



Pontifícia Universidade Católica do Paraná

CÍNTIA TAÍS POLIZER ZANIN

**EFEITOS SOBRE O METABOLISMO LIPÍDICO LOCAL E SISTÊMICO
DA ELETROESTIMULAÇÃO DE BAIXA FREQUÊNCIA
E DA IONTOFORESE DOS ATIVOS DA *CURCUMA longa*
EM REGIÃO ABDOMINAL**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
TECNOLOGIA EM SAÚDE
PUCPR**

PUCPR

**CURITIBA
2009**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM SAÚDE

Cíntia Taís Polizer Zanin

**EFEITOS SOBRE O METABOLISMO LIPÍDICO LOCAL E SISTÊMICO
DA ELETROESTIMULAÇÃO DE BAIXA FREQUÊNCIA
E DA IONTOFORESE DOS ATIVOS DA *CURCUMA longa*
EM REGIÃO ABDOMINAL**

**CURITIBA
2009**

Cíntia Taís Polizer Zanin

**EFEITOS SOBRE O METABOLISMO LIPÍDICO LOCAL E SISTÊMICO
DA ELETROESTIMULAÇÃO DE BAIXA FREQUÊNCIA
E DA IONTOFORESE DOS ATIVOS DA *CURCUMA longa*
EM REGIÃO ABDOMINAL**

Dissertação desenvolvida junto ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em Tecnologia em Saúde.

Área de Concentração: Bioengenharia

Orientador: Prof. Dr. Percy Nohama

Co-Orientadora: Prof. Dra. Eneida Janiscki da Lozzo

CURITIBA
2009

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central

Z31e
2009

Zanin, Cíntia Taís Polizer
Efeitos sobre o metabolismo lipídico local e sistêmico da eletroestimulação de baixa frequência e da iontoforese dos ativos da *curcuma longa* em região abdominal / Cíntia Taís Polizer Zanin ; orientador, Percy Nohama ; co-orientadora, Eneida Janiscki da Lozzo. – 2009.
xiv, 87 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2009
Bibliografia: f. 75-87

1. Estimulação elétrica. 2. Eletroterapia. 3. Iontoforese. 4. Cúrcuma.
5. Gordura abdominal – Tratamento. I. Nohama, Percy. II. Lozzo, Eneida Janiscki da. III. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de P-os-Graduação em Tecnologia em Saúde. IV. Título.

CDD 20. ed. – 615.845

Ao meu marido Alexandre, por todo amor e paciência dedicado a mim a este período da minha vida. Além de incentivar a busca dos meus ideais.
Obrigada por toda a sua compreensão.
Te amo.

A minha família e meus avôs, por terem sempre me apoiado em todas as minhas decisões, permitindo a realização de mais um sonho.
Tenho por vocês imensa gratidão por tudo que me deram com muito amor e carinho. Obrigada pelo que sempre fizeram por mim e pelo que ainda fazem.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a **Deus**, por me dar forças e me iluminar no decorrer do mestrado.

Em especial, agradeço ao meu orientador Professor Percy, que mesmo distante durante uma etapa importante do projeto mostrou-se presente e dedicado ao meu trabalho. Agradeço por aceitar orientar-me nos rumos desta pesquisa.

Agradeço a Professora Eneida que me acolheu quando estava perdida, acreditando na minha capacidade, proporcionando-me o prazer de conviver com ela. Mesmo repleta de trabalho, acompanhou-me em momentos importantes do desenvolvimento da pesquisa, por meio de suas contribuições e dedicação prestadas a mim.

Agradeço também pelas contribuições e ensinamentos prestados durante o desenvolvimento do projeto e da elaboração da dissertação. Pessoas como vocês são exemplos de dedicação e empenho ao que se faz, servindo de estímulo ao crescimento profissional e pessoal. A esses dois professores, agradeço pela fundamental contribuição na minha formação. Muito Obrigada!

À Erli Ivanilde Bianco, do PPGTS, pela amizade, compreensão e dedicação.

Ao Ronie Wesley Muller, UTFPR, pela ajuda no desenvolvimento da aferição dos equipamentos e por todo auxílio prestado.

À Professora Ana Paula Loureiro, pelo acolhimento do estágio em docência.

À Professora de estatística Márcia Olandoski, pelo apoio e dedicação.

À Gilian Fernanda Dias, por incentivar cada vez mais os estudos para me tornar uma profissional cada vez melhor.

À Karize Zanin da Silva que me estendeu a mão, ajudando-me no projeto desde o recrutamento das voluntárias até o fim do estudo. Tornamo-nos mais do que amigas. Devo a ela grande parte das coisas boas que alcancei nos últimos tempos.

À Professora Maria Glauce Slomp que, mesmo nos momentos difíceis, conseguiu ajudar-me.

“Você se faz presente em todos os momentos, firmes ou trêmulos. E passo a passo pude sentir a sua mão, transmitindo-me a segurança necessária para enfrentar meu caminho a seguir. A sua presença é qualquer coisa como a luz e a vida, e eu sinto que, em meu gesto, existe o seu gesto e em minha voz, a sua voz”.

Vinicius de Moraes

RESUMO

A estimulação elétrica de baixa frequência atua diretamente estimulando a ação lipolítica, destinada ao tratamento das adiposidades e acúmulos de ácidos graxos localizados. A iontoforese é uma técnica terapêutica que consiste na administração de drogas no organismo, com auxílio de corrente elétrica de baixa frequência. No presente estudo, foi aplicada associada a um hidrogel de curcuma (*Curcuma longa L.*), uma planta herbácea da família Zingiberaceae, cujo principal princípio ativo, a curcumina (pigmento amarelo), compreende de 2-8% dos extratos hidroalcoólicos do rizoma. A curcuma atua na diminuição dos níveis de colesterol e triglicerídeos plasmáticos e não apresenta toxicidade. A pesquisa teve como objetivo investigar os efeitos sobre a massa, IMC, perímetria, tela subcutânea na região do abdome (mensuração ultrassônica) e perfil lipídico, decorrentes da infusão da curcumina via estimulação elétrica transdérmica. A amostra foi constituída por 18 mulheres, sendo 8 submetidas à estimulação elétrica de baixa frequência (grupo controle), e 10 à estimulação transdérmica mediada pelo hidrogel de curcuma (grupo tratado). A distribuição das voluntárias entre os dois grupos foi aleatória. No experimento, empregou-se os seguintes padrões estimulatórios: frequência de 20 Hz, forma de onda retangular do tipo bifásica com inversão de polaridade a cada 1s, intensidade de 7 mA e período de aplicação de 40 min. A aplicação foi realizada 3 vezes por semana, em dias alternados, totalizando 10 sessões de 40 min cada. As medidas foram realizadas antes e depois dos procedimentos por meio da perímetria abdominal, medidas de massa, ultrassonografia e pelas amostras de sangue colhidas após 12h de jejum para as dosagens de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos. Os resultados da estimulação elétrica de baixa frequência no abdome foram satisfatórios, com a diminuição da perímetria abdominal acima da cicatriz com valores $p < 0,02$; na cicatriz e abaixo da cicatriz com valores de $p < 0,04$ e massa e IMC com valores de $p < 0,01$ e medidas de supra e infra-umbilical com valores de $p < 0,01$. Já o perfil lipídico apontou resultados significativos apenas no exame de triglicerídeos com $p < 0,01$ na corrente sanguínea, fato este que evidencia a ação da corrente elétrica diretamente na tela subcutânea, ocorrendo, assim, a degradação de triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol. Para as voluntárias que receberam a estimulação transdérmica com hidrogel de curcuma constatou-se diminuição maior da perímetria abdominal com valores de $p < 0,05$ para acima, na cicatriz e abaixo da cicatriz, massa ($p < 0,05$), IMC ($p < 0,05$). No entanto, o exame de perfil lipídico apontou uma diminuição de LDL-c, triglicerídeos, colesterol total e um nível significativo do HDL-c, fato este explicado pela ação da curcuma diretamente no perfil lipídico, reduzindo significativamente os níveis plasmáticos de triglicerídeos e ácidos graxos livres, em comparação com o grupo controle. Portanto, a aplicação experimental da metodologia utilizada no presente estudo, com associação da curcuma à eletroestimulação de baixa frequência, resultou em benefícios terapêuticos como uma melhora no exame de perfil lipídico, no qual se obteve diminuição do colesterol LDL-c (ruim) e um nível adequado de HDL-c (bom), proporcionando, então, um auxílio na prevenção de doenças como hipercolesterolemia, melhora nos padrões estéticos devido a diminuição da perímetria abdominal e, conseqüentemente, diminuição da gordura abdominal.

