

Artigo original

Autores:

Débora Aparecida O. Modena¹
Renata Michelini Guidi¹
Círo Dantas Soares¹
Everton Cazzo¹
Elinton Adami Chaim¹

¹ Universidade Estadual de
Campinas, Campinas (SP), Brasil.

Correspondência:

Débora Aparecida Oliveira Modena
Av. Dr. Carlos Burgos, 2800
Jardim Itália
13901-080 Amparo (SP)
E-mail: de_modena@yahoo.com.br

Data de recebimento: 26/10/2020

Data de aprovação: 27/11/2020

Trabalho realizado na Universidade
Estadual de Campinas, Campinas (SP),
Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Os autores
1,2 e 6 são pesquisadores da empresa
Ibramed, fabricante do aparelho.

A metodologia, execução e análise
dos resultados obtidos foram realiza-
das pelos investigadores, sem qual-
quer interferência da empresa acima
citada.



Ondas de choque eletromagnéticas na Dermatologia: análise microscópica de sua interação com a possível redução do tecido adiposo em indivíduos obesos

Electromagnetic shock wave therapy in dermatology: Microscopic analysis of its interaction with the possible reduction of adipose tissue in obese individuals

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20201243742>

RESUMO

Introdução: a obesidade é uma doença que afeta a saúde pública em nível mundial devido a suas comorbidades e ao risco de morte prematura. Diante disso, a tecnologia de terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT) pode ser útil em seu tratamento e na prevenção de suas comorbidades.

Objetivos: o objetivo foi avaliar se a ESWT é capaz de estimular a lipólise e/ou apoptose da célula adiposa de indivíduos obesos.

Métodos: trata-se de um estudo comparativo de intervenção baseado em análises imuno-histoquímicas de um conjunto de amostras de tecido subcutâneo de mulheres com obesidade, submetidas ao tratamento ESWT. O material biológico foi coletado no momento da cirurgia bariátrica.

Resultados: 14 mulheres obesas foram incluídas na pesquisa. Foi evidenciada positividade na expressão de Casp3 ($p < 0,0001$), cCasp3 ($p < 0,0024$), macrófagos CD68+ ($p < 0,0001$), HSL ($p < 0,0001$) e adipofilina ($p < 0,0013$) na amostra intervenção quando comparada ao controle.

Conclusões: a ESWT estimula a apoptose com consequente lipólise do tipo autofágica no tecido adiposo de mulheres obesas. Assim, a ESWT pode ser considerada uma terapia adjuvante útil, segura e promissora para redução do tecido adiposo e, consequentemente, para prevenção e/ou tratamento de obesidade.

Palavras-chave: Obesidade; Dermatologia; Ondas de Choque de Alta Energia; Apoptose

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a disease that affects public health worldwide due to its comorbidities and premature death risk. Therefore, extracorporeal shock wave therapy (ESWT) technology can help treat and prevent its comorbidities.

Objective: This study aims to assess whether ESWT can stimulate lipolysis and/or apoptosis of the fat cells of obese individuals.

Methods: This is a comparative interventional study based on immunohistochemical analyzes of a set of subcutaneous tissue samples from women with obesity submitted to ESWT treatment. The biological material was collected at the time of bariatric surgery.

Results: The survey included 14 obese women. Positivity was shown in the expression of Casp3 ($p < 0.0001$), cCasp3 ($p < 0.0024$), CD68+ macrophages ($p < 0.0001$), HSL ($p < 0.0001$), and adipophilin ($p < 0.0013$) in the intervention sample compared to the control.

Conclusions: We conclude that ESWT stimulates apoptosis with consequent autophagic lipolysis in the adipose tissue of obese women. Thus, ESWT can be considered useful, safe, and promising adjuvant therapy for reducing adipose tissue and, consequently, for preventing and/or treating obesity.

