) em:

- Edema (“inchaço nas pernas”);
- Sensação de peso nas pernas;
- Pés frios, mesmo em dias quentes;
- Dor nas pernas, espontânea ou à deambulação rotineira;
- Parestesias (“formigamento”) das pernas;
- Cãimbras (“repuxamento”).

3.6.6. Tratamentos anteriores

Tratamentos para a L.D.G. realizados progressivamente à entrevista.

3.6.7. Fatores agravantes

Fatores que a paciente considera importantes como iniciadores ou agravantes do seu quadro de L.D.G., sendo citados os seguintes exemplos:

Ganho de peso, variação de peso, anticoncepcionais hormonais, alimentação, sedentarismo, estresse, gestação, outros (ISIDORI, 1983).

3.6.8. Dados antropométricos

- Peso: em gramas na data do exame físico, aferido através de uma balança antropométrica calibrada;
- Altura: em centímetros na data do exame físico, aferida pela mesma balança antropométrica;
- Índice de massa corporal (IMC) : calculado através da fórmula P/A^2 , para classificação das paciente em magras, normais ou obesas (BRAY, 1989):

IMC menor que 18 = magra

IMC entre 18.0 e 25 = normal

IMC entre 25.1 e 30 = sobrepeso

IMC maior que 30 = obesa

- Medida bitrocantérica: em centímetros, utilizando uma fita métrica inextensível e flexível colocada em torno da região trocantérica, previamente palpada. Paciente na posição supina em repouso, com os pés unidos e de costas para a examinadora. Foram tomadas três medidas consecutivas e a medida anotada era a média aritmética das três.

- Medida da coxa proximal: em centímetros, utilizando uma fita métrica inextensível e flexível colocada em torno da região proximal da coxa direita e esquerda, 1,0 cm abaixo da prega glútea inferior. Paciente na posição supina em repouso, com os pés separados na distância de 10 cm entre eles, de costas para a examinadora e com o peso apoiado igualmente em ambos os membros inferiores. Foram tomadas três medidas consecutivas e a medida anotada era a média aritmética das três.
- Medida da coxa média: em centímetros, utilizando uma fita métrica inextensível e flexível colocada em torno da região distal da coxa direita e esquerda, 15,0 cm acima da prega poplíteia. Paciente na posição supina em repouso, com os pés separados na distância de 10 cm entre eles, de costas para a examinadora e com o peso apoiado igualmente em ambos os membros inferiores. Foram tomadas três medidas consecutivas e a medida anotada era a média aritmética das três.

As medidas antropométricas foram novamente aferidas após a utilização dos produtos tópicos (placebo e ativos), pela mesma examinadora, segundo o mesmo método.

3.6.9. Alterações associadas

Foi avaliada a presença ou ausência das seguintes alterações na pele das regiões das coxas e glúteos (CURRI & LIGUORI, 1989; FERNANDEZ & CURRI, 1990; GASBARRO et al, 1990):

- Estrias: lesões atróficas lineares;
- Telangiectasias: vasos sanguíneos superficiais de até 2mm de espessura, de cor violácea;

- Flacidez: perda do tônus normal da pele, com aspecto flutuante, trêmula após um impacto.
- Varizes: vasos sangüíneos tortuosos, de cor azulada, salientes à palpação;
- Hiperkeratose folicular: lesões papulosas milimétricas na superfície cutânea, que, à palpação, oferecem uma sensação de aspereza.

3.6.10. Classificação do grau de celulite (CURRI, 1991)

Através da inspeção e palpação, o grau da L.D.G. das pacientes foi classificado em:

- GRAU I : Não se observam alterações clínicas;
- GRAU II : Palidez, hipotermia, diminuição da elasticidade , sem alterações do relevo em repouso, mas estas surgem com a compressão da pele ou contração muscular **(fotos 1 e 2)**;
- GRAU III: Pele acolchoada, com aspecto de “casca de laranja” mesmo em repouso, dor ao pinçamento da pele, diminuição da elasticidade , palidez e hipotermia **(fotos 3 e 4)**;
- GRAU IV : Características do grau III e presença de nódulos palpáveis e visíveis, dolorosos, aderência a planos profundos, grandes ondulações na superfície. **(fotos 5 e 6).**

ESTUDO HISTOPATOLÓGICO:

3.6.11. Espessura da epiderme

Obtida através da medida da distância entre a membrana basal até a borda inferior do estrato granuloso no plano vertical (MARKS, 1981), em vinte pontos ao longo da epiderme, sendo dez pontos na porção suprapapilar e dez pontos em nível dos cones epiteliais. O valor considerado foi o resultado da média aritmética das medidas, nos dois níveis. Os valores foram obtidos em milímetros, no aumento de 140 vezes, através das imagens digitalizadas das lâminas, em cortes corados pela reação do PAS. Somente foram utilizados os cortes totalmente perpendiculares.

3.6.12. Espessura da derme papilar

Obtida pela média aritmética de dez medidas desde a membrana basal até o limite visual entre a derme papilar e reticular, que corresponde ao ápice dos cones epiteliais. Os valores foram obtidos em milímetros, no aumento de 140 vezes, através das imagens digitalizadas das lâminas, em cortes corados pela reação do PAS. Utilizaram-se, somente, os cortes totalmente perpendiculares.

3.6.13. Área total da derme

Obtida pela medida da área em milímetros quadrados, considerando uma faixa de largura de 1,0 mm, desde a membrana basal até o limite visual dermo - hipodérmico. Foram realizadas duas medidas: a da área contínua, considerando áreas coradas (tecido conjuntivo) e não coradas (tecido adiposo perianexial, anexos) e a da área descontínua, considerando apenas as áreas coradas. Os valores foram obtidos em milímetros, no aumento de 120 vezes, através das imagens digitalizadas das lâminas, em cortes corados

pela reação do PAS. Os cortes utilizados foram, somente, os totalmente perpendiculares, que continham hipoderme.

As outras alterações histopatológicas foram avaliadas por metodologia subjetiva, por duas examinadoras, não simultaneamente, em duas leituras consecutivas. As avaliações dos cortes de pele coletada nos períodos anterior e posterior ao tratamento foram avaliados ao mesmo tempo e em ordem aleatória, com a identificação da lâmina codificada.

3.6.14. Alterações da epiderme

Hiperqueratose e acantose: classificadas em ausente (-), leve (+), moderada (++) ou intensa (+++). Foram avaliadas através da coloração Hematoxilina-eosina.

3.6.15. Alterações da derme (colorações Tricrômio de Masson, Weigert-Van Gieson e Azul de Alcian)

- Edema na derme papilar : classificado em ausente (-), leve (+), moderado (++) ou intenso (+++).
- Proliferação de fibras colágenas : classificada, segundo AMSTALDEN (1992) em grau zero (ausente: -), grau I (mínima ou leve: +), grau II (nítida e moderada, com redução do manto adiposo peri-glandular sudoríparo: ++) e grau III (intensa, com total ou quase total substituição do tecido adiposo peri-glandular sudoríparo e hipodérmico: +++).

3.6.16. Alterações da microcirculação (colorações PAS, Hematoxilina-eosina e Tricrômio de Masson)

- Espessamento da membrana basal de vasos da microcirculação: classificada em ausente (-), leve (+), moderado (++) ou intenso (+++).
- Micro-hemorragias: presentes ou ausentes
- Microaneurismas venulares: presentes ou ausentes
- Infiltrado perivascular: classificada em ausente (-), leve (+), moderado (++) ou intenso (+++).

3.6.17. Alterações no tecido adiposo (coloração Hematoxilina-eosina)

- Tecido adiposo: presente (+) ou ausente (-). Caso presente:
- Poiquilocitose adipocitária: classificada em ausente (-), leve (+), moderada (++) ou intensa (+++).
- Espessamento de septos conjuntivos: classificada em ausente (-), leve (+), moderado (++) ou intenso (+++).

3.7. DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA

As áreas afetadas foram fotografadas antes e após a utilização dos produtos, com máquina Pentax K1000 com teleconverter fixa sobre um tripé, situada a 1,5 metros do objeto (paciente).

As fotografias foram obtidas no mesmo local, com as pacientes em pé e de costas para a câmara, com os pés unidos, com os músculos glúteos relaxados e contraídos com força máxima.



4. Processamento e análise dos dados

As fichas foram revisadas manualmente e as variáveis foram codificadas. Os dados foram então digitados no programa DBASE III PLUS, com posterior conferência manual após a digitação através da listagem dos dados, na ordem em que foram digitados. Os “softwares” utilizados para a análise estatística foram o STATGRAPHICS, “statistical graphics system”, versão 2.6 e o SAS, versão 6.08.

A análise descritiva das variáveis foi univariada e o teste estatístico utilizado foi o de t de Student. O nível de significância considerado foi de 5% ($p= 0,05$).



5. Resultados

5.1. ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO

Número de pacientes estudadas : 75

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES POR FAIXA ETÁRIA

FAIXA ETÁRIA (anos)	FREQÜÊNCIA (%)
20 - 25	25
26 - 30	29
31 - 35	29
36 - 40	08
41 - 45	09
TOTAL = 75	100

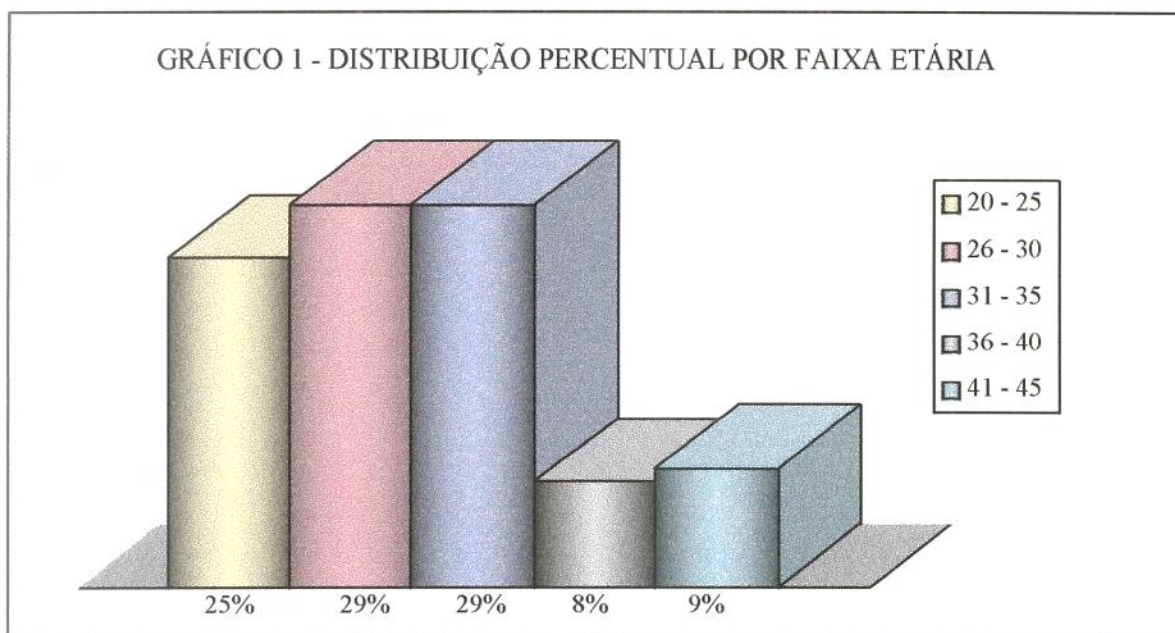


TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES POR RAÇA

RAÇA	FREQÜÊNCIA (%)
BRANCA	81
MONGOLÓIDE	03
NEGRÓIDE	16
TOTAL = 75	100

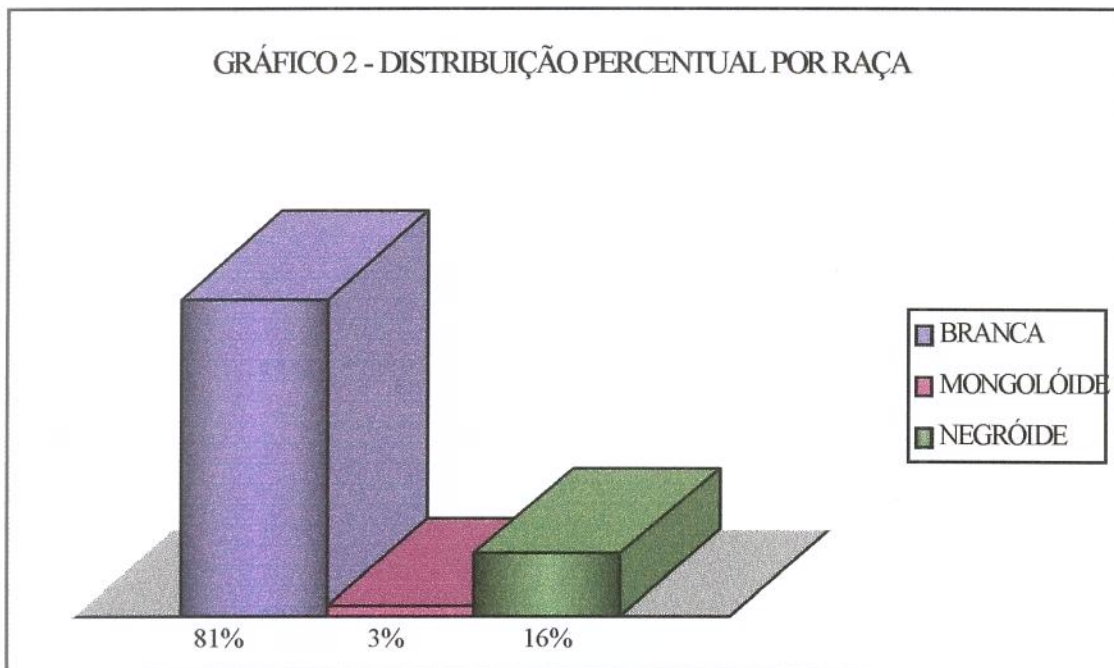


TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES POR ESCOLARIDADE

ESCOLARIDADE	FREQÜÊNCIA (%)
PRIMEIRO GRAU	01
SEGUNDO GRAU	53
TERCEIRO GRAU	46
TOTAL = 75	100

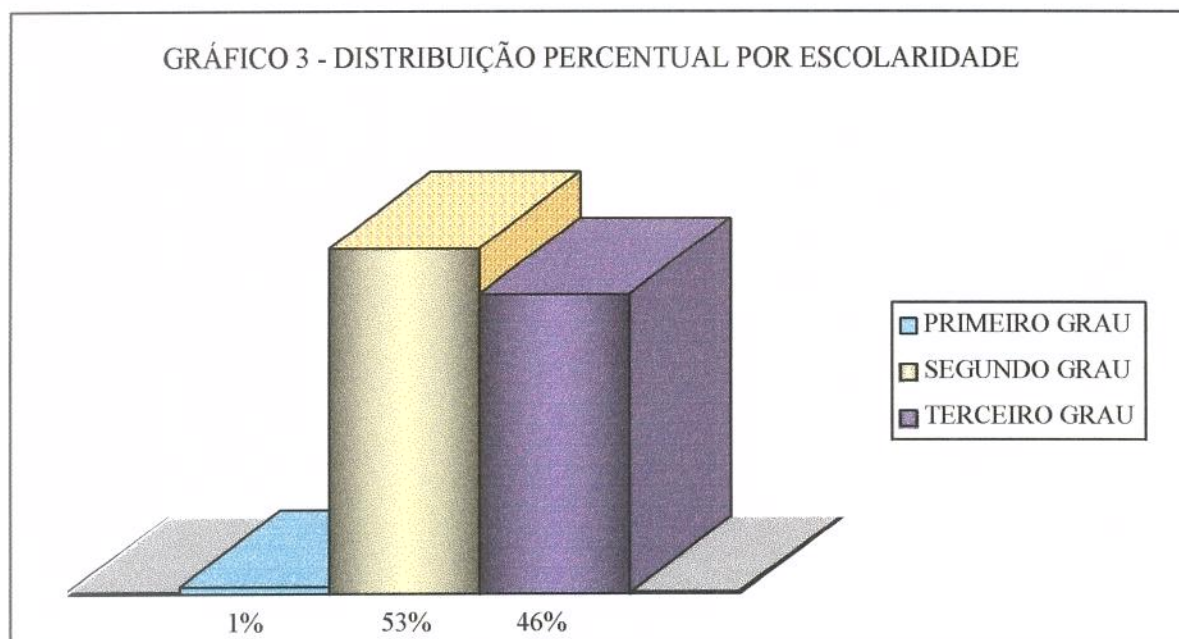


TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS ANTECEDENTES MÓRBIDOS

ANTECEDENTES MÓRBIDOS	FREQUÊNCIA (%)	
	PESSOAIS	FAMILIARES
HIPERTENSÃO	03	43
DIABETES	01	39
VARIZES	05	57
OBESIDADE	03	37
L.D.G.	100	63
TOTAL = 75		

GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS ANTECEDENTES FAMILIARES MÓRBIDOS

