

PP016 - Utilização da terapia ultra-sônica de baixa intensidade na redução da lipodistrofia ginecóide: uma terapia segura ou risco cardiovascular transitório? – Um estudo pré-clínico*
*Use of low intensity ultrasonic therapy in the reduction of gynecoid lipodystrophy: a safe therapy or transitory cardiovascular risk? - A pre-clinical study**

Washington Luiz S. Gonçalves¹
 Nazaré Souza Bissoli⁴

João Paulo Cirqueira²
 Margareth Ribeiro Moysés⁵

Luciana Saloto Soares³

Resumo: FUNDAMENTOS – A difusão do ultra-som (US) como método terapêutico corroborou o perfil de segurança observado na prática médica, porém nem sempre baseado em estudos sistemáticos, sugerindo medidas de cautela e otimização da técnica.

OBJETIVO – Avaliar o risco potencial da utilização do ultra-som de baixa intensidade em terapias dermatológicas e estéticas e suas implicações no sistema cardiovascular.

MÉTODOS – Utilizaram-se (n=10) ratas Wistar, pesando ± 300 g e divididas em dois grupos: controle-Sham e terapia ultra-sônica (TUS). Após anestesia induzida por halotano, as fêmeas foram submetidas à TUS modo de pulso, com potência de 1W/cm² e 3MHz frequência, na região inguinal em área de 3cm², durante três minutos por 10 dias. Ao final do tratamento, após anestesia com (cloral hidratado 10% / 0,4ml/100g), foram cateterizadas em artéria femoral, e mensuradas a pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC); foi coletado sangue para dosagem do perfil lipídico e glicêmico. A seguir, o coração foi isolado e perfundido pelo método de Langendorff; após 40 minutos, foi determinada a pressão de perfusão coronariana (PPC) basal e realizada curva dose-resposta de adenosina. Realizada Anova, seguida do teste de Tukey para múltiplas comparações, e as diferenças foram estabelecidas em 5%, e os valores expressos como média \pm EPM.

RESULTADOS – Observou-se aumento (P<0,01) da PAM no grupo TUS (114 ± 1 vs 103 ± 1 mmHg) quando comparado ao grupo controle. A glicemia em jejum (97 ± 2 vs 133 ± 6 mg/dL) e o perfil lipídico apresentaram diferenças significativas tais como no LDL (10 ± 1 vs 14 ± 1 mg/dL), HDL (59 ± 1 vs 54 ± 1 mg/dL), triglicérides (33 ± 2 vs 82 ± 6 mg/dL) nos grupos controle e TUS, respectivamente. A PPC basal reduziu (P<0,01) de 94 ± 2 mmHg no controle para 79 ± 1 mmHg no TUS.

CONCLUSÃO – A TUS, imediatamente após o uso, alterou os parâmetros hemodinâmicos e os níveis de lipídios e glicose séricos, além de produzir atenuação da vasodilatação induzida por adenosina. Pode-se, portanto, considerar que a TUS eleva o risco para eventos cardiovasculares em ratas Wistar.

Palavras-chave: Celulite, Lipodistrofia; Ultra-som

Abstract: BACKGROUND - The ultrasound (US) diffusion as therapeutical methods, has corroborated the profile of security observed in the medicine practice, however, not always it has been based in systematic studies, suggesting measured caution and improvement in application on this technique.

OBJECTIVES - To evaluate the potential risk of the use low intensity ultrasound (3MHz) in the gynecoid lipodystrophy (cellulite) treatment and in the cardiovascular system implications.

METHODS - Female rats (Wistar) were divided in 02 groups: Control-Sham and Ultrasound Therapy (UST). After induced anesthesia with halotano, the rats had been submitted to UST pulse way, with power 1,0W/cm² and 3 MHz frequency in the inguinal region (3cm²), during 03 min. per 10 days. At the treatment end, after anesthesia with Cchloral 10% (0,4mL / 100g) a catheter made of PE-50 tubing connected to PE-10 tubing was implanted in the femoral artery, the blood pressure (BP) and hart rate (HR) was measured; the blood was collected for determination of lipids and glucose levels. To follow, hearts were isolated and perfused by Langendorff apparatus; was determined the baseline coronary perfused pressure (CPP) after 40 minutes and determined dose-response curve by adenosine. Data were analyzed by one-way ANOVA for independent sample, followed by the Tukey test for comparison of the means. Differences were considered significant when P<0.05 and values were reported as mean \pm SEM.

RESULTS - We observed increase (P<0,01) in blood pressure in the UST (114 ± 1) vs. in the control-sham (103 ± 1) mmHg group. The serum glucose (97 ± 2 vs. 133 ± 6 mg/dL) and lipids profile showed significant differences in the LDL-C (10 ± 1 vs. 14 ± 1 mg/dL) HDL-C (59 ± 1 vs. 54 ± 1 mg/dL); triglyceride (33 ± 2 vs. 82 ± 6 mg/dL) in the control and UST groups, respectively. The baseline CPP was reduced (P<0,01) from 94 ± 2 mmHg in the control-sham to 79 ± 1 mmHg in the UST group.

CONCLUSIONS - Immediately after use of ultrasound therapy, the hemodynamics parameters and serum lipids and glucose levels were modified and producing attenuation induced-vasodilatation by adenosine. Therefore, we can consider that the UST increases the cardiovascular risk in female rats.

Keywords: Cellulitis; Lipodystrophy; Ultrasonics

* Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo – Vitória (ES) – Brasil.