Keywords: Dermatology; Obesity; High-Energy Shock Waves; Apoptosis

INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública mundial, que atinge níveis pandêmicos e gera grande preocupação aos profissionais da área de saúde pelas suas comorbidades e pelo risco de seus portadores evoluírem para a morte prematura.^{1,2}

Caracterizada pelo excesso da quantidade de gordura e sua influência nas células adiposas, a obesidade é determinada pelo aumento da massa corporal acima de valores de corte previamente estabelecidos pelo índice de massa corpórea (IMC), sendo classificada em: grau I, com IMC de 30 a 34,9; grau II, até 39,9; e grau III, com IMC ≥ 40 . Desta forma, o IMC é proporcional à gordura corporal e está relacionado ao risco de doenças associadas à obesidade.³⁻⁶

Pesquisas recentes com estudos experimentais e clínicos têm evidenciado grande potencial no desenvolvimento de recursos eletromédicos com o propósito de atuar na fisiologia da célula adiposa a fim de estimular sua quebra, lipólise e até mesmo sua morte, a apoptose. Esses recursos auxiliariam no processo de perda de peso de forma a contribuir para uma possível diminuição nos fatores de risco ao desenvolvimento das comorbidades associadas à obesidade simultaneamente aos tratamentos atuais não invasivos e com o mínimo de efeitos adversos.^{7,8}

A terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT) é um desses recursos. A tecnologia foi desenvolvida com base no equipamento de litotripsia extracorpórea utilizado até os dias atuais no tratamento de cálculos renais e uretrais. Com a evolução tecnológica, foram realizadas adaptações no recurso e o mesmo passou a ser utilizado no processo de reabilitação de doenças musculoesqueléticas e consolidações ósseas. Estudos recentes demonstram sua capacidade no estímulo à proliferação de fibroblastos e ao desenvolvimento da neocolagênese e neolastogênese, melhorando o tônus da pele. Algumas investigações clínicas vêm mostrando que o recurso também pode atuar no estímulo metabólico da célula adiposa.⁷⁻¹¹

Com base nesses estudos sobre a ESWT e na dificuldade da perda de peso e do combate às comorbidades associadas à obesidade, esse estudo tem o objetivo de avaliar se a ESWT pode atuar no estímulo da lipólise e/ou apoptose da célula adiposa e, desta forma, contribuir para a redução dos fatores de risco no desenvolvimento das comorbidades associadas à obesidade, validando sua possível utilização no tratamento conservador da obesidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Considerações éticas

Estudo clínico aprovado pelo comitê de ética institucional da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) sob parecer nº 2.281.487.

Foram selecionadas para participar da pesquisa mulheres com perda de 10% do peso inicial, integrantes do grupo de preparo pré-operatório para cirurgia bariátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp, portadoras de obesidade com indicação para cirurgia bariátrica. Como critérios de exclusão, foram inelegíveis mulheres portadoras de doenças metabólicas, com lesões de pele, histórico de trombose venosa profunda, tabagistas ou com dispo-

sitivo eletrônico implantado, como marca-passo cardíaco.

Procedimentos da ESWT

As participantes receberam o protocolo de tratamento estabelecido pelo fabricante do aparelho Thork Shock Wave®, IBRAMED – Indústria Brasileira de Equipamentos Eletromédicos, aprovado pela Anvisa nº10360310036 (Figura 1). Os parâmetros foram: quatro mil disparos com a energia de 180mJ e frequência de 15Hz com a ponteira de aço inox de 15mm e dois mil disparos com energia de 100mJ e frequência de 15Hz com a ponteira de plástico de 15mm. Para o deslizamento da ponteira foi utilizada a loção neutra Thork®, RMC. Foram realizadas sete sessões de ESWT, o tempo médio de cada uma foi de sete minutos, sendo duas vezes na semana, e a sétima sessão foi realizada minutos antes do procedimento cirúrgico bariátrico. A terapia foi realizada em uma área de 150cm² do lado esquerdo da região abdominal, seguindo linha alba. O lado direito do abdômen das participantes não recebeu a ESWT e foi denominado como controle.

Coleta da amostra

A coleta da amostra foi feita no momento em que a participante realizou o procedimento de cirurgia bariátrica, sob anestesia geral venosa e em ventilação mecânica. No momento da incisão cirúrgica, os médicos retiraram dois fragmentos de tecido adiposo com tamanho médio de 5cm de diâmetro, sendo uma amostra do lado esquerdo (intervenção) e outra do lado direito, considerado controle.

Procedimento histológico

Após coleta, o material foi acondicionado em recipiente com formaldeído a 10% durante 48 horas. As amostras foram processadas, embebidas em parafina e, em seguida, cortadas com um micrótomo rotativo em seções de 3-5µm de espessura.