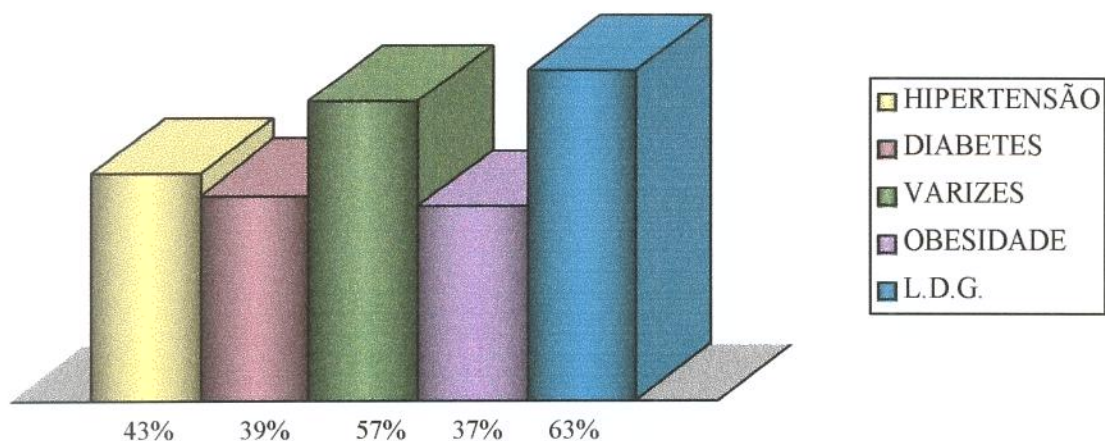


TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NÚMERO DE GESTAÇÕES

NÚMERO DE GESTAÇÕES	FREQÜÊNCIA (%)
NENHUMA	55
1	17
2	17
3 OU MAIS	11
TOTAL = 75	100

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL SEGUNDO O TIPO DE DIETA

TIPO DE DIETA	FREQÜÊNCIA (%)
BALANCEADA	63
RICA EM CARBOHIDRATOS	28
RICA EM LÍPIDES	03
IRREGULAR	06
TOTAL = 75	100

GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL SEGUNDO O TIPO DE DIETA

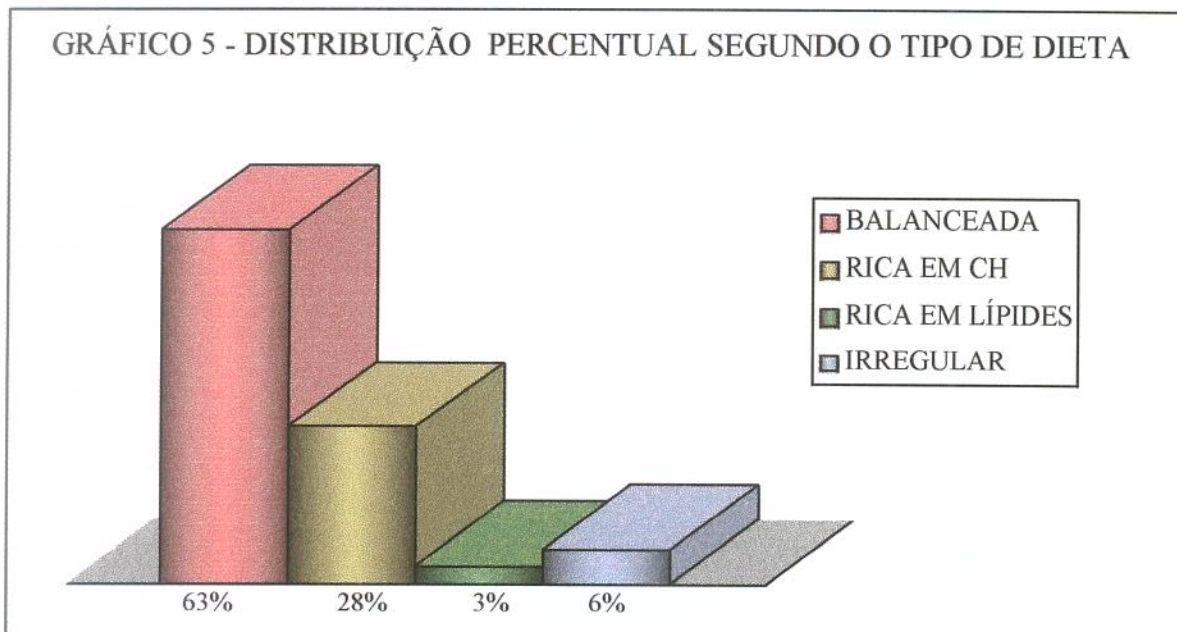


TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES PELA ATIVIDADE FÍSICA

ATIVIDADE FÍSICA	FREQÜÊNCIA (%)	TIPO	FREQÜÊNCIA (%)
SEDENTÁRIA	47	CAMINHADA	40
1 A 2 VEZES/ SEMANA	21	LOCALIZADA	30
3 A 4 VEZES /SEMANA	20	AERÓBICA	12
DIÁRIA	12	MAIS DE 1	18
TOTAL = 75	100	TOTAL = 40	100

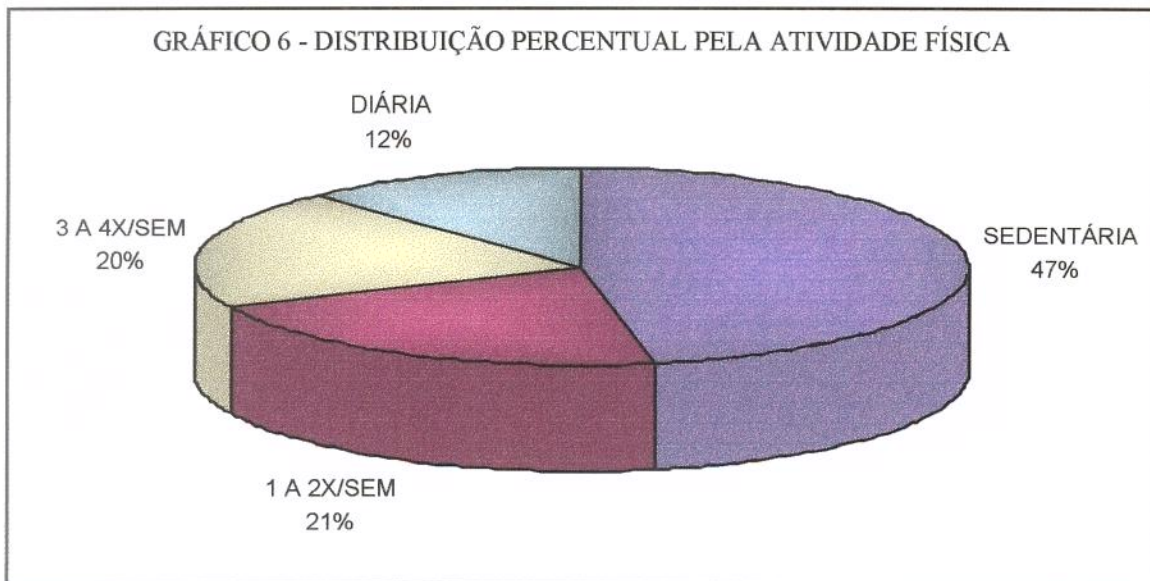


TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA IDADE NO INÍCIO DO QUADRO

IDADE DO INÍCIO (anos)	FREQÜÊNCIA (%)
ATÉ 11	05
11 a 18	26
19 a 25	44
25 a 38	25
TOTAL = 75	100

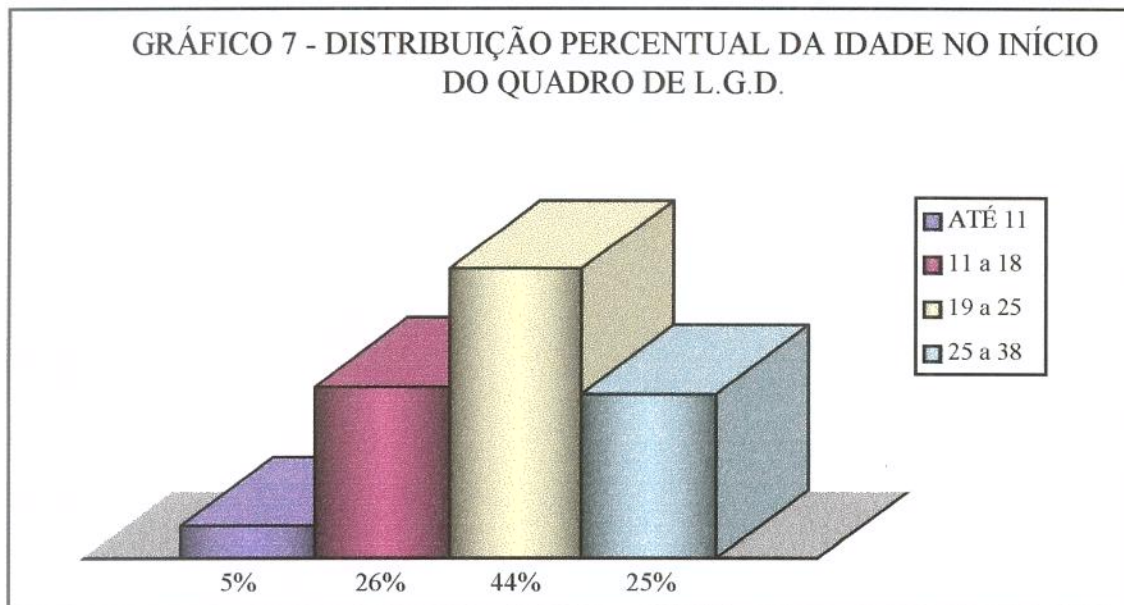


TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS SINTOMAS ASSOCIADOS

SINTOMA	FREQÜÊNCIA (%)
AUSENTE	45
PESO	27
EDEMA	07
CÃIMBRAS	15
PÉS FRIOS	15
DOR	13
TOTAL = 75	

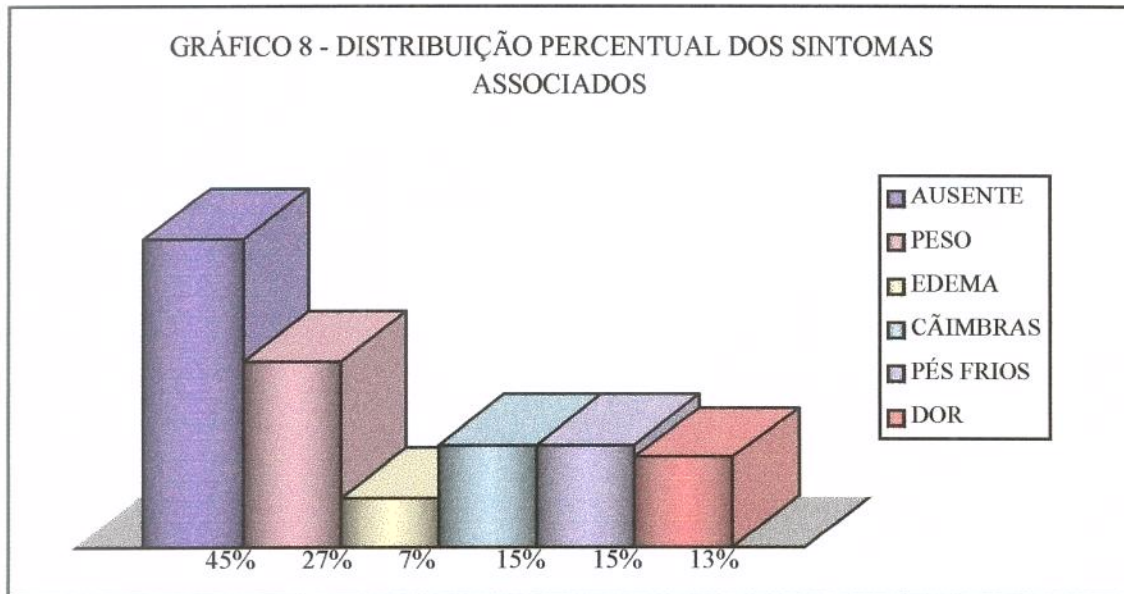


TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS FATORES AGRAVANTES

FATOR	FREQÜÊNCIA (%)
ANTICONCEPCIONAL ORAL	37
ALIMENTARES	36
SEDENTARISMO	75
ESTRESSE	17
GESTAÇÃO	62*
AUMENTO DE PESO	59
VARIAÇÃO BRUSCA NO PESO	8
TOTAL = 75	100

* 62% das mulheres que já engravidaram (pelo menos uma vez)

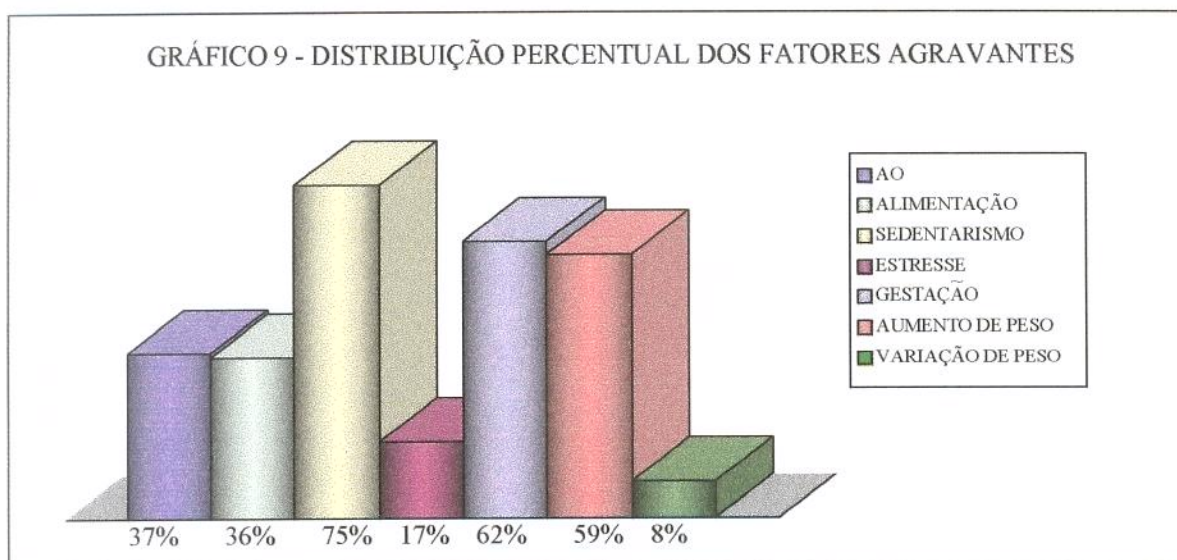
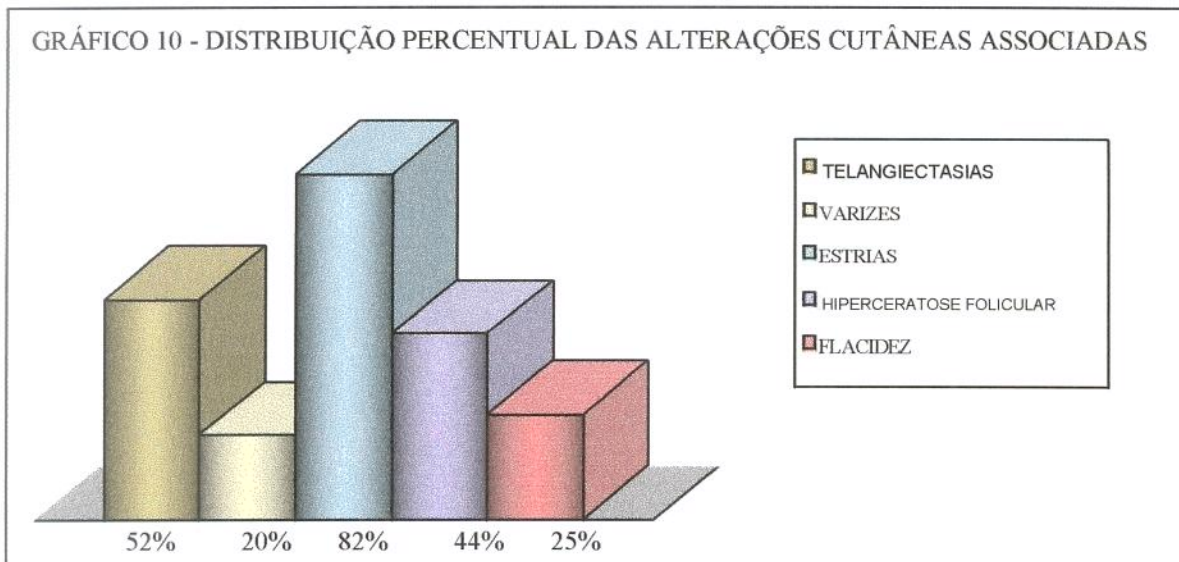


TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DAS ALTERAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS

ALTERAÇÃO	FREQÜÊNCIA (%)
TELANGIECTASIAS	52
VARIZES	20
ESTRIAS	82
FLACIDEZ	25
HIPERCERATOSE FOLICULAR	44
TOTAL = 75	

GRÁFICO 10 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS ALTERAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS



5.2. ESTUDO ANTROPOMÉTRICO

Número de pacientes no início: 75

Número de pacientes no final: 60

Causas de descontinuidade:

- Gravidez durante o teste: 02
- Uso irregular do produto: 08
- Variação de peso maior que 20% do peso inicial: 05

TABELA 12 - COMPARAÇÃO DO IMC ANTES E DEPOIS DO ENSAIO

	IMC ANTES	IMC DEPOIS
MÉDIA	25.55	24.85
VARIÂNCIA	0.92	0.95
DESVIO PADRÃO	0.96	0.98
MEDIANA	25.40	24.70

TABELA 13 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DAS MEDIDAS BITROCANTÉRICAS ANTES E DEPOIS

	MEDIDA BITROCANTÉRICA ANTES	MEDIDA BITROCANTÉRICA DEPOIS
MÉDIA	80.95	79.52
VARIÂNCIA	1569.35	1626.39
DESVIO PADRÃO	39.61	40.33
MEDIANA	96.00	96.30

Diferença entre as médias : 1.43 (- 1.77%)

TABELA 14 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DAS MEDIDAS DA COXA PROXIMAL : CONTROLE E “ATIVO”, ANTES E DEPOIS

	MEDIDA DA COXA PROXIMAL (CONTROLE)		MEDIDA DA COXA PROXIMAL (“ATIVO”)	
	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
MÉDIA	57.62	57.54	58.03	57.71
VARIÂNCIA	26.65	25.49	29.24	26.52
DESVIO PADRÃO	5.16	5.05	5.41	5.15
MEDIANA	57.00	57.00	57.75	57.00

Diferença entre as médias: 0.08 e 0.32 (-0.14% e -0.55%)

TABELA 15 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DAS MEDIDAS DA COXA MÉDIA : “ATIVO” E CONTROLE, ANTES E DEPOIS

	MEDIDA DA COXA MÉDIA (CONTROLE)		MEDIDA DA COXA MÉDIA (“ATIVO”)	
	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
MÉDIA	47.20	47.50	47.39	47.45
VARIÂNCIA	58.02	58.09	58.47	59.24
DESVIO PADRÃO	7.62	7.62	7.65	7.70
MEDIANA	47.00	47.50	47.50	47.75

Diferença entre as médias: -0.30 e -0.06 (0.63% e 0.12%)

5.3. ESTUDO HISTOPATOLÓGICO

Número de pacientes no início: 75

Número de pacientes no final (avaliação subjetiva): 33

Número de pacientes no final (avaliação objetiva): 22

Causas de descontinuidade:

- Exclusão pelos critérios da avaliação antropométrica: 15
- Recusa da paciente a nova biópsia: 18
- Cortes com artefatos que prejudicaram a avaliação: 09
- Cortes oblíquos, não totalmente perpendiculares (objetiva): 08

Resultados da avaliação subjetiva das 75 lâminas do início:

TABELA 16 - FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES NA EPIDERME (%)

ALTERAÇÃO	AUSENTE	PRESENTE	LEVE	MODERADA	INTENSA
HIPERCERATOSE	64	36	35	1	-
ACANTOSE	94	6	6	-	-

TABELA 17 - FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES NA DERME (%) - FOTOS 13 E 14

ALTERAÇÃO	AUSENTE	PRESENTE	LEVE	MODERADA	INTENSA
EDEMA NA DERME	29	71	55	16	-
PROLIFERAÇÃO DE FIBRAS	52	48	43	5	-

TABELA 18 - FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DA MICROCIRCULAÇÃO (%) - FOTO 15

ALTERAÇÃO	AUSENTE	PRESENTE	LEVE	MODERADA	INTENSA
ESPESSAMENTO DA M. BASAL	91	9	9	-	-
INFILTRADO PERIVASCULAR	65	35	35	-	-

TABELA 19 - FREQUÊNCIA DE MICRO-ANEURISMAS, MICRO-HEMORRAGIAS E REPRESENTAÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO - FOTO 16

ALTERAÇÃO	PRESENTE	AUSENTE
MICRO-ANEURISMAS	-	100
MICRO-HEMORRAGIAS	8	92
TECIDO ADIPOSEO	90	10

TABELA 20 - FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES NO TECIDO ADIPOSEO (%)

ALTERAÇÃO	AUSENTE	PRESENTE	LEVE	MODERADA	INTENSA
POIQULOCITOSE ADIPOCITÁRIA	32	68	60	8	-
ESPESSAMENTO DE SEPTOS	10	-	-	-	-

Na avaliação subjetiva de ambos os espécimes, foram observadas diferenças discretas, estatisticamente não significativas (tabela 21).

TABELA 21 - COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA ANTES E DEPOIS (%)

ALTERAÇÃO	AUMENTO	DIMINUIÇÃO	IGUAL
HIPERCERATOSE	6	15	79
ACANTOSE	6	-	94
EDEMA DA DERME	3	9	88
PROLIFERAÇÃO DE FIBRAS	9	6	85
ESPESSAMENTO DA M. BASAL	-	-	100
INFILTRADO PERIVASCULAR	15	9	82
MICROHEMORRAGIAS	-	3	97
MICROANEURISMAS	-	-	-
POIQULOCITOSE	9	27	64
ADIPOCITÁRIA			
ESPESSAMENTO DE SEPTOS	-	-	-

Na avaliação objetiva pela análise de imagem, calculou-se a média das 10 medidas da espessura da derme e epiderme, segundo as tabelas abaixo:

TABELA 22 - MÉDIA DAS MEDIDAS DA EPIDERME, ANTES E DEPOIS, EM MILÍMETROS

N.º PACIENTE	(PAPILAS) ANTES	(PAPILAS) DEPOIS
28	0.4960	0.4566
32	0.4151	0.4920
33	0.5409	0.5136
37	0.4229	0.2989
39	0.5414	0.5403
45	0.5480	0.6384
46	0.6024	0.4869
48	0.5160	0.5005
50	0.5079	0.4657
51	0.3743	0.5009
53	0.4205	0.3968
54	0.4691	0.6246
55	0.3492	0.3776
56	0.4018	0.4689
57	0.3634	0.4509
64	0.3996	0.3999
66	0.4147	0.4882
69	0.4993	0.4973
72	0.3312	0.4783
73	0.5067	0.5890
74	0.4973	0.4169
75	0.4133	0.4734

TABELA 23 - MÉDIA DAS MEDIDAS DA DERME PAPILAR E ÁREA DA DERME TOTAL

N PACIENTE	DERME PAPILAR	DERME PAPILAR	DERME TOTAL	DERME TOTAL
	(PAPILAS) ANTES	(PAPILAS) DEPOIS	ANTES(mm2)	DEPOIS(mm2)
28	0.2336	0.1800	4.0423	3.54927
32	0.1756	0.1221	2.62279	2.00657
33	0.1229	0.0630	_*	_*
37	0.0763	0.0928	3.39174	3.71361
39	0.1376	0.1486	3.18819	3.0638
45	0.1376	0.0704	3.41424	3.08787
46	0.0680	0.0969	3.40545	3.77013
48	0.1278	0.0988	3.15992	3.26574
50	0.0834	0.1234	3.31513	3.27531
51	0.1061	0.1246	2.90003	2.84125
53	0.0647	0.1137	3.32718	2.84268
54	0.1580	0.0703	_*	_*
55	0.1518	0.1644	_*	_*
56	0.0961	0.0772	3.5998	4.23813
57	0.0993	0.0881	2.59348	3.30816
64	0.0663	0.1190	3.29886	2.35978
66	0.0934	0.2150	4.08334	3.02292
69	0.0605	0.0646	3.17249	3.79035
72	0.1152	0.1315	2.44913	2.50865
73	0.07121	0.1768	4.22083	3.98564
74	0.0963	0.1029	4.09968	3.4219
75	0.0963	0.1712	3.34023	2.39855

* A presença de um anexo prejudicou a medida.

TABELA 24 - COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS DA ESPESSURA DA EPIDERMIS

	ESPESSURA NAS PAPILAS		ESPESSURA ENTRE AS PAPILAS	
	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
MÉDIA	0.0456	0.0480	0.0843	0.0823
VARIÂNCIA	0.0001	0.0001	0.0002	0.0002
DESVIO PADRÃO	0.0074	0.0078	0.0146	0.0131
MEDIANA	0.0446	0.0483	0.0820	0.0794

TABELA 25 - COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS DA DERME PAPILAR E TOTAL

	DERME PAPILAR ESPESSURA NAS PAPILAS		DERME TOTAL ÁREA (mm ²)	
	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
MÉDIA	0.1109	0.1189	3.6790	3.5416
VARIÂNCIA	0.0018	0.0018	0.4386	0.4248
DESVIO PADRÃO	0.0426	0.0423	0.6623	0.6518
MEDIANA	0.0978	0.1164	3.6161	3.4601

5.4. AVALIAÇÃO SUBJETIVA

Número de pacientes no início : 75

Número de pacientes no final : 60

TABELA 26 - ÍNDICE PERCENTUAL DE MELHORA SUBJETIVA

	ALGUMA MELHORA	SEM MELHORA	TOTAL
N DE PACIENTES	48	12	60
%	80	20	100

TABELA 27 - COMPARAÇÃO DA MELHORA SUBJETIVA COM ATIVO E PLACEBO - FOTOS 17 A 22

	MELHORA COM O ATIVO	MELHORA COM O PLACEBO	ATIVO MELHOR QUE O PLACEBO	PLACEBO MELHOR QUE O ATIVO	IGUAIS
N	47	42	26	05	17
%	79.2	69.2	41.6	9.2	29.1

OBS : 79.2% das pacientes notou melhora no lado em que usou o "ativo", enquanto 69.2% notou melhora no lado em que usou o placebo. Das que perceberam alguma melhora, 41% achou que esta melhora foi mais acentuada no lado em que usou o "ativo", e apenas 9.2 considerou a melhora mais acentuada no lado em que usou placebo.