¹ Mestre e doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas/Ufes - Departamentos de Ciências Fisiológicas – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (ES), Brasil.

² Graduando do 4o ano de Medicina, aluno de Iniciação Científica do PPGCF/Ufes - Departamentos de Ciências Fisiológicas – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (ES), Brasil.

³ Mestre e doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas/Ufes - Departamentos de Ciências Fisiológicas – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.

⁴ Professora doutora do Departamento de Ciências Fisiológicas e do PPGCF/Ufes - Departamentos de Ciências Fisiológicas – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (ES), Brasil.

⁵ Orientadora, professora doutora do Departamento de Ciências Fisiológicas/Ufes - Departamentos de Ciências Fisiológicas – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.

INTRODUÇÃO

A grande difusão do ultra-som (US) como método terapêutico corroborou o perfil de segurança observado na prática médica, paradoxalmente nem sempre baseado em estudos sistemáticos, sugerindo medidas de cautela e otimização técnica.^{1,3}

Atualmente, inúmeros procedimentos biomédicos utilizam a energia ultra-sônica em diferentes técnicas e modalidades. As potências utilizadas variam de um a 5W/cm², empregadas correntemente em fisioterapia, até níveis acima de 3.000W/cm², utilizado em litotripsia extracorpórea.⁴ Os efeitos biológicos produzidos são de duas categorias: térmicos e não térmicos.⁵ Entretanto, existe o risco eminente de ocorrerem sérios danos biológicos dependendo da intensidade, da frequência e dos sistemas orgânicos em questão.⁶

O sistema circulatório tem a peculiaridade de interagir com o US, pois apresenta partículas em movimento e vasomotricidade baseada num complexo controle neuro-humoral. Respostas como alterações da coagulação,^{7,8} fibrinólise,^{9,10} vasomotricidade,¹¹ estímulo angiogênico e outras têm sido descritas em situações específicas e controladas empregando a terapia ultra-sônica (TUS);¹² entretanto, encontram-se poucos estudos referentes aos mecanismos biológicos do ultra-som no sistema circulatório.

O US é amplamente utilizado, de modo individual ou associado a inúmeros tratamentos; tais como: na analgesia e reparo de lesões musculoesqueléticas, no pré-operatório de lipocirurgias, na cicatrização de feridas cirúrgicas e não cirúrgicas,³ na redução da hidrolipodistrofia (HLD) ou lipodistrofia ginecóide (LDG), popularmente conhecida como celulite.¹³

Alguns autores^{12,13} apontam a LDG como alteração metabólica de etiologia multifatorial, tendo os estrógenos como principal fator desencadeante. Em contrapartida, os hormônios sexuais femininos possuem inúmeros efeitos benéficos no sistema cardiovascular, tais como: diminuição do tônus venoso, vasodilatação, proliferação de fibroblastos e estímulo a lipogênese ou ainda efeitos sobre a distribuição e concentração de gordura corporal;^{13,14} esse conceito, contudo, não é recente. Estudos de Vague iniciados em 1947¹⁵ descreviam dois tipos de distribuição de gordura corporal: o andróide ou tipo masculino e o ginecóide ou tipo feminino, exteriorizando características somáticas femininas e sugerindo a influência dos hormônios sexuais na distribuição da gordura corporal e na modulação do metabolismo lipoprotéico.^{16,17}

O excesso de tecido adiposo está diretamente associado às complicações metabólicas e hemodinâmicas envolvidas em mecanismos que levam a dislipidemias evoluindo para doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), hipertensão arterial (HA), resistência insulínica (RI) e diabetes tipo 2 (DM2).¹⁴

O diagnóstico das dislipidemias nas mulheres é semelhante ao dos homens,¹⁸ e a maioria das pacientes dislipidêmicas não apresenta sinais ou sintomas decorrentes diretamente das alterações lipoprotéicas; assim, o diagnóstico baseia-se quase exclusivamente na determinação dos lipídios plasmáticos. Entretanto, nas hiperlipidemias mais graves, geralmente de caráter familiar, podem ocorrer manifestações clínicas, como acúmulos lipídicos (colesterol ou triglicérides) em vários tecidos (olhos, pele, tendões e sistema nervoso), muitas vezes visíveis externamente, permitindo dessa forma a suspeita das alterações lipoprotéicas antes das determinações laboratoriais.^{19,20}

Atualmente, na busca de um padrão estético social, é notório o aumento de mulheres que utilizam essa e outras terapias, a fim de minimizar as disfunções das características somáticas de distribuição de gorduras desencadeada pelos estrógenos, sem consciência do real risco a que se submetem para alcançar tais ideais.

Diante dessas evidências, torna-se oportuno o estudo experimental com o objetivo de avaliar o risco da utilização do ultra-som de baixa intensidade (3MHz) nas terapias dermatológicas e estéticas, pois seus microefeitos em médio e longo prazo no tecido adiposo podem produzir alterações metabólicas importantes que elevariam as co-morbidades para instalação e evolução da doença dislipidêmica e da síndrome metabólica, justificando a realização do estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas ratas (Wistar) adultas, com pesos corporais entre 300g e 350g, fornecidas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo. Os animais foram mantidos em gaiolas semimetabólicas em ambiente com temperatura controlada (20-24°C) e iluminação artificial, de acordo com o recomendado para biotérios de pesquisas (Finep); as gaiolas individuais permitiam a ingestão de água e ração *ad libitum*, de acordo com as normas do Guia de Pesquisa Biomédica das Sociedades Brasileiras de Experimentos Biológicos.

