

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS**

Viviane Oliveira Fagundes

**Análise bioquímica e inflamatória de
mulheres com sobrepeso submetidas
a sessões de ultrassom focalizado e
exercício físico.**

Porto Alegre

2020

Viviane Oliveira Fagundes

Análise bioquímica e inflamatória de mulheres com sobrepeso submetidas a sessões de ultrassom focalizado e exercício físico.

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Biociências da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do grau
de Mestre.

Orientador: Dr. Pedro Roosevelt Torres Romão
Coorientadora: Dra. Alessandra Peres

Porto Alegre
2020

Ficha catalográfica

Catálogo na Publicação

Oliveira Fagundes, Viviane

Análise bioquímica e inflamatória de mulheres com sobrepeso submetidas a sessões de ultrassom focalizado e exercício físico. / Viviane Oliveira Fagundes. -- 2020. 78 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em BioCiências, 2020.

Orientador(a): Pedro Roosevelt Torres Romão ;
coorientador(a): Alessandra Peres.

1. HIFU. 2. Ultrassom focalizado. 3. Contorno corporal. 4. Tecido adiposo subcutâneo. 5. Exercício físico. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

INSTITUIÇÕES E FONTES FINANCIADORAS

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela sabedoria e conquistas concedidas.

Agradeço o Programa de Pós-graduação em Biociências e seu corpo docente pela oportunidade de aprendizado e crescimento profissional. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio - Código de Financiamento 001.

Agradeço à meu orientador Professor Dr. Pedro Romão e coorientadora Professora Dra. Alessandra Peres por acreditarem na minha pesquisa e servirem desde a graduação como fontes de inspiração acadêmica.

Agradeço imensamente a minha colega e amiga Bianca Estrela por sua parceria e dedicação em conjunto para a realização deste trabalho. Agradeço a todos os colegas do Laboratório de Imunologia e Laboratório de avaliação funcional e nutricional da UFCSPA.

Agradeço à banca de acompanhamento e banca examinadora por suas gratas contribuições.

Por fim, agradeço aos pacientes que nobremente forneceram suas amostras biológicas.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES	8
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	13
INTRODUÇÃO	15
Tecido adiposo	15
Adipogênese	15
Classificação da gordura	15
Distribuição do tecido adiposo branco	17
Lipogênese e lipólise	18
Oxidação lipídica	19
Órgão endócrino	20
Modelos de expansão do tecido adiposo	22
Excesso de peso e inflamação do tecido adiposo	23
Métodos de avaliação corporal	25
Antropometria	26
Índice de Massa Corporal - IMC	26
Circunferências	26
Relação cintura-quadril	27
Dobras cutâneas	27
Procedimentos estéticos para redução de tecido adiposo subcutâneo	28
Lipoaspiração	28
Métodos não invasivos	29
Ultrassom	29
Ultrassom focalizado de alta intensidade	30
Mecanismo de ação	30
Indicações e contraindicações	32
Eventos adversos	32
Protocolos de aplicação e Dosimetria	32
Exercício físico	37
OBJETIVOS	40
Objetivo geral	40
Objetivos específicos	40
ARTIGO CIENTÍFICO	41

Abstract	42
Introduction	43
Material and methods	44
Ethics Statement	44
Participants and groups design	44
Evaluations and Interventions	45
Anthropometric evaluations	45
Cardiopulmonary exercise testing	45
HIFU	46
Exercise training	46
Blood collection and evaluation	47
Statistical analysis	48
Results	48
Discussion	49
Conclusion	52
Referências	52
REFERÊNCIAS	59
ANEXOS	64
TERMO DE CONSENTIMENTO	64
APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	66
CURRÍCULO LATTES	71

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

Acetil coA - Acetilcoenzima A

AMP - Adenosina monofosfato

AMPK - Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina

ATP - Adenosina trifosfato

cm - Centímetros

cm² - Centímetros ao quadrado

DAG - Diacilglicerol

ELISA – Ensaio imunoenzimático

G3P - Glicerol-3-fosfato

HDL - lipoproteína de alta densidade

IL-10 - Interleucina 10

IL-1 β - Interleucina 1 beta

IL-4 - Interleucina 4

IL-6 - Interleucina 6

IMC - Índice de Massa Corporal

iNOS - Óxido nítrico sintase induzida

J - Joules

Kg - Kilograma

LA - Limiar anaeróbio

LDL - lipoproteína de baixa densidade

M1 - Macrófagos tipo 1

M2 - Macrófagos tipo 2

MAG - Monacilglicerol

MCP-1 - Proteína quimiotáctica de monócitos 1

MDA - Malondialdeído

MHz - Megahertz

m² - Metros ao quadrado

NK - Natural Killer

n - número

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - Ponto de compensação respiratória

PPAR γ - receptor ativado por proliferador de peroxissoma tipo gama

- relação

s - Segundos

TBARs - Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

VLDL - Lipoproteínas de densidade muito baixa

VO₂ max - Volume de oxigênio máximo

W - Watts

β -oxidação - Beta oxidação μ m

- Micrômetros

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Diferenças dos adipócitos branco, bege e marrom. Adaptado de DE SÁ et al, 2017.

Figura 2. Vários fatores liberados pelo tecido adiposo branco torna-o reconhecidamente um órgão multifuncional de natureza endócrina: leptina, IL-6, TNF- α , esteroides sexuais, adiponectina, entre outros. Adaptado de SMITKA e MAREŠOVÁ, 2015.

Figura 3. Características da hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos. Adaptado de CHOE et al, 2016.

Figura 4. Representação esquemática da pele e da camada de gordura subcutânea. Ultrassom com área do ponto focal estimada em aproximadamente 10 mm. Adaptada de FONSECA et al, 2018.

Figura 5. Equipamento Sonofocus e representação esquemática da sua forma de aplicação. A - transdutor com gel aplicador ; B - transdutor coberto com papel filme ; C - modelo para marcação dos pontos de marcação e D - área de tratamento com representação esquemática das linhas de passagens em horizontal (X), linhas verticais (Y) e diagonais (Z). FONSECA et al, 2018.

Figura 6. Ilustração equipamento Lipofocus®. A esquerda o aplicador da drenagem estereodinâmica e a direita os três diferentes transdutores de HIFU.

RESUMO

Nas últimas décadas houve um aumento expressivo da procura por procedimentos não invasivos para a redução de gordura localizada e modelagem corporal. Tecnologias como ultrassom, radiofrequência, laser de baixa potência e criolipólise estão entre os mais utilizados. O ultrassom focalizado de alta intensidade, popularmente conhecido como *HIFU*, causa a destruição do tecido adiposo subcutâneo alvo através da cavitação e hipertermia, sem afetar os tecidos adjacentes. Apesar da literatura existente, não existem publicações pertinentes da associação do ultrassom focalizado com o exercício físico, prática fundamental para eliminação segura de gorduras. Assim, este trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos da aplicação do ultrassom focalizado associado ou não ao exercício físico sobre marcadores bioquímicos e inflamatórios de mulheres com sobrepeso. Neste estudo foram recrutadas 22 mulheres, entre 20 e 50 anos, com IMC entre 25 à 29,9 kg/m², que foram divididas em dois grupos, HIFU (n=12) e HIFU+EX (n=10). Ambos os grupos foram submetidos a cinco sessões semanais (1 vez/semana) de ultrassom focalizado de alta intensidade. As participantes alocadas no grupo HIFU+EX realizaram 45 minutos de exercício físico moderado em esteira imediatamente após a aplicação do ultrassom focalizado. Os parâmetros antropométricos foram medidos e amostras sanguíneas foram colhidas antes e sete dias após a última sessão. O perfil lipídico e marcadores hepáticos foram quantificados no soro através do equipamento automatizado BS120. A quantificação sérica das citocinas IL-6 e TNF- α foi determinada por meio de kits comerciais de ELISA. Os níveis plasmáticos de óxido nítrico foram determinados através do método de Miranda (2000) seguido o Ensaio de Griess e leitura em espectrofotômetro. A peroxidação lipídica indireta foi avaliada em plasma através do teste determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. Após o protocolo, apenas no grupo HIFU+EX houve redução significativa da prega abdominal ($p > 0,049$). O grupo HIFU apresentou aumento significativo nos níveis de colesterol ($p < 0,049$). A concentração de óxido nítrico reduziu significativamente no grupo HIFU ($p < 0,031$)

e no grupo HIFU+EX ($p < 0,029$). Os demais parâmetros avaliados não apresentaram alterações expressivas em ambos os grupos. Na análise das relações, o grupo HIFU+EX apresentou correlações positivas entre colesterol e perímetria abdominal ($r = 0,726$; $p < 0,018$), IL-6 e TBARs ($r = 0,887$; $p < 0,001$) e TNF- α e dobra abdominal ($r = 0,774$; $p < 0,005$). Na comparação entre grupos, não houve diferença estatística nas variáveis avaliadas. Os resultados encontrados evidenciam que a associação do ultrassom focalizado de alta intensidade e exercício físico podem contribuir para uma redução de gordura localizada mais segura, sem alterações expressivas no perfil lipídico e inflamatório de mulheres com sobrepeso. Mais estudos são necessários para elucidar e determinar associações de novos protocolos para a redução do tecido adiposo cutâneo, sem causar prejuízos à saúde.

ABSTRACT

In the last decades, there has been a significant increase in the demand for non-invasive procedures for the reduction of localized fat and body shaping. Technologies such as ultrasound, radiofrequency, low-power laser, and cryolipolysis are among the most used. High-intensity focused ultrasound, popularly known as HIFU, causes the destruction of target subcutaneous adipose tissue through cavitation and hyperthermia, without affecting adjacent tissues. Despite the existing literature, there are no relevant publications on the association of focused ultrasound with physical exercise, fundamental practice for the safe elimination of fats. Thus, this study aimed to evaluate the effects of applying focused ultrasound associated or not with physical exercise on biochemical and inflammatory markers of overweight women. In this study, 22 women were recruited, between 20 and 50 years old, with BMI between 25 and 29.9 kg/m², who were divided into two groups, HIFU (n = 12) and HIFU + EX (n = 10). Both groups had five weekly sessions (1 time/week) of high intensity focused ultrasound. The participants allocated to the HIFU + EX group performed 45 minutes of moderate physical exercise on the treadmill immediately after applying the focused ultrasound. Anthropometric parameters were measured, and blood samples were collected before and seven days after the last session. The lipid profile and liver markers were quantified in serum using the BS120 automated equipment. The serum quantification of cytokines IL-6 and TNF- α was determined using commercial ELISA kits. Plasma levels of nitric oxide were determined using the Miranda method (2000), followed by the Griess test and reading on a spectrophotometer. The indirect lipid peroxidation was evaluated in plasma using a test that determines the substances reactive to thiobarbituric acid. After the protocol, only in the HIFU + EX group, there was a significant reduction in the abdominal fold ($p > 0.049$). The HIFU group showed a significant increase in cholesterol levels ($p < 0.049$). The concentration of nitric oxide decreased significantly in the HIFU group ($p < 0.031$) and in the HIFU + EX group ($p < 0.029$). The other parameters evaluated did not show significant changes in both groups.

In the analysis of the relationships, the HIFU + EX group showed positive correlations between cholesterol and abdominal perimeter ($r = 0.726$; $p < 0.018$), IL-6 and TBARs ($r = 0.887$; $p < 0.001$) and TNF- α and abdominal fold ($r = 0.774$; $p < 0.005$). In the comparison between groups, there was no statistical difference in the variables evaluated. The results found show that the association of high-intensity focused ultrasound and physical exercise can contribute to a safer reduction of localized fat, without significant changes in the lipid and inflammatory profile of overweight women. Further studies are needed to elucidate and determine associations of new protocols for the reduction of subcutaneous adipose tissue, without causing damage to health.

INTRODUÇÃO

Tecido adiposo

O tecido adiposo é um grande reservatório de energia e reconhecidamente um órgão com metabolismo dinâmico que executa vários processos fisiológicos importantes. Além de adipócitos, os tecidos adiposos possuem células endoteliais, células sanguíneas, fibroblastos, pericitos, pré-adipócitos, macrófagos, células T e outras células imunes (DE SÁ et al, 2017).

Adipogênese

O desenvolvimento do tecido adiposo se dá pelo processo de diferenciação celular chamado adipogênese, onde ocorre a transformação de pré-adipócitos em células adiposas maduras. Fibroblastos pluripotentes e células tronco mesenquimais são as células mais mencionadas na adipogênese. Assim, os pré-adipócitos podem se diferenciar ao longo da vida permitindo a expansão hiperplásica do tecido adiposo. Os adipócitos maduros também podem se expandir em tamanho para acomodar maiores conteúdos de gordura, tornando-se hipertróficos em situações de supernutrição. Contudo, a morfologia dos adipócitos varia de acordo com o balanço energético por meio de processos bioquímicos de captação de lipídios, esterificação, lipólise e diferenciação de pré-adipócitos (DE SÁ et al, 2017).

Classificação da gordura

Histologicamente nos mamíferos existem três tipos de tecido adiposo que exibem morfologia e funções diferentes: branco, marrom e bege, conforme apresentado na figura 1.

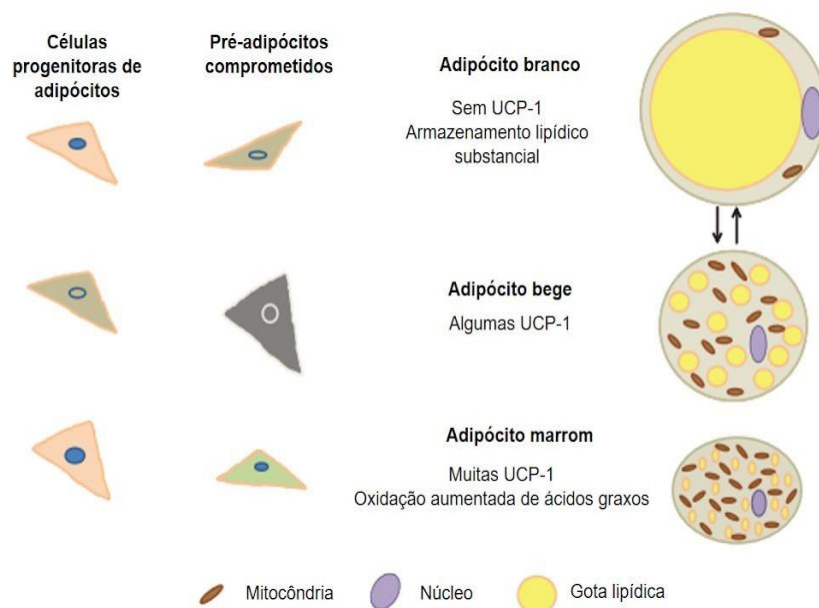


Figura 1. Diferenças dos adipócitos branco, bege e marrom. Adaptado de DE SÁ et al, 2017.

O tecido adiposo branco tem ampla distribuição pelo corpo, envolvendo ou infiltrando toda região subcutânea de órgãos e vísceras, o que oferece proteção mecânica e deslizamento adequado dos feixes musculares. Tem capacidade de armazenar e fornecer energia quando necessário, regulando a homeostase energética através da liberação de ácidos graxos na circulação. Os adipócitos deste tecido possuem classicamente um formato esférico entre 25 e 200 μm , núcleo periférico e plano, com um citoplasma fino que contém uma única gota lipídica que ocupa 90% do volume celular. Apresentam poucas mitocôndrias e um pequeno retículo endoplasmático liso e áspero. Além dos adipócitos, o tecido adiposo branco apresenta macrófagos, leucócitos, fibroblastos, células progenitoras e células endoteliais (HERNÁNDEZ et al, 2016).

O tecido adiposo marrom é especializado na produção de calor, sendo mais abundante ao nascimento. Está localizado em pequenas quantidades nas regiões cervical, axilar e paraespinal. Os adipócitos marrons são menores, variando de 15 a 50 μm de tamanho, possuem gotículas lipídicas de diferentes tamanhos (multiloculares), citoplasma abundante, núcleo esférico e numerosas mitocôndrias. As mitocôndrias apresentam alta capacidade oxidativa e possuem uma proteína desacopladora mitocondrial 1 (UCP1) codificada pelo núcleo capaz

de desacoplar o gradiente eletroquímico usado para a síntese de ATP, que dissipa a energia na forma de calor. A expressão desta proteína desacopla a cadeia respiratória da fosforilação oxidativa, produzindo uma alta taxa de oxidação e permitindo que a célula use energia metabólica para fornecer calor (BARTELT & HEEREN, 2014). O tecido também apresenta extensa vascularização e inervação simpática, parassimpática e sensorial (GOMEZ-HERNANDEZ et al, 2016; VILLARROYA et al, 2017).