TABELA 28 - AVALIAÇÃO SUBJETIVA : OUTROS ASPECTOS

	HIDRATAÇÃO	MACIEZ	FLACIDEZ
NUMERO	53	60	5
%	88%	100%	08%



6. Discussão



FOTO 12: H&E - 33X
MENOR FRAGMENTO ANALISADO

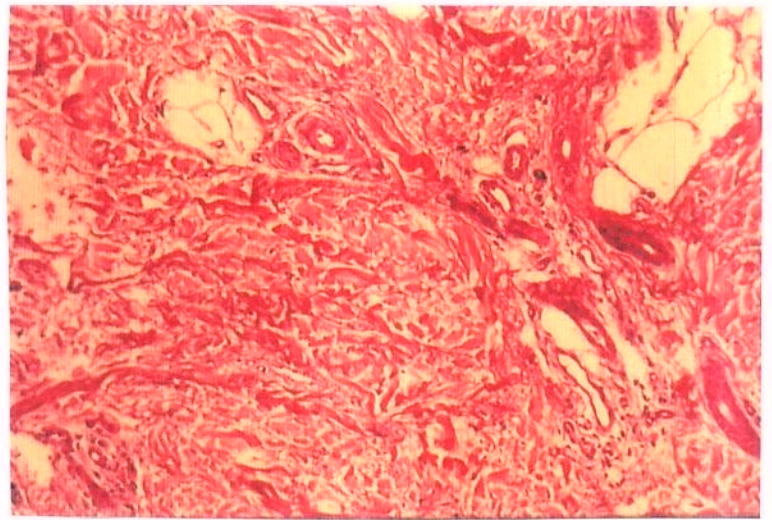


FOTO 14: H&E - 132X - PROLIFERAÇÃO DE FIBRAS

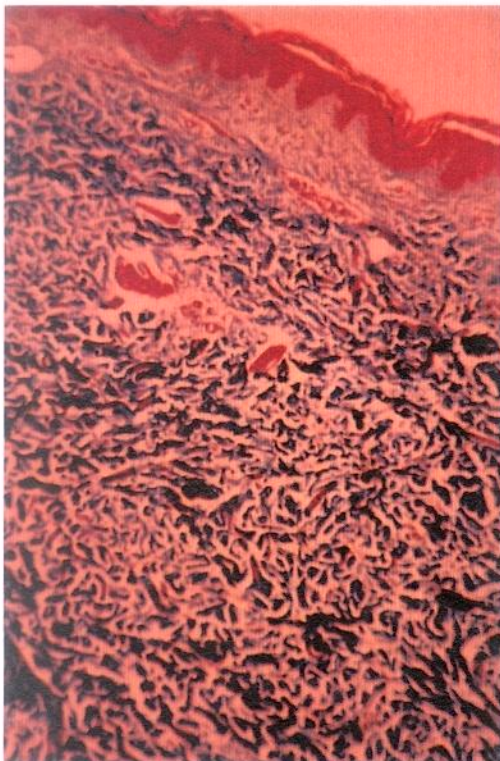


FOTO 13: TRICRÔMIO DE MASSON
83X - EDEMA DA DERME

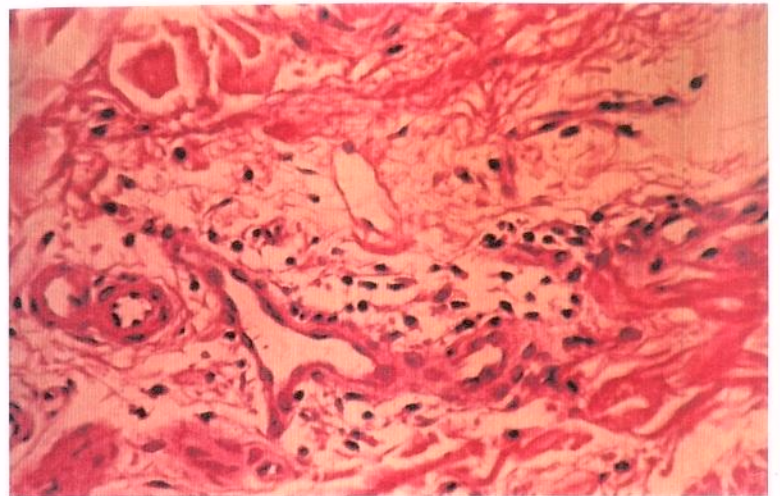


FOTO 15: H&E - 330X - VASOS NA DERME MÉDIA

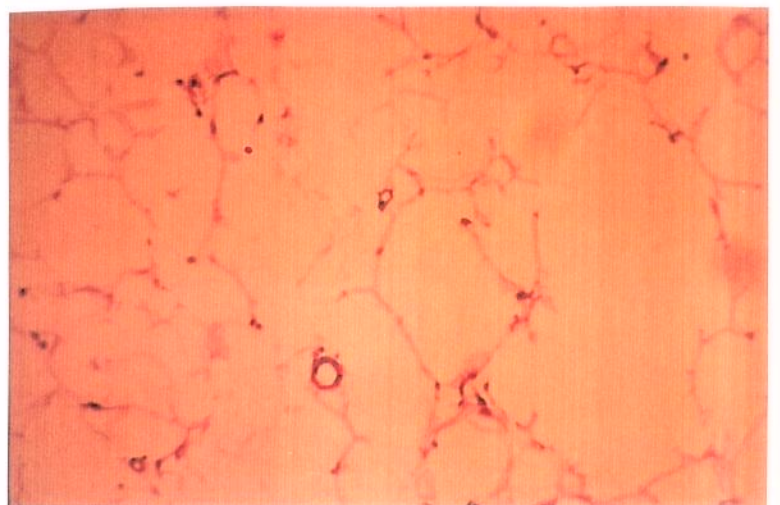
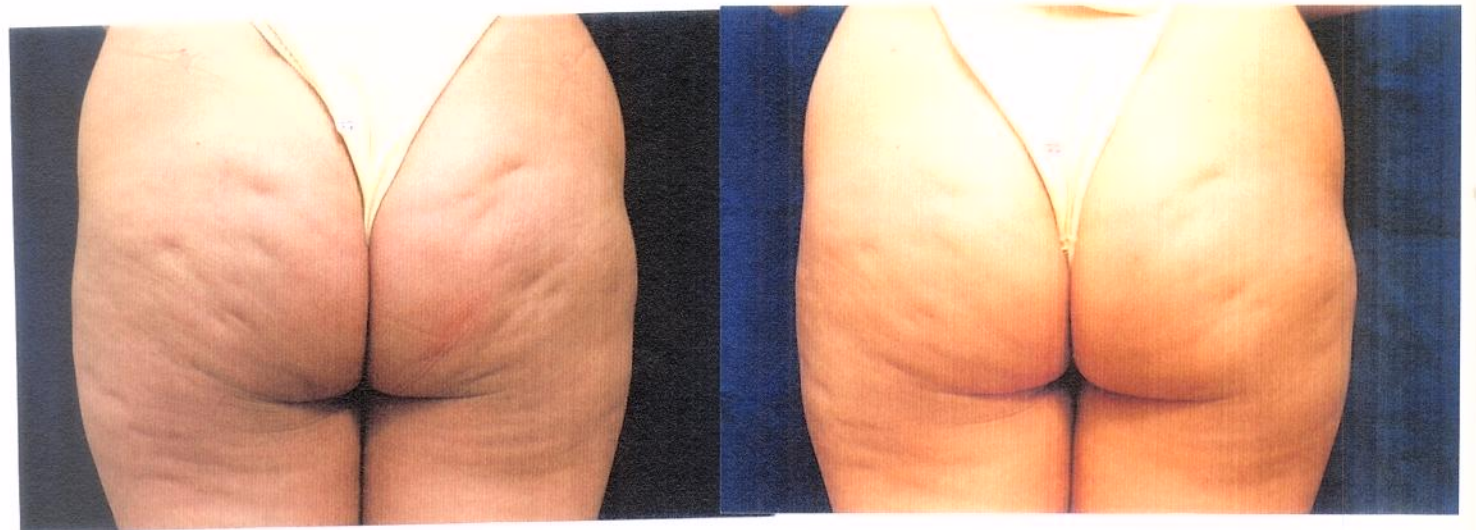
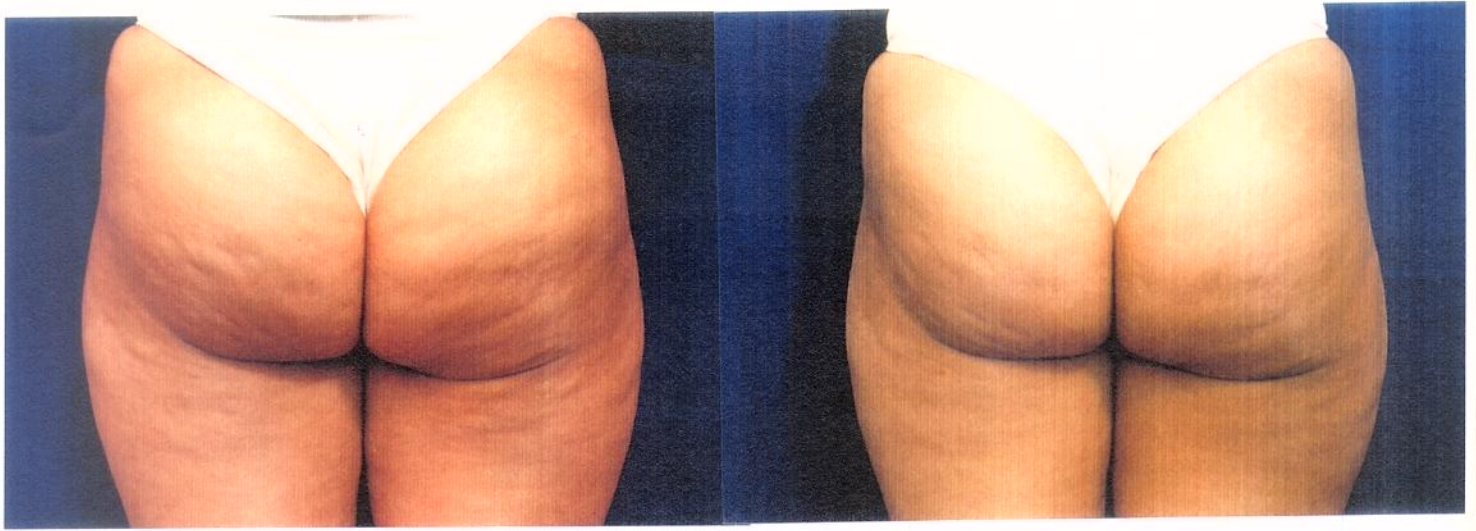


FOTO 16: H&E - 330X - POIQUILOCITOSE E
ROTURA DE ADIPOCITOS



FOTOS 17 A 22 : PACIENTES ANTES E DEPOIS, SOB CONTRAÇÃO GLÚTEA
(Ativos no lado direito e placebo no lado esquerdo)

6.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O tema celulite é extremamente polêmico. Não apenas as controvérsias sobre a nomenclatura ideal, mas também o desconhecimento dos aspectos etiopatogênicos, aliado ao oportunismo de alguns profissionais e da mídia, mantiveram a classe médico-científica afastada das discussões sobre este quadro nosológico por muito tempo.

Felizmente, este panorama tem mudado nos últimos anos e profissionais dedicados e competentes têm se voltado para o estudo desta patologia. Ainda assim, alguns aspectos permanecem obscuros: não há publicações de estudos clínicos e epidemiológicos da população feminina do Brasil, os achados histopatológicos da literatura são controversos e não existe uma metodologia padronizada para avaliar-se a evolução do quadro, bem como da melhora com determinada terapêutica.

Freqüentemente, a indústria cosmética e a mídia são responsáveis pela divulgação de inúmeros tratamentos, especialmente tópicos, o que estimula a população feminina a interrogar o médico sobre a real eficácia dos produtos.

A proposta desta pesquisa foi estudar os aspectos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos da L.D.G., e avaliar a eficácia da terapêutica tópica, através de um ensaio clínico duplo cego com controle (placebo), utilizando como métodos de avaliação as medidas antropométricas e histopatológicas (espessura da derme e epiderme), além da análise subjetiva.

6.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A amostra estudada era constituída de mulheres de 20 a 45 anos, sendo 83% entre 20 e 35 anos. A maior parte das voluntárias acima desta faixa etária foram excluídas por apresentarem L.D.G. grau IV e/ou obesidade (I.M.C. maior que 30). Na L.D.G. grau IV ocorrem alterações irreversíveis (CURRI, 1991), que, obviamente, não melhorariam com o tratamento tópico. Os **obesos** apresentam resistência periférica à insulina, devido a diferenças nos níveis de ácidos graxos livres circulantes (WALKER,1995), além de um

aumento da atividade do sistema nervoso autônomo, com estímulo adrenérgico (FERRANNINI,1995) e ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causando aumento da secreção de cortisol e diminuição do hormônio de crescimento e esteróides sexuais (BJÖRNTORP, 1995). Estes fatores interferem no equilíbrio fisiológico entre a lipólise e a lipogênese, podendo influenciar os resultados obtidos com o tratamento. Além disso, pacientes obesas tendem a apresentar uma maior variação do peso corporal, principalmente com a motivação de um tratamento estético. As mulheres com menos de 18 anos, que apresentam quadro de L.D.G. com um menor tempo de duração, e, provavelmente, mais leve e facilmente reversível, foram excluídas pelo aspecto legal, uma vez que, para um procedimento invasivo (biópsia), seria necessário o consentimento dos pais ou responsáveis. As **tabagistas** foram excluídas porque a nicotina atua na microcirculação, diminuindo a perfusão periférica, e ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, alterando o metabolismo do tecido adiposo (BJÖRTORP,1995).

A **distribuição por raça** mostrou um predomínio da raça branca (81%), sobre a negróide e mongolóide. Isso confirmou os dados da literatura (CURRI & LIGUORI, 1989; GASBARRO et al., 1990), uma vez que as mulheres brancas têm maior predisposição genética para desenvolver a L.D.G..

O alto índice de **escolaridade** (99% com segundo ou terceiro graus) ocorreu devido à amostra ter sido coletada em ambiente universitário. Como a L.D.G. é doença de distribuição universal, sem diferenças entre classes sociais ou nível cultural, acreditamos que este fato não torne a amostra viciada.

Os **antecedentes mórbidos** avaliados foram aqueles relacionados a alterações na microcirculação e no tecido adiposo. Observou-se que apenas 63% das pacientes referiram antecedente familiar de L.D.G.. Como este dado foi coletado através dos relatos das pacientes (as mães e tias não foram examinadas), pode ter ocorrido falha na informação. Caso esta fosse verdadeira, poderia indicar que, em 47% das pacientes os fatores agravantes como sedentarismo; alimentação irregular; uso de anticoncepcionais hormonais; estresse e variações de peso foram mais importantes do que a predisposição genética no

desenvolvimento do quadro. Em estudos futuros, pode ser avaliada a relação causal entre cada um destes fatores e a L.D.G., isoladamente.

A investigação segundo o **tipo de dieta** foi subjetiva, considerando-se as refeições citadas, pois o objetivo era avaliar as opiniões das pacientes. Destas, 63% das pacientes referiram uma dieta balanceada. Este alto índice pode ser justificado pelo fato de que as pacientes tinham as principais refeições (almoço e jantar) na universidade - UNICAMP, onde estas são cuidadosamente elaboradas pelo Serviço de Nutrição, respeitando as porcentagens ideais: 50 a 55% de carboidratos, 30 a 35% de gorduras e 10 a 15% de proteínas. Outros estudos específicos poderão ser realizados com maior rigor, quando os fatores agravantes forem analisados separadamente, aplicando-se um inquérito alimentar detalhado e supervisionado por nutricionista.

A idade de início da **percepção do quadro** foi de até 25 anos para 75% das pacientes. Esta percepção, para todas, refere-se ao **aspecto acolchoado**, quando já existe, em nível estrutural, um componente de fibrose (SEGERS,1984; CURRI,1991). O início do aspecto em casca de laranja, que reflete as alterações em um nível mais superficial e surge precocemente, passou despercebido para a maioria. Este fato indica a necessidade do início de medidas terapêuticas adequadas em uma faixa etária anterior à citada, durante a adolescência, quando ocorrem as primeiras alterações hormonais (ISIDORI, 1983).

O sintoma associado mais freqüente foi o **peso nas pernas** (27%), seguido por **cãimbras** e **pés frios** (15%). Estes sintomas evidenciam o comprometimento microcirculatório, principal alteração fisiopatogênica do quadro de L.D.G. segundo alguns autores (BINAZZI,1977, 1983; MERLEN & CURRI, 1983; CURRI, 1991). A maioria das pacientes mostrou-se **assintomática**, ao contrário do descrito na literatura. Isto provavelmente deve-se ao fato de que a resposta à questão da sintomatologia foi espontânea e não induzida.

Os **fatores agravantes** do quadro de L.D.G., indicados pelas pacientes, foram: sedentarismo; gravidez; aumento de peso; uso de anticoncepcional oral; alimentação

inadequada, e estresse emocional. Estes são apenas citados na literatura e a sua influência não tem sido quantificada (ISIDORI, 1983; CAIRELLA et al., 1983; CIPORKIN & PASCHOAL, 1992; PINTO et al., 1995). Destacaram -se, entre os fatores, o **sedentarismo** (75%) e a **gravidez** (62% das mulheres com uma ou mais gestações). Uma vez que apenas 47% da amostra não realizava nenhum tipo de atividade física, mesmo aquelas que realizavam exercícios físicos rotineiros notaram uma piora do quadro de L.D.G. em períodos de sedentarismo. Na gravidez, além das alterações hormonais envolvendo, principalmente, o estrógeno e a progesterona, o útero gravídico funciona como um obstáculo ao retorno venoso dos membros inferiores, provocando aumento da estase e do edema intersticial. O aumento do peso corporal, assim como os aumentos e diminuições de peso rápidos e sucessivos, também foram bastante citados. A explicação fisiopatológica poderia ser a de que a sobrecarga aos adipócitos, já alterados, aumentaria a poiquilocitose e a rotura, dificultando as trocas metabólicas, causando compressão dos vasos do tecido adiposo, diminuindo o fluxo sanguíneo e aumentando a estase (MARTIN, 1994; SMITH, 1995).

6.3. ASPECTOS CLÍNICOS

No exame físico, as pacientes apresentavam L.D.G. grau II (30%) ou III (70%). A maior porcentagem de mulheres com grau III ocorreu pela dificuldade em convencer mulheres com grau II, que não apresentam alterações do relevo da superfície cutânea sem a contração glútea, a se submeterem a duas biópsias da pele, o que deixaria cicatrizes definitivas, embora pequenas. O grau I não foi avaliado devido à incapacidade de detectá-lo através do exame físico, já que, neste estágio, apenas se encontram alterações histológicas discretas (CURRI, 1991).

Como **alterações cutâneas associadas** detectamos estrias (82%); telangiectasias (52%); hiperkeratose folicular (44%) ; flacidez (25%) e varizes (20%). A presença de estrias nas áreas afetadas pela L.D.G. é, ainda, considerada casual, embora as

bases fisiopatológicas sejam semelhantes: alterações dérmicas, envolvendo as fibras e a substância fundamental amorfa. A frequência das estrias no quadro de L.D.G. citada na literatura é de 51.6% a 87% (CURRI & LIGUORI, 1989; FERNANDEZ & CURRI, 1990; GASBARRO et al., 1990). Em relação às alterações circulatórias (telangectasias e varizes), alguns estudos comprovaram a sua relação e de sintomas de insuficiência venosa crônica com a L.D.G. (CURRI & LIGUORI, 1989; FERNANDEZ & CURRI, 1990; GASBARRO et al., 1990).

6.4. ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

Através da análise dos aspectos fisiopatológicos e estruturais, identificamos a L.D.G. como uma entidade nosológica que acomete não só o tecido subcutâneo, mas também o conjuntivo e a microcirculação. Optamos, então, por estudar as características histopatológicas específicas da **derme** na L.D.G., pois, além de serem escassos os estudos desta camada, as alterações citadas na literatura são controversas: edema e mucoidose da derme papilar (CURRI, 1991; SEGERS et al., 1984), adelgaçamento das fibras colágenas (SEGERS et al., 1984), hiperplasia e hipertrofia das fibras colágenas (BINAZZI, 1977) e fragmentação das fibras elásticas e colágenas (LOTTI et al., 1990). Também procuramos observar as alterações da microcirculação, das quais são citadas: micro-hemorragias; microaneurismas venulares (CURRI, 1991); espessamento da membrana basal dos vasos (SEGERS et al., 1984; LOTTI et al., 1990) e infiltrado linfocitário perivascular (SEGERS et al., 1984).

As alterações histopatológicas mais frequentes, observadas à microscopia óptica e através das colorações Hematoxilina-eosina, Ácido Periódico de Schiff (PAS), Azul de Alcian, Tricrômio de Masson e Weigert van Gieson, foram o **edema da derme** (71%) e a **proliferação de fibras colágenas** (48%) (AMSTALDEN, 1992). Estas alterações foram discretas, o que pode ser explicado pelo tamanho pequeno do fragmento estudado e pela coleta aleatória, sem escolha da área deprimida ou saliente da pele. Na L.D.G. áreas afetadas devem estar

intercaladas com áreas de pele normal, evidenciando a necessidade do estudo histopatológico de uma área mais extensa, que não pode, por motivos éticos, ser realizado em pacientes saudáveis.

Para uma análise mais objetiva das alterações encontradas na derme, pretendemos efetuar futuros exames de **microscopia eletrônica e coloração especial (vermelho de Sirius)** comparando a pele de pacientes com diferentes graus de L.D.G., assim como de mulheres com alteração mínima ou ausente, através da contagem do número de fibras e medidas da espessura das mesmas.

Na maior parte das biopsias, realizadas com o “punch” de 4 milímetros de diâmetro, o material coletado continha escasso tecido celular subcutâneo, representado por fragmentos superficiais. Desta forma, não foi possível confirmar os achados descritos na literatura: espessamento de septos conjuntivos interlobulares; ruptura de adipocitos; alterações na microcirculação. Entretanto, nos casos onde o tecido subcutâneo estava presente, mesmo que escasso (90%), detectamos a frequência de 68% de **poiquilocitose adipocitária** leve, compatível com a literatura (CURRI, 1991; SEGERS et al., 1984).

6. 5. ASPECTOS TERAPÊUTICOS

Para avaliar a eficácia da terapêutica tópica, optamos por selecionar princípios ativos com atuação comprovada nas estruturas afetadas pela L.D.G., ou seja, nos tecidos conjuntivo e adiposo e na microcirculação. Estes deveriam ser inócuos e compatíveis quimicamente, estáveis em uma emulsão. Optamos pela cafeína (metilxantina), ginkgo biloba (flavonóide), centella asiática (triterpenos) e silício (na forma de um organo-silício), pois os mesmos estão presentes na maioria dos produtos cosméticos comercializados atualmente. Por esta razão, utilizamos concentrações baixas, como as permitidas para uso em cosméticos. A escolha da emulsão cremosa como base ocorreu devido ao aumento da permeação cutânea através do efeito umectante, oferecendo condições de realização de massagem. Como intensificadores da permeação utilizamos os fitossomas, moléculas fosfolipídicas, que atuam como verdadeiros “carreadores” dos ativos nos espaços

intercelulares do estrato córneo (ZATZ,1993; MARTY& WEPIERRE,1994; SEILLER et al, 1994). Não foram observadas reações adversas a este produto, o que já era esperado pelos dados da literatura (HAUSEN,1993).

Na avaliação dos dados antropométricos, a comparação do I.M.C. da amostra, antes e depois do uso dos produtos, teve como objetivo excluir uma possível variação do peso como um elemento confundidor, o que poderia comprometer o resultado (validade interna) da pesquisa (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1991). Uma vez que um dos critérios de descontinuidade foi a variação acima de 20% do peso corporal, não houve diferença estatisticamente significativa entre antes e depois, ou seja, a amostra permaneceu com o mesmo peso médio, permitindo a comparação.