As fêmeas (n=10) foram pesadas e divididas em dois grupos: 1: controle-Sham (tratadas com TUS desligada – placebo) e 2: irradiados com terapia ultra-sônica pulsátil – TUS. Utilizou-se anestésico (halotano) saturado em câmara de contenção para sedação dos animais. Após anestesia, as ratas foram tricotomizadas na área a ser tratada, previamente definida, considerando-se certa homogeneidade do depósito de gordura corporal humana, ficando estabelecida área da região inguinal direita entre a última costela e a coxa, abrangendo terço inferior da região abdominal para o tratamento com TUS. Foi utilizado equipamen-

to gerador de ultra-som disponível comercialmente – Avatar II (KLD – Biosystem; São Paulo, Brasil) – com ciclos contínuos e pulsados. Após teste de emissão, determinou-se a calibração de acordo com os parâmetros clínicos utilizados para tratamento da lipodistrofia.^{11,13} A potência foi estabelecida em 1W/cm², com 3MHz de frequência, durante três minutos no modo pulsado com regime de pulso 2ms *on*: 8ms *off*.²⁰ Os animais foram posicionados em decúbito dorsal, tendo a pata direita sido apoiada sobre lâmina de borracha sintética para minimizar a reflexão do ultra-som. Aplicou-se gel à base de H₂O sobre a região, para facilitar a passagem do ultra-som, sendo o transdutor acoplado a redutor de superfície com 3cm² de área, realizando-se 10 aplicações subseqüentes, em intervalo de dois dias para cada cinco aplicações. O transdutor foi mantido em posição perpendicular à pele do animal à distância de 0,3mm por um suporte universal de laboratório, o qual foi movido em ângulo de 5° à direita e esquerda durante cada aplicação, para evitar a formação de ondas estacionárias, abolindo o efeito térmico.³

Ao final do tratamento, após anestesia induzida com cloral hidratado a 10% na dose 0,4ml/100g do peso corporal, a artéria femoral foi isolada, e nela introduzida a extremidade de menor calibre de um cateter. Os cateteres PE 10 e PE 50, (Clay. Adams, EUA) foram preenchidos e mantidos com solução salina (NaCl-0,9%) heparinizada (V:V/ 1:50) e ocluídos. Após a introdução em artéria femoral, o cateter foi exteriorizado na região médio-cervical posterior do animal para a verificação direta da PAM e frequência cardíaca FC. A aferição foi realizada mediante conexão do cateter a um transdutor de pressão (Spectramed P23 XL) do sistema digital de aquisição de dados (Acq Knowledge for Windows – Biopac Systems Inc.– Santa Bárbara, Califórnia, EUA), permitindo que o estudo fosse realizado com os animais acordados.

Entre seis e 12 horas, após a verificação da PAM e FC e da coleta de sangue, os animais foram anestesiados com cloral hidratado 10% (0,4ml/100g, i.p.) e heparinizados (100UI/kg, i.p.). O tórax foi aberto, e o coração dissecado de suas conexões e imediatamente transferido para o aparelho de perfusão através da canulação da aorta, no nível de sua curvatura, começando a seguir a perfusão retrógrada, pelo método de

Langerdorff modificado. Foi utilizada para a perfusão solução nutriente composta de NaCl, 120mM; CaCl₂ 2H₂O, 1,25mM; KCl, 5,4mM; MgSO₄ 7H₂O, 2,5mM; NaH₂PO₄ H₂O, 2,0mM; NaHCO₃, 27,0mM; Na₂SO₄, 1,2mM; EDTA, 0,03mM e glicose 11,0mM, mantida a 37°C em banho-maria, e continuamente aerada por mistura carbogênica (95% O₂ e 5% CO₂) na câmara de saturação. O fluxo coronariano foi mantido constante em 10ml/min. por meio de uma bomba de rolete (Hugo Sachs, Germany). A pressão de perfusão coronariana (PPC) basal foi avaliada por meio de um transdutor de pressão (Statham Transducer P23Db), conectado imediatamente próximo da cânula de perfusão aórtica, através do qual foi perfundido o leito coronariano. Como o fluxo foi mantido constante em 10ml/min, por bomba rolete, as alterações da PPC foram relacionadas às mudanças de resistência vascular. Após 40 minutos de estabilização da preparação, a PPC basal foi determinada, e realizado o estudo da reatividade coronariana pela curva de dose-resposta de adenosina nas doses 2/4/8/16/32µg.

A análise dos resultados foi realizada pelo programa estatístico G.Prism 4. Utilizaram-se teste 't' de Student para amostras independentes e Anova uma via, seguido de teste de Tukey para múltiplas comparações. Os valores estão expressos em média ± EPM, e os níveis de significância estabelecidos em $\alpha < 5\%$.

RESULTADOS

Conforme apresentado na tabela 1, verificou-se que não houve variação no peso corporal entre os grupos controle-Sham *vs* TUS, indicando que a terapia ultra-sônica pulsada nos parâmetros definidos não produz efeitos na massa corporal total dos animais tratados, durante o período de tempo estabelecido.

Ao serem analisados os níveis pressóricos, observou-se importante aumento da pressão arterial média no grupo TUS (114±1 mmHg) em comparação ao grupo controle (103±1 mmHg). Também foi verificada significativa diminuição da frequência cardíaca no grupo TUS (396±8 bpm), em relação ao controle (423±3 bpm), conforme apresentado nos gráficos 1A e 1B.