Recentemente foram descobertos os adipócitos beges. Pré-adipócitos brancos são estimulados a diferenciarem-se após exposição ao frio ou estimulação adrenérgica. Assim como os adipócitos marrons, os beges possuem grandes gotículas de gordura e alta densidade mitocondrial para dissipação de energia (VILLARROYA et al, 2017; KAHN et al, 2019; HERZ & KIEFER, 2019).

Distribuição do tecido adiposo branco

O tecido adiposo branco é distribuído anatomicamente em diferentes partes do corpo, principalmente sob a epiderme, na tela subcutânea e na região intra-abdominal, referido como tecido adiposo visceral. Em média, 80% da gordura está localizada no tecido adiposo subcutâneo, enquanto a 10 a 20% está nas vísceras em homens e 5 a 8% em mulheres. Além da diferença entre sexos, a distribuição de gordura também varia com a idade, genética e estados de doença (GIRALT et al, 2015).

Os depósitos de gordura subcutânea e visceral apresentam diferenças estruturais e funcionais. A gordura subcutânea por exemplo, é a principal fonte secretora de leptina. Já a secreção de adiponectina é mais alta no tecido adiposo visceral. Do mesmo modo, o tecido adiposo visceral exibe maior infiltração de macrófagos e outras células imunológicas, bem como maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, especialmente em indivíduos obesos. Nos seres humanos, em condições basais os depósitos de gordura subcutânea são responsáveis por até 60% dos ácidos graxos livres na circulação. No entanto, a contribuição de gordura visceral aumenta bastante em situações de

hiperinsulinemia. Devido sua posição anatômica, os ácidos graxos e citocinas liberadas pela gordura visceral podem afetar mais fortemente a função hepática (GIRALT et al, 2015).

Lipogênese e lipólise

O armazenamento de gordura é determinado pelo equilíbrio entre a síntese de ácidos graxos (lipogênese) e a quebra (lipólise). A lipogênese ocorre preferencialmente no tecido adiposo, mas também pode acontecer no fígado, músculo, coração e pâncreas. Esse processo é responsivo a dieta, sendo estimulado pela ingestão de carboidratos e elevação de triglicerídeos no plasma e inibido em situações de jejum. A leptina e angiotensina são hormônios que controlam a lipogênese, inibindo-a e estimulando-a, respectivamente (DUCHARME & BICKEL, 2008). Além disso, a própria glicose medeia o processo de lipogênese através da estimulação de insulina e inibição da liberação de glucagon pelo pâncreas. Assim, na presença de carboidratos ou lipídios, a lipogênese é estimulada e a gordura é armazenada sob forma de triglicerídeos, também chamados de triacilgliceróis. O excesso de ácidos graxos livres no plasma liberados pelo tecido adiposo subcutâneo pode se acumular em tecidos não adiposos (por exemplo, fígado, coração, pâncreas e músculo), causando disfunções e condições patológicas (SAPONARO et al, 2015).

O processo de esterificação de ácidos graxos em triacilglicerídeos envolve a ativação de ácidos graxos livres em Acetil-CoA através da formação de monacilglicerol e diacilglicerol reagindo com glicerol-3-fosfato (G3P). Fontes de G3P e Acetil-CoA são o glicerol plasmático e os ácidos graxos livres, mas esses substratos também podem ser sintetizados de novo. A contribuição da gliceroneogênese e da lipogênese de novo para a síntese hepática de triglicerídeos é significativa, especialmente em condições de resistência à insulina. Outras vias estão envolvidas na lipogênese: síntese e gliceroneogênese de glicerol-3-fosfato, lipogênese de novo e secreção hepática de triglicerídeos como lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) (SAPONARO et al, 2015).

A lipólise acontece em períodos metabólicos de estresse, como o jejum ou exercício prolongado. Nestes casos, o triacilglicerol do adipócito é degradado para fornecer ácidos graxos livres na circulação e assim serem usados por outros tecidos. A lipólise acontece principalmente no tecido adiposo subcutâneo. As enzimas lipase hormônio sensível e monoacilglicerol lipase são responsáveis pela quebra do triacilglicerol em ácido graxo livre e glicerol (DUNCAN et al, 2007). A primeira é inibida pela insulina e favorecida pela presença de glucagon e epinefrina. Fora do adipócito os ácidos graxos são imediatamente ligados albumina e transportados na corrente sanguínea para o fígado, músculo e outros tecidos para sua oxidação. O glicerol é transportado de volta ao fígado para uso em oxidação ou gliconeogênese. A β -oxidação é o processo catabólico no qual os ácidos graxos livres resultantes da lipólise são utilizados pelo corpo como fonte de energia. Para isso, os ácidos graxos são convertidos em moléculas de acetil-coA (SAPONARO et al, 2015).

Oxidação lipídica

A via catabólica mais importante para a degradação de triacilgliceróis e ácidos graxos é a β -oxidação. A oxidação dos ácidos graxos ocorre particularmente em jejum nas mitocôndrias hepáticas. O acetil-CoA produzido durante a β -oxidação é convertido em corpos cetônicos, isto é, em acetoacetato, beta-hidroxibutirato e acetona. Os corpos cetônicos são liberados e depois absorvidos por outros tecidos, como cérebro, músculo ou coração, onde são convertidos novamente em acetil-CoA para servir como fonte de energia. Na obesidade, a β -oxidação nos músculos e coração está aumentada devido ao aumento de ácidos graxos livres na circulação (SAPONARO et al, 2015).

O controle da lipólise e lipogênese com modulação de substrato para a β -oxidação é realizado pela glicose e hormônios como insulina, glucagon e catecolaminas. O metabolismo acelerado da glicose e o excesso de ácidos graxos livres podem prejudicar a β -oxidação. Durante uma situação de estresse, na qual há aumento da demanda energética, as células são incapazes de trocar a oxidação de ácidos graxos para carboidratos, ocasionando o esgotamento dos

intermediários do ciclo de Krebs que contribui assim para a resistência à insulina (SAPONARO et al, 2015; VON AH MORANO et al, 2020).

Órgão endócrino

O tecido adiposo é considerado um grande órgão endócrino devido sua capacidade de secretar diversos hormônios, citocinas e metabólitos denominados adipocinas. Sua natureza pleiotrópica permite a liberação de diferentes citocinas, fatores de crescimento, proteínas e fatores complementares que influenciam a resposta de inúmeros sistemas (figura 2). Dentre as adipocinas mais estudadas estão a leptina, adiponectina, interleucina 6 (IL-6) e TNF- α (COELHO et al, 2013; PROENÇA et al, 2014).

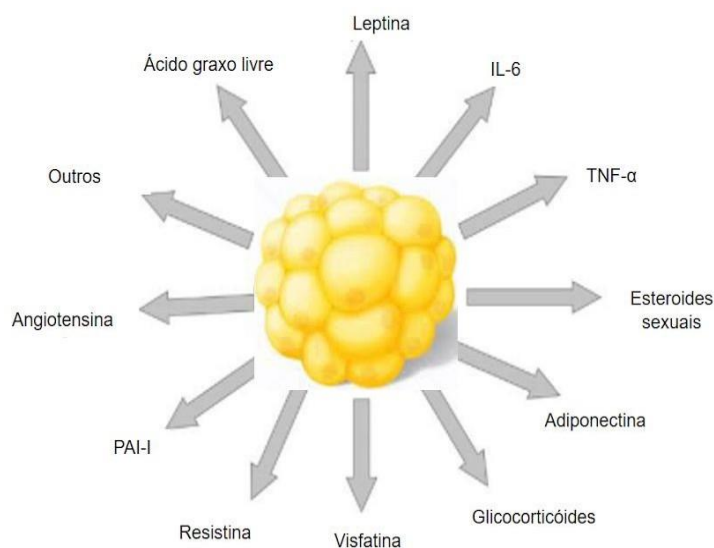


Figura 2. Vários fatores liberados pelo tecido adiposo branco torna-o reconhecidamente um órgão multifuncional de natureza endócrina: leptina, IL-6, TNF- α , esteroides sexuais, adiponectina, entre outros. Adaptado de SMITKA e MAREŠOVÁ, 2015.

A **leptina** é um hormônio produzido principalmente pelos adipócitos do tecido adiposo subcutâneo, responsável por regular o comportamento alimentar e metabolismo lipídico. Atua no hipotálamo lateral e medial regulando a ingestão de alimentos, armazenamento dos lipídios e manutenção do peso corporal através da inibição do apetite e estimulação da saciedade. Quando as reservas de

energia são abundantes no corpo, a leptina sinaliza a supressão da atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) no hipotálamo medial. Em resposta, o cérebro comanda os tecidos periféricos, aumentando a oxidação de ácidos graxos e termogênese e reduzindo a glicose plasmática e do tecido adiposo. Em jejum, os níveis de leptina diminuem coordenadamente com os de insulina, inibindo a atividade simpática induzida pela lipólise. Portanto, a leptina não se limita somente ao hipotálamo, possui receptores em vários tecidos periféricos como tecido adiposo, placenta, fígado, pâncreas, coração, músculo esquelético, entre outros. No músculo esquelético aumenta a oxidação dos ácidos graxos por meio da ativação da AMPK. Altos níveis plasmáticos desta adipocina estão relacionados a resistência à insulina e obesidade. Além disso, alterações na sinalização ou função dos receptores de leptina modificam a modulação do comportamento alimentar e gasto energético, resultando em obesidade grave, hipogonadismo, hiperinsulinemia e imunodeficiência mediada por linfócitos T (PROENÇA et al, 2014), (GIRALT et al, 2016).

A **adiponectina** é secretada exclusivamente pelos adipócitos com vários efeitos metabólicos, incluindo anti-inflamatório, anti-aterogênico, hepatoprotetor, cardioprotetor, entre outros. Existem dois principais receptores para a adiponectina: AdipoR1 e AdipoR2. Ambos, estimulam a AMPK, necessária para as ações anti-obesidade e antidiabética desta adipocina. Assim, os níveis plasmáticos de adiponectina são inversamente proporcionais ao índice de massa corporal e adiposidade visceral, por isso estão reduzidos em indivíduos obesos (PROENÇA et al, 2014), (GIRALT et al, 2016).

A **IL-6** é uma citocina pleiotrópica envolvida na regulação da inflamação e metabolismo lipídico. O tecido adiposo é responsável por aproximadamente 35% da IL-6 circulante, responsável por processos inflamatórios. No fígado a IL-6 pró-inflamatória induz a ativação de vias que geram resistência à insulina. Em contrapartida, quando liberada pelos músculos durante a atividade física, a IL-6 atua como ativadora da AMPK, estimulando a queima de glicose e gordura do tecido adiposo. Estudos demonstraram que o aumento de IL-6 no sistema

nervoso central é capaz de reduzir o peso corporal e a gordura visceral. Os mecanismos de tal ação envolvem a atividade simpática no tecido adiposo marrom e provável aumento da termogênese (PROENÇA et al, 2014).

O **TNF- α** é uma citocina pró-inflamatória responsável por induzir efeitos metabólicos e imunológicos. Sintetizado em adipócitos e macrófagos do tecido adiposo, o TNF- α controla a função e desenvolvimento do tecido adiposo branco, regulando os processos de lipogênese e lipólise. É responsável por estimular o aumento da expressão de leptina e lipólise, bem como, inibir a secreção de adiponectina e lipogênese. A nível sistêmico, é conhecido por seus efeitos inflamatórios que incluem a redução da sensibilidade à insulina no músculo, fígado e tecido adiposo. Os mecanismos de ação propostos para a indução de resistência à insulina pelo TNF- α incluem o aumento da lipólise e liberação de ácidos graxos na circulação, diminuição da expressão do transportador de glicose tipo 4 e danos às vias de sinalização da insulina a partir da ativação de proteínas serina-quinases (PROENÇA et al, 2014; DORNELES et al, 2017).

Modelos de expansão do tecido adiposo

Como ilustrado na figura 3, a expansão do tecido adiposo se dá pela hipertrofia (aumento do tamanho dos adipócitos), hiperplasia (aumento do número de adipócitos) ou ambos. Na hiperplasia, o aumento do número de adipócitos está ligado a um aumento da secreção de adiponectina e diminuição de ácidos graxos, citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de células imunológicas, hipóxia e fibrose. Já na hipertrofia no tecido adiposo há o aumento do tamanho dos adipócitos associado ao aumento da liberação de ácidos graxos, citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de células imunológicas, hipóxia e fibrose, e também diminuição de adiponectina e sensibilidade à insulina (JO et al, 2009).

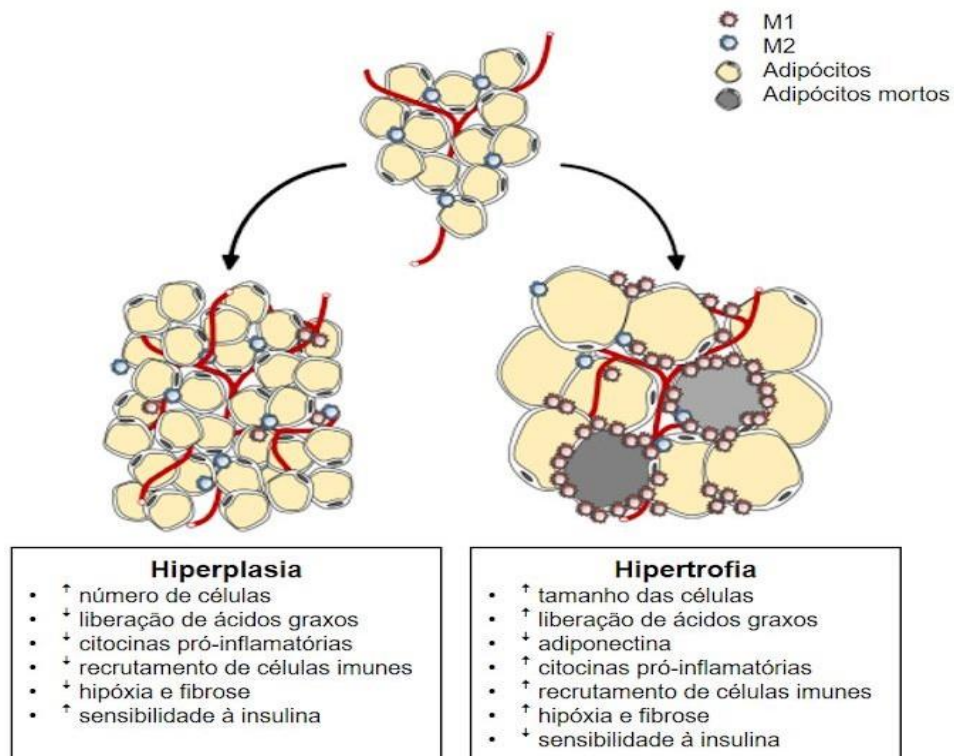


Figura 3. Características da hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos. Adaptado de CHOE et al, 2016.

A hipertrofia e hiperplasia adipocitária são reguladas por fatores genéticos e ambientais. No entanto, ainda pouco se entende o mecanismo molecular envolvido no controle desses modos de expansão do tecido adiposo. Nos seres humanos, o tecido adiposo branco começa seu desenvolvimento durante a 14^o a 24^o semanas de gestação. Na 28^o semana grandes depósitos de gordura são formados. Durante o primeiro ano após o nascimento, o número e o tamanho dos adipócitos aumentam e depois permanecem estáveis até o período da adolescência quando voltam a aumentar (CHOE et al, 2016).

Excesso de peso e inflamação do tecido adiposo

O excesso de peso e a obesidade são problemas de saúde pública em todo o mundo. Segundo dados recentes da Organização Mundial da Saúde, 39% dos adultos com 18 anos ou mais estavam acima do peso e cerca de 13% da população eram obesos (OMS, 2018). Estar acima do peso pode ter um grave

impacto sobre a saúde, pois, de fato está associado ao maior risco de desenvolvimento de doenças como a diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, hipertensão arterial, neoplasias, entre outras.

Conceitualmente, a obesidade é definida como um estado crônico de inflamação de baixo grau do tecido adiposo. Nesta condição, o microambiente adiposo secreta demasiadamente citocinas inflamatórias, como IL-6, TNF- α , IL-1 β e MCP-1, que a longo prazo induzem inflamação em outros órgãos como fígado, pâncreas e músculos. Além disso, a deficiência de vasculatura do tecido adiposo leva a hipóxia, ativando respostas excessivas de fatores angiogênicos e inflamatórios. A lipólise basal também está aumentada, liberando na circulação grandes quantidade de ácidos graxos, que podem se acumular ectopicamente e causar lipotoxicidade. A obesidade é resultado do equilíbrio da ingesta alimentar e gasto calórico, bem como, da harmonia entre o tecido adiposo branco (local de armazenamento) e tecido adiposo marrom e bege (locais de gasto energético) (CHOE et al, 2016).