Nos **métodos** empregados para a avaliação da eficácia deste produto na terapêutica da L.D.G., foram incluídas as **medidas antropométricas**, pois as mesmas são utilizadas com frequência na literatura, embora não estejam padronizadas. É um método simples e barato, entretanto exige cuidado e atenção do examinador para tornar-se reproduzível.. No intuito de não incorrer nos vícios de aferição, as medidas devem ser tomadas nas mesmas condições e pelo mesmo examinador, antes e depois. As alterações encontradas através deste método são indiretas e não medem especificamente a melhoria da L.D.G. e, sim, a diminuição quantitativa do tecido adiposo, ou seja, é um método mais adequado para avaliação da obesidade. As diferenças citadas na literatura (DALLOZ- BOURGUIGNON, 1975; BARGHEON, 1976; CAZÉS & COMBALIÉ, 1976; BAILLY, 1976; SENTENAC, 1976; CHICOURI, 1978; BARTOLETTI et al, 1983; GREENWAY & BRAY, 1987) provavelmente estão associadas à variação de peso das pacientes, uma vez que todos os trabalhos propõem uma reeducação alimentar e a prática de exercícios físicos. Além disso, utilizam terapêuticas adjuvantes que favorecem a lipogênese, como a oclusão ou aplicação de calor local, o que implica em uma maior mobilização de tecido adiposo, e não, necessariamente, na melhora do quadro de L.D.G. A casuística destes trabalhos é pequena (5 a 35 casos) e muitos não realizaram testes estatísticos para a análise dos dados, comparando apenas valores absolutos, o que compromete o seu valor científico.

A **utilização da própria paciente como controle** implicou na eliminação de variáveis confundidoras, como alterações de peso, dieta e atividade física, que pudessem ocorrer durante o ensaio. Assim, a perda de peso provocaria uma diminuição das medidas, tanto na coxa onde foi usado o produto com princípios ativos, como naquela com o placebo. Apenas a diferença entre os lados direito e esquerdo foi considerada.

Na comparação das medidas antropométricas, a **variabilidade** foi muito grande, determinando um desvio padrão alto. Isto sugere que o comportamento da amostra foi bastante heterogêneo, o que também ocorreu na avaliação subjetiva, na qual algumas pacientes referiram melhora de 80%, enquanto outras negaram qualquer melhora. Para conseguirmos diminuir a variabilidade, poderíamos aumentar a amostragem ou restringir ainda mais os critérios de seleção da mesma. Entretanto, esta última opção diminuiria a capacidade de aplicar-se os resultados na população (validade externa) e o aumento do número de pacientes dificultaria o desenvolvimento operacional da pesquisa.

A **medida da espessura da derme e epiderme** foi escolhida como método de avaliação por ser objetiva, já padronizada e, também, por possibilitar a análise, através de imagem, destas variáveis. É um método direto, prático, preciso e quantitativo, permitindo uma mensuração sensível na avaliação de respostas às terapêuticas (AMSTALDEN, 1992). Caso houvesse a absorção percutânea do produto até a derme, os princípios ativos empregados atuariam neste nível, favorecendo a diminuição do edema, pela regulação da permeabilidade capilar, e a reestruturação do tecido conjuntivo (BAUER,1984; DEL VECCHIO,1984; CORBEL,1992). Estes efeitos poderiam repercutir na variação da espessura da derme e da epiderme: a diminuição do edema da derme papilar reduziria a espessura da derme e a compressão desta sob a epiderme, levando a um aumento das cristas interpapilares.

Idealizamos o uso de **outros métodos de avaliação**, que detectassem alterações iniciais e diferenças mais sutis, principalmente em nível microcirculatório. Tentamos a termografia de placa, mas esta não se mostrou satisfatória para pesquisas científicas, uma vez que a reprodutibilidade é prejudicada por inúmeras condições (variáveis de confusão), como temperatura e umidade do ambiente; período do ciclo menstrual; prática de

exercícios físicos no dia da avaliação; estresse; exposição solar prévia, e outros fatores que interferem no fluxo sanguíneo da pele (CURRI,1991), dando margem a vícios de aferição. A utilização do ultrassom ou da dopplerfluxometria foi descartada por não contarmos com o instrumental necessário, tampouco com pessoal treinado para a realização destes exames através de imagens da pele.

Como **resultado do teste terapêutico**, não houve diferença estatisticamente significativa nas medidas antropométricas, antes e depois da utilização dos produtos ativos e do placebo, bem como nas variáveis e medidas histopatológicas da espessura da derme e epiderme. Entretanto, na **avaliação subjetiva**, houve melhora do quadro de L.D.G. em 80% dos casos.

A contrastante impressão de melhora da L.D.G., na avaliação das pacientes (subjetiva), pode ter sido causada pela melhora de outros aspectos subjetivos, como a hidratação e maciez da superfície cutânea. Mesmo assim, 41.6% das pacientes considerou a melhora mais significativa com o produto contendo os ativos, que com o placebo. Isto nos leva a imaginar que este produto possa ter, realmente, uma atuação sobre o processo de L.D.G. e que esta ação não tenha sido detectada através da metodologia utilizada, no período de noventa dias de uso.

Então, a ausência de diferença estatisticamente significativa na avaliação objetiva pode ter ocorrido por:

1. Amostra insuficiente, devido à grande variabilidade;
2. Amostra com maioria das pacientes apresentando L.D.G. grau III, refratária à terapêutica tópica;
3. Métodos de avaliação pouco sensíveis para detecção das alterações funcionais;
4. Tempo insuficiente de utilização do produto ;
5. Real ineficácia do produto por ausência de penetração cutânea, concentração baixa dos princípios ativos, ou ausência de atuação destes na derme.

Ao se comparar os resultados obtidos com os citados na literatura, encontramos discordâncias e concordâncias. Os resultados encontrados são compatíveis com os de um estudo piloto (SMITH, 1995) , que avaliou a eficácia de algumas formulações tópicas : aminofilina a 2%, cafeína a 2% mais teofilina 0.5%, e uma apresentação comercial com ativos vegetais. Os métodos utilizados no presente estudo foram: medidas antropométricas; aspecto clínico; espessura e densidade da pele, através da ultrassonografia com transdutor de 20Mhz e laser-doppler-fluxometria. Não houve diferenças estatisticamente significativas, entretanto a avaliação subjetiva mostrou resultados importantes de melhora que não foi quantificada.

GREENWAY & BRAY, 1987, demonstraram uma redução estatisticamente significativa da medida antropométrica da coxa média, utilizando produtos com isoproterenol, aminofilina e yoimbina. Esta diferença pode ser entendida sabendo-se que, além da utilização dos produtos tópicos, houve a prescrição de uma dieta de 600 a 800 Kcal e as pacientes foram estimuladas a caminhar diariamente. Estes dois fatores aumentam a perda de tecido adiposo na região das coxas e glúteos, levando à redução das medidas (ROSS, PEDWELL & RISSANEN, 1995). Além disso, a aplicação dos produtos tópicos era seguida de oclusão com bandagem plástica, o que, sabidamente, aumenta a penetração transepidérmica e induz a termogênese, podendo aumentar a lipólise, contribuindo para a redução das medidas.

A importância do **controle com produto placebo** torna-se evidente quando observamos os resultados da avaliação subjetiva, com 69.2% de melhora no grupo controle. Esta pode ter ocorrido pela melhora da hidratação e maciez da pele ou pelo efeito da massagem. Portanto, devemos estar atentos quanto a alguns resultados citados, principalmente pela indústria cosmética, sem controle placebo.

Através deste estudo logramos traçar um perfil epidemiológico de um segmento populacional afetado pela L.D.G. e testar um método reprodutível para avaliar a possibilidade de melhora do quadro clínico, após uma intervenção terapêutica. Os resultados obtidos oferecem, para a classe médica, alguns parâmetros científicos na avaliação do quadro evolutivo da L.D.G., na orientação terapêutica para as pacientes e proporcionam, também, um maior embasamento para questionar e criticar alguns resultados apresentados pela mídia. Incentiva,

ainda, a realização de outras pesquisas com amostragem maior e/ou mais seletiva, maior tempo de uso de produtos tópicos, outros tipos de medidas terapêuticas e métodos de avaliação mais sensíveis e específicos.



7. Conclusões

1. Aspectos epidemiológicos:

O sintoma associado mais freqüente foi a sensação de peso nas pernas, seguido por câimbras e pés frios.

O sedentarismo foi considerado o fator agravante mais importante pelas pacientes, seguido da gravidez e aumento de peso.

2. Aspectos clínicos:

As alterações semiológicas, associadas com a L.D.G., encontradas com maior freqüência foram: estrias, telangetasias e hiperqueratose folicular.

3. Aspectos histopatológicos:

As alterações da derme, encontradas com maior freqüência, foram o edema e a proliferação de fibras colágenas.

4. Eficácia da terapêutica tópica:

O uso dos produtos tópicos, na concentração indicada, testados para o tratamento da L.D.G., graus II e III, por um período de 90 dias, não se mostrou eficaz na avaliação objetiva, realizada através das medidas antropométricas e de espessura da derme e epiderme.

5. Conclusões complementares:

As biopsias realizadas com punch 4 não fornecem tecido adiposo suficiente para o estudo dos lóbulos e septos do tecido conjuntivo interlobular.

A análise de imagem como metodologia para estudo dos dados histopatológicos mostrou-se adequada, de fácil utilização e sensível.

Os altos índices de melhora na avaliação subjetiva com o produto placebo demonstram a necessidade da realização de estudos controlados para qualquer produto cosmético ou farmacêutico com a finalidade terapêutica da L.D.G..

A discrepância entre os resultados das avaliações subjetiva e objetiva sugere a realização de novos estudos com metodologia mais sensível e tempo maior de tratamento.



8. *Summary*

This study shows the clinical, epidemiologic and histopathologic aspects of the so called cellulitis (lipodistrofia ginóide - L.D.G.), and evaluate the effectiveness of the topical therapy, through a descriptive study in 75 women. They had participated in a double blind clinical evaluation - placebo and a topical product. It have been used, as active agents, a vasoactive (ginkgo biloba), a lipolytic one (caffeine), and a trophic of the conjunctive tissue (asiatic centella) as well as the organic silicon, acting on a level of adipose and conjunctive tissue and microcirculation. The main named worsening agents were physical inactivity, pregnancy and over-weight, and the most frequent associated symptom was the feeling of heavy legs. The dermal histopathologic study has shown mucinose and bundles of collagenous fibers proliferation. The methods used in the clinical study, for an objective evaluation, were the anthropometric measurements and the epidermal and dermal thickness (through the image analysis). There was no statistical significant difference between the objective measurements before and after the utilization of the products, in contrast to the significant differences found in the subjective evaluation of the patients.



9. Referências bibliográficas

- ADDICKS, W. J.; WEINER, N. D.; CURL, R. L.; FLYNN, G. L. - Drug delivery from topical formulations: theoretical prediction and experimental assessment. **In:** HADGRAFT, J & GUY, R. H., ed. - **Transdermal drug delivery : developmental issues and research initiatives**. New York, Marcel Dekker, 1989. p.221- 244.
- ALLEGRA, C. - Studio capillaroscopio comparativo tra alcuni bioflavonoidi e frazione totale triterpenica di centella asiatica nell' insufficienza venosa. **Clin. Ter.**, **110**: 555-559, 1984.
- AMSTALDEN, E. M. I. - **Alterações histopatológicas da pele na esclerose sistêmica: estudo quantitativo e qualitativo**. Campinas, 1992. [Tese - Doutorado - Universidade Estadual de Campinas].
- APPERTI, M.; SENNECA, H.; SITO, G.; GRASSO, C.; IZZO, A. - Sperimentazione dell'estratto di centella asiatica nelle ulcere trofiche e nei processi riparativi tissutali. **Quad. Chir. Prat.**, **3** : 115-123 , 1982.
- ASHWELL, M.; CHINN, S.; STALLEY, S.; GARROW, J. S. - Female fat distribution: a photographic and cellularity study. **Int. J. Obesity**, **2**: 289- 293, 1978.
- AUGUET, M.; CLOSTRE, F. - Effects of an extract of ginkgo biloba and diverse substances on the phasic and tonic components of the contraction of an isolated rabbit aorta. **Gen. Pharmac.** , **14**: 277- 235, 1983.
- AVELAR, M. & ILLOUZ, Y. - **Lipoaspiração**. Ed Hipócrates, São Paulo, 1986.
- BAILLY, P. J. - Une nouvelle thérapeutique de la cellulite par l'extract de centella asiatica. **Med. Prat.**, **juin**1: 37- 40, 1976.
- BARGHEON, J. - Cellulite et centella asiatica. **Vie Méd.**, **57**: 597-601, 1976.

- BARTOLD, P.M. & WIEBKIN, O.W. - Glycosaminoglycans of human gingival epithelium and connective tissue. **Connect. Tiss. Res.**, **9** (2): 99- 106, 1981.
- BARTOLETTI, C. A. - Possibilità e limiti della mesoterapia nel trattamento della cellulite. In: IV CONGRES INTERNACIONAL DE MÉSOTÉRAPIE, 1985. **Abstracts**.
- BARTOLETTI, C. A.; GUALTIEROTTI, R.; ROTA, M.; TOMASELLI, F.; CIRCOSTA, A. M. - Utilizzazione dell'estrato di centella asiatica nel trattamento della "cellulite" edematosa degli arti inferiori. **La Med. Est.**, **3**: 97- 103, 1983.
- BAUER, U. - 6 month double- bind randomised clinical trial of ginkgo biloba extract versus placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency. **Arznein. Forsch.**, **34** : 716- 723, 1984.
- BERLAN, M.; GALITZKY, J.; LAFONTAN, M. - Hétérogénéité fonctionnelle du tissu adipeux : récepteurs adrénérgiques et lipomobilisation. **J. Méd. Esth. et Chir. Derm.**, **19**, **73**: 7 -15 , 1992.
- BINAZZI, M. & PAPINI, M. - Aspetti clinico histomorfologici. In: RIBUFFO, A. & BARTOLETTI, C.A., ed. - **La cellulite**. Roma, Salus, 1983. p.7-15. (Proceedings of the VI Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Estetica, Roma, 1982).
- BINAZZI, M. - Cellulite: aspects cliniques et morpho-histologiques. **J. Med. Esth. et Chir. Derm.**,**10**,**40**: 229- 235 , 1983.
- BINAZZI, M. & GRILLI-CICCOLONI, E. - A proposito della cosiddetta cellulite e della dermato-panniculopatia edemato fibrosclerotica. **Ann. It. Derm. Clin. Sper.**, **31**: 121 - 125, 1977.

- BJÖRNTÖRP, P. - Morphological classifications of obesity what they tell us, what they don't. **Int. J. Obesity**, **8**: 525-534, 1984.
- BJÖRNTÖRP, P. - Endocrine abnormalities of obesity. **Metabolism**, **44**, 9, suppl 3: 21-23, 1995.
- BJÖRNTÖRP, P. & SJÖSTRÖM, L. - Number and size of adipose tissue fat cells in relation to metabolism in human obesity. **Metabolism**, **20**: 703-713, 1971.
- BORSALINO, G. - L' asiaticoside nella terapia di lesioni ulcerative traumatiche e varicose degli arti. **Romagna Med.**, **14**: 335-345, 1962.
- BRAUN-FALCO, O. & SCHERWITZ, C. : Zur Histopatologie der sogenannten "Cellulitis". **Hautarzt** **23** : 71- 76, 1972.
- BRAY, G.A. Obesity: basic considerations and clinical approaches. **D. M.**, July : 451 - 528, 1989.
- BRAY, G. A. - Obesity : an endocrine perspective. In: De GROOT, L. T., ed.- **Endocrinology**. Philadelphia, WB Saunders Company, 1989, p.2303 - 2337.
- BRAY, G. A.; GREENWAY, F. L.; MOLITCH, M. E. - Use of anthropometric measures to assess weight loss. **Am. J. Clin. Nutr.** , **31**: 769- 73 , 1978.
- BURNETTE, R. R. - Iontophoresis. In: HADGRAFT, J & GUY, R. H., ed. - **Transdermal drug delivery : developmental issues and research initiatives**. New York, Marcel Dekker, 1989. p:247-291.