Procedimentos imuno-histoquímicos

As reações imuno-histoquímicas foram realizadas em cortes de 3µm de espessura, dispostos em lâminas silanizadas. Os anticorpos utilizados foram: *polyclonal anti-Caspase3* (polyclonal; ref. 9662S; *Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA*), *monoclonal anti-Cleaved Caspase 3* (clone (Asp175) (5A1); diluição 1:1000; ref. 9664S; *Cell Signaling Technology*), monoclonal anti-CD68 (clone KP1; diluição 1:1000; ref. ab955; Abcam, Cambridge, MA, USA), *monoclonal anti-hormone-sensitive lipase – HSL* – (clone G-7, diluição 1:500, ref. sc-74489, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA) e *Adipophilin* (clone 2C5A3, diluição 1:500, ref. ab181463, Abcam). Após preparação das lâminas, as mesmas foram analisadas com microscópio DMR (Leica), e fotografias foram tiradas com ampliação de 400x. Para quantificação das análises, foi utilizado o *software ImageJ*® (NIH, Bethesda, EUA).

Todas as reações foram feitas seguindo-se o protocolo dos fabricantes e todas foram padronizadas pelo laboratório de análises patológicas do Hospital de Clínicas da Unicamp. A quantificação da imunomarcagem foi realizada considerando-se o

número de células positivas e a intensidade, com os escores finais variando de 0–300.

Análise estatística

Os dados foram submetidos a testes de normalidade e, logo depois, foram analisados pelo teste t de Student, visto que tiveram distribuição normal. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

No total, 20 mulheres participaram da pesquisa, porém somente 14 terminaram o tratamento e realizaram o procedimento cirúrgico. As seis demais foram excluídas por não seguirem o protocolo interno do programa de pré-operatório para cirurgia bariátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

A média de idade foi de $35,0 \pm 8,6$ anos, peso (Kg) inicial $110 \pm 5,2$, peso final $95,2 \pm 6,3$, altura (cm) $1,63 \pm 0,05$, índice de massa corpórea (IMC) kg/cm^2 inicial de $41,4 \pm 2,2$, e final de $35,8 \pm 2,1$, considerado obesidade graus II e III. Nenhuma das participantes apresentava patologias associadas, como diabetes e hipertensão.

Análise imuno-histoquímica

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

A expressão de Caspase 3 (Casp3) e Caspase 3 clivada (cCasp3) foi observada em células adiposas e inflamatórias adjacentes ao tecido adiposo (Figura 1). Os escores de ambos os marcadores foram maiores no grupo tratado quando comparados aos do grupo controle ($p < 0,0001$ para Casp3 e $p < 0,0024$ para cCasp3).

Quanto à expressão de CD68, foi evidenciada ausência de macrófagos e de células inflamatórias HSL-positivas na amostra controle. No entanto, no grupo tratado, foi observada uma quantidade moderada de macrófagos (CD68+) e de células inflamatórias positivas para HSL na região adjacente ao tecido adiposo. Os escores tiveram diferenças estatisticamente significativas (valores de $p < 0,0001$ para macrófagos CD68+ e $p < 0,0001$ para HSL) (Figura 2).

A adipofilina demonstrou imunopositividade em glândulas sebáceas, macrófagos e células inflamatórias presentes na derme. Após quantificação, foi possível observar um aumento significativo do número de células adipofilina+ no grupo tratado comparado com o grupo controle ($p < 0,0013$) (Figura 3).

Reações adversas

Os relatos mais comuns foram apresentados por 14,28% dos participantes, sendo eles: presença de eritema, formação de petéquias e edema leve na região de tratamento. Todos foram