A remodelação do tecido adiposo obeso é acompanhada da expansão hipertrófica dos adipócitos e aumento de células imunológicas, como neutrófilos e macrófagos. Os macrófagos são as células mais abundantes neste tipo de tecido. Os macrófagos do tecido adiposo são divididos em dois tipos: M1 (ativos classicamente) e M2 (ativos alternativamente). Macrófagos do tipo M1 exibem características que colaboram para a inflamação do tecido adiposo e resistência à insulina. De modo contrário, células imunológicas estimuladas pelo tipo M2 protegem o tecido adiposo contra respostas inflamatórias. Papéis benéficos da ativação de células NK associadas a secreção de IL-10 e IL-4 pelos macrófagos M2, na regulação da inflamação e resistência à insulina têm sido propostos (CHOE et al, 2016).

Na obesidade, os macrófagos presentes no tecido adiposo subcutâneo secretam ânion superóxido, colaborando para o aumento de espécies reativas de oxigênio e ambiente inflamatório. Neste caso, a liberação de óxido nítrico também

é alterada, com perda significativa das suas propriedades anti-inflamatórias e vaso relaxantes (AGHAMOHAMMADZADEH et al, 2015).

Os processos de expansão do tecido adiposo são controlados por vários hormônios e fatores transcricionais. Por exemplo, o receptor ativado por proliferador de peroxissoma tipo gama (PPAR γ) e fatores de crescimento semelhantes à insulina são conhecidos por modular a diferenciação dos adipócitos. Contudo, os mecanismos moleculares da adipogênese em condições normais e obesas ainda permanecem ilusórios. Em alguns casos, como nos indivíduos chamados de “obesos metabolicamente saudáveis” que apresentam sensibilidade à insulina e um perfil normal de parâmetros metabólicos, são relatados uma proporção mais alta de pequenos adipócitos e um menor número de células imunológicas. Indivíduos com sobrepeso podem exibir uma condição de pré-obesidade, com produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias (CHOE et al, 2016).

Métodos de avaliação corporal

A composição corporal está associada a diversas doenças como diabetes, doença cardiovascular, câncer, entre outras. Alterações na composição corporal ocorrem quando há um desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto calórico. Inúmeros métodos estão disponíveis para a avaliação da composição corporal, variando de medidas indiretas simples a técnicas mais sofisticadas. As medidas da composição corporal são úteis para avaliar a eficácia das intervenções e monitorar as alterações associadas às condições da doença. Alguns dos métodos usados atualmente incluem antropometria, densitometria, absorciometria de raios X de dupla energia, pletismografia de deslocamento de ar e análise de impedância bioelétrica. Apesar da disponibilidade de técnicas avançadas que permitem visualizar e quantificar tecidos, órgãos ou constituintes, seu custo é alto e requerem profissionais especializados. Portanto, métodos mais simples, como a antropometria ainda são muito utilizados para a análise da composição corporal (MADDEN & SMITH, 2016; KURIYAN, 2018).

Antropometria

As medidas antropométricas são métodos não invasivos, relativamente fáceis de aplicação e de baixo custo. São amplamente utilizadas em situações clínicas e em grandes estudos epidemiológicos.

Índice de Massa Corporal - IMC

É um índice estatístico amplamente utilizado que baseia-se no peso e a altura de homens e mulheres para fornecer uma estimativa da sua gordura corporal, sendo uma ferramenta de rastreamento para diagnosticar o excesso de obesidade. É calculado considerando o peso do indivíduo, em quilogramas, dividido por sua altura, em metros quadrados ou $IMC = \text{peso (em kg)} / \text{altura}^2 \text{ (em m}^2\text{)}$. O número gerado é utilizado pelo Instituto Nacional de Saúde e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para definir indivíduos brancos, hispânicos e negros como abaixo do peso, peso normal, sobrepeso ou obesidade. O aumento do IMC está associado a maior risco de mortalidade, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer, enquanto um IMC menor está associado ao aumento do risco de mortalidade, complicações pós-cirúrgicas, infecção e tempo de internação (KYANURI, 2018).

Circunferências

A medição do tronco corporal é muito útil para avaliar o risco a saúde associado a obesidade. A circunferência da cintura fornece facilmente um indicador de adiposidade central, além de ser um bom preditor de morbimortalidade cardiometabólica. A circunferência da cintura é medida com uma fita não esticável até 0,1 cm mais próxima, em posição ereta durante a expiração final no ponto médio da caixa torácica mais baixa e da crista ilíaca. Os indicadores de risco baseados na circunferência da cintura são dados ≥ 102 cm nos homens e ≥ 88 cm nas mulheres (KURIYAN, 2018).

A circunferência do quadril também fornece uma indicação de adiposidade, embora seu valor na previsão de riscos à saúde não seja claro para a mortalidade

por todas as causas. Existe uma relação inversa e significativa entre a circunferência do quadril e o risco de diabetes. Para esta medida, a fita métrica é passada em volta do quadril e posicionada na sua porção mais larga, abaixo da crista ilíaca. A interpretação da circunferência do quadril geralmente é baseada na razão cintura-quadril (RCQ) (MADDEN & SMITH, 2016).

A circunferência abdominal é uma medida da espessura ântero-posterior do abdome. A fita métrica é posicionada 2,5 cm acima da cicatriz umbilical. O diâmetro abdominal têm sido proposto como um melhor marcador de adiposidade abdominal visceral do que a circunferência da cintura (MADDEN & SMITH, 2016).

Relação cintura-quadril

A RCQ é usada como uma medida substituta da distribuição de gordura corporal inferior e superior e mede onde a gordura corporal é armazenada. O andróide ou o excesso de gordura na parte superior do corpo são vistos mais tipicamente nos homens, enquanto o ginóide ou o excesso de gordura na parte inferior do corpo é mais observado nas mulheres. Uma alta RCQ sugere aumento do risco de problemas de saúde relacionados à obesidade. A RCQ é calculada dividindo-se a circunferência da cintura pela circunferência do quadril. Globalmente, os valores de RCQ $\geq 0,90$ em homens e $\geq 0,80$ em mulheres estão associados a um risco substancialmente aumentado de complicações metabólicas (MADDEN & Smith, 2016; KURIYAN, 2018).

Dobras cutâneas

A avaliação das dobras cutâneas é utilizada para estimar a gordura corporal e por cálculo, avaliar as reservas musculares. O procedimento utiliza pinças, ou também chamados adipômetros, para realizar as medidas, as quais são aplicadas em equações específicas de idade e sexo para determinar valores de densidade corporal em uma determinada população (KURIYAN, 2018). Uma série de equações diferentes foram desenvolvidas para calcular a gordura corporal total das dobras cutâneas. As mais usadas são aquelas que requerem medição em quatro locais - tríceps, bíceps, subescapular e suprailíaca (Durnin &

Womersley, 1974) ou em sete locais (tríceps subescapular, suprailíaca, axilar média, tórax, abdômen e coxa (Jackson & Pollock, 1978; Jackson et al., 1980).

Procedimentos estéticos para redução de tecido adiposo subcutâneo

A crescente demanda por métodos de redução de gordura é impulsionada pelo fato que mais de 39% da população mundial está acima do peso e 13% é obesa (WHO, 2016). No Brasil, mais da metade da população (55,7%) tem excesso de peso e 19,8% da população é obesa (VIGITEL, 2018).

Lipoaspiração

A lipoaspiração é o procedimento mais comum de cirurgia estética para modelagem corporal em todo o mundo. A técnica remove o excesso de gordura subcutânea em várias áreas do corpo com uma cânula conectada a um dispositivo de sucção. Desde a criação desta técnica em 1980, o procedimento passou por muitos aprimoramentos, com adição de novas tecnologias, cada uma com seu conjunto de benefícios e complicações (SHRIDHARANI et al, 2014).

O Brasil é o segundo país no ranking mundial de cirurgias plásticas. Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, a lipoaspiração está entre os procedimentos mais realizados, ficando atrás somente do aumento de mamas.

Embora a lipoaspiração seja um tratamento extremamente eficaz para a remoção de gordura localizada, é acompanhada por riscos significativos de complicações e efeitos adversos graves. Estes podem incluir dor após procedimento, hematomas, edema, infecção e recuperação prolongada. A longo prazo podem acontecer complicações fatais como trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Irregularidades no contorno corporal também podem surgir em 2 a 10% dos casos. Por isso, nos últimos anos, o aumento da procura por procedimentos reparadores não cirúrgicos superou o das operações estéticas.

Métodos não invasivos

A procura por procedimentos não invasivos cresceu nos últimos anos. Este aumento está vinculado a redução dos custos desses procedimentos, maior

qualificação e disponibilidade de especialistas, bem como o interesse de pessoas mais jovens em procedimentos menos invasivos e preventivos (SAEDI, 2013).

Atualmente, existem quatro técnicas não invasivas líderes de redução do tecido adiposo subcutâneo localizado: terapia a laser de baixa potência, criolipólise, radiofrequência e ultrassom focalizado de alta intensidade. Acredita-se que todos causem a liberação de triglicerídeos das células adiposas e resultem em tamanho reduzido, necrose ou apoptose dos adipócitos alvo (KENNEDY, J. et al, 2015). Essas técnicas mostram efeitos significativos no contorno corporal, embora seus efeitos sejam leves a moderados. Estudos de revisão mostram que em média, a redução da circunferência após métodos não invasivos foi de 2 cm. Além disso, houve grandes diferenças nos métodos de investigação, especialmente nas regiões alvo, número das sessões, tipo de medidas e resultados. Assim, comparar a eficácia desses métodos ainda é muito difícil (KENNEDY, J. et al, 2015; ALIZADEH et al, 2017).

Ultrassom

O ultrassom é utilizado há muito tempo na medicina como técnica de diagnóstico e tratamento. Uma das aplicações terapêuticas é a lipólise do tecido adiposo subcutâneo. Na prática clínica estética, existem vários tipos de ultrassons, amplamente usados para modelagem corporal devido ao seu efeito térmico e mecânico, contribuindo para redução do tecido adiposo subcutâneo. Em contrapartida, o ultrassom focalizado de alta intensidade é mais específico para esta finalidade, pois direciona a energia em um ponto focal, causando ruptura mecânica da membrana celular do adipócito e necrose coagulativa do tecido alvo (ZHANG, 2018).

Ultrassom focalizado de alta intensidade

Mecanismo de ação

O ultrassom focalizado de alta intensidade, também conhecido como *HIFU* - do inglês *High Intensity Focused Ultrasound*, age por meio de um transdutor externo entregando uma energia ablativa que atinge o tecido adiposo subcutâneo através da pele intacta (figura 4). A ablação da gordura é conseguida por dois mecanismos: hipertermia e cavitação. A energia do ultrassom promove uma agitação dos adipócitos e subsequente o aumento de temperatura (aproximadamente 70°C) que gera necrose de coagulação restrita ao tecido adiposo subcutâneo. A onda mecânica emitida pelo ultrassom também viaja através da membrana adipocitária criando ciclos de compressão e expansão que formam bolhas cheias de gás/ar. Estas quando implodem promovem também a ruptura dos adipócitos. Os adipócitos rompidos liberam fatores que induzem uma resposta inflamatória leve e transitória. Os lipídios liberados dos adipócitos chegam a corrente sanguínea e são metabolizados normalmente pelo fígado (GADSDEN et al, 2011; FRANK e SAEDI, 2015).

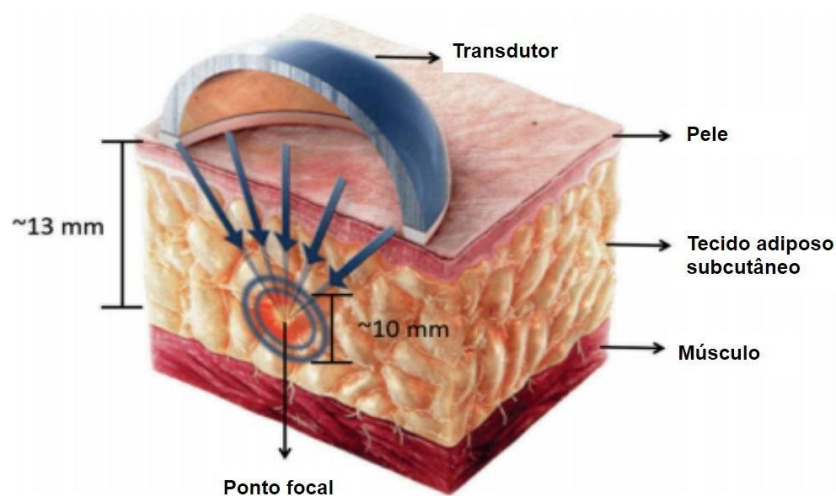


Figura 4. Representação esquemática da pele e da camada de gordura subcutânea. Ultrassom com área do ponto focal estimada em aproximadamente 10 mm. Adaptada de FONSECA et al, 2018.

A segurança da técnica foi verificada em pesquisas clínicas que utilizam ultrassonografia para comprovar que a ablação gerada pelo ultrassom focalizado tem ação restrita ao tecido adiposo subcutâneo, não atingindo tecidos adjacentes (JEWELL et al., 2012). Estudos histopatológicos também confirmaram que os danos causados ficam confinados na camada adiposa, sem evidências de prejuízo às camadas mais próximas (FATEMI, 2009).

Em análises bioquímicas foi ratificado que a metabolização das gorduras liberadas pelo ultrassom não afeta o metabolismo lipídico, uma vez que não é significativamente alterado. Uma avaliação de colesterol total, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de intensidade muito baixa (VLDL) e ácidos graxos livres não verificou mudanças significativas entre o grupo tratado com ultrassom e grupo controle. Testes laboratoriais para função pancreática, hepática, renal e hematológica também não mostraram flutuações significativas. Apesar disso, é mencionado na literatura que a aplicação do ultrassom focalizado deve ser empregada com cautela, principalmente em indivíduos com níveis elevados de colesterol e suas frações ou com qualquer tipo de insuficiência hepática ou renal (GADSEN et al, 2011; JEWELL et al, 2012; GUTH et al, 2018).

Quanto ao processo inflamatório gerado pela aplicação do ultrassom focalizado, foram encontrados poucos estudos avaliando marcadores de inflamação. A análise da proteína C reativa ultra-sensível mostrou elevação transitória (JEWELL et al, 2012). Outras citocinas como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β e MCP-1 são interessantes para análise do perfil de inflamação dos pacientes submetidos ao ultrassom. A avaliação do óxido nítrico produzido por macrófagos, neutrófilos e células endoteliais durante processos inflamatórios também pode ser importante para o entendimento das respostas fisiológicas geradas pelo ultrassom (GUTH et al, 2018).

Indicações e contraindicações

Para aplicação do ultrassom focalizado é necessário uma avaliação prévia do indivíduo, que incluam perguntas clínicas, análise das medidas corporais e registro fotográfico. São contra indicados a aplicação em indivíduos portadores de marca-passo ou próteses metálicas, doenças hepáticas, renais, cardíacas, neoplásicas ou quaisquer outras alterações metabólicas, bem como inflamação ou dermatites na região de aplicação. A indicação é limitada para pacientes com gordura localizada ou regionalizada como, por exemplo, no abdômen, coxas e quadril, não sendo um tratamento de emagrecimento para indivíduos obesos - IMC maior que 30 kg/m² (JEWELL et al, 2012).

Eventos adversos

Os eventos adversos após a aplicação incluem dor, inchaço, vermelhidão, formigamento, fadiga muscular e náuseas, sendo resolvidos espontaneamente em até 12 semanas (FATEMI, 2009; GADSEN et al, 2011; ALIZADEH et al, 2016; KO et al, 2017).

Protocolos de aplicação e Dosimetria

Em 2009 na França, um estudo avaliou 25 mulheres caucasianas com IMC ≤ 26 kg/m² após 3 tratamentos sucessivos HIFU em intervalos de duas semanas na região abdominal. O equipamento utilizado foi o reconhecido UltraShape Contour I da empresa Israelense UltraShape Ltd. As participantes foram acompanhadas na linha base e nos dias 14, 56 e 112 (84 dias após o último tratamento). Não estão descritos os parâmetros de dose usados. A circunferência da linha média foi reduzida em 2,47 cm após 14 dias do primeiro tratamento, 3,51 cm após 56 dias e 3,58 cm no dia 112 (ASCHER B, 2010).

Em 2010, um dispositivo HIFU chamado LipoSonix® foi usado para reduzir o tecido adiposo do abdômen e flancos. Oitenta e cinco homens e mulheres com idade média de 43,8 anos foram submetidos a uma única sessão de HIFU usando uma média de 134 J/cm² com profundidade focal de 1,1 a 1,6 cm. A circunferência da cintura foi reduzida em média 4,6 cm após 3 meses da sessão de HIFU (FATEMI & KANE, 2010).