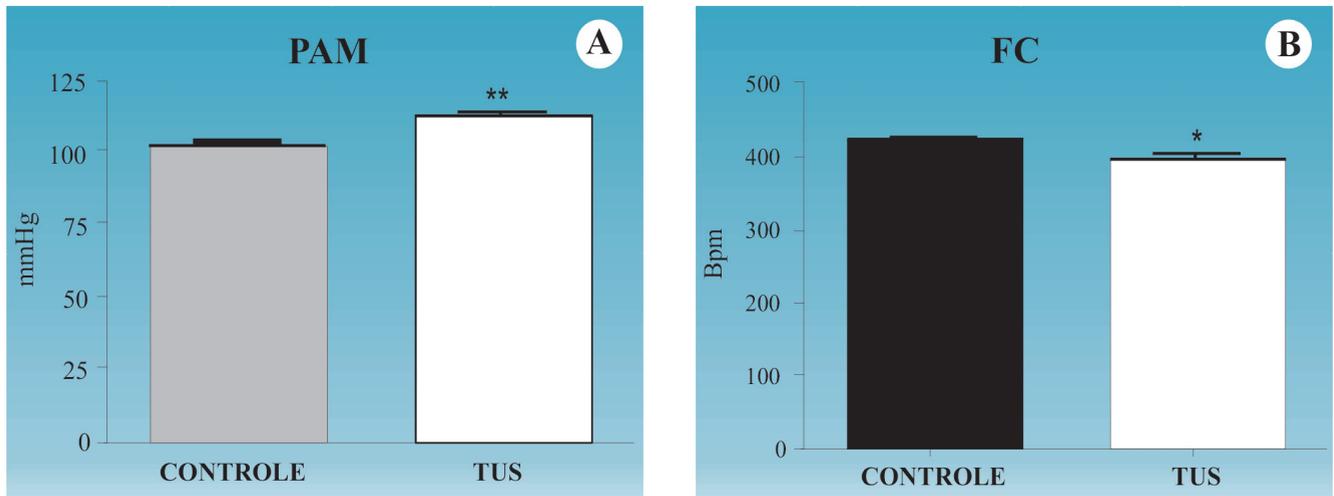
No gráfico 2, demonstram-se as alterações do perfil lipídico nos grupos controle-Sham e TUS, em que foram observadas elevações nos níveis de colesterol total – CT (76±1 vs 89±1 mg/dL) [2A], lipoprotéi-

TABELA 1: Variação do peso corporal nos grupos

Grupos / Variáveis	Peso Inicial(g)	Peso Final(g)	P
Controle-Sham	313±16	307±11	0,507
TUS	302±3	295±6	0,664

Determinação do peso corporal inicial e final das fêmeas nos grupos controle-Sham e TUS. Os valores estão expressos em média ± EPM. Anova, seguido de Tukey. (n=10)

GRÁFICO 1: Efeitos da Terapia Ultra-sônica (TUS) sobre os níveis de pressão arterial média - PAM (A) e frequência cardíaca - FC (B) de ratas Wistar. Os valores foram comparados pelo student test para amostras independentes e expressos como média \pm EPM. Sendo * $P < 0,05$ e ** $P < 0,01$. (n=10).



Níveis de pressão arterial média e frequência cardíaca

nas de baixa densidade – LDL-C (10 ± 1 vs 14 ± 1 mg/dL) [2C], nos triglicerídeos plasmáticos – TG (33 ± 2 vs 82 ± 6 mg/dL) [2D], bem como importante redução ($P < 0,05$) nas lipoproteínas plasmáticas de alta densidade – HDL-C (59 ± 1 vs 54 ± 1 mg/dL) [2B].

Quanto à glicemia plasmática em jejum, os resultados demonstraram um significativo aumento no grupo TUS (133 ± 6 mg/dL) vs (97 ± 2 mg/dL) no grupo controle, conforme representado no gráfico 3.

A TUS produziu ainda diminuição do tônus vascular coronariano, normalmente elevado nas fêmeas, apresentada no gráfico 4A. Verificou-se que os valores da PPC basal reduziram-se de 94 ± 2 mmHg, no grupo controle, para 79 ± 1 mmHg, no grupo TUS. No gráfico 4B, representa-se a curva dose-resposta de adenosina nos grupos Sham e TUS, na qual verificou que os níveis de relaxamento induzido por adenosina ($P < 0,01$) foram menores do que os apresentados no grupo controle-Sham em todas as doses. Constatou-se também que na curva do grupo TUS a vasodilatação induzida por adenosina foi maior nas duas primeiras doses.