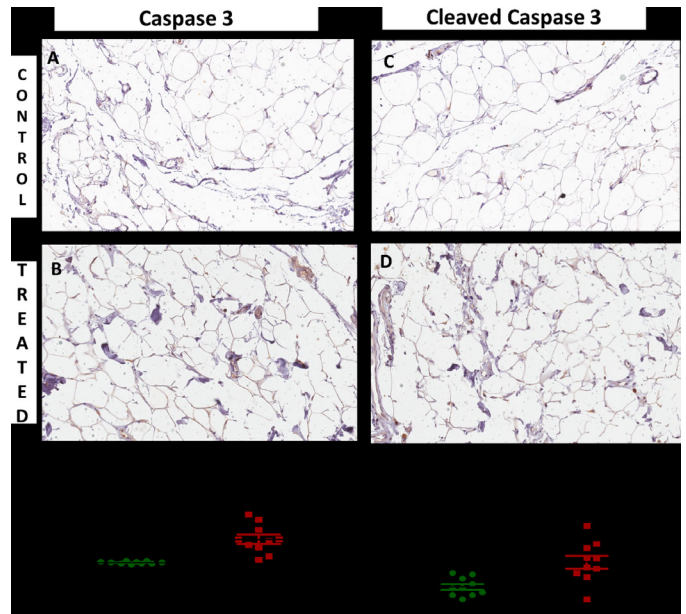


FIGURA 1: Imunoexpressão de Caspase 3 (Casp3) e Caspase 3 clivada (cCasp3) no tecido adiposo e em células inflamatórias. Foi possível observar um aumento significativo da expressão de Casp3 ($p < 0,0001$) e cCasp3 ($p < 0,0024$) no tecido adiposo do grupo tratado quando comparado ao grupo controle, indicando processo de apoptose no tecido adiposo do grupo tratado

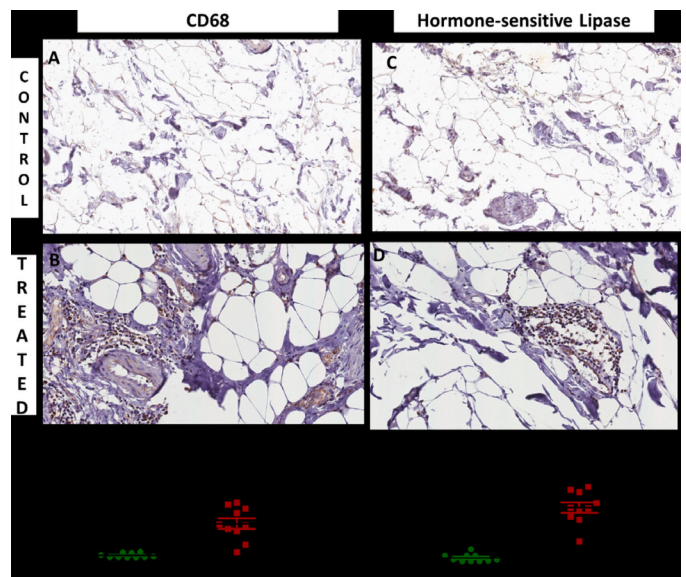


FIGURA 2: Imunoexpressão de CD68 e hormone-sensível lipase (HSL). Foi possível observar que o grupo tratado apresentou um aumento significativo de células macrófágicas positivas para CD68 (A e B, $p < 0,0001$) e HSL (C e D, $p < 0,0001$). Esses processos biológicos confirmam que, no grupo tratado, há maior processo de degeneração do tecido adiposo (lipólise)