Em um estudo sobre dosimetria e segurança do dispositivo HIFU LipoSonix® foram avaliados 152 pacientes com IMC menor que 30 kg/m² tratados com diferentes doses totais de energia (47 a 331 J/cm²) antes de se submeterem a abdominoplastia. Os parâmetros usados incluíram uma única passagem usando 166 a 271 J/cm², duas passagens de 59 a 74 J/cm² ou três passagens de 47 J/cm². A abdominoplastia foi realizada até 14 semanas após a sessão de HIFU. Estudos histológicos mostraram a destruição focada dos adipócitos, sem afetar os tecidos adjacentes. A resolução da lesão é um processo gradual que demora semanas, sem evidências de calcificação ou inflamação crônica. Amostras sanguíneas também foram obtidas de 21 pacientes antes do tratamento HIFU e 1, 2, 3, 4, 5, 28 e 56 dias após o tratamento. Nenhuma alteração significativa foi encontrada nos parâmetros avaliados: hemograma, perfil lipídico, testes de função hepática e proteína C reativa. Em relação a dose, níveis de energia de 47 a 59 J/cm² foram bem tolerados e produziram melhorias aceitáveis na redução de gordura localizada, enquanto níveis mais altos de energia resultaram em uma maior incidência de efeitos adversos, incluindo desconforto (GADSDEN et al, 2011).

Na Coreia, o dispositivo SCIZER HIFU foi aplicado na região abdominal de 20 participantes com IMC menor que 30 kg/m². O equipamento emite ondas acústicas de energia ultrassônica em uma frequência de 2 MHz, com profundidade focal de até 3 mm abaixo da superfície da pele. Cada área recebeu 3 passes consecutivos de ultrassom, com uma energia total de 150 J / cm². A sessão de tratamento foi repetida na semana 4, com um nível de energia diminuído de 135 J / cm². A espessura da gordura, avaliada por ultrassonografia,

diminuiu após o tratamento HIFU em todos os pontos no tempo (4, 8 e 16 semanas). A espessura de gordura medida com adipômetro mostrou redução significativa na oitava semana. Os resultados dos exames de sangue incluindo hemograma e perfil lipídico permaneceram estáveis dentro da faixa de normalidade durante todo o estudo (HONG et al, 2019).

No Brasil, a segurança e eficácia da tecnologia HIFU do equipamento Sonofocus® (figura 5) foi testada para redução da gordura localizada de 31 mulheres saudáveis. As participantes foram divididas em dois grupos: G1 (n=7) recebeu 6 sessões com 3 passagens, uma vez por semana; G2 (n=23) recebeu 10 sessões com 2 passagens, duas vezes por semana. O protocolo usado nos dois grupos produziu potência entre 18 a 22 W. As medidas antropométricas foram verificadas antes e após 15 dias do tratamento HIFU. Os resultados mostraram redução da espessura da camada gordurosa observada pela ultrassonografia em ambos os grupos, 28% no G1 e 26% no G2. As colheitas sanguíneas foram realizadas somente no grupo G2, antes e após 7 e 10 dias após o tratamento. O perfil lipídico e marcadores hepáticos AST E ALT foram testados. Nenhuma mudança significativa foi encontrada, exceto no colesterol LDL (FONSECA et al, 2018).

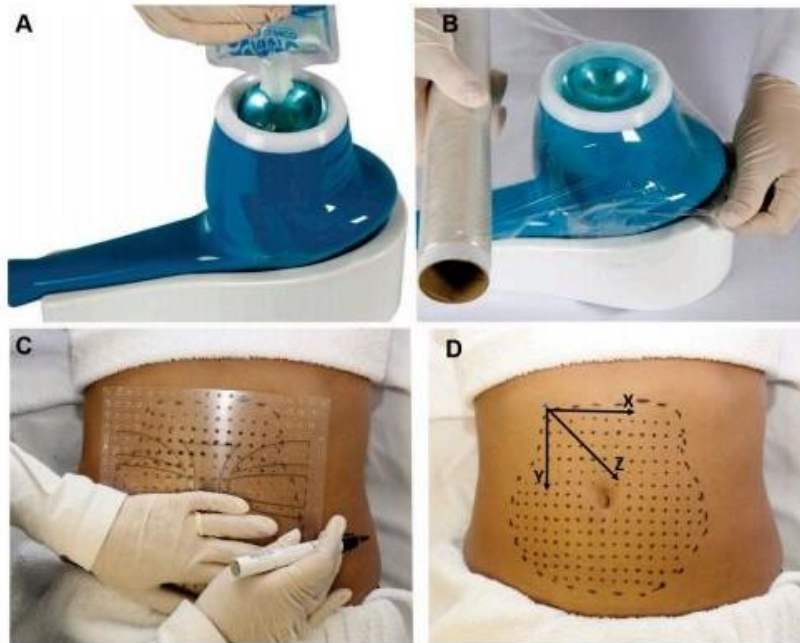


Figura 5. Equipamento Sonofocus e representação esquemática da sua forma de aplicação. A - transdutor com gel aplicador ; B - transdutor coberto com papel filme ; C - modelo para marcação dos pontos de marcação e D - área de tratamento com representação esquemática das linhas de passagens em horizontal (X), linhas verticais (Y) e diagonais (Z). FONSECA et al, 2018.

O equipamento com tecnologia HIFU escolhido para este estudo foi o Lipofocus® da empresa Bioset. É o primeiro equipamento brasileiro HIFU a obter registro na ANVISA. O equipamento combina o ultrassom focalizado com a drenagem estereodinâmica (figura 6). A energia ablativa tingem o tecido adiposo em 3 profundidades diferentes de acordo com o aplicador: transdutor 1 (gordura localizada de 0,5 a 1,5 cm de espessura), transdutor 2 (gordura localizada de 1,5 a 2,5 cm de espessura) e transdutor 3 (gordura localizada de 2,5 a 3,5 cm de espessura). Apresenta frequência de 1 MHz, com forma de onda senoidal, potência máxima 8W, faixa de intensidade de 0 a 100%, modo de aplicação do ultrassom contínuo com pulsos de 2s. O número de sessões indicadas, varia individualmente, de acordo com a quantidade de gordura na região e resposta ao

tratamento. Aproximadamente de 6 a 8 sessões, com intervalo semanal (MANUAL DO FABRICANTE).



Figura 6. Ilustração equipamento Lipofocus®. A esquerda o aplicador da drenagem estereodinâmica e a direita os três diferentes transdutores de HIFU.

Em 2017, um estudo comparou a eficiência de dois equipamentos brasileiros com tecnologia HIFU por meio da análise histológicas de tecido suíno. Amostras de espessura de 15 mm de pele provenientes de tecido suíno foram submetidas à um disparo do equipamento Lipofocus® da empresa Bioset e do Lipo Soon® da empresa Tonederm. Amostras nas mesmas condições adotadas mas sem receber a energia ultrassônica foram usadas como controle. Após o procedimento as amostras foram acondicionadas em solução de formaldeído 10% e enviadas ao laboratório de patologia. Ambos os equipamentos apresentaram capacidade efetiva de gerar danos a nível de tecido adiposo, com preservação das fibras colágenas e áreas adjacentes. No entanto, o equipamento Lipofocus gerou uma destruição com área mais extensa. Isto pode ser explicado pela dimensão do transdutor que apresenta distância focal de 2 cm, permitindo maior distribuição de energia. No equipamento Lipo Soon® o diâmetro do ponto focal de

destruição é de aproximadamente 3,4 mm, justificando a necessidade de um gabarito fornecido pela marca que possibilita a marcação das áreas da aplicação tecidual a fim de garantir que todo o tecido receba a mesma intensidade de energia de forma uniforme (TOSCAN & ZANOL, 2017) .

Outro estudo brasileiro avaliou os efeitos de uma única sessão de HIFU em 24 homens com IMC < 30 kg/m². Doze indivíduos foram submetidos a sessão única do ultrassom Dual SOON™ HIFU da empresa Tonederm. O equipamento possui frequência de 3 MHz e potência de saída de 57W. As medidas antropométricas e colheitas sanguíneas foram realizadas antes e 30 minutos após a sessão. Não foram encontradas diferenças significativas na circunferência supraumbilical e umbilical entre o grupo tratado e não tratado. No entanto, houve uma diminuição significativa de 0,6% (P <0,05) na medida da circunferência infraumbilical de indivíduos submetidos ao tratamento HIFU. As medidas das dobras cutâneas também permaneceram inalteradas. Não houve diferenças substanciais entre os grupos de estudo para os parâmetros das funções hepáticas, renais, pancreáticas e proteína C reativa (GUTH et al, 2018).

Como visto nos parágrafos anteriores, os estudos usando a tecnologia HIFU usam diferentes equipamentos, com frequências, potências e doses distintas. De modo geral, frequências próximas a 1 MHz parecem ser mais eficazes para o aquecimento dos tecidos. Frequências mais baixas de 500 kHz funcionam melhor para aquecimento de tecidos mais profundos e frequências mais altas próximas a 8 MHz funcionam de modo mais superficial. Além da frequência, o foco de energia, a dosimetria e os padrões de energia são extremamente importantes para produzir os efeitos terapêuticos necessários (QUISTGAARD et al, 2011).

Exercício físico

Os efeitos benéficos da prática regular de exercício físico sobre os parâmetros clínicos e laboratoriais que determinam uma boa saúde estão bem descritos na literatura. Atualmente, as discussões científicas estão voltadas para as intensidades do exercício e seus diferentes efeitos metabólicos. Para isso, é

importante entender as principais diferenças entre um exercício de moderada e de alta intensidade. Considera-se moderada intensidade, o exercício físico realizado até o limiar anaeróbico (LA) ou primeiro limiar ventilatório. Abaixo deste ponto, o exercício ocorre com metabolismo predominantemente anaeróbico, sem nenhum grau de acidose metabólica, razão pelo qual pode ser sustentado por maior período, até enquanto houver substrato energético. Outra característica importante deste tipo de exercício é a capacidade de rápido retorno ao estado de equilíbrio que ocorre em aproximadamente 3 minutos. Já o exercício de alta intensidade ocorre entre o LA e a potência crítica (PC), ocasionando uma acidose metabólica.

Para a diferenciação destes domínios de intensidade pode-se realizar um teste cardiopulmonar de exercício. Este teste permite determinar a intensidade do exercício através de percentuais pré-determinados do VO_2 pico ou do VO_2 de reserva e pela identificação dos limiares ventilatórios. Assim, são determinados três limiares importantes: LA, ponto de compensação respiratória (PCR) e VO_2 máximo. Uma vez identificada a potência associada a cada um destes pontos é possível estabelecer uma prescrição de exercício com a intensidade e efeitos desejados (PINHEIRO, 2014).

Vários estudos têm demonstrado que a redução de gordura está associada ao tipo de exercício realizado, principalmente com sua intensidade e duração (COLATO et al, 2014; DA SILVA MEDEIROS et al, 2015; DORNELES et al, 2019; COLATO et al, 2017). Durante o exercício, para que o músculo obtenha energia através de ATP, hormônios ativam substâncias que promovem a degradação dos substratos que podem ser os lipídios, carboidratos ou proteínas. Quando ativada a via lipídica, a lipólise no tecido adiposo libera ácidos graxos e glicerol na corrente sanguínea, permitindo a captação de ácidos graxos pelo tecido muscular, onde serão convertidos em acetil-CoA. Para isso, tais moléculas necessitam atravessar a membrana mitocondrial e sofrer um processo de oxidação para a produção de ATP.

Os exercícios físicos de baixa a moderada intensidade utilizam os lipídios como principal substrato para energia, ao contrário dos exercícios de alta intensidade que utilizam os carboidratos devido a necessidade de degradar o substrato mais rapidamente na ausência de oxigênio. Assim, em intensidades mais baixas de exercício a oxidação dos ácidos graxos é maior, característica importante para a redução de medidas corporais (SILVA, 2016). Deste modo, a análise da oxidação lipídica pode ser um dado interessante para avaliarmos o funcionamento do metabolismo lipídico após a aplicação do ultrassom e exercício físico (GUTH et al, 2018).

Além da redução da massa corporal e medidas, a prática de atividade física regular diminui a resistência à insulina, melhora da regulação da pressão arterial e reduz o risco de outras inúmeras comorbidades associadas ao excesso de peso. Nas respostas imunológicas, o exercício físico é visto como um imunoregulador, pois tem a capacidade de induzir o músculo a produzir miocinas que apresentam efeitos anti-inflamatórios. Por isso, é possível notar no soro dos indivíduos praticantes de atividade física um aumento de citocinas anti-inflamatórias como IL-6 e IL-10 e a diminuição de citocinas pró-inflamatórias como IL-8 e TNF- α (NIELSEN & PEDERSEN, 2007; PEAKE et al 2015; DORNELES et al., 2016a; DORNELES et al., 2019a).

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar os efeitos da aplicação do ultrassom focalizado de alta intensidade associado ou não ao exercício físico moderado em marcadores bioquímicos e inflamatórios de mulheres com sobrepeso.

Objetivos específicos

- Avaliar as medidas antropométricas (dobra e perimetria abdominal) antes e após a aplicação dos protocolos;
- Quantificar os níveis sorológicos das citocinas TNF- α e IL-6 das participantes antes e após a aplicação dos protocolos;
- Determinar os níveis plasmáticos de óxido nítrico das participantes antes e após a aplicação dos protocolos;
- Dosar a oxidação lipídica indireta em plasma através da determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (teste MDA-TBARs) das participantes antes e após a aplicação do protocolos;
- Verificar as correlações entre as medidas antropométricas e marcadores bioquímicos e inflamatórios analisados;
- Comparar os resultados encontrados entre grupos.

ARTIGO CIENTÍFICO

JOURNAL: Dermatologic Surgery

Author guideline: <http://edmgr.ovid.com/dss/accounts/ifaauth.htm>

June 2020 - Volume 46 - Issue 6 - Impact Factor: 2.190

High-intensity focused ultrasound and physical exercise effects in subcutaneous adiposity and inflammatory markers in overweight women.

Short title: HIFU and exercise in subcutaneous adiposity

Viviane Oliveira Fagundes¹, Bianca Estrela Puggina Cavalheiro², Patrícia Viana da Rosa², Alessandra Peres^{1,2} and Pedro Roosevelt Torres Romão^{1,3}

Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, ¹Biosciences Department, ²Rehabilitation Sciences Department, ³Health Basic Sciences Department, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, 90050-170 Porto Alegre, RS, Brazil

*Corresponding authors: Alessandra Peres (peres@ufcspa.edu.br) and Pedro R T Romão (pedror@ufcspa.edu.br). Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. UFCSPA. Rua Sarmiento Leite, 245. 90050-170. Porto Alegre - RS, Brasil. Phone 55(51)33039000. peres@ufcspa.edu.br

Abstract

Background: High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) is widely used for the reduction of localized fat. **Objective:** This study was to evaluate the effects of HIFU associated to moderate intensity physical exercise on biochemical and inflammatory biomarkers of overweight women. **Materials and Methods:** 22 overweight women aged 18-50 years were divided into two groups: ultrasound (US) and ultrasound plus physical exercise (US+EX). The HIFU was applied on abdominal region (one session/week for five weeks). US+EX group received HIFU application followed by moderate intensity aerobic exercise training (65% maximal Heart Rate), once a week for 5 weeks. Anthropometric measurements and lipid and hepatic profile, cytokines and nitric oxide (NO) levels as well as lipid peroxidation were analyzed before and seven days after the last HIFU session. **Results:** In US+EX group there was a significant reduction in the abdominal skinfold ($p > 0.049$). US group presented a significant increase in cholesterol levels ($p < 0.049$). NO concentration significantly decreased in both groups. The other parameters did not present significant alterations. US+EX presented positive correlations between cholesterol and abdominal circumference ($r = 0.726$; $p < 0.018$). A correlation was also observed in the IL-6 and lipid peroxidation ($r = 0.887$; $p < 0.001$). The TNF- α shown a correlation abdominal skinfold ($r = 0.774$; $p < 0.005$). **Conclusion:** the association of HIFU and exercise seems to contribute for the safe reduction of localized fat, without expressive alterations in the lipid and inflammatory profile of overweight women.

Keywords: HIFU; focused ultrasound; body contouring; subcutaneous fat; physical exercise.

Introduction

The demand for aesthetic procedures that promote the reduction of adipose tissue of the abdominal region and the improvement of body contouring has increased in the last years. Although liposuction is the gold standard for the removal of subcutaneous adipose tissue, there is a great demand for less invasive procedures, with fast recovery time and the maximum reduction of adverse effects (FRIEDMANN, 2015).