DISCUSSÃO

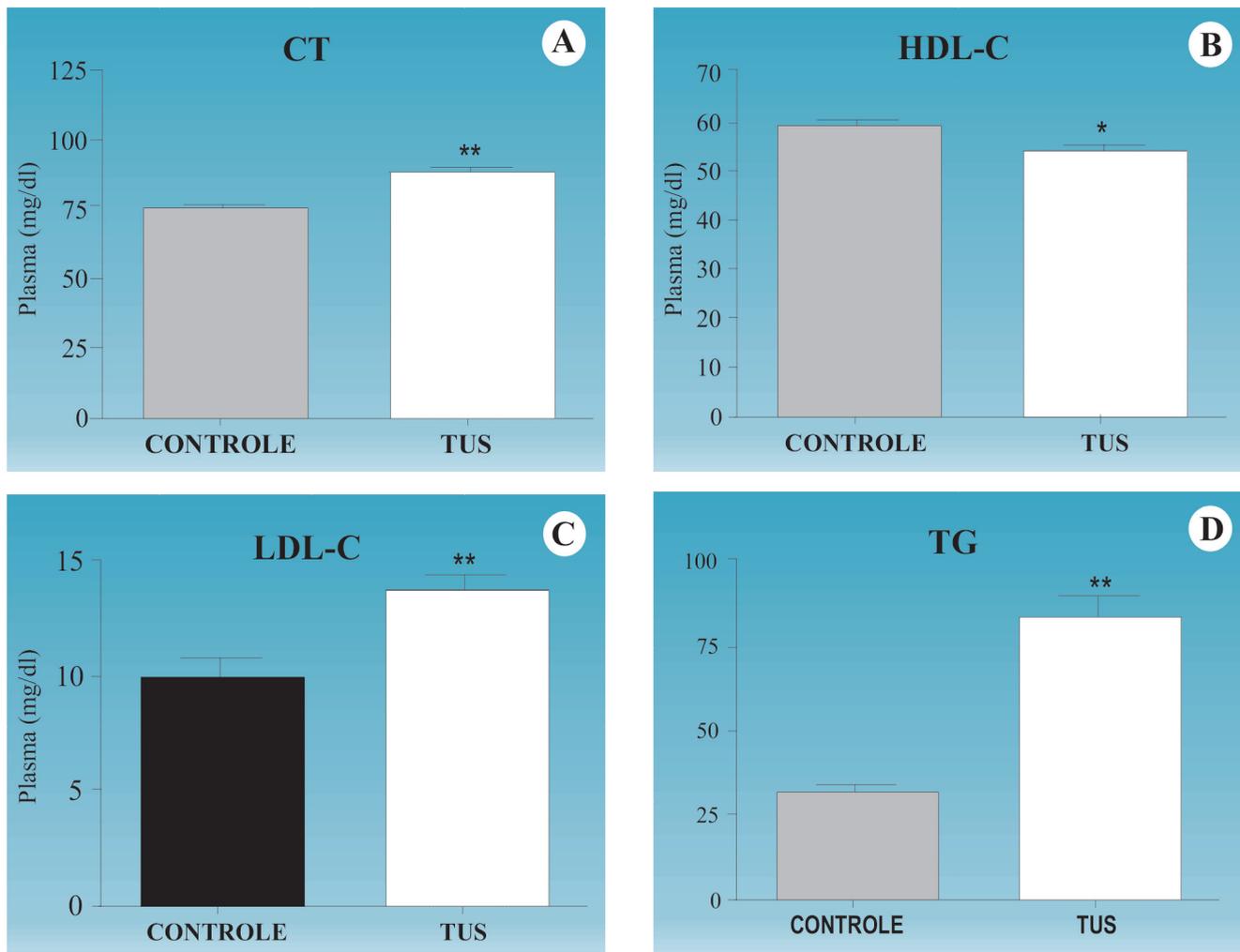
Teoricamente o uso do ultra-som nos tratamentos clínicos e estéticos está vinculado a seus efeitos mecânicos, que ocasionam oscilação das células em alta velocidade, levando à diminuição do potencial da membrana celular, aumentando a permeabilidade, induzindo o aumento da atividade metabólica.^{1,2,6,13} No tratamento da lipodistrofia ginecóide esses efeitos ocorrem nos adipócitos, aumentando a atividade metabólica celular, favorecendo a liberação de ácidos graxos (AGL), colesterol total (CT) e outros lipídios

da membrana celular e de seu interior. Além desses efeitos, o US também promove a quebra das ligações intercelulares, ocorrendo aumento da permeabilidade entre as células;¹⁴ o que não só favorece as variações transitórias dos níveis de lipídios intersticiais e plasmáticos, como induz o aumento da permeabilidade à glicose,²¹ facilitando a drenagem dos lipídios pelo sistema linfático, melhorando a redistribuição de gordura corporal.

Este estudo demonstrou que a terapia ultra-sônica de baixa intensidade (3MHz) em modo pulsado, sob as condições descritas, não foi eficaz na redução da massa corporal (Tabela.1), pois não houve variações significativas no peso corporal dos grupos; portanto, a TUS parece inadequada para redução e redistribuição de massa corporal. Alguns estudos, entretanto, informam que a TUS apresenta efeitos no deslocamento das gorduras subcutâneas, embora não descrevam os locais em que essa gordura é depositada nem o modo como é transportada e/ ou metabolizada.^{13,17}

Guedes & Guedes (1998)²¹ afirmaram que a magnitude da relação entre maior acúmulo de gorduras na região central do corpo humano, dos níveis de lipídios plasmáticos e de PA, pode sofrer variações em função do sexo. Os resultados do estudo aqui apresentado demonstraram que a concentração de gordura subcutânea em ratas Wistar ocorreu nas regiões de coxas e infra-abdominal, evidenciando uma distribuição ginecóide, como a descrita por Guedes & Guedes.²¹ Entretanto, verificou-se que esse tipo de distribuição de gordura (ginecóide), associada à TUS poderia produzir efeitos que elevariam os riscos para eventos cardiovasculares, tais como aumento significativo da PAM, redução da FC e da PPC basal, atenua-

GRÁFICO 2: Efeitos da Terapia Ultra-sônica (TUS) nos níveis de Colesterol total - CT (A), Triglicérides - TG (D) e Lipoproteínas Plasmáticas HDL (B) e LDL (C) de ratas Wistar. Os valores foram comparados pelo test t de student para amostras independentes e expressas como média \pm EPM. Sendo * $P < 0,05$ e ** $P < 0,01$. (n=10).