- CAIRELLA, M.; GODI, R.; GALLIPPI, L. & SIANI, V. - Elettroterapia, alimentazione ed attività fisica. **In:** RIBUFFO, A. & BARTOLETTI, C.A., ed. - **La cellulite**. Roma, Salus, 1983. p.85-87. (Proceedings of the VI Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Estetica, Roma, 1982).
- CALVIERI, S.; ZAMPETTI, M.; ROMANI, A.; CLERICO, R.; BIANCHI, L.; CANTARESI, F.; AVATO, T. - Aspetti ultrastrutturali - **In:** RIBUFFO, A. & BARTOLETTI, C.A., ed. - **La cellulite**. Roma, Salus, 1983. p.23-27. (Proceedings of the VI Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Estetica, Roma, 1982).
- CAMBAR, J.; DABIS, G.; GENDRE, P.H. & SAUREL, J. - La vrai problème de ce qu'on appelle improprement la cellulite: etude clinique, enquete endocrinométabolique, microscopie optique et électronique. **Gaz. Méd. Fr.**, **25**, **83**: 2339-48, 1976.
- CAMPISI, C. - Pressoterapia. **In:** RIBUFFO, A. & BARTOLETTI, C.A., ed. - **La cellulite**. Roma, Salus, 1983. p.111- 136. (Proceedings of the VI Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Estetica, Roma, 1982).
- CAZÈS, A.; COMBALIÉ, J. C. - 477 cas de cellulite trités par madecassol. **J. Med. Esth.**, **3**: 31-33, 1976.
- CHICOURI, M. - Effet du madecassol dans le traitement des lipodystrophies localisées. **La Vie Med.** ,**9**: 729- 730, 1978.
- CHIMENTI, S.; PRANTEDA, G.; CANTARESI, F.; CLERICO, R.; BIANCHI, L. - Aspetti istochimici. **In:** RIBUFFO, A. & BARTOLETTI, C.A., ed. - **La cellulite**. Roma, Salus, 1983. p.17-21. (Proceedings of the VI Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Estetica, Roma, 1982).

CIPORKIN, H. & PASCHOAL, L.H. - **Atualização terapêutica e fisiopatogênica da Lipodistrofia Ginóide (LDG) "celulite"**. São Paulo, Livraria Editora Santos, 1992. 218p.

COLGAN, M. P.; DORMANDY, J. A.; JONES, P. W.; SCHRAIBMAN, I. G.; SHANK, D. G.; YOUNG, R. A. L. - Oxpentifyline treatment of venous ulcers of the leg. **Br. Med. J.**, **300**: 972- 5, 1990.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). **Código de Ética Médica. Resolução CFM n. 1246/88**. Rio de Janeiro, Idéia & Produções, 1988. p.25-27.

CORBEL, D. - **Mesoterapia (intadermoterapia) y celulitis**. Barcelona, Masson, 1992. 214p.

CURRI, S.B. - Aspects morpho-histochimiques et biochimiques du tissue adipeux dans la dermo hypoderme cellulitique. **J. Med. Esth.**, **5** : 183, 1976.

CURRI, S.B. - Aspetti biochimici - **In**: RIBUFFO, A. & BARTOLETTI, C.A., ed. - La cellulite. Roma, Salus, 1983. p.29-36. (Proceedings of the VI Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Estetica, Roma, 1982).

CURRI, S.B. - Cellulite o Liposclerosi ? Problemi eziopatogeneci i di nomenclatura. **Cosmetic News**, **35**: 85-97, 1984.

CURRI, S. B. - Cellulite and fatty tissue microcirculation. **Cosm. Toil.**, **108**: 51-8,1993.

CURRI, S.B. - **Las paniculopatías de estasis venosa : diagnostico clínico e instrumental**. Barcelona, Hausmann, 1991. 211p.

- CURRI, S.B. & LIGUORI, E. - Relazioni tra sintomi di stasi venosa cronica degli arti inferiori e sintomi di stasi mammaria. **Min. Angiol.**, **14**: 165-174, 1989.
- CURRI, S.B. & MERLEN, J.F. - Troubles microvasculaires du tissu adipeux. **J. Malad. Vasc.**, **11**: 303-9, 1986.
- DALLOZ- BOURGUIGNON, A. - Étude de l'action de l'extrait titré de centella asiatica. **G. M. de France**, **82**, 38: 4578- 4583, 1975.
- DEL VECCHIO, A. ; SENNI, I. ; COSSU, G. , MOLINARO, M. - Effetti della centella asiatica sull'attività biosintetica di fibroblasti in coltura. **Farmaco**, **39**: 355 - 360, 1984.
- DI SALVO, R. M. - Controlling the Appearance of cellulite: Surveying the cellulite-reduction effectiveness of xanthines, silanes, CoA, l - carnitine and herbal extracts. **Cosm. Toil.** , **110**: 50-59 , 1995.
- FARRIS, G. - L'azione terapeutica dell' asiaticoside in campo dermatologico. **Min. Med.**, **51**: 272-279, 1960.
- FERNANDEZ, G. & CURRI, S.B. - Estasis venosa y panniculopatia: investigación semeiológica. **Med. Estet. (Barcelona)** **19**: 12-23 , 1990.
- FERRADÁS, R. - Celulitis. **In: VIGLIOGLIA, P.A. & RUBIN, J. - Cosmiatria II .** Buenos Aires, Americana de Publicaciones, 1991. p. 303-13.
- FERRANNINI, E. - Physiological and metabolic consequences of obesity. **Metabolism**, **44**, 9, suppl 3: 15-17, 1995.
- FLETCHER, R.H. ; FLETCHER, S.W. & WAGNER, E.H. - **Epidemiologia clínica : bases científicas da conduta médica.** 2 ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1991.

- GASBARRO, V.; VETORELLO, G.F.; SALOMONI, C; DE ANNA, D. & CURRI, S.B. -
Rapporti e correlazione tra sintomi di stasi e/o insufficienza venosa cronica degli arti inferiori e sintomi della pannicolopatia edemato-fibrosclerotica (P.E.F.) ed edemato fibroplastica mammaria (P.E.M.) . **Flebo linfologia** ,1: 39-48, 1990.
- GASBARRO, V.; VETORELLO, G.F. - Treating cellulite. **Cosm. Toil.** , 107: 64-6, 1992.
- GRAY, D.S.; BRAY, G.A.; BAUER, M.; KAPLAN, K; GEMAYEL, N; WOOD, R;
GREENWAY, F.; KIRK, S. - Skinfold thickness measurements in obese subjects.
Am. J. Clin. Nutr. , 51: 571-7, 1990.
- GREENWAY, F. L. & BRAY, G. A. - Regional fat loss from the thigh in obese women after adrenergic modulation. **Clin. Therap.**, 9 (6): 663- 9, 1987.
- GUY, R. H. & HADGRAFT, J. - Selection of drug candidates for transdermal drug delivery. In: HADGRAFT, J & GUY, R. H., ed. - **Transdermal drug delivery : developmental issues and research initiatives**. New York, Marcel Dekker, 1989. p:59- 81.
- HACHEM, A. & BORGAIN, J. Y. - Étude anatomo - clinique des effets de l'extrait titré de centella asiatica dans la lipodystrophie localisée. **La Méd. Prat.**, mars (suppl. 2), 1979.
- HADGRAFT, J. - Skin penetration enhancement. In: HADGRAFT, J. & WALTERS, K. A. (Eds.) - **Prediction of Percutaneous Penetration**. New York, Marcel Decker, 1993 p.138- 148.
- HAUSEN, B.M. - Centella asiatica (indian pennywort), an effective therapeutic but a weak sensitizer. **Contact-Dermatitis**, 29 (4): 175- 9, 1993.

- ISIDORI, A. - Fattori predisponenti - **In:** RIBUFFO, A. & BARTOLETTI, C.A., ed. - **La cellulite**. Roma, Salus, 1983. p.49-54. (Proceedings of the VI Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Estetica, Roma, 1982).
- KNITTLE, J.L.; TIMMERS, K.; GINSBERG-FELNER, F. - The growth of adipose tissue in children and adolescents: cross sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size. **J. Clin. Invest.** , **63**: 239-246, 1979.
- KROTKIEWSKI, M.; BJÖRNTORP, P; SJÖSTRÖM, L. - Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional tissue distribution. **J. Clin. Invest.** , **72**: 1150-1162, 1983.
- LAGRUE, G.; BEHAR, A.; KAZANDJIAN, M.; RAHBAR, K. - Oedèmes cycliques idiopathiques. **Presse Méd.**, **15**: 1550- 3, 1986.
- LAWRENCE, J. C. - The morphological and pharmacological effects of asiaticoside upon skin *in vitro* and *in vivo*. **J. C. Europ. J. Pharmacol.** **1**: 414- 424, 1967.
- LEVER, W. F. & LEVER, G. S. - **Histopatologia da pele**. 7.ed. São Paulo, Manole, 1991. 853p.
- LOTTI, T.; GHERSETICH, I.; GRAPPONE, C. & DINI, G. - Proteoglicans in so called Cellulite. **Br. J. Dermatol.** , **29**: 272 - 274, 1990.
- MALEVILLE, J. - Étude clinique d'un nouveau tulle gras. **Gaz. Med. France**, **86**: 593-595, 1979.
- MARKS, R. - Measurement of biological ageing in human epidermis. **Br. J. Dermatol.** , **104**: 627 - 633, 1981.

- MARSHALL, J. D.; HAZLETT, C. B.; SPADY, D. W.; QUINNEY, H. A. - Comparison of convenient indicators of obesity. **Am. J. Clin. Nutr.** , 51: 22- 8, 1990.
- MARTIN, J. P.; FABBRI, P.; LE COZ, J. - Les lipodystrophies. In: LE COZ, J.; FABBRI, P.; LOPEZ-BARRI, A.; MARTIN, J. P.; MULTEDO, J. P.; PETIT, P. - **Mésothérapie et médecine esthétique**. Marseille, SOLAL, 1994. p. 46-103.
- MARTY, J. P. & WEPIERRE, J. - Percutaneous absorption of cosmetics: implications in safety and efficacy. In: BARAN, R. & MAIBACH, H. I., ed. - **Cosmetic Dermatology**, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p: 61 - 76.
- MAY, A. - The effect of asiaticoside on pig skin in organ culture. **Europ. J. Pharmacol.**, 4: 331- 339, 1968.
- MERLEN, J.F. - La cellulite: entité clinique et mécanisme pathogénique. **Concours méd.**, 80: 2311, 1958.
- MERLEN, J.F. - La cellulite, terme impropre ou mesenchymopathie? **Rev. méd.**, 21:1457,1980.
- MERLEN, J.F.; CURRI, S.B. & SARTEEL, A.M. - La "cellulite", affection micro-vasculo-conjunctive. **Phlébologie**, 32 ,juillet-septembre: 279 - 283, 1979.
- MERLEN, J.F., CURRI, S.B. - Raisons anatomo-pathologiques de la cellulite. **J. Mal. Vasc.** 9: 53-4, 1984.
- MERLEN, J.F. & CURRI, S.B. - Rapporti vasculo- tessutali - In: RIBUFFO, A. & BARTOLETTI, C.A., ed. - **La cellulite**. Roma, Salus, 1983. p.37-46. (Proceedings of the VI Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Estetica, Roma, 1982).

- MICKELBERG, A.; FIGUEROA, C. L. S.; CASTELLI JÚNIOR, V.; KARAKNANIAN, W. K.; CAFFARRO, R. A. - Pentoxifylline in the treatment of peripheral vascular chronic insufficiency. *F. Méd (BR)*, **105** (3): 161- 168, 1992.
- MOTULSKY, H. J. & INSEL, P. A. - Adrenergic receptors in man : direct identification, physiologic regulation and clinical alterations. *New Eng. J. Med.*, **308**: 18-29, 1982.
- MULLER, G. & NÜRNBERGER ,F. - Anatomische grundlagen der sogenannten "Cellulitis". *Arch. Derm .Forsch.*, **244** : 171, 1972.
- PINTO, R.; SAENGER, F. & GOVANTES, P. - **Celulitis : Paniculopatia Edemato Fibro- Esclerótica**. Barcelona, Escuela Española de Medicina Estética e Capítulo Argentino de Medicina Estética, 1995. 167p.
- POTTS, R. O. - Physical Characterization of the stratum corneum: the relationship of mechanical and barrier properties to lipid and protein structure. In: HADGRAFT, J & GUY, R. H., ed. - **Transdermal drug delivery : developmental issues and research initiatives**. New York, Marcel Dekker, 1989. p:23-57.
- REICH, T. & GILLINGS, D. - Effects of pentoxifylline on severe intermitent claudication. *Angiology*, **38** (9): 651- 656, 1987.
- RIBUFFO, A. - Cellulite: aspects histochimiques. *J. Med. Esth. et Chir. Derm.*, **X**, 40: 223- 27, décembre 1983.
- RIVIERE, J. E. - Biological factors in absorption and permeation. In: ZATZ, J. L. - **Skin permeation : fundamentals and application**. Wheaton, Allured Publishing Corporation, 1993. p:113 - 125.

- RONCARI, D. - Hormonal influences on the replication and maturation of adipocyte precursors. **Int. J. Obes.** , **5** : 547-552, 1981.
- RONCARI, D. & VAN, R. - Promotion of human adipocyte precursor replication by 17-beta-estradiol in culture. **J. Clin. Invest.** , **62**: 503-508, 1978.
- ROSS, R.; PEDWELL, H. ; RISSANEN, J. - Effects of energy restriction and exercise on skeletal muscle and adipose tissue in women as measured by magnetic resonance imaging. **Am. J. Nutr.**, **61**: 1179- 1185, 1995.
- RUGGERI, A. & BENAZZO, F. - **Collagen - proteoglycan interaction: ultrastructure of the connective tissue matrix.** Boston, Martins Nijaolf, 1984.
- SAMLASKA, C. P. & WINFIELD, E. A. - Pentoxifylline. **J. Am. Acad. Dermatol.**, **30**: 603- 621, 1994.
- SCHWARTZ, J. - Silicon, fibre and atherosclerosis. **Lancet**, **8010**: 454-457, 1977.
- SEGERS, A.M. ; ABULAFIA, J; KRINER, J. & CORTONDO, O. - "Celulitis": estudio histopatológico e histoquímico de 100 casos. **Med. Cut. ILA.** , **XII** : 167-172, 1984.
- SEIDELL, J.C. ; BAKKER, C. J. G. ; KOOY, K. - Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution : a comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic ressonance. **Am. Clin. Nutr.** , **51**: 953- 7, 1990.
- SEILLER, M. ; ORECCHIONI, A. M. ; VAUTION, C. - Vesicular systems and multiple emulsions in cosmetology. In: BARAN, R. & MAIBACH, H. I., ed. - **Cosmetic Dermatology**, Baltimore, Wiliams & Wilkins, 1994. p: 27 - 35.

SENTENAC, M. J. - Efficacité de centella asiatica dans le traitement de la cellulite. **Bordeaux Méd.** 9, 30: 2435 - 2437, 1976.

SCHUTZ, Y. - Macronutrients and energy balance in obesity. **Metabolism**, 44, 9, suppl 3: 7-11, 1995.

SJÖSTRÖM, L. & WILLIAM-OLSON, T. - Prospective studies on adipose tissue development in man. **Int. J. Obes.** , 5: 597-604, 1981.

SMITH, U. ; HAMMERSTEN, J. ; BJÖRNTÖRP, P. ; KRAL, J.G. - Regional differences and effect of weight reduction on human fat cell metabolism. **Eur. J. Clin. Invest.**, 9: 327-32 , 1979.

SMITH, W. P. - Cellulite treatments: snake oils or skin science. **Cosm. Toil.**, 110: 61-70 , 1995.

TOVO, L.F.R. - **Contribuição da ultrassonografia no estudo dos tumores cutâneos** . São Paulo, 1994. [Tese - mestrado - Universidade de São Paulo].

VIALA, A. ; CANO, J. P. ; DURAND, A. ; PAULIN, R. ; ROUX, F. ; PLACIDI, M. ; PINHAS, H. ; LEFOURNIER, C. - Etude chez l'animal du passage transcutané des principes actifs de l'extrait titré de centella asiatica marqués au tritium après application sous forme de "tulle gras" et "d'onguent". **Thérapie**, 32: 573- 583, 1977.

WALKER, M. - Obesity, insulin resistance, and its link to non insuline dependent diabetes mellitus. **Metabolism**, 44, 9, suppl 3: 18-20, 1995.

WERTZ, P. W. & DOWNING, D. T. - Stratum corneum: biological and biochemical considerations. **In: HADGRAFT, J & GUY, R. H., ed. - Transdermal drug delivery: developmental issues and research initiatives.** New York, Marcel Dekker, 1989. p:1-22.

ZATZ, J. L. - Modification of skin permeation by solvents and surfactants. **In: ZATZ, J. L. - Skin permeation : fundamentals and application.** Wheaton, Allured Publishing Corporation, 1993. p.127 - 162.