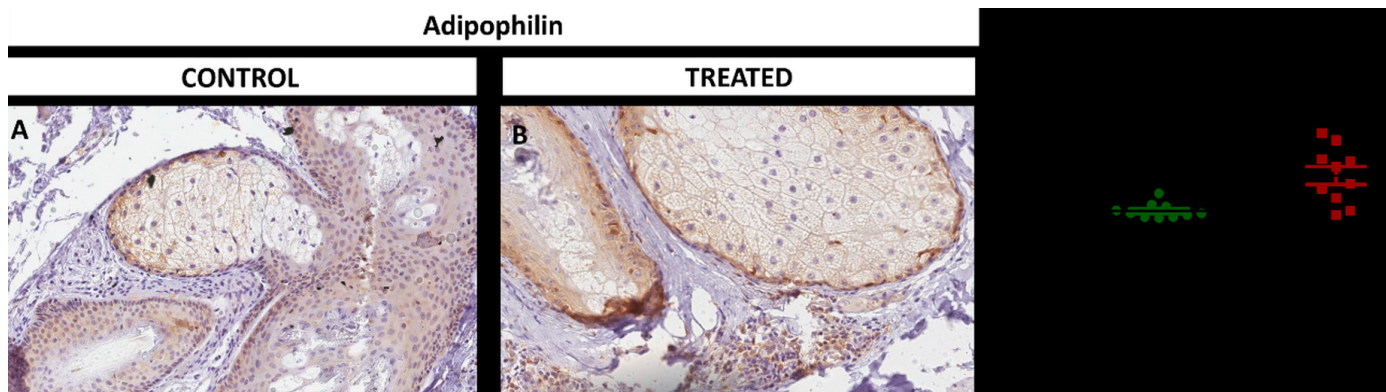


FIGURA 3: Análise da imunoexpressão de adipofilina. Foi possível observar positividade de adipofilina em células inflamatórias adjacentes ao tecido adiposo e às glândulas sebáceas. Esse processo indica que o grupo tratado apresentou maiores níveis de lipólise e reabsorção de tecido adiposo do que o grupo controle (valor de $p < 0,0013$).

solucionados após a finalização do tratamento. Nenhuma das participantes alegou desconforto doloroso durante o tratamento.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que o tratamento com ESWT foi capaz de alterar o metabolismo da célula adiposa com consequente estímulo à lipólise autofágica via apoptótica, aumentando o número de células apoptóticas bem como induzindo inflamação crônica e expressão de adipofilina e HSL em macrófagos. Em conjunto, esses resultados podem indicar um possível benefício da ESWT no tratamento conservador da obesidade e suas comorbidades, sendo capaz de estimular o processo de lipólise por meio da via apoptótica.

O rápido aumento da prevalência global de obesidade é um fato preocupante e um grave problema de saúde pública. As alterações moleculares que ocorrem no indivíduo obeso resultam em desregulação do metabolismo da glicose e lipídios e no desenvolvimento de outras doenças metabólicas, incluindo resistência à insulina, hiperglicemia, esteatose hepática, dislipidemia e inflamação crônica. Em resumo, as principais consequências da obesidade são aumento da prevalência e gravidade de diabetes tipo II e de doenças cardíacas crônicas, doenças que geram comorbidades e que estão envolvidas no processo da morte prematura desses indivíduos.¹²⁻¹⁶

A lipólise é um processo biológico complexo, mediada por diversas vias moleculares. Dentre essas vias, a via apoptótica está diretamente associada à diminuição do tecido adiposo. A apoptose pode ser considerada crucial para manutenção da homeostase em diversos tecidos, regulando a morte celular programada e, conseqüentemente, evitando desequilíbrio energético. Há vários estímulos endógenos que podem levar à apoptose, e cada célula responde de acordo com a energia e intensidade desse estímulo, levando à ativação das proteases denominadas “caspases”. Conforme a intensidade do estímulo, a célula pode até sofrer a necrose. Após a apoptose ou necrose, os restos celulares são fagocitados e digeridos pelos macrófagos e ocorre a redução do número de células.¹⁶⁻¹⁹

A partir do conhecimento dos eventos fisiológicos endógenos e rotineiros em nosso organismo e do crescente avanço da obesidade de forma alarmante, as grandes empresas de equipamentos eletromédicos começaram a investir em ciência e tecnologia para o desenvolvimento de equipamentos que poderiam estimular a lipólise e/ou apoptose da célula adiposa por meio de recursos extracorpóreos de forma a contribuir no auxílio ao processo de perda de peso e redução das comorbidades associadas à doença.¹⁹⁻²¹

Segundo Loap e Lathe, 2018, a crioterapia foi um dos primeiros recursos a ser investigado para o tratamento da obesidade. Isso porque os adipócitos são mais sensíveis ao frio. Quando em contato com temperaturas baixas (-5°C), os lipídios sofrem cristalização e consequente reação inflamatória, gerando a morte celular via apoptose e até necrose, e levando à diminuição do tecido subcutâneo durante um período de semanas a meses sem causar danos à pele e ao metabolismo. Assim, surgiram os primeiros equipamentos de criolipólise, técnica que possibilita o resfriamento do tecido adiposo pela extração de temperatura estimulando o processo de morte do adipócito.²⁰⁻²¹