Níveis de lipídeos e lipoproteínas plasmáticas

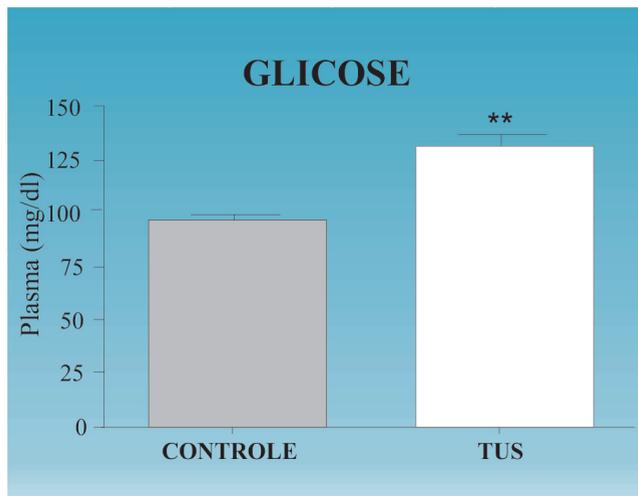
ção do relaxamento induzido por adenosina, além do aumento dos lipídios, lipoproteínas e glicemia plasmática.

A verificação de hipertensão no grupo TUS foi intrigante neste estudo, pois, não há relatos descritos em literatura sobre o aumento da PA induzido pela terapia ultra-sônica de 3MHz, bem como os mecanismos envolvidos nesse efeito.

O aumento da PA seria esclarecido pela ativação dos mecanismos clássicos de regulação da pressão arterial. Em um primeiro momento os ajustes seriam neurais (curto prazo), agindo pela ativação do barorreflexo reduzindo a frequência cardíaca na tentativa de manter os níveis de pressão satisfatórios; contudo, esse mecanismo pode sofrer adaptações funcionais.²² O adipócito é uma das poucas células que dispõem de todo o maquinário e ferramentas

necessárias para a síntese de angiotensina II,²² até pelas vias alternativas e também por ter em sua membrana receptores AT₁, moduladores de boa parte de seus efeitos. Outro mecanismo seria o humoral (médio e longo prazos), que nesse caso estaria atuando, preferencialmente, via sistema renina-angiotensina (SRA). O SRA estaria interferindo na regulação da PA de duas maneiras: 1- diretamente, pelo aumento da atividade metabólica do tecido adiposo formando mais angiotensina II tecidual, aumentando o tônus periférico e interferindo na PA;^{14,23-26} ou 2 - indiretamente na atividade de duas enzimas lipolíticas – a síntese de ácidos graxos e a glicerol-3-fosfato desidrogenase, que são mediadas pela ação da angiotensina II, controlando a adiposidade, pela regulação da síntese e armazenamento dos lipídios;¹⁴ ou ainda porque a expressão de RNAm para o angiotensinogênio é

GRÁFICO 3: Efeitos da Terapia Ultra-sônica (TUS) sobre a Glicemia Plasmática em jejum de ratas Wistar. Os valores foram comparados pelo Student test para amostras independentes e expressas como média ± EPM, sendo * P<0,05 e ** P<0,01. (n=10)



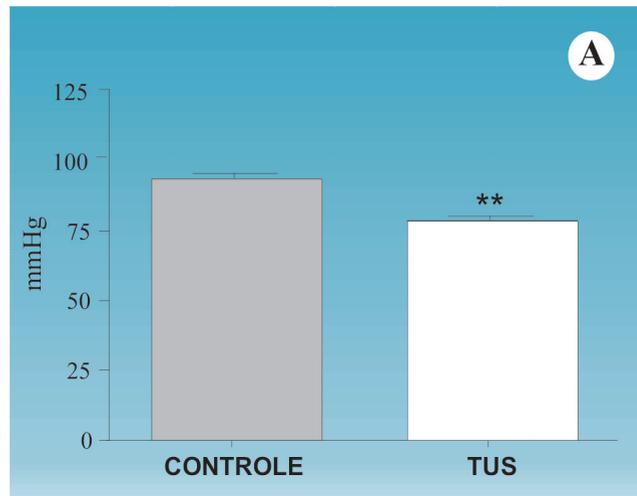
Variação dos níveis de glicemia plasmática

regulada por ácidos graxos livres,²⁵ ocasionando aumento da atividade do SRA, por *feedback* positivo, dificultando a manutenção da PAM em níveis satisfatórios.^{26,27}