High intensity focused ultrasound (HIFU) is one of the most studied technologies for the reduction of subcutaneous adipose tissue through lipolysis process. Adipocytes destruction is obtained through two mechanisms: cavitation and hyperthermia. The mechanical waves of HIFU lead to the formation of microbubbles (cavitation phenomenon) that that lead to the rupture of the adipocyte membrane. The energy applied also promotes increased local temperature, producing a coagulative necrosis restricted to the target adipose tissue. Several studies have shown its safety and efficacy for the reduction of abdominal fat (SAEDI & KAMINER, 2013; ALIZADEH et al, 2016; OTTO, 2016; FONSECA et al, 2018; GUTH et al, 2018).

Unlike liposuction, in aesthetic procured involving lipolysis, the released fat can be relocated in other areas of the body. There is also a concern about increasing serum lipid levels and elevation of hepatic enzymes, which can put the patient at additional risk, mainly for metabolic and cardiovascular diseases. Therefore, in order to avoid such damages and to maintain the obtained results it is important to associate an appropriate diet and physical exercise practice (INGARGIOLA et al, 2015; FONSECA et al, 2018). Moderate intensity physical exercise increases the lipolysis process, favors lipid oxidation and modulates several physiological processes. In addition to its effects on fat mass, exercise can help to reduce cholesterol levels and control blood pressure, promoting numerous health benefits (VAN HALL, 2015; GOMES-NETO et al, 2017).

Although HIFU has been extensively studied, there is no study evaluating its association with physical exercise protocols, especially in overweight women. Overweight is a pre-obesity condition, characterized by the mild expression of a low-grade chronic systemic inflammation. Thus, this work aimed to evaluate the effects of high intensity focused ultrasound associated or not with moderate intensity physical exercise on the anthropometry of the abdominal region, lipid, hepatic and inflammatory markers of overweight women, in order to evaluate its efficacy and safety.

Material and methods

Ethics Statement

This study was approved by the Ethic's Research Committee of the UFCSPA (2.315.777) and all experimental procedures were performed according to the declaration of Helsinki. All participants were informed about the study and signed the informed consent.

Participants and groups design

The research includes 22 healthy women, aged between 18 and 50 years, body mass index (BMI) between 25 to 29.9 kg/m² (overweight), and presence of fat located in the abdominal region more than 0.5 cm deep. Among the exclusion criteria were: pregnant or lactating women, smokers, users of anticoagulant drugs, anti-inflammatories, antihistamines, antihypertensives, hypoglycemic agents, hormonal therapy, dietary supplements or other substances and treatments for weight reduction. Also excluded were women who presented any of the contraindications to HIFU (cardiovascular, renal, liver or autoimmune disease, neoplasms, decompensated diabetes, previous abdominal surgical procedures, abnormal skin in the region to be treated, a pacemaker or other metallic implants) and against medical indications for moderate-intensity physical exercise.

The research divided the participants into two groups: US (HIFU, n = 12) and US + EX (HIFU and physical exercise, n = 10). Also, it has an initial evaluation and blood collection; after 7 days, applications of the pre-defined protocol for US

or US + EX (1x / week) were started for 5 consecutive weeks and, finally, a reassessment 7 days after the last application.

Evaluations and Interventions

Anthropometric evaluations

Anthropometric evaluations were measured 7 days before the application of the protocol and 7 days afterward, by a qualified and trained professional. All measurements were performed three times and the average was used for analysis. Body mass (kg) and height (meters) were determined by a mechanical scale with capacity for 200 kg and a stadiometer attached (Welmy, Santa Barbara D'Oeste, Brazil) with an accuracy of 0.1 kg and 0.005 cm, respectively. Waist (WC, cm), abdomen (AC, cm), and hip (HC, cm) circumferences were measured through inelastic measuring tape. BMI (kg/m^2) was defined as body mass (kg) divided by the square of height (m^2). Waist-Hip ratio (WHR) was defined as WC/HC. Waist-height ratio (WHtR) was defined as WC/Height.

Cardiopulmonary exercise testing

The cardiopulmonary exercise testing (CPX) was performed on an electric treadmill (Centurion 300, Micromed, Brazil) using a ramp protocol (Dorneles et al., 2019). The laboratory temperature control (18-22 °C) and relative humidity (40-60 %) were continuously monitored. Briefly, the exercise test started at 3 km/h and no slope for all study participants. Then, the load (speed and slope) was individually increased for each participant considering their physical condition and tolerance. The test was terminated after verification of at least two of the following circumstances: a) request of the participant due to extreme tiredness and/or perception of the intense dyspnea; b) reached the maximum heart rate (HR) predicted by age (HR_{max}) was $\geq 85\%$; c) peak respiratory exchange ratio RER > 1.1 ; d) VO_2 plateau was reached even with an increasing workload. Ventilatory and metabolic parameters were collected by respiration using Metalyzer 3B (Cortex, Germany) and were analyzed after the mean of the data in 8 respiratory

Focalized Ultrasound and Exercise

cycles. The CPX system was calibrated before each test concerning both airflow and O₂ and CO₂ analyzers. The average of the last test 30 s was used to determine the VO₂ peak and maximum heart frequency for determining exercise intensity.

HIFU

In both groups, US and US + EX, they receive treatment with a properly calibrated high-intensity focused ultrasound - *Lipofocus version I* (BIOSET, Brazil). To apply this intervention is necessary to the volunteer's abdominal fold was first measured at 2.5 cm from the umbilical scar on the right side, to choose the tip with the indicated depth. The equipment has three tip options: 1 (reaches 0.5 to 1.5 cm), 2 (reaches 1.5 to 2.5 cm) and 3 (reaches 2.5 to 3.5 cm). The applicant chose the used tip was according to the participant's skinfold measurement. The limits of the area of application of the abdomen were pre-defined in the evaluation, limited to an area of 10 cm in height and 20 cm in width. The frequency of this equipment is fixed at 1 MHz, using a power of 8 W/cm² (intensity 100%) per shot. It was applied three non-consecutive shots in each focused space, according to the manufacturer's indication and usually applied in clinical conduct, totaling 24 W/cm² per session. For the passage of the current and protection of the epidermis, a specific contact gel for the equipment was used. This intervention was performed for 5 consecutive weeks, with 7-day intervals.

Exercise training

The participants allocated to the US + EX group first applied the HIFU and then the exercise protocol. The HIFU was applied once a week for 5 consecutive weeks. It was performed the physical training on a treadmill (Progress 3.2, TRG Fitness, Brazil), for 40 minutes of continuous endurance exercise performed at 65% of HRMax achieved at CPX. Each exercise session included 5 minutes of warm-up performed at 50% HRMax.

Blood collection and evaluation

Blood sample (10 mL) was collected into tubes without anticoagulant or containing EDTA, centrifuged (1500g) and serum and plasma were aliquoted, and frozen at -20°C to determine the metabolic profile (lipid and hepatic profile), cytokines, nitric oxide (NO) and lipid peroxidation. Venous blood were collected seven days before the start of the sessions and seven days after the last session. Concentrations of high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglycerides, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate transaminase (AST) were determined in the serum by standard clinical laboratory methods, according to the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines in an automated biochemical machine (BS120, BioClin, Brazil). Systemic concentrations of IL-6 (catalog number 900-K16) and TNF- α (catalog number 900-K25) were determined by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) using commercial reagents (Peprotech Inc., NJ, USA) following the manufacturer's instructions for analysis on an EZ-Reader microplate reader at 450 nm.

As a lipoperoxidation index, the formation of substances reactive to thiobarbituric acid (TBARS) during an acid reaction. The samples were centrifuged at 12,000 g at 4°C for 10 min. It was added in cryogenic tubes 250 μL of the sample, 10 μL of 4.5 mM butylated hydroxytoluene (BHT) and 200 μL of 30% trichloroacetic acid (TCA). These were placed in a water bath (100°C) for 15 minutes and then centrifuged at 15,000 g for 2 minutes. 400 μL of supernatant and 400 μL of 0.23% thiobarbituric acid (TBA) were added in cryovials placed in a water bath at 100°C for 30 min. After cooling, 200 μL of the samples were pipetted in a 96 well plate. Plasma TBARS was determined in a microplate reader at 540 nm. The results were expressed in nmol / mL.

The nitrate and nitrite concentrations were used as a measurement of oxide nitric production by Griess. For this, they added 50 μL of the solution of 1% sulfanilamide and 2.5% phosphoric acid to 100 μL of the sample. After a 10-minute pause, they added 50 μL of the 0.1% solution of N-naphthyl-ethylenediamine in

2.5% phosphoric acid. The samples were homogenized and read in a microplate reader at 540 nm. They expressed the result in μMol .

Statistical analysis

The sample calculation indicated a minimum of 12 participants per group to detect differences in waist circumference, a primary variable of the study, with a power of 85% and a 5% level of significance and an effect size of 0.44 according to previous data (JEWELL et al, 2011), totaling 24 participants. To perform the statistical analysis, they used the SPSS 20.0 statistical program (SPSS Inc., USA). They tested the normality of the data using the Shapiro-Wilk test (intragroup) and paired student t (between groups). Correlations between scalar variables were tested using Pearson's correlation coefficient. In all analyzes, they adopted a significance level of $p \leq 0.05$.

Results

The sample characterization data are shown in table 1. The t test for independent samples found that the groups were homogeneous in terms of all parameters at baseline.

The participants completed all stages of the study and did not experience any unexpected adverse events. All participants returned to their activities immediately after the application of the interventions, without the need for distancing or the presence of pain, some reporting only mild discomfort in the treatment area, which ceased shortly after the end of the session.

In the US + EX group was observed a significant reduction in the abdominal fold ($p < 0.049$) 7 days after the completion of the protocol.

Regarding the analysis of the lipid profile, there was a significant increase in total cholesterol levels after the application of the protocol only in the US grupe ($p < 0.049$). Participants had an average increase of 13.66 mg / dL in total cholesterol

levels versus 3 mg / dL in the US + EX group. LDL and HDL levels did not differ between groups. There were also no significant changes in liver markers (Table 2).

Regarding oxidative damage assessed indirectly through TBARS levels, there are no significant differences observed between groups. There was also no significant difference in baseline and post-treatment levels of systemic pro-inflammatory cytokines between the US and US + EX groups. Changes in nitric oxide levels were statistically significant in both groups at the end of treatment in the US ($p < 0.031$) and US + EX ($p < 0.029$) groups (Table 2).

Discussion

The energy of HIFU reaches the subcutaneous adipose tissue causing the destruction of the adipose cells for subsequent reduction of measures. This study was the first to assess the effects of the association of high-intensity focused ultrasound with moderate-intensity physical exercise to reduce abdominal fat.

In 2013, in Korea, twelve subjects (3 males and 9 females, BMI < 30 kg/m²) received one treatment to the abdomen. The total energy used per site was 150 - 165 J / cm² with a mean of 161 J / cm². Researchers found a significant reduction in waist circumference at 4, 8, 12 weeks post-treatment. The higher the total energy delivered, the larger the decrease in waist circumference (SHEK et al, 2014). In 2016, a multicenter, randomized, controlled study with 150 subjects (19 males and 131 females, BMI < 30 kg/m²) treated with a multiple sessions of UltraShape ultrasound. The specific ultrasound operating parameters of the device have not been described. Reported a significant decrease in the treated regions after 2 weeks, results that persisted up to 12 weeks (COLEMAN et al, 2017).

In Brazil, there are no HIFU equipment with power similar to those described in the studies above. Therefore, the methodology of this study was defined in 2016 according to the manufacturer's guidelines and usual clinical practice in our country.

In 2018, FONSECA et al, evaluated thirty-one women treated with brazilian HIFU technology. Observed a reduction in the abdominal fold ($p < 0.001$) 15 days after the end of 6 or 10 sessions of HIFU with power between 18 and 22 W in each session, followed by 5 minutes of manual massage. In our study, we performed 5 sessions with a power of 24 W, totaling 120 W at the end of the treatment. The mean values and standard deviation for the lipid and liver profile were analyzed and compared between baseline values and 7 to 10 days after treatment. In this case, there are reports of a significant change in LDL cholesterol; however, the values found are within the reference values for normality. In the other parameters tested, there are no significant changes found. In contrast, in our HIFU protocol, mean total cholesterol levels reached a level higher than the desired levels for men and women. Although the applied power is similar, the participants received more sessions and were evaluated at different times. Therefore, the energy applied, the number of sessions, and the post-treatment follow-up time can be decisive for the verification of significant changes in measures.

It is important to note that the excess of free fatty acids contributes to dyslipidemia, ectopic fat distribution, and the appearance of complications such as insulin resistance and hypertension (EBBERT & JENSEN, 2013). Although it did not find any significant differences in the fold and circumference measurements between the groups, in the US + EX group, they observed a significant reduction in the abdominal fold in the post-treatment time without changing the lipid profile. Therefore, we emphasize the need for a careful assessment before applying cosmetic procedures involving lipolysis, as well as physical exercise. This finding also reinforces the beneficial effect of physical exercise for reducing cholesterol levels (MANN et al, 2014).

The reduction in the abdominal fold in addition to improving self-esteem and body acceptance is associated with decreased risk for the development of cardiovascular diseases and metabolic syndrome (MADDEN & SMITH, 2016). In 2020, HONG et al reported a decrease in waist circumference, in the thickness of local fat and also in the waist-to-hip ratio (WHR) of non-obese individuals after

treatment with HIFU in two sessions with 150 W and 135 W. A decrease in WHR after treatment implies an improvement in overall health. In our study, we noticed only a reduction in the abdominal fold in the US + EX group. Also, we found that the abdominal fold was positively correlated with cholesterol levels. Thus, the decrease in the abdominal fold and lower cholesterol levels are extremely important for maintaining health and preventing metabolic and cardiovascular diseases (NORDESTGAARD & VARBO, 2014).

There are no data in the literature on cytokines and oxidative stress in patients undergoing HIFU. In the US group, we found a positive correlation between TNF- α and the measurement of waist circumference. TNF- α is a pleiotropic cytokine involved with homeostatic, immune, and inflammatory functions. The increase in TNF- α induces inflammation, activates the vascular endothelium, stimulates the recruitment of inflammatory cells, and promotes tissue destruction (KALLIOLIAS & IVASHKIV, 2016). This correlation can be understood by the fact that individuals with excess weight and greater abdominal circumference have an increased release of inflammatory cytokines, including TNF- α (ENGIN, 2017). The disruption of adipocytes by HIFU also triggers an inflammatory process, contributing to a transient increase in pro-inflammatory cytokines (PEREIRA et al, 2017).

In both groups evaluated, significantly lower levels of nitric oxide identify concerning the pre-intervention time. The bioavailability of nitric oxide is related to oxidative stress, lipid infiltration, expression of some inflammatory factors, and changes in vascular tone (CHEN, Jing-yi, et al, 2018). In obesity, the release of nitric oxide is altered, with significant loss of its anti-inflammatory and vessel relaxing properties (AGHAMOHAMMADZADEH et al., 2015). Thus, decreased levels of NO may be associated with the participants' pre-obesity condition and increased fats in the circulation.

There was also a strong association between the variables TBARs (an indirect marker of oxidative stress) and IL-6 on US + EX. This finding may help to elucidate the processes of lipolysis and oxidative stress that occur during moderate-intensity physical exercise. The breakdown of fat and beta-oxidation

alone generates reactive oxygen species, being increased by the muscular stress caused in physical activity (POWERS & JACKSON, 2018). Besides, muscle tissue can release anti-inflammatory IL-6 to modulate local and systemic inflammatory processes (MORETINNI et al, 2017).

In 2017, DORNELES et al observed that obese individuals have a significant increase in plasma TBARs after strenuous exercise, which was not seen in moderate exercise (DE SOUZA et al, 2018). At moderate intensity, exercise seems to improve the anti-inflammatory response by a transient increase in IL-6 up to 60 minutes after the training of sedentary obese individuals (DE SOUZA et al, 2018). In this case, the association of physical exercise of intense intensity seems to induce beneficial changes in the inflammatory profile and immune response of overweight individuals submitted to HIFU.

Conclusion

HIFU represents a non-invasive treatment tool for localized fat which requires a thorough evaluation for the correct indication and obtainment of results. Although it is considered safe, we noticed significant alterations in cholesterol and nitric oxide in overweight women. The association of physical exercise, besides enhancing abdominal fat reduction, can modulate lipid oxidation and inflammatory and biochemical markers. Therefore, HIFU application associated to moderate intensity physical exercise may be a safer and effective option for reducing abdominal circumference in relation to ultrasound application alone.

Referências

FRIEDMANN, Daniel P. A review of the aesthetic treatment of abdominal subcutaneous adipose tissue: background, implications, and therapeutic options. *Dermatologic Surgery*, v. 41, n. 1, p. 18-34, 2015.

SAEDI, Nazanin; KAMINER, Michael. New waves for fat reduction: high-intensity focused ultrasound. *Semin Cutan Med Surg*, v. 32, n. 1, p. 26-30, 2013.