Palavras-chaves: corrente elétrica de baixa frequência, iontoforese, *Curcuma longa L.*, curcuma, tela subcutânea, ultrassonografia, perfil lipídico.

ABSTRACT

The low-frequency electrical stimulation operates directly stimulating the lipolytic action, for the treatment of adiposity and accumulation of fatty acids. The iontophoresis is a therapeutic technique that consists of the administration of drugs in the organism, infused by low-frequency electrical current. In the present study, the current was applied in association with a curcuma hydrogel (*Curcuma long L.*), an herbaceous plant of the Zingiberaceae family, whose main active principle, the curcumina (yellow pigment), composed of 2-8% of hydroalcoholic extract of the rhizome. The turmeric acts by reducing levels of cholesterol and plasmatic triglycerides and it does not present toxicity. The research aimed to investigate the effects on mass, BMI, perimetry, the subcutaneous screen in the abdomen (ultrasonic measuring) and on lipid profile evoked by the infusion of curcumina through transdermal electrical stimulation. The sample consisted of 18 women, 8 being submitted to the electrical stimulation of low-frequency (control group), and 10 being submitted to the transdermal stimulation mediated by the curcuma hydrogel (test group). The distribution of the volunteers into the two groups was randomized. The following stimulatory patterns were used: 20 Hz frequency, rectangular waveform mode, biphasic type with polarity inversion to each 1s, 7 mA intensity and 40 min of application period. The application was performed 3 times a week, in alternate days, totaling 10 sessions of 40 min each. The measures were taken before and after the procedures through the abdominal perimetry, mass measures, by ultrasound and also blood samples collected after 12 h of fasting for the dosages of total cholesterol, HDL-c, LDL-c and triglycerides. The results of the low-frequency electrical stimulation in the abdomen were satisfactory, with the decrease in the abdominal perimetry scar with values above the $p < 0.02$; in the scar and below the scar, $p < 0.04$ and values with mass and BMI of $p < 0.01$, and measures above and below-umbilical, $p < 0.01$. But the lipid profile showed significant results only in the examination of triglycerides with $p < 0.01$ in the bloodstream, which is evidence of the action of electric current directly into the subcutaneous screen, thus causing degradation of triglycerides into fatty acids and glycerol. For volunteers who received stimulation with transdermal hydrogel of turmeric, the biggest decrease of the abdominal perimetry, $p < 0.05$, for above and below the scar, mass ($p < 0.05$), BMI ($p < 0.05$) was observed.

Therefore, the experimental application of the methodology used in the present study, with association of the curcuma to low-frequency electrical stimulation, resulted in therapeutic benefits, as well as an improvement in the exam of lipid profile, with a decrease of the cholesterol LDL-c (bad) and an adequate level of HDL-c (good), providing, then, an aid in disease prevention such as hypercholesterolemia, improvement in the aesthetic patterns due to the decrease of the abdominal perimetry and, consequently, the decrease of the abdominal fat.

Key words: low-frequency electric current, iontophoresis, *Curcuma long L.*, turmeric, subcutaneous screen, ultrasound, lipid profile.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem ilustrativa do eletrodo metálico (retirada de Arnold et al., 2004).....	08
Figura 2. Imagem ilustrativa de um eletrodo de silicone-carbono (retirada de Alon, 2003).....	08
Figura 3. Imagem ilustrativa de um eletrodo adesivo (retirada de Alon, 2003).....	09
Figura 4. Imagem ilustrativa de um eletrodo de agulha (retirada de Alon, 2003).....	09
Figura 5. Forma de onda utilizada para redução de gordura abdominal.....	10
Figura 6. Imagem ilustrativa das camadas da pele (retirada de www.afh.bio.br).....	11
Figura 7. Imagem ilustrativa das camadas de tecido subcutâneo (retirada de www.scielo.br).....	12
Figura 8. Imagens ilustrativas da planta de curcuma (<i>Curcuma longa L.</i>) e de sua raiz de onde é extraída a curcumina (adaptada do site: www.iac.sp.gov.br).....	18
Figura 9. Estrutura molecular da curcumina e de outros curcuminóides (adaptada de SHISODIA et al., 2007).....	18
Figura 10. Diagrama ilustrando as moléstias em relação às quais há estudos indicando os benefícios da utilização da curcumina no seu tratamento (adaptada de Aggarwal et al., 2009).....	20
Figura 11. Degradação dos triglicerídeos em glicerol e ácidos graxos livres (adaptada de Maio, 2005).....	27
Figura 12. Representação esquemática da mobilização dos ácidos graxos (AGs) provenientes do tecido adiposo por meio da hidrólise dos triacilgliceróis (TAGs) nos adipócitos (adaptada de Curi et al., 2002).....	28
Figura 13. Demonstração da oxidação de ácido graxo na forma ativa de acil-CoA (retirada de MARZZOCO, 1999).....	29
Figura 14. Os corpos cetônicos são formados no fígado e oxidados principalmente pelos músculos e pelo coração (extraída de MARZOCCO, 1999).....	31
Figura 15. Representação esquemática do tecido adiposo como um órgão endócrino. PPAR: receptor da proliferação ativa do peroxisoma; GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento da insulina 1; AGL: ácidos graxos livres; PAI-1: inibidor ativo plasminogênico 1; IL: interleucina; TNF : fator de necrose tumoral; HSD: hidroxisteróide desidrogenase (retirada de FONSECA-ALANIZ et al., 2007).....	35
Figura 16. Corte de tecido adiposo unilocular. Verificam-se: membrana celular (MC), gota lipídica (G), septos conectivos com vasos (V). Coloração HE 400x (extraída de Maio, 2005).....	36
Figura 17. Corte de tecido adiposo multilocular. Verificam-se: numerosas gotas lipídicas (G) de tamanhos variados. Coloração HE 400x (retirada de Maio, 2005).....	38

Figura 18. Figura esquemática de corte transversal da parede ântero-lateral do abdome. Notam-se pele, panículo adiposo (camada areolar), estrato fibroso (fáscia superficial) e estrato membranáceo (camada lamelar). Figura retirada de Maio (2004).....	39
Figura 19. Distribuição aproximada dos principais contribuintes do gasto energético diário relativo a um adulto sedentário (adaptado de RODRIGUES et al., 2008).....	42
Figura 20. Foto do eletroestimulador utilizado no estudo, da marca Toniderm, depois de aferido com auxílio de um Osciloscópio da marca Tektronix modelo TD3054B, de acordo com os procedimentos indicados por Morales (2006) para verificação das especificações técnicas do equipamento.....	47
Figura 21. Foto ilustrativa da mensuração da camada adiposa da região supra-umbilical utilizando a ultrassonografia	51
Figura 22. Foto ilustrativa da medição da camada adiposa da região infra-umbilical utilizando a ultrassonografia.....	51
Figura 23. Foto ilustrativa do equipamento de ultrassonografia da marca PHILIPS utilizado na mensuração da camada adiposa.....	52
Figura 24. Ultrassonografia do tecido adiposo de uma voluntária demonstrando a análise do tecido adiposo na região supra-umbilical e infra-umbilical antes do procedimento.....	52
Figura 25. Ultrassonografia do tecido adiposo de uma voluntária demonstrando a análise do tecido adiposo na região supra-umbilical e infra-umbilical depois do procedimento...	53
Figura 26. Foto ilustrativa da colocação do gel de curcuma nos eletrodos de silicone com dimensão de 15 x 5 cm.....	54
Figura 27. Foto ilustrativa de perfil da realização do procedimento, do posicionamento da voluntária em decúbito dorsal com oito placas de eletrodo fixadas por uma faixa elástica e ao lado encontra-se o equipamento.....	54
Figura 28. Ilustrativa da voluntária de frente demonstrando o posicionamento das oito placas de eletrodo de silicone-carbono, utilizando uma faixa elástica para fixação destes....	55
Figura 29. Medidas de perimetria abdominal AC, CIC e AB comparando os valores iniciais e finais dentro do grupo controle. * significa diferença estatística pelo teste não paramétrico de Wilcoxon para $p < 0,05$	59
Figura 30. Medidas de perimetria abdominal AC, CIC e AB comparando os valores iniciais e finais dentro do grupo tratado. * significa diferença estatística teste não paramétrico de Wilcoxon para $p < 0,05$	60
Figura 31. Medidas da tela subcutânea da região supra-umbilical e infra-umbilical comparando os valores iniciais e finais dentro do grupo tratado. * significa diferença estatística pelo teste não paramétrico de Wilcoxon para $p < 0,05$	61
Figura 32. Medidas do perfil lipídico do grupo controle no início e final do tratamento. * significa diferença estatística pelo teste não paramétrico de Wilcoxon para $p < 0,05$	62
Figura 33. Medidas do perfil lipídico do grupo tratado no início e final do tratamento. * significa diferença estatística pelo teste não paramétrico de Wilcoxon para $p < 0,05$	62