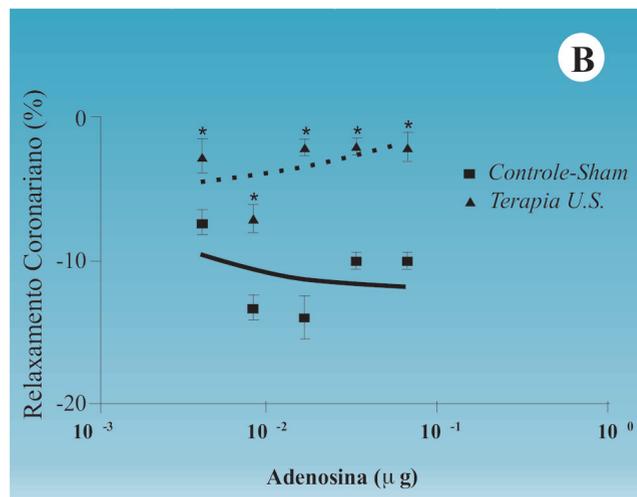
Além do aumento da PA, outra observação importante que ocorreu no sistema cardiovascular induzida pelos efeitos locais da TUS pulsada, foi o aumento dos níveis de CT, LDL-C, TG e glicose, além da redução do HDL-colesterol séricos. Os mecanismos envolvidos nas alterações do perfil lipídico plasmático e glicêmico pelo aumento do metabolismo do tecido adiposo ainda não estão bem claros; entretanto, estudos conduzidos por Yamamoto et. al. (2002)²² informam que elevações plasmáticas da glicose, do CT, do LDL-colesterol e dos triglicerídeos, também observadas neste estudo, estão inversamente relacionadas com as alterações plasmáticas da adiponectina (Apn) e outras adipocitocinas secretadas pelos adipócitos, demonstrando que modificações nos níveis de adipocitocinas secretadas e a concentração plasmática dessa proteína interferem na regulação dos lipídios e lipoproteínas plasmáticas.²³ Esses resultados obtidos por Yamamoto et al.²² dão suporte aos obtidos neste estudo, sugerindo que a TUS estaria influenciando a atividade metabólica do tecido adiposo, estimulando a síntese e ou secreção dessas adipocitocinas.

A redução da PPC basal e a atenuação da vasodilatação coronariana induzida por adenosina observadas no grupo TUS fortalecem a hipótese dos autores, pois evidenciam que alterações sistêmicas são produzidas por efeitos locais da terapia ultra-sônica.

GRÁFICO 4: (A) Efeitos da Terapia Ultra-sônica (TUS) na pressão de perfusão coronariana (PPC) basal. (B) Curva de relaxamento coronariano induzido por adenosina nos grupos (n) Controle-Sham e (l) Terapia ultra-sônica



Pressão de perfusão coronariana



Curva dose-resposta de Adenosina

Os valores de PPC foram comparados pelo teste t de student para amostras independentes e a curva dose-resposta pela ANOVA, seguida do teste de Tukey para múltiplas comparações e os valores estão expressos como média ± EPM, sendo * P<0,01 ** P<0,001 (n=10)

Outros estudos do mesmo grupo^{24,28,29} descrevem valores mais elevados do tônus vascular coronariano basal em ratas férteis em relação aos valores observados em fêmeas ovariectomizadas e machos. Esses efeitos no tônus basal são mantidos principalmente pela ação estrogênica sobre o endotélio vascular coronariano, ou pela modulação dos componentes do sistema renina-angiotensina tecidual coronariano.²⁴ Portanto, os efeitos verificados sugerem que a TUS de baixa intensidade (3MHz) ocasiona redução nos efei-

tos benéficos conferidos pelo estrogênio ao sistema cardiovascular.

Os mecanismos envolvidos na redução da PPC basal e na atenuação da vasodilatação induzida por adenosina não estão claros; entretanto, é provável que esses eventos tenham ocorrido pelo aumento da atividade da proteína quinase C, elevando o Ca^{++} intracelular, que estimula a secreção de adipocitocinas capazes de aumentar a produção de endotelina-1 e angiotensinogênio, tal como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Adicionalmente, o TNF- α atua sinergicamente com outras citocinas (interleucina 6 – IL-6, proteína C Reativa – PCR e Resistina), também secretadas pelos adipócitos durante a ativação de processos inflamatórios, ampliando o risco de injúrias endoteliais, diminuindo os fatores de relaxamento e elevando os fatores de contração derivados do endotélio, possibilitando acréscimo de riscos cardiovasculares coronarianos.^{30,31,32}

Em virtude dos resultados obtidos neste estudo e com base nas revisões da literatura, é possível considerar que a terapia ultra-sônica de baixa intensidade em modo de pulso, amplamente utilizada nos tratamentos para redução de massa lipídica subcutânea, não altera o peso corporal e ocasiona efeitos

metabólicos em cascata: modifica os níveis de lipídios e glicemia plasmáticos, acarretando aumento de AGL e induzindo a redistribuição aleatória de gordura; dificulta a manutenção dos níveis de PAM em valores satisfatórios, além de reduzir a PPC basal e atenuar o relaxamento coronariano induzido por adenosina.

A partir deste estudo com ratas, pode-se, portanto, inferir que a TUS eleva o risco para eventos cardiovasculares, sendo necessário determinar, nas futuras pesquisas, que haja a identificação de problemas clínicos para os quais a terapia por ultra-som seja realmente efetiva, ressaltando a máxima cautela quanto a sua utilização em seres humanos nos tratamentos dermatológicos e estéticos. □

AGRADECIMENTOS

Suporte Financeiro: PPGCF/UFES & CAPES; Faculdade Salesiana de Vitória e ao dr. Fernando Pretti, do Laboratório Bioclínico de Análises Clínicas.