Tais como a criolipólise, vários outros recursos, como ultrassom focalizado e radiofrequência, possuem evidências científicas que comprovam seus efeitos no estímulo extracorpóreo da lipólise e/ou apoptose da célula adiposa, sem causar danos ao metabolismo. Assim sendo, a tecnologia de ESWT também foi adaptada para o mesmo objetivo terapêutico.²¹⁻²³

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

meio do processo biológico da lipólise por via apoptótica.^{7,24-26}

Demonstramos que o tecido tratado com ESWT apresentou um aumento significativo de células adiposas positivas para Caspase-3 e para Caspase-3 clivada. A Caspase-3 é ativada na célula apoptótica tanto por vias extrínsecas (mediada por receptores celulares) quanto intrínsecas (mitocondriais).²⁴ Assim, a expressão de Caspase-3 no tecido adiposo indica que a ESWT é capaz de ativar vias apoptóticas e, conseqüentemente, estimular o processo de lipólise. Esses resultados estão de acordo com estudos publicados previamente.²⁷⁻³⁰

O presente estudo demonstrou também que, nos tecidos tratados com ESWT, ocorreu aumento do número de macrófagos CD68+, principalmente nas áreas adjacentes ao tecido adiposo. Os macrófagos desempenham um papel central no processo de lipólise, e sua presença indica a inflamação durante a lipólise autofágica, ou seja, durante o mecanismo de autodestruição celular via apoptose, processo bem reconhecido e estabelecido cientificamente.³¹⁻³³

Estas evidências demonstram que a ESWT é capaz de estimular a morte da célula adiposa e conseqüente lipólise. Essa habilidade está correlacionada à dose de energia utilizada durante o procedimento. Em nosso estudo, utilizamos a dose de 180mJ com uma ponteira de aço inox de 15mm, o que gerou uma concentração alta de energia mecânica na área de tratamento, promovendo a cavitação instável. Desta forma, os danos são maiores levando a alterações morfológicas da célula, ruptura da membrana celular e conseqüente apoptose e lipólise da célula adiposa.^{34,35}

É importante ressaltar que outros processos biológicos também estão associados ao processo de lipólise autofágica, tais como necrose e autofagia, devido a outros mecanismos. Assim, é primordial estudar outros processos para esclarecer a exata ação da ESWT durante a lipólise via apoptótica.³¹⁻³³

Outro achado interessante que confirma a lipólise autofágica é a presença de células positivas para HSL e adipofilina em áreas adjacentes ao tecido adiposo. HSL é uma enzima presente no metabolismo do adipócito que, quando ativada, realiza a quebra de triacilglicerídeos (TAG). Desta forma, esse marcador positivo no tecido adiposo indica quando há o processo de lipólise; logo, podemos afirmar que a ESWT estimula a lipólise da célula adiposa na via apoptótica.^{36,37}

A adipofilina é uma das principais proteínas induzida nos estágios iniciais da diferenciação de adipócitos. Além disso, essa proteína desempenha um papel importante no metabolismo de ácidos graxos, colesterol e no armazenamento de lipídios neutros. Ambos os marcadores, expressos principalmente em células inflamatórias adjacentes ao tecido adiposo do grupo que teve intervenção da ESWT, demonstram que há um processo de fagocitose das gotículas lipídicas confirmando o processo de lipólise autofágica.^{31,38,39}

Partindo do princípio de que a ESWT é capaz de realizar a cavitação instável e, antes deste fenômeno, termos a cavitação estável em meio líquido, podemos inferir que a ESWT estimula a apoptose por meio da cavitação instável em uma área concen-

trada. Por conseqüência, a onda mecânica é dissipada em menor intensidade ao redor da área que recebeu o tratamento e, nestas regiões, há o estímulo da cavitação estável que gera o processo de lipólise.^{7,10}

Nosso resultado corrobora os estudos clínicos, que evidenciaram que a ESWT é capaz de reduzir a espessura do tecido adiposo e, conseqüentemente, diminuir a circunferência corporal de regiões que foram submetidas ao tratamento. Os estudos mostraram que foi necessária uma média de seis a 12 sessões de terapia, com altas energias (150 a 200mJ), para validação dos resultados, porém os autores não demonstraram quais foram as vias de estímulo fisiológico da ESWT.⁴⁰⁻⁴⁴ Desta forma, este é o primeiro estudo que confirma o real efeito fisiológico da terapia na célula adiposa.