- Figura 34.** Representa os valores da massa do grupo controle e do grupo tratado com hidrogel de curcuma. O teste Mann-Whitney indicou nível de significância de $p < 0,05$64
- Figura 35.** Representa os valores de perimetria abdominal do grupo controle e do grupo tratado com hidrogel de curcuma. O teste Mann-Whitney indicou nível de significância de $p < 0,05$65

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Comparação estatística descritiva da avaliação inicial.....58
- Tabela 2.** Representa os valores do perfil lipídico CT, HDL-c, LDL-c e TG do grupo controle e grupo tratado com hidrogel de curcuma. As siglas significam : (-) diminuição entre o início e o fim do tratamento, (+) aumento entre o início e o fim do tratamento. * significa diferença estatística pelo teste Mann-Whitney para $p < 0,05$89
- Tabela 3.** Estatísticas descritivas dos grupos controle e tratado das variáveis idade, massa, IMC, perfil lipídico, perímetria abdominal e espessura da tela subcutânea.....63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACAT	Acil-colesterol aciltransferase
ACTH	Hormônio produzido no lobo anterior da hipófise
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
AG	Ácidos graxos
AGL	Ácidos graxos livres
ATP	Triafosfato de adenosina
AVC	Acidente vascular cerebral
AII	Apolipoproteína II
AI	Apolipoproteína
BDMC	Bisdesmetoxicurcumina
CA	Corrente Alternada
CETP	Proteína de transferência de ésteres de colesterol
CC	Corrente Contínua
COA	Coenzima
CPS	Ciclos por segundo
CT	Colesterol total
CURC	Curcumina
DMC	Desmetoxicurcumina
E	Exercício físico
ETA	Efeito térmico do alimento
FFA	Ácido graxo livre
G	Gota lipídica
GH	Hormônio de crescimento
GI	Inibidor de gordura
GOT	Transaminase glutâmico- oxalacética
GPT	Transaminase glutâmico- pirúvico
GGT	Glutamiltransferase
GS	Estimulante de gordura
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HE	Hematoxilina e eosina
HMG	Hidroxi metilglutaril
HSD	Hidroxiesteroide desidrogenase
HSL	Hormônio sensível a lípase
HTGL	Triglicerídio lipase hepática
IGF-1	Fator de crescimento insulina
IL	Interleucina
LCAT	Lecitina colesterol aciltransferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LHS	Lípase de hormônio sensível
LPL	Lipoproteína lípase
MC	Membrana celular
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	Plasminogen activator inibitors
PPAR	Receptor da proliferação ativa do peroxisoma
PPS	Pulsos por segundos
pH	Peróxido de Hidrogênio
PM	Peso molecular

PF	Ponto de fusão
TGS	Triglicerídeos
TMB	Taxa metabólica basal
TAM	Tecido adiposo marrom
TNF	Fator de necrose tumoral
TAB	Tecido adiposo branco
TAG	Triacilglicerol
TAS	Tecido adiposo subcutâneo
TAV	Tecido adiposo visceral
US	Ultrassonografia
V	Septos conectivos com vasos
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Lista de figuras.....	vii
Lista de tabelas.....	x
Lista de siglas e abreviaturas.....	xi
CAPÍTULO 1: Introdução	1
1.1 Motivação e Justificativa.....	1
1.2 Objetivos.....	3
1.2.1 Objetivo Geral.....	3
1.2.2 Objetivos Específicos.....	3
1.3 Estrutura da Dissertação.....	3
CAPÍTULO 2: Revisão Bibliográfica	5
2.1 Estimulação Elétrica.....	5
2.2 Eletrodos	7
2.3 Estimulação Elétrica de Baixa Potência.....	10
2.4 Iontoforese.....	14
2.5 Curcuma.....	17
2.6 Metabolismo Lipídico.....	22
2.7 Metabolismo do Colesterol.....	24
2.8 Metabolismo dos Ácidos Graxos.....	26
2.9 Lipoproteínas Plasmáticas.....	31
2.10 Tecido Adiposo.....	34
2.11 Hipoderme.....	38
2.12 Gasto Energético.....	40
CAPÍTULO 3: Materiais e Métodos	45
3.1 Definição dos Parâmetros do Estimulatórios e Calibração do Equipamento de Estimulação Elétrica	46
3.2 Definição do Gel.....	47
3.3 Anamnese.....	48
3.4 Análise Bioquímica.....	49
3.5 Avaliação do Tecido Adiposo através do Exame de Ultrassonografia.....	50
3.6 Avaliação do Protocolo Experimental.....	53
3.7 Análise Estatística.....	55
CAPÍTULO 4: Resultados	57
4.1 Comparação dos grupos na Avaliação Inicial.....	57
4.2 Comparação entre inicial e final, dentro de cada grupo.....	57
4.2.1 Medidas de Perimetria Abdominal.....	59
4.2.2 Variação Quantitativa da Tela Subcutânea.....	60
4.2.3 Variação Quantitativa do Perfil Lipídico.....	61
4.3 Comparações entre os Grupos considerando as Diferença Relativa.....	63
4.3.1 Diferença Relativa do Perfil Lipídico.....	63
4.3.2 Variação da Massa considerando à Diferença Relativa.....	63

4.3.3 Variação Quantitativa da Perimetria Abdominal em relação à Diferença Relativa.....	64
CAPÍTULO 5: Discussão	67
5.1 Sugestões para Trabalhos Futuros.....	71
CAPÍTULO 6: Conclusões.....	73
REFERÊNCIAS.....	75
APÊNDICE 1.....	89
APÊNDICE 2.....	91
ANEXO	93

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 MOTIVAÇÃO E JUSTIFICATIVA

A adiposidade abdominal da população brasileira já é indicada como um sério problema de saúde no Brasil, de acordo com os parâmetros da Organização Mundial da Saúde (OMS) (OLINTO, 2006; CASTANHEIRA, 2008). O excesso de gordura localizada na região central do corpo (ALVAREZ et al., 2008), principalmente no abdome, está associada a um número maior de problemas de saúde (FLECK et al., 1999; GOODPASTER et al., 2005), tais como: síndrome metabólica, aterosclerose, resistência à insulina, hiperlipidemia, *diabetes mellitus* não insulínico dependente (Tipo II), hipertensão, gota e artrite (GUEDES, 1988; SASAKI, 2007; VELDHUIS, 2005).

Nos últimos anos, cada vez mais pessoas buscam tratamentos que lhes proporcionem redução da adiposidade corporal, em especial na região do abdome, seja em razão de fatores estéticos, de saúde, ou a associação de ambos (ALVAREZ et al., 2008).

Existem diversas técnicas terapêuticas que são utilizadas objetivando promover ou auxiliar a redução da adiposidade abdominal (RODRIGUES et al., 2008), dentre elas as técnicas de eletroestimulação (CIPORKIN, PASCHOAL, 1992). Essas técnicas atuam diretamente sobre o tecido adiposo estimulando a lipólise, sendo destinadas ao tratamento das adiposidades e acúmulos de ácidos graxos localizados (PARIENTI, 2001). A aplicação da técnica de eletroestimulação para a administração de drogas com fins terapêuticos é denominada iontoforese (YAN et al., 2004; ZHU et al., 2003). Existem poucos dados na literatura sobre a administração transdérmica de drogas lipofílicas associadas ao método iontoforético, com objetivo de diminuir as camadas adiposas da região do abdome (GRAAFA et al., 2003).

É sabido, porém, que os extratos hidroalcoólicos do rizoma da curcuma ou açafrão da terra (*Curcuma longa* L.) possuem substâncias com atividade sobre o metabolismo lipídico, atuando na diminuição dos níveis de colesterol e triglicérides plasmáticos (MIQUEL et al., 2001; JANG et al., 2008), bem como possuem efeitos cicatrizantes, antiinflamatórios (XU et al., 2007), antineoplásicos (SHISODIA et al., 2007) e, são isentos de toxicidade (SEMWAL et al., 1997). Apesar do grande espectro de atividades biológicas dos ativos da curcuma, sua baixa biodisponibilidade oral (SHARMA et al., 2005; KUNNUMAKKARA et al., 2008; AGGARWAL et al., 2009) determina a necessidade de implementação de outras vias de administração ou dispositivos de liberação controlada no corpo humano com a finalidade de potencializar sua ação terapêutica.