ZESCH, A.; SCHAEFER, H.; STUTTGEN, G. - The quantitative distribution of percutaneously applied caffeine in the human skin. **Arch. Dermatol. Res., 266: 277 - 283, 1979.**



10. Anexos

ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____, ____ anos, RG número _____,
residente à _____,
cidade de _____, telefone _____, aceito participar da pesquisa

“Lipodistrofia Ginóide (celulite) - Aspectos epidemiológicos, clínicos ,
histopatológicos e terapêuticos “, realizado pela pós-graduanda Ana Beatris Rodrigues Rossi e
seu orientador, Prof. Dr. André Luiz Vergnanini, estando ciente que:

A pesquisa tem como objetivos o estudo clínico, epidemiológico e histopatológico
da Lipodistrofia Ginóide e a avaliação da terapêutica tópica;

Serei submetida a uma avaliação clínica e biopsia de pele de 4 mm de diâmetro nas
coxas antes e depois do tratamento tópico com um ou mais dos seguintes produtos: Centelha
Asiática, Ginkgo Biloba , Cafeína e Placebo;

O tempo de utilização dos produtos será de três meses e os produtos aplicados serão
diferentes em uma coxa e na outra. Eu e a médica não saberemos quais os produtos aplicados;

Os produtos, nas doses empregadas, não apresentam efeitos colaterais. Entretanto,
caso haja qualquer reação, serei prontamente atendida pela equipe médica;

Receberei esclarecimento a qualquer dúvida relacionada à pesquisa e ao tratamento
e, se necessário, poderei deixar de participar da pesquisa, sem prejuízo no atendimento pela
equipe;

Haverá sigilo nas informações e minha identificação não será exposta nas
conclusões ou publicações. Poderá ser exibido material fotográfico ou filme, desde que não
permitam a minha identificação;

Qualquer dúvida, poderei entrar em contato com os membros da equipe pelos
telefones: (0192) 39 7602 e 39 7776 e com a comissão de ética pelo telefone (0192) 39 7232.

Campinas, ____ de _____ de 199__

Dra Ana Beatris R. Rossi
(responsável pela pesquisa)

Paciente

ANEXO 2 . FICHA DE ENTREVISTA

DATA: ___/___/___

NÚMERO DA PACIENTE : _____

• IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Telefone para contato: _____

Idade: _____

Ocupação: _____

Escolaridade: () primeiro grau () segundo grau () superior

• Antecedentes Mórbitos Familiares: () Hipertensão () Diabetes () Varizes
() Obesidade () L.D.G. () outros _____

• Antecedentes Mórbitos Pessoais : _____

• Antecedentes gineco- obstétricos:

Idade da menarca: ____ Número de partos: ____

Uso de Anticoncepcional Hormonal : () Sim () Não Tempo de uso _____

• DIETA : () Balanceada () Rica em carboidratos () Rica em lípides () Irregular

• ATIVIDADE FÍSICA : () Sedentária () 1 - 2 x / semana () 3 - 4 x / semana () diária

Tipo : _____ Há quanto tempo: _____

• Idade do início do quadro de L.D.G.: _____

• SINTOMAS: () Peso nas pernas () edema () parestesias () dor () câimbras
() extremidades frias () outros _____

• FATORES AGRAVANTES: () Ganho de peso () Anticoncepcional Hormonal
() Estresse () Sedentarismo () Alimentação
() Gravidez () outros _____

ANEXO 3. FICHA DE EXAME FÍSICO

DATA ___ / ___ / ___

Peso 1 _____ Peso 2 _____ Altura _____ IMC 1 _____ IMC2 _____

Localização da L.D.G.: coxas() glúteos() abdome() pernas() outros _____

Grau (coxas e glúteos): II () III () IV ()

Alterações Associadas: telangiectasias() varizes() estrias() hiperqueratose folicular()
flacidez() xerodermia() edema maleolar() pé plano() genu valgo() cifose()
lordose() escoliose()

Medidas:

DATA	bitrocantérica	coxa proximal		coxa média	
		direita	esquerda	esquerda	direita

ANEXO 4. FICHA DE AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

LÂMINA _____ COLORAÇÃO _____

<i>LOCAL/ VARIÁVEL</i>				
EPIDERME				
Hiperceratose	-	+	++	+++
Acantose	-	+	++	+++
DERME				
Edema (papilar)	-	+	++	+++
Edema (reticular)	-	+	++	+++
Proliferação de feixes de colágeno	-	+	++	+++
MICROCIRCULAÇÃO				
Micro-hemorragias	-	+		
Micro - aneurismas	-	+		
Espessamento MB	-	+	++	+++
Infiltrado inflamatório perivascular	-	+	++	+++
ADIPOSO				
Poiquilocitose	-	+	++	+++
Septos conjuntivos		-	+	
Espessamento de septos conjuntivos	-	+	++	+++

OBS _____

ANEXO 5 . FICHA DA AVALIAÇÃO SUBJETIVA

1. Você notou alguma diferença na sua "celulite" após o uso dos produtos:

Sim, melhora() Sim, piora() Não() passe para a questão 4

2. Você notou uma diferença mais acentuada em um dos lados?

Sim () qual _____ Não () passe para a questão 4

3. Qual foi, na sua opinião, o percentual aproximado de melhora em cada lado:

LADO DIREITO: _____%

LADO ESQUERDO: _____%

4. Você percebeu outras diferenças no aspecto da pele (hidratação, maciez, flacidez, outros)?

Sim () Não ()

5. Qual foi, na sua opinião, o percentual de melhora destes aspectos:

HIDRATAÇÃO _____%

MACIEZ _____%

FLACIDEZ _____%

OUTROS - QUAIS _____ - _____%

_____ - _____%

_____ - _____%

6. Você notou diferença nas características dos produtos para o lado direito e esquerdo?

Sim () Não ()

ANEXO 6 . FÓRMULA DO PRODUTO TESTADO

COMPONENTE	FUNÇÃO	CONCENTRAÇÃO
triéster do ácido láurico fosfatado	emulsionante	2%
goma xantana	espessante	0,6%
poliacrilato carboxivinílico de sódio	espessante	0,45%
vitamina E	antioxidante	0,2%
quaternium 15	conservante	0,2%
metilparabeno	conservante	0,2%
propilparabeno	conservante	0,1%
EDTA tetrassódico	sequestrante de metais	0,1%
hidroxi butil tolueno	antioxidante	0,05%
oleato da decila	emoliente	4,0%
cloreto de sódio	fluidificante	4%
salicilato de dimetilsilanodiol *	lipolítico/ estimulador do fibroblasto	3%
éster de cafeína *	vasoativo e lipolítico	2%
éster fosfolipídico de centella asiática *	estimulador do fibroblasto	1%
éster fosfolipídico de ginkgo biloba *	vasoativo	1,5%
água desmineralizada	veículo	qsp 100

O produto placebo apresentava a mesma composição, excetuando-se os itens identificados com asterisco (*).

ANEXO 7 . CERTIFICADO DE QUALIDADE

Os produtos "**Creme Anti-Celulite A e Creme Anti-Celulite B**" submetidos a testes de alergenidade; metodologia e formulações mencionadas no relatório final [U-C(1)11/93] de novembro de 1993: 1. não são considerados irritantes primários; 2. o contato repetido das amostras testadas com a pele humana não evidenciou nenhum tipo de irritação; 3. não induzem processo de sensibilização alérgica em humanos e 4. as amostras testadas não provocam fototoxicidade e nem fotoalergia tanto na faixa da radiação ultravioleta A (UVA) quanto ultravioleta B (UVB).

Os produtos estão aprovados para uso tópico em humanos.

Campinas, 09 de novembro de 1993.

ANDRÉ LUIZ VERGNANINI

Professor Doutor

Dermatologia - UNICAMP

ANEXO 8 . TABELAS DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

TABELA DAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS ANTES E DEPOIS DO ENSAIO

NPAC	PESO	ALTURA	BITROC	CPA	CMA	CPP	CMP
	ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS	ANTES DEPOIS	ANTES DEPOIS	ANTES DEPOIS	ANTES DEPOIS
01	46500	148.5	87.0	53.5	43.5	53.5	43.5
	46900		89.5	52.8	45.5	53.0	46.3
04	58200	151.0	103.0	60.5	47.5	60.5	47.0
	56300		101.0	59.3	47.0	58.9	46.5
05	73500	156.0	105.0	68.0	60.0	68.0	60.0
	73050		103.0	63.4	59.5	65.0	60.0
06	51100	148.5	95.5	57.0	51.0	57.0	51.0
	52000		93.9	55.7	51.5	55.5	51.5
07	71000	170.5	110.0	70.0	55.0	69.0	55.0
	68300		108.0	65.0	54.0	65.0	52.0
08	55600	154.5	102.0	61.0	50.5	60.5	49.0
	53000		101.0	59.0	49.0	59.0	49.0
09	86700	181.5	112.0	71.0	61.0	69.0	61.0
	85700		113.0	69.5	60.5	67.0	60.0
10	80600	167.5	111.0	68.0	58.0	67.0	58.5
	71800		107.0	63.5	57.0	62.5	56.0
11	73000	167.5	103.0	59.5	47.5	60.0	47.5
	71800		102.5	59.0	47.0	58.5	47.5
12	53800	155.0	93.0	53.0	46.0	52.0	46.0
	54150		92.5	53.5	46.0	52.5	46.0
14	59800	167.0	96.0	56.5	48.0	56.0	48.0
	58700		97.8	55.8	48.5	55.7	48.5

15	55400 53800	155.0	94.0 91.0	53.0 52.2	42.0 42.4	53.5 52.9	42.5 43.0
16	50600 50600	159.0	93.0 93.0	52.0 52.0	46.0 44.8	52.0 52.0	45.0 44.8
17	63400 64300	158.5	105.0 104.0	61.0 60.7	50.0 50.0	60.0 59.5	50.0 49.0
18	47400 47400	156.5	89.0 87.0	51.0 50.0	44.0 43.0	51.0 49.5	43.0 43.0
19	58700 58900	151.5	102.0 100.0	57.0 57.5	51.0 51.5	56.0 57.3	51.0 52.5
20	61500 60800	156.5	100.0 100.0	55.0 54.5	48.0 48.0	53.0 52.5	49.0 49.0
21	42200 42550	156.0	85.0 84.0	46.0 46.0	43.0 43.0	46.0 47.5	43.0 43.0
22	58300 57300	153.0	96.0 94.4	56.0 55.4	49.5 49.0	56.0 55.8	49.5 48.5
23	54800 56300	161.0	94.0 96.5	53.0 53.0	45.0 44.0	53.0 53.5	44.0 47.5
24	70700 71500	155.5	107.0 109.0	63.0 65.8	52.0 56.0	62.0 66.5	52.0 56.0
26	52600 52500	161.5	99.0 97.6	54.0 54.2	45.0 45.0	54.0 54.0	45.0 45.0
27	66400 68500	155.0	109.0 112.0	61.0 64.0	47.0 53.0	61.0 65.0	47.0 54.0
30	52400 53100	157.0	98.0 96.4	53.5 54.0	47.5 45.5	56.0 56.0	47.5 46.0
31	50000 50000	148.0	96.5 95.5	58.0 56.5	48.5 47.5	56.0 57.0	47.0 46.0

32	59600 59700	163.5	98.5 98.0	60.5 60.5	50.3 50.0	58.0 57.5	49.5 49.5
33	54950 55950	167.5	94.8 94.5	56.2 56.5	43.1 42.5	56.2 56.8	44.0 43.7
34	63000 63500	171.5	101.0 100.5	61.8 62.0	49.0 49.3	61.5 62.5	47.7 48.5
37	65900 69900	164.0	107.5 112.0	62.0 64.0	48.8 51.5	59.5 63.5	47.5 50.0
38	50000 50050	157.0	95.0 90.0	53.2 52.5	43.0 42.0	53.0 53.0	42.5 41.2
39	45500 46000	165.0	90.0 90.0	49.0 49.3	40.0 39.7	49.0 49.5	39.7 39.3
41	48500 50500	155.0	90.2 93.2	50.5 50.5	40.9 42.5	50.7 50.7	40.0 41.5
42	39800 39500	142.5	85.0 85.0	49.8 49.8	44.8 44.2	49.8 49.5	44.5 44.5
45	57600 55800	169.0	92.2 92.0	55.5 54.5	44.7 44.0	56.0 55.0	44.5 43.7
46	49200 50700	153.0	91.8 92.0	54.8 55.3	45.3 44.5	55.2 54.9	45.5 45.3
47	55500 55500	162.5	99.7 99.7	59.4 59.5	46.5 46.5	58.6 59.5	46.5 46.5
48	52000 52100	165.0	92.0 92.2	53.1 53.5	44.2 44.5	52.1 52.7	44.2 44.6
50	58000 57800	160.0	101.0 100.0	59.0 56.5	47.0 46.0	60.3 58.5	47.6 46.2
51	54600 56510	154.0	93.7 95.3	54.7 56.0	45.7 46.5	54.5 56.0	46.7 48.2

52	55400 56900	162.0	96.0 96.5	57.0 56.5	46.5 47.0	56.0 56.5	46.5 47.5
53	58200 58150	165.0	95.1 95.0	57.5 57.5	46.5 46.0	58.0 58.0	46.5 46.5
54	68500 65600	166.5	110.5 107.0	65.5 64.5	52.5 52.0	65.5 65.0	52.0 52.0
55	66500 68200	165.0	100.5 101.0	61.7 62.5	53.2 53.5	62.5 63.5	53.7 53.5
56	50300 49800	153.5	95.9 95.0	54.6 54.0	44.7 44.0	54.5 52.8	45.2 44.8
57	48100 45900	147.0	94.2 91.7	52.0 50.5	45.5 45.0	52.3 51.0	45.5 45.0
58	60900 60500	161.5	101.0 101.0	59.5 59.5	49.0 49.0	59.0 59.0	48.8 49.0
59	70950 71600	165.0	110.3 111.5	64.8 65.0	52.7 52.7	64.2 64.7	52.7 53.5
60	76500 78100	161.0	116.3 117.0	69.3 69.5	58.3 57.5	68.2 69.0	56.5 57.0
62	60200 60150	160.0	100.5 101.0	58.5 57.5	44.0 43.3	58.0 57.5	45.0 45.0
63	59500 59500	164.0	96.5 96.5	58.0 58.5	47.5 49.0	57.0 57.5	47.5 49.0
64	73950 73950	162.0	109.5 109.0	63.8 63.5	54.0 53.5	63.5 63.0	54.7 54.0
65	74100 76620	167.5	111.0 113.0	65.3 66.5	53.5 54.5	65.6 67.0	53.0 54.0
66	57450 58400	156.5	99.5 100.0	58.5 58.7	47.8 48.3	57.3 58.0	47.5 48.0

67	71900	167.0	105.5	59.5	49.0	57.0	47.0
	72200		106.5	60.5	49.0	58.5	47.5
69	56300	163.0	94.7	53.0	44.5	54.0	44.5
	58200		96.3	54.5	45.5	54.5	45.0
70	64000	157.0	107.0	63.5	51.6	62.5	51.6
	62500		105.0	62.5	51.0	61.5	51.0
72	56400	164.0	96.5	56.5	47.5	55.0	47.0
	55800		94.0	56.0	48.0	54.5	48.0
73	57200	165.0	100.0	59.0	48.0	58.0	47.5
	56850		98.0	58.0	48.5	56.5	48.0
74	51500	155.0	94.5	55.0	45.5	55.5	47.5
	52000		94.5	56.0	46.0	56.0	48.0
75	57000	155.0	100.5	58.5	48.7	57.5	47.3
	56200		99.5	58.0	48.0	57.0	47.0

NPAC : número da paciente

BITROC : diâmetro bitrocantérico antes e depois

CPA : diâmetro da coxa proximal , onde usou os ativos

CPP : diâmetro da coxa proximal, onde usou o placebo

CMA : diâmetro da coxa média, onde usou o ativo

CMP : diâmetro da coxa média, onde usou o placebo

ANEXO 9. TABELA DE AVALIAÇÃO SUBJETIVA : PERCENTUAL DE MELHORA

NÚMERO DA PACIENTE	ATIVO % DE MELHORA	PLACEBO % DE MELHORA
01	40*	20
04	0	0
05	50	50
06	0	0
07	20	20
08	80	80
09	10	10
10	50	90*
11	100	100
12	50*	0
14	0	0
15	10	12*
16	12*	10
17	80*	30
18	90*	40
19	90*	70
20	30	30
21	30*	0
22	30	30
23	80*	70

24	100	100
26	0	0
27	20	30*
30	0	0
31	80*	70
32	0	0
33	60*	50
34	20	20
37	40	50*
38	0	0
39	40	40
41	0	0
42	80*	60
45	0	0
46	30	30
47	0	0
48	50*	0
50	100*	70
51	60	60
52	0	15*
53	80*	60
54	70*	60

55	70*	50
56	50*	30
57	20	20
58	50	50
59	30	30
60	40*	30
62	20*	10
63	20*	05
64	15*	0
65	30	30
66	10*	0
67	40*	10
69	0	0
70	30	30
72	10*	0
73	0	0
74	20*	10
75	30*	10

* MELHORA MAIS ACENTUADA COM UM DOS PRODUTOS

ANEXO 10 . TABELAS DAS MEDIDAS HISTOPATOLÓGICAS
ESPESSURA DA EPIDERMIS ENTRE AS PAPILAS ANTES E DEPOIS (10 pontos)