REFERÊNCIAS

- Coakley WT. Biophysical Effects of Ultrasound at Therapeutic Intensities. *Physiotherapy (Eng)*. 2000; 65: 166-9.
- Dyson M, Suckling J. Biological Effects of Therapeutic Ultrasound. *Reumatol Rehab*. 2001; 12:209-13.
- Araújo M, Baptista-Silva JCC, Gomes PO, Novo NF, Juliano Y. Efeitos do Ultra-som de Baixa Intensidade na Veia Auricular de Coelhos. *Acta Cir Bras*. 2003; 8: 25-31.
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM). Bioeffects Committee. Bioeffects considerations for the safety of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med*. 1998; 7: S1-S38.
- Dyson M. Non-thermal cellular effects of ultrasound. *Br J Cancer*. 1982; 45:165-71.
- Barnett SB, Ter Haar GR, Ziskin MC, Nyborg WL, Maeda K, Bang J. Current status of research on biophysical effects of ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1994; 20: 205-18.
- Kornowski R, Meltzer RS, Chermine A, Vered Z, Battler A. Does external ultrasound accelerate thrombolysis? Results from a rabbit model. *Circulation*. 1994; 89: 339-44.
- Vaezy S, Martin R, Yaziji H, Kaczkowski P, Keilman G, Carter S, et al. Hemostasis of punctured blood vessels using high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1998; 24: 903-10.
- Riggs PN, Francis CW, Bartos SR, Penney DP. Ultrasound enhancement of rabbit femoral artery thrombolysis. *Cardiovasc Surg*. 1997; 5: 201-7.
- Hogan RD, Franklin TD, Fry FJ, Avery KS, Burke KM. The effects of ultrasound on microvascular hemodynamics in skeletal muscle: effects on arterioles. *Ultrasound Med Biol*. 1982; 8: 45-55.
- Stewart HD, Stewart HF, Moore RM, Jr DMV, Garry J. Compilation of reported biological effects data and ultrasound exposure levels. *J Clin Ultrasound*. 1985; 13:167-86.
- Rossi ABR, Vergnanini AL. Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2000; 14:251-62.
- Guirro EC, Guirro RRJ. *Fisioterapia Dermato-funcional. Fundamentos-Recursos-Patologia*, 3ª ed. São Paulo Ed. Manole; 2002.
- Barroso SG, Abreu VG, Franchischetti EA. A Participação do Tecido Adiposo Visceral na Gênese da Hipertensão e Doença Cardiovascular Aterogênica. Um conceito Emergente. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78: 618-30.
- Vague J. La differentiation sexuelle: facteur determinant des formes de l'obesite. *La Press Medicale*. 1947; 55: 339-40.
- Vague J. The degree of masculine differentiation obesity:

- a factor determining predisposition to diabetes, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956;4:20-34.
17. Robertson VJ, Baker KG. A review of therapeutic ultrasound: effectiveness studies. *Phys Ther.* 2001; 81: 1339-50.
 18. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Beevers DG. Effects of hormones-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in womem undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J.*1997; 134:764-71.
 19. Lener DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and in sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986; 111: 383-90.
 20. Guirro R, Elias D, Serrão F, Bucalon AJ. Dosimetria de Aparelhos de UltraSom Terapêutico Utilizando Balança Semi-Analítica. *Rev Bras Fisiot.* 1996; 1: 79-82.
 21. Guedes DP, Guedes JERP. Body Fat Distribution, Blood Pressure and Plasma Lipids and Lipoprotein Levels. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 70: 93-8.
 22. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, matsubara K, et. al. Correlation of the adipocyte derived protein adiponectin with insulin resistance index serum high-density lipoprotein-cholesterol in Japanese population. *Clin Sci.* 2002; 103: 137-42.
 23. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, Hainer V. Adiponectin, an Adipocyte-derived protein. *Physiol Res.* 2005; 54:133-40.
 24. Gonçalves WLS. Participação do Sistema Renina-Angiotensina e dos Hormônios Sexuais na Manutenção da Pressão de Perfusão Coronariana Basal de Ratos. [tese]. Espírito Santo; 2004.
 25. Safanova I, Aubert J, Negreal R, Ailhaud G. Regulation by fatty acids of angiotensinogen expression in preadipose cells. *Biochem J.* 1997; 322: 235-9.
 26. Shenoy U, Cassis L. Characterization of renin activity in brown adipose tissue. *Am J Physiol.* 1997; 272: 989-99.
 27. Schlking P, Mallow H, Trindl A, Loffer G. Evidence for a local renin-angiotensin system in primary cultured human preadipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23: 336-41.
 28. Moysés MR, Barker LA, Cabral AM. Sex hormones modulation of serotonin-induced coronary vasodilation in isolated heart. *Braz J Med Biol Res.* 2001; 34: 949-58.
 29. Santos RL, Abreu GR, Bissoli NS, Moysés MR. Endothelial mediators of 17 β -estradiol-induced coronary vasodilation in the isolated rat heart. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37: 569-75.
 30. Lyon CJ, Law RE, Hsueh W. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology.* 2003; 144: 2195-200.
 31. Jones BA, Stanbrige MR, Monstaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology.* 1997; 138: 1512-9.
 32. Moysés MR, Cabral AM, Bissoli NS, Vasquez EC. Time course of changes in sigmoidal fitting barocurves in conscious renovascular 1K1C hypertensive rats. *Hypertension.* 1994; 23: 87-92.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Washington Luiz Silva Gonçalves
 Departamento de Ciências Fisiológicas
 Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas - UFES
 Avenida Marechal Campos, 1468 - Maruípe
 29040-577 - Vitória - ES
 Fax: (27) 3335-5373
 E-mail: wash30@terra.com.br