ALIZADEH, Zahra et al. Review of the mechanisms and effects of noninvasive body contouring devices on cellulite and subcutaneous fat. *International journal of endocrinology and metabolism*, v. 14, n. 4, 2016.

OTTO, Morkel J. The safety and efficacy of thermal lipolysis of adipose tissue via ultrasound for circumference reduction: an open label, single-arm exploratory study. *Lasers in surgery and medicine*, v. 48, n. 8, p. 734-741, 2016.

FONSECA, Viviane Mancinelli et al. Efficacy and safety of noninvasive focused ultrasound for treatment of subcutaneous adiposity in healthy women. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, v. 20, n. 6, p. 341-350, 2018.

GUTH, Fernanda et al. Immediate effect and safety of HIFU single treatment for male subcutaneous fat reduction. *Journal of cosmetic dermatology*, v. 17, n. 3, p. 385-389, 2018.

INGARGIOLA, Michael J. et al. Cryolipolysis for fat reduction and body contouring: safety and efficacy of current treatment paradigms. *Plastic and reconstructive surgery*, v. 135, n. 6, p. 1581, 2015.

VAN HALL, Gerrit. The physiological regulation of skeletal muscle fatty acid supply and oxidation during moderate-intensity exercise. *Sports medicine*, v. 45, n. 1, p. 23-32, 2015.

GOMES-NETO, Mansueto et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 24, n. 16, p. 1696-1707, 2017.

LIM, Youngkyoung et al. Highly-focused ultrasound in non-invasive body contouring: Long-term follow-up in Korean patients. *Dermatologic therapy*, v. 31, n. 5, p. e12664, 2018.

GADSDEN, Ernesto et al. Evaluation of a novel high-intensity focused ultrasound device for ablating subcutaneous adipose tissue for noninvasive body contouring: safety studies in human volunteers. *Aesthetic surgery journal*, v. 31, n. 4, p. 401-410, 2011.

EBBERT, Jon O.; JENSEN, Michael D. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. *Nutrients*, v. 5, n. 2, p. 498-508, 2013

MANN, Steven; BEEDIE, Christopher; JIMENEZ, Alfonso. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Medicine*, v. 44, n. 2, p. 211-221, 2014.

MADDEN, A. M.; SMITH, Sara. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *Journal of human nutrition and dietetics*, v. 29, n. 1, p. 7-25, 2016.

HONG, Ji Yeon et al. Efficacy and Safety of High-Intensity Focused Ultrasound for Noninvasive Abdominal Subcutaneous Fat Reduction. *Dermatologic Surgery*, v. 46, n. 2, p. 213-219, 2020.

NORDESTGAARD, Børge G.; VARBO, Anette. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet*, v. 384, n. 9943, p. 626-635, 2014.

KALLIOLIAS, George D.; IVASHKIV, Lionel B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 12, n. 1, p. 49, 2016.

ENGIN, Atilla. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. In: *Obesity and Lipotoxicity*. Springer, Cham, 2017. p. 1-17.

PEREIRA, Jonathas Xavier; CAVALCANTE, Yuri; DE OLIVEIRA, Riane Wanzeler. The role of inflammation in adipocytolytic nonsurgical esthetic procedures for body contouring. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, v. 10, p. 57, 2017.

CHEN, Jing-yi et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 97, p. 423-428, 2018.

AGHAMOHAMMADZADEH, Reza et al. Effects of obesity on perivascular adipose tissue vasorelaxant function: nitric oxide, inflammation and elevated systemic blood pressure. *Journal of vascular research*, v. 52, n. 5, p. 299-305, 2015.

POWERS, Scott K.; JACKSON, Malcolm J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*, v. 88, n. 4, p. 1243-1276, 2008.

MORETTINI, Micaela et al. A system model of the effects of exercise on plasma Interleukin-6 dynamics in healthy individuals: Role of skeletal muscle and adipose tissue. *PloS one*, v. 12, n. 7, 2017.

DORNELES, Gilson P. et al. Acute strenuous exercise induces an imbalance on histone H4 acetylation/histone deacetylase 2 and increases the proinflammatory profile of PBMC of obese individuals. *Oxidative medicine and cellular longevity*, v. 2017, 2017.

DE SOUZA, Daniel C. et al. Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on inflammatory, leptin, IgA, and lipid peroxidation responses in obese males. *Frontiers in physiology*, v. 9, p. 567, 2018.

Table 1. Baseline values of anthropometric characteristics of the participants.

	US group (n=12)	US + EX group (n=10)	P-value
Age (years)	31,16 ± 8,31	30,90 ± 10,74	0,948
BMI (kg/m ²)	27,78 ± 1,37	26,89 ± 1,47	0,159
Abdominal fold (cm)	29,36 ± 7,25	32,00 ± 5,22	0,349
Abdominal circumference (cm)	89,58 ± 6,82	85,90 ± 7,01	0,227
Waist circumference (cm)	88,75 ± 4,69	85,60 ± 5,59	0,164
Hip circumference (cm)	109,42 ± 3,94	105,65 ± 4,87	0,058
Ratio Waist-Hip	0,81 ± 0,05	0,81 ± 0,04	0,940

Data are presented as mean ± SD. P-value was obtained using independent *Student t-test*.

US: ultrasound; US + EX: ultrasound and exercise; BMI: body mass index; WC: waist circumference; AC: abdominal circumference; HC: hip circumference; WHR: Ratio Waist-Hip.

Table 2 – Anthropometric and laboratorial data of overweight women at baseline and 7 days post intervention treatment sessions.

	US Group (n=12)			US + EX Group (n=10)		
	Baseline	Post	p-value	Baseline	Post	p-value
Abdominal fold (cm)	29,3 ± 7,2	25,81 ± 3,26	0,067	32,0 ± 5,2	28,04 ± 5,5	0,049*
Abdominal circumference (cm)	89,5 ± 6,81	89,04 ± 7,49	0,597	85,9 ± 7,0	87,3 ± 4,98	0,357
Cholesterol (mg/dL)	188,8 ± 32,6	202,5 ± 28,2	0,049*	204,5 ± 30,2	207,5 ± 19,5	0,813
Triglycerides (mg/dL)	132,1 ± 49,8	140,2 ± 46,0	0,605	152,7 ± 76,8	171,9 ± 88,2	0,419
HDL Cholesterol (mg/dL)	57,5 ± 8,1	62,0 ± 11,37	0,101	66,1 ± 19,4	67,9 ± 18,2	0,533
LDL Cholesterol (mg/dL)	104,8 ± 24,0	112,3 ± 18,8	0,067	107,1 ± 25,3	105,3 ± 19,2	0,837
AST (U/L)	17,8 ± 4,4	20,75 ± 6,81	0,085	19,0 ± 2,6	19,3 ± 3,88	0,825
ALT (U/L)	13,75 ± 4,20	15,16 ± 5,39	0,284	12,1 ± 3,1	13,3 ± 3,43	0,168
NO (µM/L)	11,3 ± 3,3	9,4 ± 2,4	0,031*	12,3 ± 3,3	9,2 ± 1,5	0,029*
IL-6 (pg/mL)	11,7 ± 6,1	12,9 ± 6,0	0,189	9,3 ± 5,7	10,4 ± 4,6	0,245
TNF-α (pg/mL)	22,3 ± 7,0	21,7 ± 6,2	0,585	16,0 ± 8,8	16,4 ± 9,7	0,696
TBARS (pg/mL)	165,4 ± 85,1	156,0 ± 76,1	0,711	163,7 ± 92,0	148,7 ± 67,6	0,766

US: ultrasound; US + EX: ultrasound and exercise; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine transaminase; NO: oxide nitric; IL-6: interleukin 6; TNF-α: tumor necrosis factor alpha; TBARS: thiobarbituric acid reactive substances. Data are expressed as mean ± standard deviation. Significance of p<0.05 in Shapiro-Wilk test.

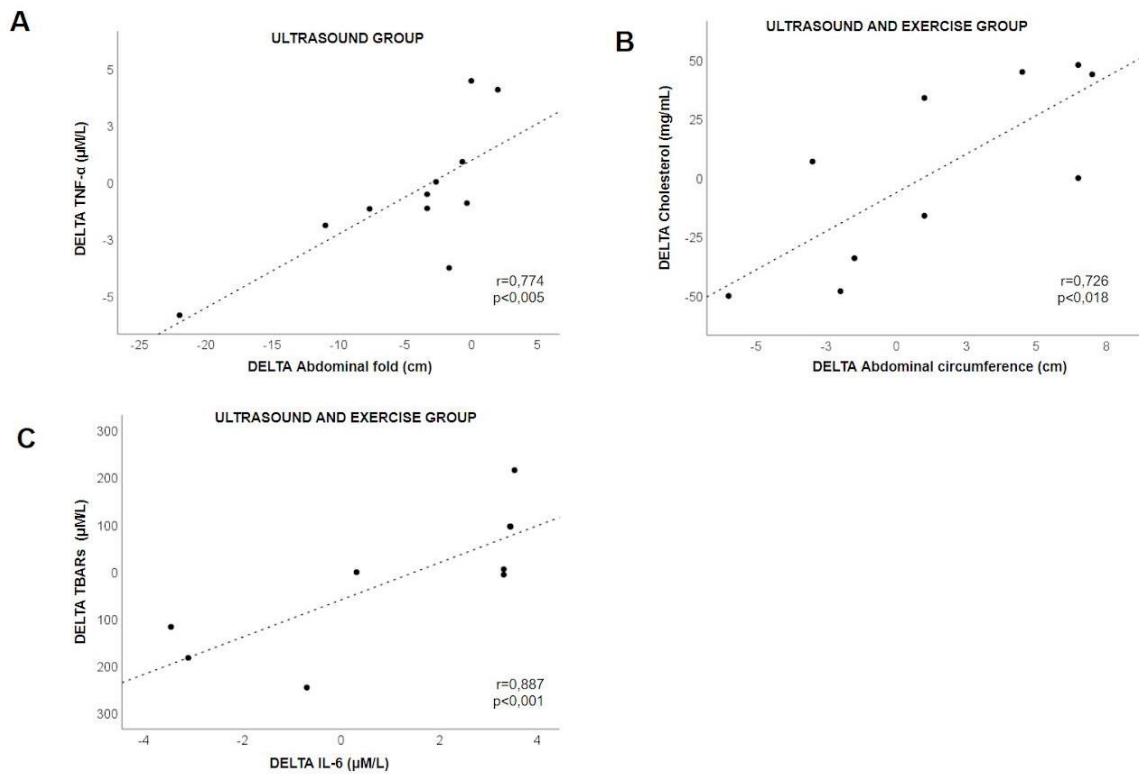


Figure 3. Correlations between delta (Δ) changes in TNF- α and abdominal fold for ultrasound group and cholesterol/ abdominal circumference and TBARS and IL-6 for ultrasound plus exercise group. Pearson's Correlation: p value were considered significant when ≤ 0.05 .

REFERÊNCIAS

DE SÁ, Paula Mota et al. Transcriptional regulation of adipogenesis. **Comprehensive Physiology**, v. 7, n. 2, p. 635-674, 2011.

GOMEZ-HERNANDEZ, Almudena et al. Differential role of adipose tissues in obesity and related metabolic and vascular complications. **International journal of endocrinology**, v. 2016, 2016.

BARTELT, Alexander; HEEREN, Joerg. Adipose tissue browning and metabolic health. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 1, p. 24, 2014.

VILLARROYA, Francesc et al. Brown adipose tissue as a secretory organ. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 1, p. 26, 2017.

KAHN et al, 2019;

HERZ, Carsten T.; KIEFER, Florian W. Adipose tissue browning in mice and humans. **Journal of Endocrinology**, v. 1, n. aop, 2019.

(GIRALT et al, 2015).

DUCHARME, Nicole A.; BICKEL, Perry E. Minireview: lipid droplets in lipogenesis and lipolysis. **Endocrinology**, v. 149, n. 3, p. 942-949, 2008.

SAPONARO, Chiara et al. The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: a critical point in metabolic homeostasis. **Nutrients**, v. 7, n. 11, p. 9453-9474, 2015.

(DUNCAN et al, 2007).

VON AH MORANO A, et al. The role of glucose homeostasis on immune function in response to exercise: The impact of low or higher energetic conditions. *J of Cell Physiol*; 235 (4): 3169-3188, 2020.

COELHO, Marisa; OLIVEIRA, Teresa; FERNANDES, Ruben. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. **Archives of medical science: AMS**, v. 9, n. 2, p. 191, 2013.

PROENÇA, André RG et al. New concepts in white adipose tissue physiology. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 47, n. 3, p. 192-205, 2014.

SMITKA, Kvido; MAREŠOVÁ, Dana. Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. **Prague Med Rep**, v. 116, n. 2, p. 87-111, 2015.

GIRALT, Marta; CEREIJO, Rubén; VILLARROYA, Francesc. Adipokines and the endocrine role of adipose tissues. In: **Metabolic Control**. Springer, Cham, 2015. p. 265-282.

CHOE, Sung Sik et al. Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. **Frontiers in endocrinology**, v. 7, p. 30, 2016.

AGHAMOHAMMADZADEH, Reza et al. Effects of obesity on perivascular adipose tissue vasorelaxant function: nitric oxide, inflammation and elevated systemic blood pressure. **Journal of vascular research**, v. 52, n. 5, p. 299-305, 2015.

MADDEN, A. M.; SMITH, Sara. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. **Journal of human nutrition and dietetics**, v. 29, n. 1, p. 7-25, 2016.

KURIYAN, Rebecca. Body composition techniques. **The Indian journal of medical research**, v. 148, n. 5, p. 648, 2018.

SHRIDHARANI, Sachin M.; BROYLES, Justin M.; MATARASSO, Alan. Liposuction devices: technology update. **Medical Devices (Auckland, NZ)**, v. 7, p. 241, 2014.

SAEDI, Nazanin; KAMINER, Michael. New waves for fat reduction: high-intensity focused ultrasound. **Semin Cutan Med Surg**, v. 32, n. 1, p. 26-30, 2013.

Kennedy J, Verne S, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Non-invasive subcutaneous fat reduction: a review. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 2015; 29(9):1679-88.

ALIZADEH et al, 2017) ALIZADEH, Zahra et al. Review of the mechanisms and effects of noninvasive body contouring devices on cellulite and subcutaneous fat. **International journal of endocrinology and metabolism**, v. 14, n. 4, 2016.

ZHANG, Xiaoming et al. An ultrasound surface wave technique for assessing skin and lung diseases. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 44, n. 2, p. 321-331, 2018.

GADSDEN, Ernesto et al. Evaluation of a novel high-intensity focused ultrasound device for ablating subcutaneous adipose tissue for noninvasive body contouring: safety studies in human volunteers. **Aesthetic surgery journal**, v. 31, n. 4, p. 401-410, 2011.

FRANK, Michael; SAEDI, Nazanin. High-intensity focused ultrasound for noninvasive body contouring: current perspectives. **Research and Reports in Focused Ultrasound**, v. 3, p. 1, 2015.

JEWELL, Mark L. et al. Safety and tolerability of high-intensity focused ultrasonography for noninvasive body sculpting: 24-week data from a randomized, sham-controlled study. **Aesthetic surgery journal**, v. 32, n. 7, p. 868-876, 2012.

FATEMI, Afschin. High-intensity focused ultrasound effectively reduces adipose tissue. In: **Seminars in cutaneous medicine and surgery**. 2009. p. 257.

GUTH, Fernanda et al. Immediate effect and safety of HIFU single treatment for male subcutaneous fat reduction. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 17, n. 3, p. 385-389, 2018.

ALIZADEH, Zahra et al. Review of the mechanisms and effects of noninvasive body contouring devices on cellulite and subcutaneous fat. **International journal of endocrinology and metabolism**, v. 14, n. 4, 2016.

O, E. J. et al. Efficacy and safety of non-invasive body tightening with high-intensity focused ultrasound (HIFU). **Skin Research and Technology**, v. 23, n. 4, p. 558-562, 2017.

ASCHER, Benjamin. Safety and efficacy of UltraShape Contour I treatments to improve the appearance of body contours: multiple treatments in shorter intervals. **Aesthetic surgery journal**, v. 30, n. 2, p. 217-224, 2010.

FATEMI, Afschin; KANE, Michael AC. High-intensity focused ultrasound effectively reduces waist circumference by ablating adipose tissue from the abdomen and flanks: a retrospective case series. **Aesthetic plastic surgery**, v. 34, n. 5, p. 577-582, 2010.

HONG, Ji Yeon et al. Efficacy and Safety of High-Intensity Focused Ultrasound for Noninvasive Abdominal Subcutaneous Fat Reduction. **Dermatologic Surgery**, v. 46, n. 2, p. 213-219, 2020.