N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PAC										
28	0.1417	0.1495	0.0954	0.1237	0.1244	0.1343	0.1546	0.0745	0.0595	0.0840
	0.1040	0.0878	0.1000	0.0760	0.1748	0.0931	0.1008	0.1104	0.1125	0.1516
32	0.0577	0.0725	0.0848	0.0599	0.0873	0.0954	0.0617	0.0887	0.0616	0.0539
	0.0891	0.0789	0.0894	0.1034	0.0957	0.1046	0.0926	0.0695	0.0826	0.0834
33	0.1016	0.1061	0.0454	0.0663	0.0815	0.0693	0.0663	0.0333	0.0837	0.0760
	0.0621	0.0806	0.0616	0.0497	0.0876	0.0908	0.0687	0.0829	0.0836	0.0873
37	0.0980	0.0724	0.0917	0.0720	0.0639	0.0535	0.0474	0.0781	0.0764	0.0771
	0.0606	0.0531	0.0636	0.0698	0.0856	0.0501	0.0568	0.0772	0.0569	0.0551
39	0.0831	0.0873	0.0885	0.1323	0.0908	0.1215	0.1291	0.1145	0.1152	0.0829
	0.0873	0.0901	0.0908	0.1152	0.1117	0.1029	0.1025	0.0904	0.0619	0.0894
45	0.1138	0.0987	0.0978	0.1084	0.1190	0.0784	0.0687	0.0817	0.0806	0.0892
	0.0977	0.1913	0.0881	0.0663	0.0903	0.0713	0.0511	0.0689	0.0861	0.0783
46	0.1120	0.0737	0.1020	0.0749	0.1019	0.0666	0.0900	0.0949	0.0915	0.0956
	0.0749	0.0870	0.0995	0.0810	0.0749	0.1036	0.0791	0.0518	0.0565	0.0619
48	0.0939	0.1200	0.1161	0.0805	0.0829	0.0787	0.0769	0.1057	0.0988	0.0718
	0.0560	0.0947	0.0971	0.1006	0.1138	0.1355	0.0586	0.0793	0.0738	0.0631
50	0.0786	0.0710	0.0782	0.0793	0.0663	0.0915	0.0825	0.0795	0.1020	0.0687
	0.0710	0.1000	0.1066	0.0806	0.0734	0.0548	0.0454	0.0498	0.0372	0.0642
51	0.1036	0.0878	0.0764	0.1161	0.0995	0.0878	0.1025	0.1044	0.0716	0.0978
	0.0791	0.0852	0.1281	0.0986	0.1173	0.0860	0.1016	0.0689	0.0804	0.1123
53	0.1468	0.0786	0.0687	0.0663	0.0782	0.0825	0.0522	0.0430	0.0452	0.0756
	0.0964	0.0689	0.0694	0.0971	0.1113	0.0610	0.0561	0.0671	0.0475	0.0575
54	0.0948	0.0782	0.1044	0.0925	0.0807	0.0814	0.0806	0.0545	0.0611	0.0711
	0.0650	0.0698	0.0969	0.1429	0.1025	0.0760	0.0978	0.0710	0.0900	0.0743
55	0.1164	0.1093	0.1002	0.1235	0.1476	0.1497	0.1390	0.0748	0.1172	0.0669
	0.1460	0.1193	0.0999	0.0930	0.0910	0.1042	0.0784	0.1280	0.0793	0.0805

56	0.0772	0.0781	0.0749	0.0552	0.0593	0.0885	0.0697	0.0814	0.0576	0.0710
	0.0834	0.0616	0.0878	0.0878	0.0781	0.0669	0.0781	0.0680	0.0621	0.0780
57	0.0703	0.0711	0.0592	0.0575	0.0505	0.0705	0.0569	0.0693	0.0446	0.0565
	0.0698	0.0636	0.0984	0.0642	0.1069	0.0710	0.0596	0.0466	0.0642	0.0565
64	0.1029	0.0948	0.0703	0.0661	0.0763	0.0573	0.0677	0.0637	0.0427	0.0468
	0.0581	0.0758	0.0619	0.0628	0.0992	0.0640	0.0634	0.0573	0.0697	0.0569
66	0.1023	0.1002	0.0876	0.0834	0.0558	0.0711	0.0913	0.0657	0.0782	0.0805
	0.0834	0.0760	0.0973	0.0864	0.0925	0.1115	0.1137	0.0928	0.0878	0.0805
69	0.1046	0.0611	0.0646	0.0496	0.0646	0.0664	0.0640	0.0697	0.0740	0.0595
	0.0804	0.0596	0.0767	0.0650	0.0596	0.0558	0.0705	0.0740	0.0720	0.0474
72	0.0645	0.0857	0.1093	0.0995	0.0873	0.1344	0.0594	0.0571	0.0616	0.0683
	0.0903	0.0877	0.0687	0.0687	0.0687	0.0924	0.0711	0.1113	0.0466	0.0538
73	0.1048	0.0782	0.1115	0.1069	0.1044	0.0978	0.0529	0.0663	0.0726	0.0849
	0.0963	0.1164	0.1029	0.0592	0.1042	0.1137	0.1018	0.1113	0.1209	0.0758
74	0.0936	0.1064	0.0639	0.0954	0.0964	0.1028	0.0749	0.1076	0.1008	0.1046
	0.0871	0.0717	0.0925	0.0802	0.0969	0.0703	0.0809	0.0908	0.0784	0.0641
75	0.0878	0.0737	0.0857	0.0779	0.0936	0.0877	0.0733	0.0664	0.1152	0.0629
	0.0735	0.0741	0.0642	0.0804	0.0734	0.0782	0.0767	0.0825	0.0942	0.0918

ESPESSURA DA EPIDERMIS NAS PAPILAS ANTES E DEPOIS (10 PONTOS)

N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
28	0.0419	0.0298	0.0262	0.0330	0.0573	0.0392	0.0604	0.0804	0.0639	0.0639
	0.0352	0.0466	0.0588	0.0501	0.0372	0.0595	0.0436	0.0419	0.0336	0.0501
32	0.0244	0.0594	0.0403	0.0336	0.0384	0.0426	0.0397	0.0352	0.0519	0.0469
	0.0484	0.0601	0.0436	0.0575	0.0504	0.0518	0.0342	0.0561	0.0280	0.0619
33	0.0718	0.0451	0.0497	0.0571	0.0548	0.0713	0.0474	0.0466	0.0505	0.0466
	0.0489	0.0454	0.0498	0.0592	0.0330	0.0403	0.0758	0.0640	0.0545	0.0427
37	0.0404	0.0608	0.0448	0.0420	0.0482	0.0593	0.0308	0.0260	0.0364	0.0342
	0.0192	0.0337	0.0375	0.0265	0.0239	0.0267	0.0284	0.0355	0.0391	0.0284
39	0.0694	0.0427	0.0593	0.0465	0.0565	0.0601	0.0558	0.0428	0.0642	0.0441
	0.0253	0.0448	0.0663	0.0603	0.0522	0.0477	0.0758	0.0489	0.0595	0.0595
45	0.0595	0.0639	0.0674	0.0535	0.0642	0.0596	0.0529	0.0760	0.0694	0.0506
	0.0720	0.0673	0.0611	0.0763	0.0595	0.0573	0.0558	0.0669	0.0763	0.0459
46	0.0355	0.0695	0.0474	0.0716	0.0498	0.0734	0.0427	0.0616	0.0593	0.0914
	0.0443	0.0519	0.0244	0.0436	0.0599	0.0498	0.0420	0.0506	0.0531	0.0573
48	0.0356	0.0595	0.0588	0.0474	0.0758	0.0592	0.0356	0.4747	0.0333	0.0634
	0.0406	0.0531	0.0596	0.0588	0.0489	0.0484	0.0560	0.0356	0.0506	0.0489
50	0.0477	0.0498	0.0253	0.0603	0.0502	0.0531	0.0595	0.0380	0.0758	0.0482
	0.0337	0.0628	0.0497	0.0521	0.0308	0.0356	0.0443	0.0407	0.0636	0.0524
51	0.0298	0.0253	0.0297	0.0488	0.0333	0.0299	0.0450	0.0545	0.0443	0.0337
	0.0391	0.0502	0.0489	0.0652	0.0521	0.0465	0.0529	0.0375	0.0520	0.0565
53	0.0337	0.0595	0.0477	0.0321	0.0290	0.0427	0.0286	0.0452	0.0531	0.0489
	0.0284	0.0352	0.0477	0.0379	0.0375	0.0535	0.0529	0.0425	0.0521	0.0391
54	0.0426	0.0407	0.0558	0.0511	0.0398	0.0404	0.0404	0.0565	0.0497	0.0521
	0.0829	0.0758	0.0760	0.0451	0.0511	0.0595	0.0531	0.0482	0.0642	0.0687
55	0.0366	0.0389	0.0314	0.0290	0.0360	0.0334	0.0321	0.0407	0.0412	0.0299
	0.0320	0.0382	0.0502	0.0356	0.0332	0.0253	0.0484	0.0468	0.0380	0.0299

56	0.0356	0.0441	0.0412	0.0260	0.0260	0.0488	0.0518	0.0253	0.0419	0.0611
	0.0611	0.0430	0.0522	0.0427	0.0468	0.0355	0.0397	0.0529	0.0452	0.0498
57	0.0321	0.0330	0.0355	0.0452	0.0244	0.0427	0.0189	0.0464	0.0330	0.0522
	0.0545	0.0406	0.0360	0.0403	0.0784	0.0451	0.0342	0.0332	0.0309	0.0577
64	0.0354	0.0452	0.0412	0.0420	0.0404	0.0308	0.0280	0.0380	0.0689	0.0297
	0.0397	0.0342	0.0577	0.0352	0.0464	0.0316	0.0321	0.0380	0.0443	0.0407
66	0.0412	0.0284	0.0260	0.0565	0.0584	0.0360	0.0366	0.0407	0.0642	0.0267
	0.0488	0.0450	0.0451	0.0545	0.0501	0.0459	0.0669	0.0569	0.0379	0.0371
69	0.0364	0.0619	0.0593	0.0498	0.0663	0.0498	0.0501	0.0309	0.0379	0.0569
	0.0506	0.0466	0.0321	0.0253	0.0680	0.0634	0.0488	0.0521	0.0552	0.0552
72	0.0305	0.0385	0.0389	0.0377	0.0372	0.0168	0.0332	0.0342	0.0352	0.0634
	0.0586	0.0521	0.0474	0.0426	0.0545	0.0474	0.0592	0.0382	0.0262	0.0521
73	0.0343	0.0502	0.0356	0.0720	0.0502	0.0452	0.0501	0.0377	0.0680	0.0634
	0.0758	0.0592	0.0616	0.0616	0.0545	0.0360	0.0616	0.0497	0.0501	0.0789
74	0.0475	0.0276	0.0807	0.0687	0.0571	0.0276	0.0403	0.0337	0.0524	0.0617
	0.0384	0.0337	0.0397	0.0575	0.0450	0.0330	0.0360	0.0366	0.0382	0.0588
75	0.0498	0.0360	0.0426	0.0403	0.0397	0.0452	0.0364	0.0450	0.0336	0.0447
	0.0454	0.0627	0.0519	0.0475	0.0379	0.0430	0.0385	0.0484	0.0450	0.0531

TABELA DA AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA SUBJETIVA

N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1*	-	-	+	+	-	-	-	-	+	0
	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0
2	-	-	+	+	-	-	-	-	-	0
3	-	-	+	+	-	+	-	-	0	0
4	-	-	+	+	+	-	-	-	+	0
5	-	-	-	++	-	-	-	-	-	0
6	+	++	+	+	+	-	-	-	0	0
7*	+	-	+	-	+	-	-	-	0	0

	+	-	+	-	+	-	-	-	0	0
8	-	-	-	+	-	-	-	-	+	0
9	-	-	+	-	-	+	-	-	+	0
10*	+	-	++	-	-	+	-	-	+	0
	-	+	++	-	-	+	-	-	0	0
11*	+	-	++	-	+	+	-	-	++	0
	+	-	++	-	+	+	-	-	+	0
12	-	-	++	-	-	+	-	-	+	0
13	-	-	+	+	-	-	-	-	-	0
14	-	-	+	+	-	-	-	-	+	0
15	+	-	+	-	-	-	-	-	+	0
16*	-	-	+	-	-	+	-	-	+	0
	-	+	+	-	-	-	-	-	+	0
17	-	-	+	+	-	+	-	-	+	0
18	-	+	-	++	-	+	+	-	-	0
19	+	-	+	-	-	-	-	-	-	0
20	-	-	-	+	+	-	-	-	+	0
21	+	-	+	+	-	-	-	-	+	0
22*	-	-	++	-	-	+	-	-	+	0
	-	-	+	+	-	+	-	-	0	0
23	-	-	++	-	-	+	-	-	++	0
24	-	-	-	+	-	-	+	-	-	0
25	-	-	+	+	-	+	-	-	+	0
26	-	-	+	-	-	+	-	-	+	0
27	+	+	++	-	-	+	-	-	+	0
28*	+	-	+	+	+	-	-	-	+	0
	+	-	+	+	+	-	-	-	+	0
29	+	+	++	-	-	+	-	-	0	0
30	-	-	+	-	-	+	-	-	+	0
31	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-

32*	+	-	+	-	+	-	-	-	+	0
	-	-	-	-	+	-	-	-	+	0
33*	-	-	+	-	-	-	-	-	+	0
	-	-	+	-	-	-	-	-	+	0
34*	+	-	-	-	-	+	-	-	-	0
	+	-	-	-	-	+	-	-	-	0
35	-	-	-	+	-	-	-	-	+	0
36	-	-	++	-	+	-	-	-	-	0
37*	++	-	-	-	-	-	-	-	+	0
	+	-	-	+	-	+	-	-	+	0
38	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-
39*	+	-	+	+	-	-	-	-	+	0
	++	-	+	+	-	-	-	-	+	0
40	-	-	+	-	-	-	-	-	+	0
41	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0
42*	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-
	-	-	+	+	-	+	-	-	+	0
43	-	-	-	++	-	+	-	-	+	-
44	+	-	+	-	-	-	-	-	-	0
45*	-	-	+	+	-	-	-	-	+	0
	-	-	+	+	-	+	-	-	+	0
46*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	-	+	-	+	-	-	-	-	-	0
47	-	-	+	-	-	-	-	-	+	0
48*	+	-	++	-	-	+	-	-	+	0
	-	-	++	-	-	+	-	-	-	0
49	-	-	+	-	-	+	-	-	0	0
50*	+	-	+	-	-	+	-	-	+	0
	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0
51*	+	-	-	+	-	-	-	-	-	0

	+	-	-	+	-	-	-	-	-	0
52*	-	-	+	+	-	-	-	-	0	0
	-	-	+	+	-	-	-	-	0	0
53*	+	-	+	-	-	-	-	-	+	0
	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+
54*	+	-	+	-	-	-	-	-	-	0
	+	-	+	-	-	+	-	-	-	0
55*	+	-	+	-	-	-	-	-	-	0
	+	-	++	-	-	++	-	-	+	0
56*	-	-	+	+	-	-	-	-	-	0
	+	-	-	++	-	-	-	-	-	0
57*	+	-	-	+	-	-	-	-	+	0
	+	-	-	+	-	-	-	-	-	0
58*	-	-	+	+	-	+	-	-	-	0
	-	-	-	+	-	-	-	-	+	0
59*	-	+	-	+	-	+	-	-	-	0
	-	+	-	+	-	+	-	-	-	0
60*	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0
	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0
61	-	-	+	-	-	+	-	-	+	0
62	+	-	-	+	-	-	+	-	+	0
63*	-	-	-	++	-	-	-	-	-	0
	-	-	+	+	-	+	-	-	-	0
64*	+	-	-	+	-	-	-	-	+	0
	+	-	-	+	-	-	-	-	+	0
65*	-	-	-	+	-	+	-	-	++	0
	-	-	-	+	-	+	-	-	+	0
66*	-	-	-	+	-	-	+	-	+	0
	-	-	-	+	-	-	-	-	+	0
67	-	-	+	-	-	-	+	-	++	0

68	-	-	++	-	-	+	-	-	0	0
69*	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-
	+	-	-	+	-	-	-	-	+	0
70*	-	-	++	-	-	-	-	-	+	0
	-	-	+	-	-	-	-	-	+	0
71	-	-	-	++	-	-	-	-	-	0
72*	+	-	-	+	-	-	-	-	-	0
	+	-	-	+	-	-	-	-	+	0
73*	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0
	-	-	-	+	-	-	-	-	-	0
74*	-	-	-	++	-	-	-	-	+	0
	-	-	-	++	-	-	-	-	+	0
75*	-	-	++	-	-	-	-	-	++	0
	-	-	+	-	-	-	-	-	+	0

1. HIPERQUERATOSE

2. ACANTOSE

3. EDEMA DA DERME

4. PROLIFERAÇÃO DE FIBRAS

5. ESPESSAMENTO DA MEMBRANA BASAL

6. INFILTRADO PERIVASCULAR

7. MICRO-HEMORRAGIAS

8. MICRO-ANEURISMAS

9. POIQUILOCITOSE ADIPOCITÁRIA

10. ESPESSAMENTO DE SEPTOS

* LÂMINAS DE ANTES (ACIMA) E DEPOIS (ABAIXO)