A obesidade é uma condição inflamatória crônica de baixo nível. Tal fenótipo é um fator de risco na etiologia de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, cânceres e doenças metabólicas associadas. No entanto, o processo inflamatório observado em indivíduos com obesidade difere da resposta inflamatória clássica em outras circunstâncias, pois trata-se de um processo inflamatório sistêmico.^{4,6} Isso pode ser verificado no presente estudo, pois, na análise da amostra controle do tecido adiposo, a mesma não apresentou presença de infiltrados inflamatórios e positividade dos marcadores avaliados em razão de não serem marcadores específicos encontrados na doença obesidade.

Analizados em conjunto, os dados do presente estudo demonstram que o tratamento com ESWT favorece a morte e a quebra da célula de gordura. Uma hipótese seria a de que a terapia também poderia interferir na prevenção ou diminuição da inflamação sistêmica causada pela obesidade, já que causa a diminuição do número de células adiposas e, por conseqüência, teríamos menor risco no desenvolvimento de comorbidades como a resistência à insulina. Perante as evidências clínicas sobre a ESWT, os pesquisadores relatam que se trata de uma terapia segura. Isso foi respaldado no presente estudo, pois relatamos mínimos efeitos adversos e os mesmos foram solucionados logo após as primeiras sessões de tratamento.

Diante das evidências presentes neste estudo, a ESWT pode ser utilizada com segurança no processo de redução do tecido adiposo de indivíduos com obesidade, pois possui a capacidade de estimular o metabolismo celular, gerando apoptose na área de concentração de energia e lipólise autofágica das células adiposas. Este achado na análise imuno-histoquímica comprova os resultados dos estudos clínicos de redução de tecido adiposo. Sendo assim, a terapia terá como objetivo auxiliar o tratamento conservador e até mesmo preventivo da obesidade.

CONCLUSÃO

É possível concluir, a partir dos nossos resultados, que a ESWT causa apoptose do tecido adiposo com conseqüente lipólise do tipo autofágica no tecido adiposo de indivíduos obesos. Assim, a ESWT pode ser considerada uma terapia adjuvante útil, segura e promissora para redução do tecido adiposo e, conseqüentemente, para prevenção e/ou tratamento de obesidade. ●