Tendo em conta que as pesquisas pré-clínicas com curcumina vêm demonstrando seu grande potencial em diferentes áreas da saúde, a continuidade de estudos clínicos controlados é de fundamental importância para estudar novas formas de utilização ou de potencialização de métodos de prevenção e tratamento de doenças com base em tal substância (SHISODIA et al., 2007; MATA et al., 2004).

A análise dos trabalhos científicos já realizados com a curcumina apontou, por sua vez, que são praticamente inexistentes estudos envolvendo a sua liberação pela forma transdérmica, meio mais eficiente para sua absorção pelo corpo humano em razão de sua baixa biodisponibilidade oral (KUNNUMAKKARA et al., 2008; AGGARWAL et al., 2009).

Acredita-se, porém, que a liberação transdérmica da curcumina por meio de eletroestimulação, a partir de um hidrogel de curcuma, pode aumentar sua biodisponibilidade local e sistêmica e, conseqüentemente, as possibilidades de sua aplicação terapêutica, assim como mostrar uma possível ação lipolítica local desses ativos da curcuma, caracterizando uma nova abordagem para o tratamento da obesidade abdominal, com possibilidade de ganhos tanto de saúde quanto de melhora dos padrões estéticos.

Deste modo, propõe-se uma pesquisa inovadora envolvendo a liberação de um hidrogel de curcuma na região do abdome através da via transdérmica, com utilização de um eletroestimulador de baixa frequência para potencializar essa

transferência, com o objetivo de avaliar seus efeitos em relação aos níveis de perfil lipídico e da espessura da camada adiposa abdominal.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

O presente estudo tem como objetivo geral investigar os efeitos decorrentes da infusão de curcuma via eletroestimulação transdérmica na região abdominal.

1.2.2 Objetivos Específicos

Especificamente, os objetivos compreendem:

(1) avaliar os efeitos no tecido adiposo, na região do abdome, por meio da variação da espessura da tela subcutânea, massa, IMC, perimetria abdominal e perfil lipídico:

(1.1) produzidos pela eletroestimulação;

(1.2) produzidos pela eletroestimulação com hidrogel de curcuma;

(2) comparar os efeitos da eletroestimulação obtidos em cada técnica (objetivos 1.1 e 1.2) em todos os parâmetros avaliados.

1.3 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

A dissertação foi dividida em 6 capítulos: no capítulo 1 são abordados, de forma sucinta, as motivações e justificativas, além dos objetivos propostos do estudo. No capítulo 2 apresenta-se o estado da arte, abordando temas como estimulação elétrica, iontoforese, curcuma, metabolismo lipídico, tecido adiposo e gasto energético. No capítulo 3 constam os materiais e métodos, com apresentação da metodologia aplicada na pesquisa de campo. No capítulo 4, por sua vez, discorre-se sobre os resultados obtidos, estruturados por meio da apresentação de figuras, tabelas, gráficos e abordagens estatísticas. No capítulo 5 discutem-se

aspectos relevantes do trabalho, tais como: a metodologia, os resultados encontrados e a abordagem estatística, de modo a explicá-los, justificá-los e contextualizá-los em relação aos dados da literatura e a prática clínica descritos na literatura científica. Como fechamento do texto, o capítulo 6 traz as conclusões desta pesquisa e as sugestões para trabalhos futuros.

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA

O uso de correntes elétricas que produzem ações terapêuticas nos tecidos biológicos ou possibilitam a manutenção de suas funções tem sido extensamente preconizado como recurso de tratamento no Brasil, sendo esta técnica conhecida como eletroterapia (DAVINI et al., 2005), a qual vem atraindo cada vez mais profissionais. Entretanto, a introdução de diferentes tipos de estimuladores no mercado brasileiro, com diversos padrões de corrente elétrica, tem sido acompanhada por muita confusão em relação aos efeitos das correntes induzidas no organismo (RUBINSTEIN, 2001).

Existe uma diversidade de padrões de correntes estimulatórias que podem ser utilizadas na eletroterapia, cada qual com suas particularidades quanto às indicações e contra-indicações, mas todas elas mantêm um objetivo em comum: produzir efeitos no tecido a ser tratado, decorrentes de ações eletroquímicas, eletrofísicas e eletrotérmicas (KITCHEN, 2003).

De acordo com Rubinstein (2001), as correntes elétricas usadas na eletroterapia clínica podem ser geralmente divididas em dois tipos: corrente contínua (constante ou pulsada) e corrente alternada.

A corrente contínua constante (CC) é conhecida como um fluxo unidirecional contínuo ou ininterrupto de partículas eletricamente carregadas. Essa forma de corrente também é conhecida como corrente galvânica. Já a corrente contínua pulsada ou interrompida é definida como o fluxo unidirecional de partículas carregadas que periodicamente cessam por um período de tempo finito. A corrente pulsada é caracterizada por sua unidade elementar denominada pulso, que é

definido como um evento elétrico isolado correspondente a um período finito de movimento de partículas carregadas (RUBINSTEIN, 2001).

A corrente alternada (CA) é definida como fluxo bidirecional contínuo ou ininterrupto de partículas carregadas. Para produzir esse tipo de corrente, os elétrons no circuito movem-se primeiro em uma direção; quando o campo elétrico é revertido, os elétrons movem-se, então, no sentido oposto (ALON, 2003). As correntes alternadas são caracterizadas por sua frequência de oscilação (f) e sua amplitude.

As correntes elétricas usadas na eletroterapia são classificadas, de acordo com Soriano et al. (2002), em função da frequência (número de pulsos por segundo (pps) ou ciclos por segundo (cps)), normalmente expressa em Hertz (Hz), como: baixa, média e alta frequência. As correntes de baixa frequência estão compreendidas entre 1Hz e 1 kHz (KITCHEN, 2003), as de média frequência, de 1 kHz a 100 kHz. Já as correntes de alta frequência variam numa frequência superior a 100 kHz (RUBINSTEIN, 2001).

As características mencionadas determinam os limites de ajuste a fim de se empregar uma eletroterapia eficaz quanto aos resultados terapêuticos desejados e dentro de limites seguros (SALTER; RICHMOND, 2003).

Apesar de um crescente interesse na comercialização e uso de eletroestimuladores na área de saúde, não se observa um crescimento proporcional ou na mesma proporção em relação à preocupação quanto à qualidade destes equipamentos (SALTER; RICHMOND, 2003). Há divergência de opiniões entre os autores quanto aos parâmetros físicos que esses eletroestimuladores deveriam possuir para cumprir seu papel terapêutico, tais como frequências estimulatórias, intensidade e forma de onda. É consenso de autores como Davini et al. (2005), Soriano et al. (2003) e Alon (2003) que há falta de especificações técnicas quanto ao uso de corrente elétrica, da qualidade dessa corrente e de parâmetros específicos para que profissionais de saúde possam utilizar de maneira segura esse recurso na área da saúde.

2.2 ELETRODOS

Os eletrodos constituem um ponto de conversão de energia vinda do eletroestimulador para o tecido biológico. Essa interface de conexão e transmissão de energia elétrica é de fundamental importância para a resposta fisiológica desejada entre o estimulador e a pele do paciente (SALTER; RICHMOND, 2003). Tais dispositivos atuam como transdutores, convertendo a corrente eletrônica em corrente iônica (WEBSTER, 1998).

Os eletrodos são fixados na pele aos pares, para que a corrente liberada pelo aparelho circule de um eletrodo ao outro. A densidade da corrente iônica é maior próximo ao local de colocação dos eletrodos, pois ocorre uma dispersão da corrente nos tecidos adjacentes. Quando a corrente chega a um eletrodo, a energia é, então, transmitida pelo tecido e propagar-se-a através dele até atingir o outro eletrodo do par (WEBSTER, 1998). Para isso, é necessário que os eletrodos apresentem cargas opostas. O eletrodo negativo ou cátodo é carregado negativamente e isso faz com que os íons positivos sejam atraídos dos tecidos adjacentes (ALON, 2003). O eletrodo positivo ou ânodo conhecido também pela escassez de elétrons, atrai os íons negativos e elétrons livres dos tecidos adjacentes. Os tecidos biológicos são uma fonte de íons e servem como eletrólito na interface do eletrodo. (LOW; REED, 2001).

Vários tipos de eletrodos são utilizados na eletroterapia. A princípio, um bom eletrodo deve apresentar uma biocompatibilidade, evitando reações tóxicas na pele, condutibilidade alta e uniforme, oferecendo pouca resistência interna ao fluxo de elétrons; flexibilidade para se adaptar as diferentes áreas do corpo; durabilidade e resistência para suportar as forças mecânicas ou elétricas e permitir um acoplamento uniforme quando em contato com a pele (ALON, 2003).

Os eletrodos mais utilizados são: os metálicos; de borracha de silicone e carbono; adesivos e implantados tipo agulha (KITCHEN, 2003).