FONSECA, Viviane Mancinelli et al. Efficacy and safety of noninvasive focused ultrasound for treatment of subcutaneous adiposity in healthy women. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 20, n. 6, p. 341-350, 2018.

TOSCAN, Nicole Fogaça; ZANOL, Franciele Maria. Avaliação comparativa da técnica de lipocavitação focalizada no tratamento de lipodistrofia localizada. **Fisioterapia Brasil**, v. 18, n. 3, p. 329-338, 2017.

QUISTGAARD, Jens U. et al. Systems and methods for the destruction of adipose tissue. U.S. Patent n. 7,993,289, 9 ago. 2011.

PINHEIRO, Fabiano Aparecido; VIANA, Bruno; PIRES, Flávio Oliveira. Percepção subjetiva de esforço como marcadora da duração tolerável de exercício. **Motricidade**, v. 10, n. 2, p. 100-106, 2014.

COLATO A, et al. Effects of concurrent training on inflammatory markers and expression of CD4, CD8, and HLA-DR in overweight and obese adults. **J of Exerc Sci and Fit**; 12 (2): 55-61, 2014.

DA SILVA MEDEIROS N, et al. Effects of concurrent training on oxidative stress and insulin resistance in obese individuals. **Oxid Med and Cell Longev**; 2015: 697181, 2015.

DORNELES GP, et al. High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals. **Cytokine**; 77 (1): 1-9, 2016a.

DORNELES GP, et al. Cardiorespiratory fitness modulates the proportions of monocytes and T helper subsets in lean and obese men. **Scand J of Med and Sci in Sports**; 29 (11): 1755-1765, 2019a.

DORNELES GP, et al. Physical fitness modulates the expression of CD39 and CD73 on CD4 + CD25 – and CD4 + CD25 + T cells following high intensity interval exercise. **J of Cell Biochem**; 120 (6): 10726-10736, 2019b.

COLATO A, et al. Impact of aerobic water running training on peripheral immune-endocrine markers of overweight-obese women. **Sci and Sports**; 32 (1): 46-53, 2017.

SILVA, Driéli Aparecida. A EFICIÊNCIA DO EXERCÍCIO AERÓBICO EM JEJUM NA REDUÇÃO DE GORDURA CORPORAL. In: **II Congresso Internacional do Grupo Unis**. Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas, 2016.

NIELSEN, Anders Rinnov; PEDERSEN, Bente Klarlund. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. **Applied physiology, nutrition, and metabolism**, v. 32, n. 5, p. 833-839, 2007.

PEAKE, Jonathan et al. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. **Exercise immunology review**, v. 21, p. 8-25, 2015.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: Análise imunológica e bioquímica de pacientes submetidos a sessões de ultrassom focalizado associado ao exercício físico.

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa e antes de sua confirmação na participação deste estudo, é preciso esclarecer alguns detalhes importantes, para que possíveis dúvidas sejam sanadas. Em caso de qualquer outra dúvida quanto à pesquisa ou sobre os seus direitos, você poderá contatar com o Professor Dr. Pedro Romão (51) 98621-3105 responsável por este estudo, com Viviane Oliveira Fagundes (51) 996208729 e/ou Bianca Cavalheiro (51) 981600429 e com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA (51) 3303-8804.

O ultrassom focalizado de alta intensidade é uma tecnologia não invasiva, segura e eficaz para o tratamento de redução da gordura subcutânea da região abdominal. O exercício físico de moderada intensidade é um método de exercício que produz diversos benefícios para a saúde, dentre eles também a redução de medidas. Neste estudo buscamos compreender os efeitos fisiológicos da aplicação do ultrassom focalizado em conjunto ou não com exercício físico.

Primeiramente você receberá uma cópia deste termo de consentimento e terá o tempo que julgar necessário para ler ou consultar os pesquisadores ou outras pessoas que você ache adequado para o esclarecimento de dúvidas. Esta cópia é sua e deverá ficar com você. Após o esclarecimento de eventuais dúvidas e sua assinatura no TCLE você estará apto a iniciar a pesquisa. Neste momento, você também receberá um guia de orientações com cuidados e dicas para seguir durante a participação nesta pesquisa.

Você participará de uma pesquisa que é composta por sete encontros com intervalos semanais durante os encontros. Inicialmente você passará por uma avaliação onde responderá algumas perguntas para verificar se estará apto a participar deste estudo. Em sequência serão verificadas suas medidas corporais (peso, altura, circunferências e dobras cutâneas) e um registro fotográfico da região abdominal. Após, será realizada uma coleta sanguínea de aproximadamente 20 mL da veia de um de seus braços por um profissional habilitado. Logo em seguida, você receberá um lanche. Você será alocado para um dos três grupos do nosso estudo. Caso você seja selecionado para o grupo com exercício físico, você deverá aguardar para realizar um teste de esforço. O teste de esforço consiste em teste progressivo em esteira ergométrica, ou seja, com aumento da velocidade de forma contínua e gradual até a sua exaustão (que poderá ser voluntária ou verificada de acordo com critérios pré-estabelecidos de término do teste), com duração de no máximo 15 minutos. Durante todo o teste, sua respiração será captada por um aparelho com o objetivo de avaliar os parâmetros cardiopulmonares tais como consumo de oxigênio, ventilação e produção de dióxido de carbono. No segundo encontro será realizada a aplicação do protocolo definido de acordo com o grupo que você foi selecionado. Se você estiver no grupo 1 será avaliada sua dobra cutânea abdominal e aplicado o ultrassom na área pré-delimitada, com duração aproximada de 40 minutos. Se você fizer parte do grupo 2, primeiramente será avaliada sua dobra cutânea abdominal e aplicado o ultrassom na área pré-delimitada e logo em seguida, será aplicado o protocolo de exercício físico, com duração total aproximada de 1h e 30 minutos. O protocolo de exercício físico consiste em um teste progressivo em esteira ergométrica, com duração total de 45

minutos. Se você fizer parte do grupo 3 será realizado o protocolo de exercício físico de 45 minutos. Do terceiro ao sexto encontro os procedimentos realizados no encontro 2 se repetirão. Para todos os grupos, no sétimo encontro (7 dias após o término dos protocolos) será realizada uma nova colheita sanguínea, seguida de avaliação antropométrica e registro fotográfico com duração aproximada de 1 hora.

Os riscos aos participantes são considerados moderados. A colheita sanguínea pode gerar um hematoma temporário no local da coleta, dor, bem como situações de tontura e desmaio. A aplicação de ultrassom focalizado de alta intensidade pode gerar sintomas passageiros no local, como dor, inchaço, vermelhidão, formigamento e náuseas. O exercício físico de intensidade moderada pode causar síncope e desconfortos temporários devido a eventos hipotensivos, câimbras, dor, fadiga muscular e lesões musculoesqueléticas de membros inferiores. Caso ocorram eventos que extrapolem o mencionado, os pesquisadores responsabilizam-se em assegurar o atendimento de primeiros socorros imediatos, bem como o acompanhamento e custeamento no atendimento médico e de todo o processo de reabilitação necessário.

Todos os procedimentos serão realizados no Laboratório de Avaliação Funcional e Nutricional, localizado no Prédio II do Campus da UFCSPA, por profissionais treinados e capacitados.

A todo o momento uma equipe especializada poderá ser consultada para fornecer informações referentes à pesquisa. Todas as despesas relacionadas ao deslocamento para o local, exames sanguíneos, avaliações e protocolos aplicados são de responsabilidade dos pesquisadores deste projeto. Ao término da pesquisa você receberá orientações e informações sobre sua avaliação antropométrica, dados relativos à sua capacidade cardiorrespiratória e marcadores bioquímicos e imunológicos.

Os seus registros serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo só poderão ser usados para fins científicos, mas você não será identificado por nome. Sua participação é voluntária e você poderá desistir de participar da pesquisa em qualquer momento do estudo sem nenhum prejuízo.

Declaro que obtive todas as informações necessárias quanto aos cuidados pré e pós-pesquisa, benefícios e riscos que este estudo oferece. Tive a oportunidade de fazer perguntas aos profissionais e todas foram respondidas satisfatoriamente.

() AUTORIZO () NÃO AUTORIZO que sejam tiradas fotografias com a finalidade de avaliar os resultados obtidos. Se minha identidade for preservada, este termo já caracteriza a minha permissão expressa para que essas fotografias sejam usadas e expostas para promover educação científica, treinamentos e publicações profissionais.

O presente documento foi assinado em duas vias de igual teor, onde uma fica sob os cuidados do participante e outra da equipe de pesquisa.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Porto Alegre, _____ de _____ de 2019.

APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise imunológica e bioquímica de pacientes submetidos a sessões de Ultrassom Focalizado associado ao Exercício Físico.

Pesquisador: PEDRO ROOSEVELT TORRES ROMAO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 75125317.2.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.315.777

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa randomizada crônica onde será avaliada a resposta dos indivíduos com sobrepeso a cinco sessões de ultrassom focalizado com e sem exercício físico quando comparados com grupo controle. Para isto, serão recrutados 36 indivíduos com sobrepeso que serão submetidos a protocolos pré-definidos. Primeiramente, serão realizadas avaliações para determinar as características do indivíduo e quantificar a adiposidade abdominal e o índice de massa corporal, além de uma colheita sanguínea. Após o primeiro encontro, os indivíduos serão alocados em três grupos diferentes (grupo 1 – aplicação de ultrassom focalizado, grupo 2 – aplicação de ultrassom focalizado e exercício físico de moderada intensidade e grupo 3 – sem nenhuma intervenção) e retornarão ao laboratório mais cinco encontros para realização dos protocolos definidos para seu grupo e 15 dias após o último encontro, para uma nova colheita sanguínea, avaliação antropométrica e registro fotográfico. O sangue será colhido para análise do perfil lipídico (colesterol total, triglicerídeos, HDL e LDL), hepático (AST, ALT), renal (creatinina e ureia), glicose, estresse oxidativo (dosagem de NO e TBARS), citocinas (IL-1-, TNF-, IL-6, IL-8, TGF-, MCP-1) e leptina. Este projeto apresenta grande potencial na geração de dados que poderão contribuir significativamente para o entendimento do processo de perda de gordura quando utilizado o ultrassom focalizado aliado ao exercício físico.

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.315.777

A demanda por procedimentos estéticos que promovam a melhora do contorno corporal e a redução do tecido adiposo da região abdominal tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas. Apesar de a lipoaspiração ser o método mais popular do mundo, é um tratamento invasivo, com preço elevado, associado com um período de inatividade longo e números significativos de morbidades e mortalidade. Por essa razão, existe uma grande procura por procedimentos terapêuticos seguros, com tempo de recuperação curto e poucos efeitos colaterais. Com esse propósito, o

ultrassom focalizado de alta intensidade está entre as tecnologias não invasivas que ganhou grande popularidade nos últimos anos. O ultrassom focalizado de alta intensidade, também conhecido como High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU), é uma tecnologia promissora para uma variedade de doenças e condições clínicas. Por meio de um transdutor externo, uma energia ablativa atinge o tecido adiposo subcutâneo através da pele intacta, sem afetar os tecidos adjacentes ou causar danos colaterais. A ablação da gordura é conseguida por dois mecanismos: hipertermia e cavitação. A energia do ultrassom promove uma agitação dos adipócitos e subsequente aumento de temperatura (aproximadamente 70°C) que gera uma necrose

de coagulação restrita ao tecido adiposo subcutâneo. A onda mecânica emitida pelo ultrassom também viaja através da membrana adipocitária criando ciclos de compressão e expansão que formam bolhas cheias de gás/ar, que quando se rompem promovem a ruptura dos adipócitos. Estes, quando rompidos, liberam fatores que induzem uma resposta inflamatória leve (2-4 semanas). Os lipídios liberados dos adipócitos chegam a corrente sanguínea e são metabolizados normalmente pelo fígado. Pesquisas clínicas utilizando ultrassonografia comprovaram que a ablação gerada pelo ultrassom focalizado é restrita ao tecido adiposo subcutâneo, atestando a

segurança do procedimento. Estudos patológicos também confirmaram que os danos causados ficam confinados na camada alvo, sem evidências de prejuízo às camadas adjacentes. Na avaliação do painel lipídico composto por colesterol total, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade (HDL), lipoproteína de alta densidade (LDL), lipoproteína de intensidade muito baixa (VLDL) e ácidos graxos livres houve diferenças pouco significativas entre grupo tratados e controle. De modo geral, os marcadores de inflamação são estáveis ao longo do tratamento, com exceção da

proteína C reativa ultrasensível (PCRu) que possui achados com elevação transitória. Testes laboratoriais para função pancreática, hepática, renal e hematológica não mostraram flutuações significativas. Apesar disso, a aplicação do ultrassom focalizado deve ser empregada com cautela, principalmente em indivíduos com níveis elevados de colesterol e suas frações ou com qualquer tipo de insuficiência hepática ou renal. Quanto à redução de medidas, para FATEMI A, 2009 a

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.315.777

aplicação do ultrassom no abdômen e flancos com 133 J/cm² alcançou uma redução média de 4,6 cm. SHEK SY et al., 2014, avaliou 12 indivíduos chineses utilizando entre 150 a 165 J/cm² e verificou a diminuição de 2.1 cm de circunferência abdominal após 12 semanas do início do tratamento. Resultados variados são encontrados na literatura, uma vez que a resposta ao tratamento está intimamente ligada aos hábitos nutricionais e atividades diárias dos indivíduos. A indicação do ultrassom focalizado está limitada para pacientes com gordura localizada ou regionalizada como abdômen, coxas e quadril, não sendo um tratamento para indivíduos obesos (Índice de Massa Corporal (IMC) > 30kg/m²). Os eventos adversos após a aplicação incluem dor, inchaço, vermelhidão, formigamento, fadiga muscular e náuseas, sendo resolvidos espontaneamente em até 12 semanas. O exercício físico é um aliado fundamental no processo de redução da gordura corporal, uma vez que não somente eleva a taxa de consumo calórico como também, qualitativamente, reduz o manto gorduroso localizado em áreas específicas. Muitos estudos mostraram que o exercício é capaz de promover a secreção de citocinas antiinflamatórias pelo músculo como a interleucina 6 (IL-6) que regulam processos inflamatórios. Na prática clínica, sabe-se que é importante associar o tratamento de ultrassom focalizado com alguma atividade física, seja esteira, plataforma vibratória ou mesmo atividades aeróbicas em academias de ginástica. No entanto, não existem estudos que avaliem os efeitos dessa associação.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: O foco deste estudo consiste em avaliar o impacto da aplicação de ultrassom focalizado de alta intensidade e exercício físico de moderada intensidade na resposta inflamatória e bioquímica de indivíduos com sobrepeso.

Objetivos Secundários:

- Avaliar as medidas antropométricas dos indivíduos antes e após a aplicação de cada protocolo;
- Avaliar os níveis de glicose, perfil lipídico (colesterol, HDL, LDL, VLDL), marcadores hepáticos aspartato transaminase (AST) e aminotransferase de alanine (ALT) e de dano renal (creatinina e uréia) dos indivíduos participantes de cada grupo experimental antes e após 15 dias do término dos protocolos;
- Avaliar e comparar os níveis plasmáticos de citocinas interleucina 1 beta (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF-), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fator de transformação do crescimento beta (TGF-beta), proteína quimiotática de monócito 1 (MCP-1) dos indivíduos participantes de cada grupo experimental antes e após 15 dias do término dos protocolos;
- Avaliar e comparar os níveis de leptina dos indivíduos participantes de cada grupo experimental

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.315.777

antes e após 15 dias do término dos protocolos;

- Avaliar e comparar os níveis de dano lipídico e nitritos no soro de indivíduos participantes de cada grupo experimental antes e após 15 dias do término dos protocolos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A aplicação de ultrassom focalizado de alta intensidade geralmente é bem tolerada pelos pacientes e não apresenta complicações. No entanto, os indivíduos podem apresentar sintomas passageiros no local da aplicação, como dor, inchaço, vermelhidão, formigamento, fadiga muscular e náuseas. O exercício físico proposto tem sido amplamente investigado na literatura quanto a sua segurança e efetividade, mas não se pode descartar a possibilidade do surgimento de desconfortos temporários devido a eventos hipotensivos, câimbras, dor, fadiga muscular e lesões musculoesqueléticas de membros inferiores. A colheita sanguínea pode gerar um hematoma temporário no local da coleta, dor, bem como situações de tontura e desmaio. Os principais benefícios do ultrassom focalizado incluem: melhora da elasticidade da pele, definição do contorno corporal e redução da gordura abdominal (diminuição dos riscos a doenças crônicas como hipertensão e diabetes). Os principais benefícios do exercício de intensidade moderada incluem: melhora do condicionamento cardiorrespiratório, melhora da circulação, aumento do metabolismo e gasto energético e prevenção de doenças cardiovasculares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem descrito e utiliza metodologia adequada ao objetivo a que se propõe. Além disso, apresenta a documentação de anuência das Instituições/serviços assinados por responsáveis não participantes da pesquisa e o termo de compromisso para entrega de relatório semestral e/ou final assinado pelo pesquisador de acordo com o preconizado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os termos obrigatórios.