REFERÊNCIAS

1. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):571-9.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98.
3. Shah R, Gayat E, Januzzi JL Jr, Sato N, Cohen-Solal A, diSomma S, et al. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):778-85.
4. Cazzo E, Ramos AC, Chaim EA. Bariatric surgery offer in Brazil: a macroeconomic analysis of the health system's inequalities. *Obes Surg*. 2019;29(6):1874-80.
5. Hofmann B. Obesity as a socially defined disease: philosophical considerations and implications for policy and care. *Health Care Anal*. 2016;24(1):86-100.
6. Jimenez LS, Mendonça Chaim FH, Mendonça Chaim FD, Utrini MP, Gestic MA, Chaim EA, et al. Impact of weight regain on the evolution of non-alcoholic fatty liver disease after roux-en-Y gastric bypass: a 3-year follow-up. *Obes Surg*. 2018 ;28(10):3131-5.
7. Modena D, Silva CN, Grecco C, Guidi RM, Moreira RG, Coelho AA, et al. Extracorporeal shockwave: mechanisms of action and physiological aspects for cellulite, body shaping, and localized fat Systematic review. *J Cosmet Laser Ther*. 2017;19(6):314-9.
8. Knobloch K, Kraemer R. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for the treatment of cellulite. A current metaanalysis. *Int J Surg*. 2015;24:210-7.
9. Modena D, Silva CN, Delinocente PCT, Araujo BT, Carvalho MT, Grecco CM. Shock wave therapy associated with radio frequency in the treatment of abdominal skin flaccidity. *J Dermat Cosmetol*. 2019;3(3):69-73.
10. Hexsel D, Camozzato FO, Silva AF, Siega C, Camozzato FO. Acoustic wave therapy for cellulite, body shaping and fat reduction. *J Cosmet Laser Ther*. 2017;19(3): 165-73.
11. Morigny P, Houssier M, Mouisel E, Langin D. Adipocyte lipolysis and insulin resistance. *Biochimie*. 2016;125:259-66.
12. Ross SM. Obesity and metabolic syndrome: a complementary and integrative health approach. *Holist Nurs Pract* 2017;31:348-352; Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:1-17.
13. Cohen P, Spiegelman BM. Cell biology of fat storage. *Mol Biol Cell*. 2016;27(16):2523-7.
14. Bolsoni-Lopes A, Alonso-Vale MI. Lipolysis and lipases in white adipose tissue - An update. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(4):335-42.
15. Braun K, Oeckl J, Westermeier J, Li Y, Klingenspor M. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. *J Exp Biol*. 2018;221(Pt Suppl 1):jeb165381.
16. Hersoug LG, Møller P, Loft S. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity. *Nutr Res Rev*. 2018;31(2):153-63.
17. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495-516.
18. REF Adipose cell apoptosis: death in the energy depot, *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 4):S3-7.
19. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*. 2019;43(6):582-92.
20. Loap S, Lathe R. Mechanism underlying tissue cryotherapy to combat obesity/overweight: triggering thermogenesis. *J Obes*. Epub 2018 May 2.
21. Peterson JD, Goldman MP. "Laser, light, and energy devices for cellulite and lipodystrophy," *Clin Plast Surg*. 2011;38(3):463-74.
22. Blondin DP, Labbe SM, Tingelstad HC, et al. "Increased ´ brown adipose tissue oxidative capacity in cold-acclimated humans," *J Clin Endocrinol Metabol*. 2014;99(3):E438-46.
23. Notarnicola A, Moretti B. The biological effects of extracorporeal shock wave therapy (eswt) on tendon tissue. *Muscles Ligam Tendons J*. 2012;2(1):33-7.
24. Wang C. Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. *J Orthop Surg Res*. 2012;7(1):7-11.
25. Schlaudraff KU, Kiessling MC, Császár NBM, Schmitz C. Predictability of the individual clinical outcome of extracorporeal shock wave therapy for cellulite. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2014;7:171-82.
26. Adipose cell apoptosis: death in the energy depot, *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 4):S3-7.
27. Prins JB, O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. *Clin Sci* 1997; 92:3-11.
28. Crowley LC, Waterhouse NJ. Detecting cleaved caspase-3 in apoptotic cells by flow cytometry. *Cold Spring Harb Protoc*. Epub 2016 Nov.
29. Cingolani F, Czaja MJ. Regulation and functions of autophagic lipolysis. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(10):696-705.
30. Kim SJ, Feng D, Guillot A, et al. Adipocyte death preferentially induces liver injury and inflammation through the activation of chemokine (C-C Motif) Receptor 2-positive macrophages and lipolysis. *Hepatology*. 2019;69(5):1965-82.
31. Huang SC, Everts B, Ivanova Y, et al. Cell-intrinsic lysosomal lipolysis is essential for alternative activation of macrophages. *Nat Immunol*. 2014;15(9):846-55.
32. Steinbach P, Hofstaedter F, Nicolai H, Roessler W, Wieland W. Determination of the energy-dependent extent of vascular damage caused by high-energy shock waves in an umbilical cord model. *Urol Res*. 1993;21:279-82.
33. Kuhn C. Impact of extracorporeal shock waves on the human skin with cellulite: A case study of an unique instance. *Clin Interv Aging*. 2008;3(1):201-10.
34. Steinberg D, Khoo JC. Hormone-sensitive lipase of adipose tissue. *Fed Proc*.1977;36(7):1986-90.
35. Haemmerle G, Zimmermann R, Zechner R. Letting lipids go: hormone-sensitive lipase. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(3):289-97.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Débora Aparecida Oliveira Modena |  ORCID 0000-0002-2800-3620

Contribuição no artigo: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Renata Micheline Guidi |  ORCID 0000-0002-2800-3620

Contribuição no artigo: Revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Ciro Dantas Soares |  ORCID 0000-0002-6861-6640

Contribuição no artigo: Análise estatística; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Everton Cazzo |  ORCID 0000-0002-5804-1580

Contribuição no artigo: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Elinton Adami Chaim |  ORCID 0000-0003-4627-0631

Contribuição no artigo: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.