Os eletrodos metálicos (figura 1) foram os primeiros a serem utilizados, têm maior durabilidade, mas menor maleabilidade. Esses eletrodos podem ser

reutilizáveis a longo prazo. São constituídos de aço inoxidável, estanho ou alumínio e apresentam uma boa condutibilidade elétrica (ALON, 2003).

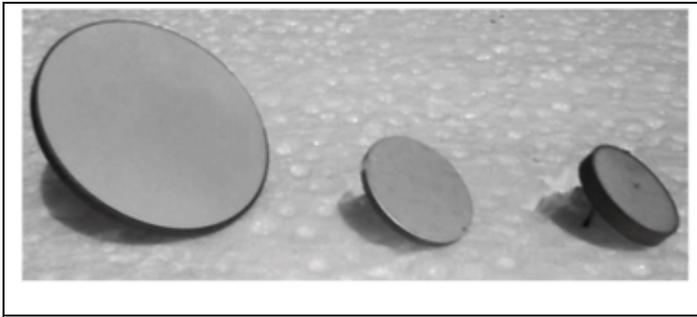


Figura 1. Imagem ilustrativa do eletrodo metálico (retirada de ARNOLD et al., 2004).

Os eletrodos de borracha de silicone e carbono (figura 2) foram introduzidos posteriormente no mercado e, hoje, são os mais utilizados nas clínicas de fisioterapia devido ao seu fácil manuseio, além de poderem ser aplicados em vários equipamentos de eletroterapia. Esses eletrodos têm um custo baixo, podem ser reutilizados e têm em diversos tamanhos que adaptam a forma do corpo. Para sua aplicação, necessitam da utilização de gel para facilitar a passagem da corrente elétrica. A borracha dos eletrodos é siliconada com a presença de carbono para aumentar a condutividade (BISSCHOP, 2001).

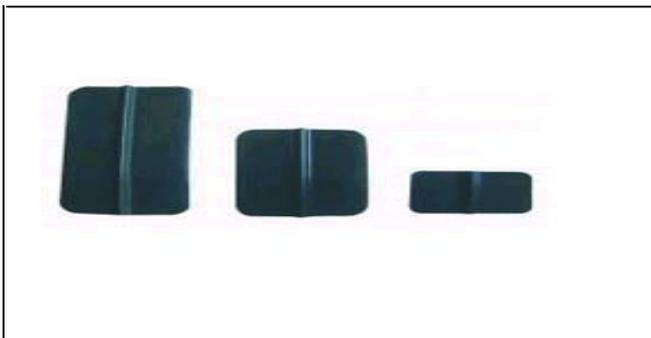


Figura 2. Imagem ilustrativa de eletrodo de silicone e carbono (retirada de ALON, 2003).

Os eletrodos adesivos (figura 3) dispensam o uso de gel, sendo colados na pele por meio de camada adesiva condutiva própria, adicionada de polímeros de carbonos. Este tipo de eletrodo permite maior agilidade e facilidade no seu manuseio por dispensar o uso de fitas adesivas e faixas elásticas para fixá-lo. Possuem custos mais elevados, no entanto, como é usado exclusivamente no mesmo paciente pode ser reutilizado por até 10 aplicações(ALON, 2003).

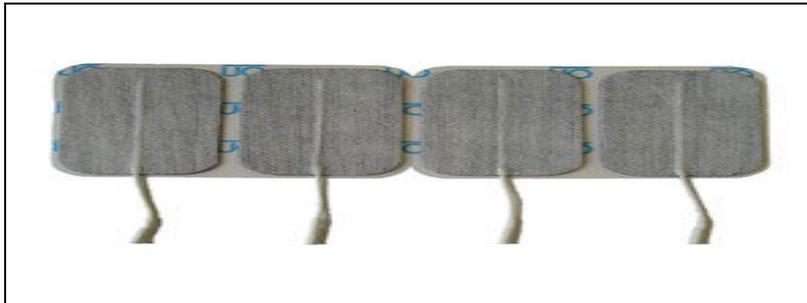


Figura 3. Imagem ilustrativa de um eletrodo adesivo (retirada de ALON, 2003).

A agulha de acupuntura (figura 4) pode ser aplicada juntamente com a corrente elétrica, tendo a função de eletrodo percutâneo. É fabricado em aço inoxidável e é posicionado diretamente no local a ser tratado (ALON, 2003). Antigamente, esse tipo de técnica era apenas utilizada com finalidade diagnóstica (WEBSTER, 1998), mas nos dias de hoje é bastante utilizada para tratamento com a finalidade de atingir o tecido específico a ser tratado (ALON, 2003).



Figura 4. Imagem ilustrativa de um eletrodo de agulha (retirada de Alon, 2003).

A escolha dos eletrodos e dos parâmetros estimulatórios é importante na produção dos efeitos desejados em diferentes tecidos (AMESTOY, 1998), assim como nas aplicações de controle motor ou substituição sensorial (WEBSTER, 1998).

2.3 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DE BAIXA FREQUÊNCIA

Estimulação elétrica de baixa frequência é um método não invasivo, utilizado numa frequência compreendida na faixa de 1 a 1000 Hz, que tem como objetivo auxiliar na degradação de lipídios (KITCHEN, 2003). Esta técnica é conhecida como eletrolipólise ou eletrolipoforese.

Estudos feitos por Soriano et al. (2002), Parienti (2001), Silva (1997), Maio (2004) e Low e Reed (2001) a aplicação de uma corrente elétrica de baixa frequência, ilustrada na figura 5, nas especificações de: frequência de 20 Hz, pulso retangular bifásico assimétrico, bidirecional e de baixa frequência, com inversão de polaridade a cada 1s, com intensidade na faixa de micro ampères, são utilizadas para auxiliar a lipólise no tecido adiposo.

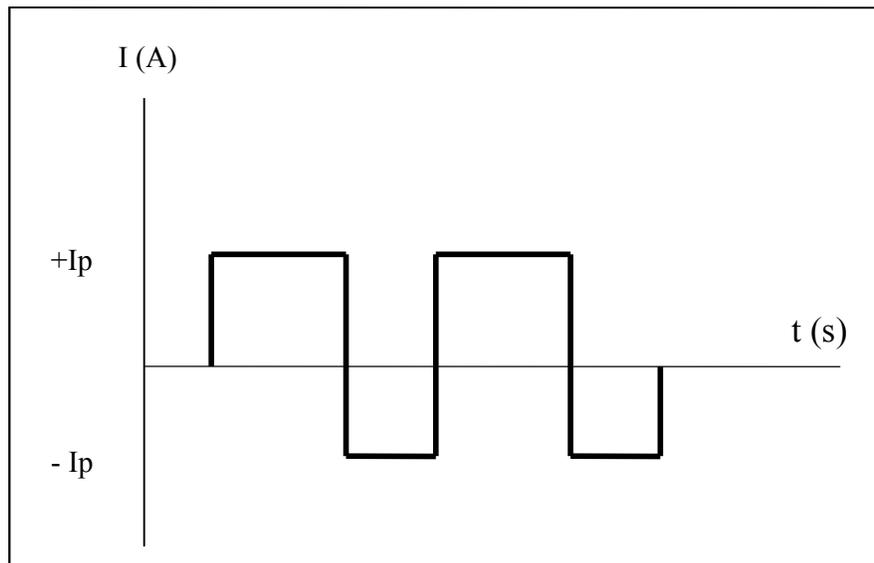


Figura 5. Forma de onda utilizada para redução de gordura abdominal.

A estimulação elétrica de baixa frequência nas especificações relacionadas acima, ativa as fibras do tecido conjuntivo subcutâneo, atua diretamente no nível dos adipócitos, estimulando a lipase inativa, tornando-a ativa e em seguida favorece a mobilização desta célula e, posteriormente, ocorre a eliminação do conteúdo mobilizado (PARIENTI, 2002).

A frequência ajustada no equipamento determina uma ação específica para cada forma de onda: quanto mais alta a frequência, mais superficial é a estimulação (MAIO, 2004). Portanto, frequências entre 30 e 50 Hz têm ação preferencialmente na epiderme, camada da pele ilustrada na figura 6, com diminuição de sensibilidade à dor (MAIO, 2004). Entre 20 e 30 Hz, a ação ocorre na derme, ativando a microcirculação e diminuindo o edema (ação antiinflamatória) (MAIO, 2004). Já frequências entre 10 e 20 Hz têm ação sobre o adipócito, estimulando as terminações do sistema neurovegetativo simpático, causando a liberação da adenosina monofosfato cíclico (AMP-c) intra-adipocitário, que vai estimular a lipase inativa, tornando-a ativa (SORIANO et al., 2002; CURI, 2002; SILVA, 1997). Nessas frequências, há também liberação de triglicerídeos sob a forma de ácido graxo e glicerol. As frequências de 5 a 10 Hz agem sobre os músculos com o intuito de melhorar o relevo muscular (MAIO, 2004).