Recomendações:

Recomenda-se que no TCLE sejam informados claramente o tempo total em que o sujeito da pesquisa estará envolvido nos procedimentos (8 semanas) e que a informação quanto aos participantes do grupo 3 (sem intervenção) seja igual a descrita no projeto (se os participantes do grupo devem ou não comparecer durante as 7 semanas). O TCLE após estes ajustes deverá ser impresso e entregue no CEP e somente a partir deste procedimento a pesquisa poderá ser iniciada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com recomendações.

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 2.315.777

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_916688.pdf	12/08/2017 19:57:37		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Relatorio.pdf	03/07/2017 21:23:02	Viviane Oliveira Fagundes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/06/2017 22:52:30	Viviane Oliveira Fagundes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	06/06/2017 22:50:29	Viviane Oliveira Fagundes	Aceito
Folha de Rosto	201706061631.pdf	06/06/2017 21:17:15	Viviane Oliveira Fagundes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 05 de Outubro de 2017

Assinado por:
Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

CURRÍCULO LATTES

Viviane Oliveira Fagundes
Curriculum Vitae

Junho/2020

Viviane Oliveira Fagundes

Curriculum Vitae

Nome civil**Nome** Viviane Oliveira Fagundes**Dados pessoais****Nascimento** 08/01/1992 - Porto Alegre/RS - Brasil
CPF 029.518.340-39

Formação acadêmica/titulação

- 2018** Mestrado em BIOCÊNCIAS.
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
Título: Análise de marcadores inflamatórios e oxidação lipídica de pacientes submetidos a sessões de ultrassom focalizado de alta intensidade e exercício físico.
Orientador: Pedro Roosevelt Torres Romão
Co-orientador: Alessandra Peres
- 2016 - 2017** Especialização em Biomedicina Estética.
Faculdade Innovare, INNOVARE, Brasil
Título: Update sobre os principais tratamentos para rosácea telangiectasia eritematosa e papulopustular
Orientador: Tiago O. Fontanive
- 2012 - 2015** Graduação em Biomedicina.
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
Título: Avaliação dos níveis sistêmicos de IL-6, TNF-alfa e TGF-beta em indivíduos eutróficos, com sobrepeso e obesidade
Orientador: Alessandra Peres
- Graduação interrompido(a) em Biomedicina.
Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Porto Alegre, Brasil
Ano de interrupção: 2012
- 2018** Aperfeiçoamento em Full Trichology Certificate Course.
International Association of Trichologists, IAT, Austrália

Formação complementar

- 2019 - 2019** Curso de curta duração em Tricologia Clínica. (Carga horária: 16h).
Academia Brasileira de Tricologia, ABT, Brasil
- 2018 - 2018** Curso de curta duração em Tricologia em Cabelos Afro. (Carga horária: 3h).
Academia Brasileira de Tricologia, ABT, Brasil
- 2018 - 2018** Curso de curta duração em Tratamento e Prevenção do Envelhecimento Capilar. (Carga horária: 3h).
Academia Brasileira de Tricologia, ABT, Brasil

2018 - 2018	Curso de curta duração em Inflamações em problemas do cabelo e couro cabeludo. (Carga horária: 3h). Academia Brasileira de Tricologia, ABT, Brasil
2018 - 2018	Curso de curta duração em Tricologia em Cabelos na Gestação. (Carga horária: 3h). Academia Brasileira de Tricologia, ABT, Brasil
2018 - 2018	Curso de curta duração em Preparação para Docência em Tricologia. (Carga horária: 12h). Academia Brasileira de Tricologia, ABT, Brasil
2018 - 2018	Curso de curta duração em Curso de Jato de Plasma e Fototerapia. (Carga horária: 20h). CampCursos, CAMPCURSOS, Brasil
2017 - 2017	Curso de curta duração em Formação Avançada em Terapia Capilar - Intensivo. (Carga horária: 70h). Academia Brasileira de Tricologia, ABT, Brasil
2017 - 2017	Curso de curta duração em Prescrição em Estética - Cosméticos, Dermocosméticos e Nutricosméticos. (Carga horária: 10h). Centro de Aperfeiçoamento Educacional e Científico, CAECI, Brasil
2017 - 2017	Curso de curta duração em Microagulhamento estético: face, corpo e couro cabeludo. (Carga horária: 7h). Centro de Aperfeiçoamento Educacional e Científico, CAECI, Brasil
2015 - 2015	Curso de curta duração em Treinamento de Exames Especializados. (Carga horária: 4h). Laboratório Endocrimeta Análises Clínicas, ENDOCRIMETA, Brasil
2015 - 2015	Curso de curta duração em Capacitação em Técnica do mini face lift. (Carga horária: 20h). Instituto de Saúde Esportiva Estética e Clínica, ISEEC, Brasil
2014 - 2014	Curso de curta duração em Língua Espanhola I. (Carga horária: 45h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
2013 - 2013	Extensão universitária em Feiras de Saúde Edição V, VI. (Carga horária: 12h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
2013 - 2013	Curso de curta duração em Curso de Infectologia. (Carga horária: 6h). Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brasil
2012 - 2012	Extensão universitária em Língua e Cultura Inglesa e Anglófonas I e II. (Carga horária: 90h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
2012 - 2012	Curso de curta duração em I Curso de Inverno em Genética e Biologia Molecular. (Carga horária: 44h). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brasil
2012 - 2012	Curso de curta duração em Efeito modulatório do exercício. (Carga horária: 3h). Federação das Sociedades de Biologia Experimental, FeSBE, Sao Paulo, Brasil
2011 - 2011	Curso de curta duração em Boas Práticas de Pesagem (GWP). (Carga horária: 2h). Mettler - Toledo Ag, MT, Suíça

2011 - 2011	Extensão universitária em Simpósio de Infecções em Transplantados. (Carga horária: 10h). Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, ISCMPA, Porto Alegre, Brasil
2010 - 2010	Curso de curta duração em Técnicas de Biologia Celular. (Carga horária: 4h). Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Porto Alegre, Brasil
2010 - 2010	Curso de curta duração em Colheita de punção venosa. (Carga horária: 5h). Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Porto Alegre, Brasil

Atuação profissional

1. Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

Vínculo institucional

2014 - 2014 Vínculo: Discente , Enquadramento funcional: Bolsista Voluntário , Carga horária: 10, Regime: Parcial

Outras informações:

Desenvolvimento de materiais didáticos para o ensino nas disciplinas de Parasitologia Clínica, Microbiologia Clínica e Micologia Clínica do Curso de Biomedicina. Atividades do Bolsista: Acompanhar as aulas práticas das disciplinas de Microbiologia Clínica, Parasitologia Clínica e Micologia Clínica do Curso de Biomedicina. Desenvolver material com exercícios práticos para as aulas das disciplinas propostas neste projeto. Buscar artigos científicos atuais relacionados com os assuntos das disciplinas; Buscar e preparar material com casos clínicos relacionados aos conteúdos ministrados; Oferecer apoio aos alunos para esclarecimento de dúvidas extractadas; Construir um sistema de imagens para os acadêmicos utilizarem como material apoio nas aulas práticas; Elaborar e apresentar relatórios quando solicitado; Ajudar na elaboração de um curso de extensão relacionado com a área deste projeto.

2014 - 2015 Vínculo: Discente , Enquadramento funcional: Iniciação Científica PROBIC , Carga horária: 20, Regime: Parcial

Outras informações:

Investigação da atividade imunomoduladora e anti-leishmania de compostos isolados de espécies de Hypericum. Atividades realizadas: - Lavagem de vidrarias e plásticos; - Preparo e esterilização de material por autoclavagem; - Preparo de soluções e meio de cultivo (M199, RPMI); - Filtração de meio de cultura em cabine de fluxo laminar; - Cultivo, repique, congelamento e descongelamento de formas promastigotas de Leishmanias amazonensis; - Cultivo de macrófagos da linhagem RAW em meio RPMI e estímulo com LPS e IFN-gama; - Avaliação do crescimento (curva de crescimento) de formas promastigotas de L. amazonensis in vitro; - Diluição de extratos hexânicos e isolados da espécie Hypericum para teste em L. amazonensis; - Avaliação da viabilidade celular por análise de citometria de fluxo; - Avaliação da viabilidade de macrófagos tratados com diferentes espécies de Hypericum pelo método de MTT; - Ensaio de hemólise; - Avaliação da atividade leishmanicida de extratos hexânicos lipofílicos de 8 isolados da espécie Hypericum sobre formas promastigotas e amastigotas de L. amazonensis; - Manutenção do banco de dados; - Análise dos resultados.

2013 - 2014 Vínculo: Inovação tecnológica , Enquadramento funcional: Iniciação Tecnológica e Inovação PROBITI , Carga horária: 20, Regime: Parcial

Outras informações:

Projeto: Investigação de atividade anti-leishmania de bioativos sintéticos. Atividades desenvolvidas: lavagem de vidrarias e plásticos; preparo e esterilização de material por autoclavagem; preparo de soluções e meio de cultivo (M199 e RPMI); filtração de meio de cultivo; cultivo, repique, congelamento e descongelamento de formas promastigotas de Leishmania amazonensis; cultivo de macrófagos da linhagem RAW em meio RPMI; avaliação do crescimento de formas promastigotas de L. amazonensis in vitro; diluição de bioativos sintéticos em DMSO para testagem de L. amazonensis; avaliação da atividade de derivados sintéticos de ácido kojico sobre as formas promastigotas de L. amazonensis por citometria de fluxo.

2. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde - FEPPS

Vínculo institucional

- 2011 - 2011** Vínculo: Bolsista , Enquadramento funcional: Estágio remunerado , Carga horária: 30, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Atividades desenvolvidas: separação de amostras de sangue (soro/plasma), extração de DNA, preparação de gel de agarose, realização de reação de PCR, análise de eletroforese em software específico, sequenciamento de DNA, revisão bibliográfica, clivagem com enzimas de restrição.
- 2011 - 2012** Vínculo: Bolsista , Enquadramento funcional: Iniciação Científica , Carga horária: 20, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Validação interlaboratorial de um método molecular na detecção da resistência de *Mycobacterium tuberculosis* aos principais fármacos do tratamento.

3. Centro Universitário Metodista - IPA-RS

Vínculo institucional

- 2011 - 2011** Vínculo: Bolsista , Enquadramento funcional: Monitor na Disciplina de Bioquímica , Carga horária: 10, Regime: Parcial

4. FK Biotecnologia - FK

Vínculo institucional

- 2010 - 2010** Vínculo: Bolsista , Enquadramento funcional: Iniciação Tecnológica e Industrial , Carga horária: 20, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Projeto de pesquisa: Produção de um anticorpo monoclonal humanizado para aplicação em imunoterapia de tumores.

5. Laboratório Endocrimeta Análises Clínicas - ENDOCRIMETA

Vínculo institucional

- 2015 - 2015** Vínculo: Estágio Curricular , Enquadramento funcional: Estágio Curricular , Carga horária: 30, Regime: Parcial
- 2015 - 2017** Enquadramento funcional: Biomédica Júnior , Regime: Parcial
 Outras informações:
 Biomédica nos setores de urinalise, parasitologia, microbiologia e hematologia.
- 2015 - 2015** Vínculo: Estágio Extracurricular , Enquadramento funcional: Estágio Extracurricular , Carga horária: 30, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Setor de urinalise, parasitologia e microbiologia.

6. Fontanive Clínica Biomédica - FONTANIVE

Vínculo institucional

- 2015 - 2015** Vínculo: Estágio Curricular , Enquadramento funcional: Estágio Curricular , Carga horária: 20, Regime: Parcial

7. Centro de Estética Exuberance - EXUBERANCE

Vínculo institucional

- 2017 - 2018** Vínculo: Celetista , Enquadramento funcional: Responsável técnica , Carga

horária: 20, Regime: Parcial

Outras informações:

Responsável técnica.Procedimentos em estética facial, corporal e capilar.

8. Odonto Santa Helena - OSH

Vínculo institucional

2017 - 2018 Vínculo: Celetista , Enquadramento funcional: Biomédica Esteta , Carga horária: 20, Regime: Parcial
Outras informações:
Harmonização facial, terapia capilar e estética corporal.

9. Academia Brasileira de Tricologia - ABT

Vínculo institucional

2018 - Atual Vínculo: Profissional liberal , Enquadramento funcional: Docente, Regime: Parcial
Outras informações:
Docente dos cursos de Formação Básica e Avançada em Terapia Capilar.

10. Clínica Dent&Face Harmony & Facial Design - DENT&FACE

Vínculo institucional

2017 - 2019 Vínculo: Autônoma , Enquadramento funcional: Biomédica Esteta, Regime: Parcial

Produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1. DORNELES, GILSON P.; HADDAD, DESIRÉE O.; **FAGUNDES, VIVIANE O.**; VARGAS, BRUNA K.; KLOECKER, ALANA; ROMÃO, PEDRO R.T.; PERES, ALESSANDRA
High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals. Cytokine. , v.77, p.1 - 9, 2016.

Produção técnica

Demais produções técnicas

1. **FAGUNDES, V. O.**
Eletrocautério e Jato de Plasma, 2019. (Especialização, Curso de curta duração ministrado)

2. **FAGUNDES, V. O.**
FATC - Cosméticos e Nutracêuticos, 2019. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)

3. **FAGUNDES, V. O.**
FATC - Fototerapia e Microagulhamento na Terapia Capilar, 2019. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)
4. **FAGUNDES, V. O.**
FATC - Fototerapia e Microagulhamento na Terapia Capilar, 2019. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)
5. **FAGUNDES, V. O.**
FBTC - Gestão de negócios aplicada a terapia capilar e Estudo de casos, 2019. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)
6. **FAGUNDES, V. O.**
FBTC - Introdução a morfofisiologia e ao estudo do sistema capilar, 2019. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)
7. **FAGUNDES, V. O.**
FBTC - Noções de química e Cosmetologia capilar, 2019. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)
8. **FAGUNDES, V. O.**
FBTC - Principais patologias e disfunções do sistema capilar, 2019. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)
9. **FAGUNDES, V. O.**
FBTC - Principais patologias e disfunções do sistema capilar, 2019. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)
10. **FAGUNDES, V. O.**
FBTC - Procedimentos e recursos terapêuticos na terapia capilar, 2019. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)
11. **FAGUNDES, V. O.**
Formação Básica em Terapia Capilar, 2019. (Desenvolvimento de material didático ou instrucional)
12. **FAGUNDES, V. O.**
Formação Básica em Terapia Capilar (Intensivo), 2019. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)
13. **FAGUNDES, V. O.**
Formação Básica em Terapia Capilar (Intensivo), 2019. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)
14. **FAGUNDES, V. O.**
Tricologia, 2019. (Extensão, Curso de curta duração ministrado)
15. **FAGUNDES, V. O.**
Curso de Expertise Eletrocautério e Jato de Plasma, 2018. (Especialização, Curso de curta duração ministrado)
16. **FAGUNDES, V. O.**
Eletrocautério e Jato de Plasma, 2018. (Especialização, Curso de curta duração ministrado)
17. **FAGUNDES, V. O.**
FBTC - Gestão de negócios aplicada a terapia capilar e Estudo de casos, 2018. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)
18. **FAGUNDES, V. O.**
FBTC - Gestão de negócios aplicada a terapia capilar e Estudo de casos, 2018. (Aperfeiçoamento,

Curso de curta duração ministrado)

19. **FAGUNDES, V. O.**

FBTC - Procedimentos e recursos terapêuticos na terapia capilar, 2018. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)

20. **FAGUNDES, V. O.**

Formação Básica em Terapia Capilar (Intensivo), 2018. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)

21. **FAGUNDES, V. O.**

Introdução à Tricologia e Terapia Capilar, 2018. (Extensão, Curso de curta duração ministrado)

22. **FAGUNDES, V. O.**

Prescrição Biomédica, 2018. (Aperfeiçoamento, Curso de curta duração ministrado)

23. **FAGUNDES, V. O.**

Prescrição em Estética e Eletrocautério, 2018. (Especialização, Curso de curta duração ministrado)

24. **FAGUNDES, V. O.**

Terapia Capilar: avaliação e recursos terapêuticos não invasivos, 2018. (Especialização, Curso de curta duração ministrado)

25. **FAGUNDES, V. O.**

Minimamente Invasivos em Dermatologia Estética, 2017. (Especialização, Curso de curta duração ministrado)