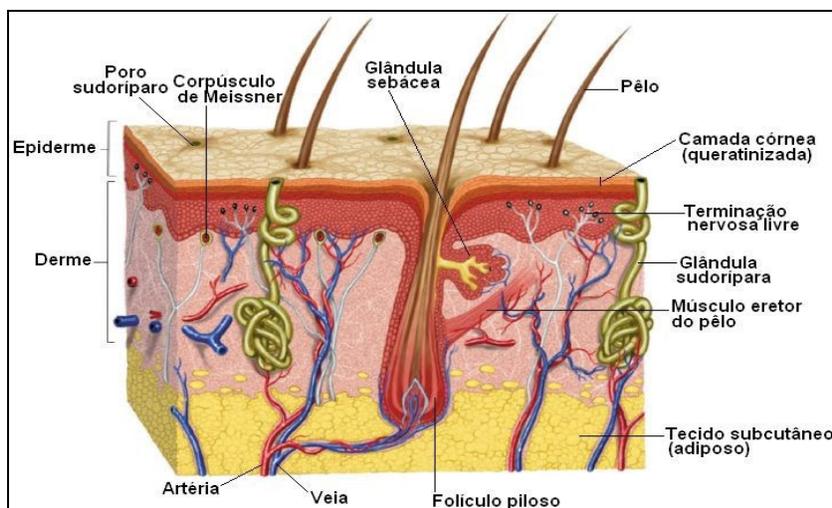


Figura 6. Imagem ilustrativa das camadas da pele (retirada de www.afh.bio.br).

A sensibilidade normal de cada paciente é que determina a intensidade da corrente passível de ser utilizada. Quanto maior a área da aplicação da corrente, maior a intensidade a ser aplicada no local para manter a densidade de corrente adequada (BUITENQEG, 2002).

A aplicação da corrente elétrica de baixa intensidade por meio de eletrodos transcutâneos cria um campo elétrico entre eles, promovendo uma modificação no meio intersticial, favorecendo as trocas metabólicas e proporcionando a ação da lipólise (KITCHEN et al., 2003). O estímulo provocado pela corrente elétrica durante a lipólise pode ser evocado direta ou indiretamente pela excitação das terminações nervosas simpáticas. Com isso, ocorre a liberação de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que atuam sobre os receptores dos adipócitos e estimulam a quebra dos triglicerídeos, liberando os ácidos graxos na circulação e excretando o glicerol (MAIO, 2004; BORGES, 2005).

A corrente elétrica produz uma elevação na temperatura nos tecidos, aumentando a vasodilatação no local e provocando, com isso, ativação da microcirculação (BOGATAJ, 1997). Portanto, a corrente elétrica promove um aumento da circulação sanguínea e, conseqüentemente, uma melhora da drenagem do local em que está sendo aplicada (GFOHLER, 2000).

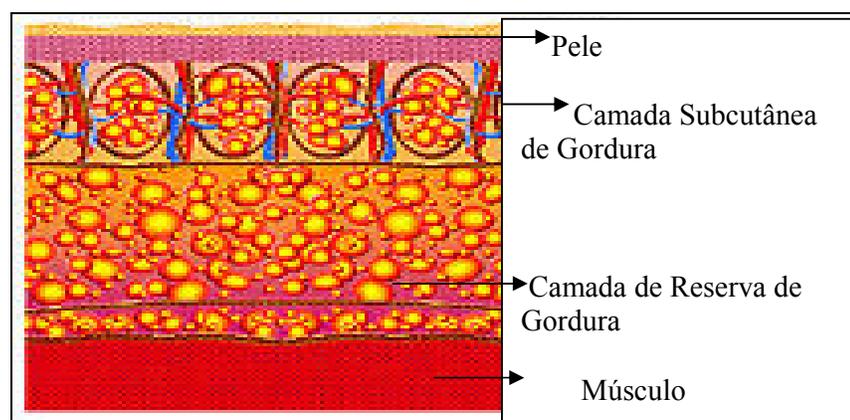


Figura 7. Imagem ilustrativa das camadas do tecido subcutâneo (retirada de www.scielo.br).

Desta forma, a corrente elétrica promove a estimulação das fibrilas do tecido conjuntivo subcutâneo de gordura (figura 7) que, por sua vez, favorece as drenagens linfáticas e sanguíneas (MATOS, 2003), além de proporcionar uma melhoria da

qualidade do aspecto da pele. Além disso, a estimulação do metabolismo celular local facilita a degradação do tecido adiposo. Essa degradação em ácido graxo fornece energia para outros tecidos, inclusive o tecido muscular (MATOS, 2003), e, assim, melhora o trofismo muscular (MAIO, 2005; SORIANO et al., 2002).

A membrana celular é semipermeável, separando dois meios de composição iônica diferentes: o meio intracelular (eletro negativo) e o meio extracelular (eletro positivo) (BURKITT, 1994; GARTNER, 1999). O campo elétrico gerado pela corrente elétrica induz o movimento iônico que gera modificações na polaridade da membrana celular atraindo ou repelindo cargas elétricas (CARBUNARU, 2001). As correntes alternadas de baixa frequência produzem efeitos estimulantes e analgésicos (JOSHI, 2004). Este efeito é causado pela liberação de endorfinas e catecolaminas (PARIENTI, 2001).

Endorfinas são neuropeptídeos encontrados no sistema nervoso central e periférico (GUYTON, 2006). Elas agem como neurotransmissores no sistema nervoso periférico, promovendo o alívio da dor (DOUGLAS, 2002).

Durante a sessão de eletroestimulação de corrente elétrica de baixa frequência, o paciente experimenta uma suave sensação de formigamento e aquecimento, explicada pela dilatação dos vasos sanguíneos (SILVA, 1997; BORGES, 2005). Essa vasodilatação, resultante de uma maior circulação sanguínea local, leva a uma maior troca nutricional com o tecido adjacente (BORGES, 2005).

Estudos histopatológicos vêm demonstrando o efeito da estimulação elétrica sobre adipócitos unilocular para diminuir o conteúdo da célula adipocitária, alterações da forma e mudanças estruturais que indicam a existência de uma base orgânica para os efeitos clínicos mencionados (SILVA, 1997; PARIENTI, 2001). Conforme o relato de Guirro e Guirro (2004) e Borges (2005), existem muitas discussões sobre qual o mecanismo de ação da eletrolipólise, mas há pouca experimentação básica que permita definir claramente a sua forma de atuação.

Trabalhos realizados com essa técnica demonstraram a presença de quantidades significativas de glicerol na urina nas horas subseqüentes ao tratamento (PARIENTI, 2001; MACEDO; VERRI, 1993). Segundo Parienti, 2001; Soriano et al., 2002; Macedo; Verri, 1993, este fato indica ativação da lipólise que provoca também

um aumento do catabolismo local, o que se traduz clinicamente em uma redução do panículo adiposo desde a primeira sessão).

2.4 IONTOFORESE

A iontoforese é uma técnica que utiliza a estimulação elétrica de baixa frequência para introduzir medicamentos no tecido através da pele (FONTA et al., 2006), de forma segura, fácil e indolor (BANGA et al., 1998). Esta técnica é também conhecida como ionização, iontopenetração, dieletrólise, dieletroforese e iontoforese (BORGES, 2005).

A iontoforese pode ser usada na administração de medicações específicas para atingir determinados resultados clínicos (BISSCHOP, 2001). Constitui-se de um recurso terapêutico utilizado desde o século XVIII.

Os princípios que sustentam essa técnica foram descritos por Pivati em 1747, sendo que seu uso na administração de drogas tornou-se popular no início do século XX. A iontoforese tem sido usada como uma intervenção clínica nos últimos anos (ZHU et al., 2003).

A infusão de medicamentos através da pele tem sido amplamente investigada (GRAAFA, 2003), pois oferece as vantagens de acessibilidade, confiabilidade, segurança e eficácia (ISHIKAWA et al., 2002). Entretanto, a pele constitui-se numa barreira física que tanto protege o corpo da perda de líquidos quanto impede a invasão de microrganismos e a entrada de substâncias do meio exterior, incluindo a água (NUGROHO et al., 2004; FANG et al., 2004). O estrato córneo, por exemplo, uma camada de 10-20 μm da epiderme (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008), constitui-se na principal barreira à transferência transdermal de drogas (NUGROHO et al., 2004; DANGELO; FATTINI, 1995; CORMACK, 1991).

Desse modo, a introdução de drogas através da pele em direção ao tecido subcutâneo ocorre por meio de três rotas principais: através do próprio estrato córneo (YAN, 2004), entre seus apêndices e falhas (rota intercelular) (SCHNEIDER, 2005), do folículo piloso, suas glândulas sebáceas associadas e dos ductos sudoríparos.

Conforme relatam Kalia e Guy (1996), Azulay (1999), Merclin et al. (2004), devido às características hidrofóbicas e negativas do estrato córneo e de sua matriz lipoprotéica, drogas dificilmente penetram através da pele por difusão passiva em quantidades suficientes para atingir níveis terapêuticos, sendo necessário o uso de algum recurso que possa facilitar a sua penetração.

As principais vias de acesso dos medicamentos transferidos por iontoforese são os poros de glândulas sudoríparas, enquanto o estrato córneo, os pêlos foliculares e as glândulas sebáceas pouco contribuem para a penetração da droga, uma vez que apresentam elevada impedância elétrica relativa (BURKITT, 1994; OLIVEIRA et al., 2005). É geralmente aceito que durante o transporte de medicamentos a substância percorre o caminho de menor resistência através da pele (MEIDAN, 2003; OLIVEIRA et al., 2005).

A iontoforese constitui-se numa maneira controlada de aumentar a transferência transdermal de uma variedade de drogas (NUGROHO et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2005). O sucesso dos sistemas transdérmicos de administração de medicamentos depende da capacidade das moléculas do fármaco para penetrar na pele e chegar ao sistema circulatório em quantidades suficientes para que ela seja terapêutica (NOLAN, 2003). A concentração ou a quantidade de medicamento infundido no local é determinada pela intensidade da corrente, pelo tempo de aplicação e pela circulação sanguínea, meio este através do qual a medicação é introduzida pela técnica de iontoforese (NOLAN, 2003).

Uma vantagem do uso da iontoforese é a perspectiva do aumento de liberação de drogas quando comparada à absorção percutânea passiva (NAKAMURA, 2001; OLIVEIRA et al., 2005). Na iontoforese, além da difusão passiva (YU, 2006), a penetração da droga é aumentada pelos mecanismos de eletrorrepulsão (NOLAN, 2007; OLIVEIRA et al., 2005), eletrosmose (OLIVEIRA et al., 2005) e aumento da permeabilidade da pele (PILAI, 2003, OLIVEIRA et al., 2005).

Autores como Shikawa (2002), Li (2003) e Zhu (2003) relatam que a iontoforese pode ser utilizada com duas formas diferentes de corrente: corrente contínua e corrente pulsada. Segundo Okabe et al. (1986) e Chien et al. (1990), a corrente pulsada dificilmente produz irritação da pele e proporciona permeação da

substância medicamentosa tanto quanto a corrente contínua.

Meidan (2003) relata que correntes de baixa frequência têm sido usadas devido aos efeitos benéficos que causam na pele através da iontoforese, em geral por períodos de aplicação de aproximadamente 40 min. A intensidade da corrente é mantida em níveis que não causem dano ao tecido nem desconforto ao paciente. Tradicionalmente, considera-se que esse nível varia em torno de 10 mA. Logo, a intensidade da corrente e a duração da sessão de aplicação são fatores que influenciam na eficácia da administração da droga através da iontoforese (LOW; REED, 2001).

Os efeitos de qualquer droga introduzida pela iontoforese provavelmente são tanto locais (na pele que está sob o eletrodo), quanto sistêmicos, pois quando a droga entra no líquido tissular é disseminada através dos tecidos corporais (KANIKKANNAN et al., 2001). Isso foi demonstrado para a iontoforese através da utilização de utilizando material radioativo (LOW; REED, 2001).

Os aparelhos de iontoforese fornecem, tipicamente, uma corrente variável, com intensidade máxima de 10 mA (VOLPATO, 1997). A intensidade de corrente exata usada durante um tratamento de iontoforese, contudo, é ditada por vários fatores, incluindo a tolerância do paciente (JADOUL, 1995; KALIA; GUY, 1996), a polaridade do eletrodo ativo (STAGNI, 2004) e o tamanho do eletrodo ativo (JADOUL, 1997). Qualquer gerador de corrente elétrica capaz de aplicar essa corrente com controle fino na faixa de 0 a 10 mA pode ser usado para administrar a iontoforese. De acordo com Low e Reed (2001), existem equipamentos comerciais de iontoforese de inúmeros fabricantes disponíveis para serem usados, mas muitos aparelhos não apresentam especificações técnicas condizentes com a sua forma de aplicação.

Essa técnica de iontoforese está disponível para uso clínico há vários anos, parece ter aceitação muito limitada como forma de intervenção terapêutica. Isso se deve, pelo menos em parte, à relativa falta de pesquisa experimental bem determinada, com parâmetros documentados, e à falta de resultados atestados cientificamente demonstrando a eficácia clínica dessa técnica em relação à medicação utilizada (FITZPATRICK; CORISH, 2006).

2.5 CURCUMA

A curcuma (*Curcuma longa* L.) é uma planta herbácea da família das Zingiberaceae (JAYAPRAKASHA, 2005). O rizoma seco e moído da curcuma é citado na milenar escritura Hindu, a Ayurveda, para o tratamento tópico de feridas e processos inflamatórios (SIMÕES, 2003). Inicialmente foi comercializada nos mercados árabes, na idade média, quando a curcuma era reconhecida como “açafraão indiano” (RICHARD; LOO, 1992) e é um dos componentes da especiaria, muito utilizado na culinária asiática, designado por *curry* (SHARMA et al., 2005; JAYAPRAKASHA et al., 2005; SHISODIA et al., 2007), além de ser utilizada como um dos ingredientes da mostarda (JANG et al., 2008).

No Brasil, a *Curcuma longa* é conhecida como curcuma, batatinha amarela, gengibre dourado, mangarataia, açafraão da terra ou açafraão da Índia. Na Índia é denominada *haldi*, nas Filipinas *dilau*, na Alemanha *gelbwurzel* e *gurgemei*, na França *safran des Indes* e *souchet des Indes* e em países de língua inglesa *turmeric* e *yellow root* (RAMIREZ et al., 1998). Na figura 8 mostram-se fotos da planta *Curcuma longa*.

A Índia detém cerca de 50% da produção mundial de curcuma. O Chile é o maior produtor da América do Sul. A produção brasileira corresponde a 1% da produção mundial (GAFNER, 2004). Em terras brasileiras, a curcuma é cultivada principalmente nos estados de Goiás, Mato Grosso e São Paulo, mas com uma grande vantagem: a colheita no Brasil é feita justamente na entre-safra indiana. Os maiores importadores mundiais são os Estados Unidos, Alemanha, Japão, Brasil e Holanda (MAHISHWARI et al., 2005).

O rizoma da curcuma é composto por amido (25 a 50%), proteína (4 a 10%), fibras e cinzas (2 a 7%), pigmentos curcuminóides e óleos essenciais (SCARTEZZII, 2000). Os óleos essenciais são constituídos por álcoois sesquiterpênicos e cetonas, produtos secundários do metabolismo vegetal nas células glandulares ou epiteliais. Apresentam baixo ponto de ebulição e um forte aroma (VIASAN et al., 1989). Seus principais componentes são: turmerona (35%), ar-turmerona (12%), α e β -zingibereno (25%), 1-8 cineol (1%), sabineno (0,6%) e borneol (0,5%) (VIASAN et al., 1989).



Figura 8. Imagem (a) ilustra a planta de curcuma (*Curcuma longa* L.) e sua raiz, de onde é extraída a curcumina, representada pela figura (b) (retirada do site: www.iac.sp.gov.br).

A curcuma possui uma grande quantidade de compostos fenólicos ou curcuminóides, cujo principal princípio ativo, a curcumina (pigmento amarelo), compreende de 2-8% dos extratos hidroalcoólicos do rizoma (TALLON-NETTO, 2004). Os principais curcuminóides presentes na curcuma são demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina e mais recentemente foi identificada a ciclocurcumina (SHAKIBAEI et al., 2007) (figura 9). A curcuma comercial contém aproximadamente 77% de curcumina, 17% de demetoxicurcumina e 3% de bisdemetoxicurcumina como seus principais componentes (SHISODIA et al., 2007).

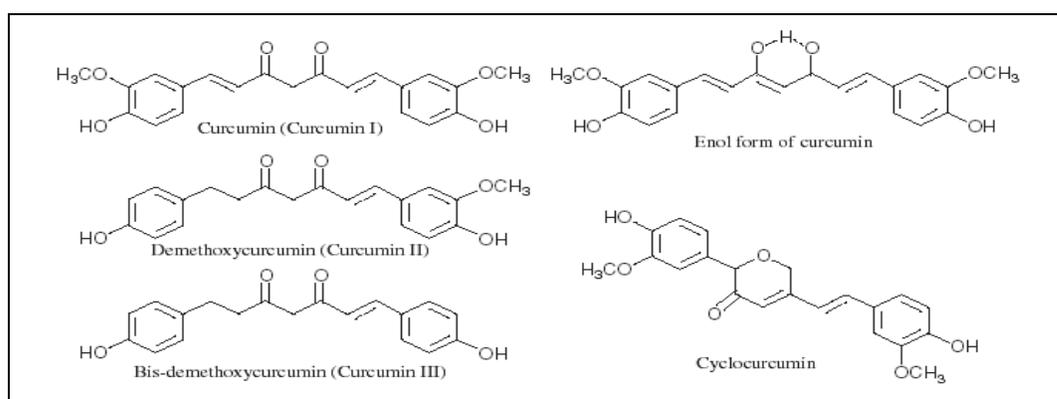


Figura 9. Estrutura molecular da curcumina e de outros curcuminóides (adaptada de SHISODIA et al., 2007).

A curcumina é um polifenol de baixa massa molecular, caracterizada quimicamente em 1910 como [1,7-bis-(4-hidroxi-3metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] (SHARMA et al., 2005) que possui uma grande diversidade de ações biológicas, destacando-se atividade antiinflamatória e anti-tumoral (SINGH; AGARWAL, 2003; SHARMA et al., 2005; JAYAPRAKASHA et al., 2005; SHISODIA et al., 2007). A curcuma age inibindo várias vias de transdução de sinais, incluindo aquelas envolvendo proteína quinase-C, o fator de transcrição nuclear kappa-B (NF-kB) e proteína ativadora 1 (AP-1), a bioatividade da fosfolipase A₂, o metabolismo do ácido araquidônico e a autofosforilação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF) (GURURAJ et al., 2002; MRDULA et al., 2007; XU et al., 2007a). Muitos alvos moleculares da curcumina já foram determinados e atualmente existem muitos estudos clínicos em andamento, principalmente visando a prevenção e tratamento de doenças, em especial o câncer (GAFNER et al., 2004; SHISODIA et al., 2007; XU et al., 2007a). Na figura 10, ilustra-se um diagrama com indicação das doenças em que a aplicação da curcumina já foi testada.

O potencial dos ativos antioxidantes da curcuma (figura 9) principalmente da curcumina, como agente anti-aterogênese foi avaliado, tanto em animais de laboratório quanto em voluntários humanos, a partir da administração oral de extrato hidroalcoólico da curcuma (MIQUEL et al., 2001; JANG et al., 2008). Uma dose diária de 200 mg do extrato hidroalcoólico de curcuma (tintura) foi administrada a homens em idade variando entre 27 e 67 anos e, no final de um período de tratamento de 45 dias, houve uma diminuição significativa nos níveis séricos de peróxidos lipídicos sem qualquer toxicidade hepática ou renal, como demonstrado pelos dados sobre os níveis séricos das enzimas GOT, GPT, GGT e fosfatase alcalina, assim como da bilirrubina total (direta e indireta) (NGUYEN et al., 2004).

A administração de curcumina em ratos com diabetes induzido diminuiu os níveis sanguíneos de colesterol LDL e VLDL, triglicerídeos e fosfolipídios (JANG et al., 2008). Além disso, o extrato hidroalcoólico de curcuma, administrado em coelhos, diminuiu o nível do colesterol plasmático e a susceptibilidade a oxidação do LDL (JANG et al., 2008).



Figura 10. Diagrama ilustrando as moléstias em relação às quais há estudos indicando os benefícios da utilização da curcumina no seu tratamento (adaptada de AGGARWAL et al., 2009).

Aparentemente, os efeitos favoráveis do rizoma de curcuma nos fatores de risco cardiovascular não se limitam à sua ação antioxidante, uma vez que se tem demonstrado, também em voluntários humanos, que a ingestão do extrato hidroalcoólico da curcuma reduz os níveis plasmáticos anormalmente elevados de fibrinogênio, que desempenham um papel crucial na formação de trombos, ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais (MIQUEL et al., 2001).

Apesar do largo espectro de atividades biológicas do ativo isolado da curcuma, a curcumina, a sua utilização terapêutica é limitada devido à sua baixa biodisponibilidade oral (SHARMA et al., 2005). Estudos demonstraram que após a administração via oral de curcumina na concentração de 1g/kg em ratos, uma porcentagem de 75 % da dose de curcumina era excretada nas fezes e na urina. As substâncias excretadas na urina eram os conjugados glicuronídeo e sulfato (SHARMA et al., 2005).

Já no estudo realizado em camudongos com a mesma concentração de 1g/kg de curcumina, via oral, foi detectado 2,25 $\mu\text{g/mL}$ da droga no plasma sanguíneo nos primeiros 15 min de ingestão (MIQUEL et al., 2001).

Em um estudo clínico, realizado com a curcumina, foi confirmada a baixa disponibilidade sistêmica após administração oral. Uma dose oral diária de 3,6 g de curcumina resultou em um nível farmacológico aceitável no trato gastrointestinal, principalmente no tecido colo-retal, com uma distribuição mínima em outros tecidos (SHARMA et al., 2005).

Kunnumakkara et al. (2008), em uma revisão sobre os efeitos da curcumina na inibição, proliferação, invasão, angiogênese e metástase de câncer através da sua interação com diferentes células e proteínas sinalizadoras, relatam que os estudos realizados nos últimos anos relacionados com a absorção, distribuição, metabolismo e excreção da curcumina revelaram má absorção e rápido metabolismo de tal substância, o que restringe severamente sua biodisponibilidade. Informam que há três décadas estuda-se uma forma de melhorar sua absorção oral, o que restringe severamente sua biodisponibilidade, ocorrendo a excreção da curcumina após uma hora de tratamento, verificada através de exame de sangue e de urina.

Estes autores aduzem que embora farmacologicamente a curcumina seja bastante segura para ser ministrada em seres humanos, a sua limitada biodisponibilidade pode ser um problema. Mais ensaios clínicos com a utilização da curcumina de forma isolada ou combinada com outras terapias existentes são necessárias para descobrir plenamente o seu potencial.

Aggarwal et al. (2009) relatam que as principais razões atribuídas à baixa biodisponibilidade de curcumina são determinadas pela pobre absorção, rápido metabolismo e rápida eliminação sistêmica. Os estudos pilotos feitos em humanos indicaram que a baixa biodisponibilidade sistêmica é observada em seres humanos após uma dose oral, estipulada entre 0,5 mg/peso até 1 g/peso, com atuação entre 1 a 2 h após a ingestão oral da curcumina, com diminuição gradual de seu efeito dentro de 12 h.

Ramirez-Tortosa (1999), em estudo realizado com cobaias, relatou que a curcumina reduz significativamente os níveis lipídicos no fígado e nos eritrócitos, em comparação com o grupo controle; e demonstrou também que esses resultados indicam que a curcumina exibe um eficiente efeito hipolipemiante, atuando no plasma, na atividade das lipoproteínas de alta densidade para colesterol total e colesterol de apo AI para apo B, oxidação de ácidos graxos e hepática

simultaneamente. Observou no estudo, ainda, inibição da atividade hepática de ácidos graxos na biossíntese do colesterol dos ratos do grupo tratado com curcumina.

Jang et al. (2008) investigaram os efeitos da curcumina em ratos em uma dieta com grande quantidade de gordura, baseado no metabolismo lipídico de humanos, com duração de 10 semanas. Para isso, necessitou de um grupo controle e de um grupo tratado. Para cada grupo de ratos forneceu uma dieta de 10% de gordura de côco e 0,2% de colesterol em relação ao peso do animal. Ao grupo tratado forneceu ainda uma quantidade de 0,05g de curcumina para cada 100g de dieta. O estudo concluiu que a curcumina reduziu significativamente os níveis de ácidos graxos livres, colesterol total e triglicerídeos hepáticos e aumentou o nível de HDL-c nos membros do grupo tratado, bem como resultou numa diminuição da β -oxidação dos ácidos graxos no fígado. Essa atividade foi significativamente maior no grupo tratado com curcumina do que no grupo controle, enquanto que a análise dos ácidos graxos sintase, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase e acil coenzima A: colesterol aciltransferase indicou que essas atividades foram significativamente inferiores no grupo tratado.

O desenvolvimento de sistemas eficientes de liberação controlada de curcumina poderá aumentar sua eficiência terapêutica. Por exemplo, a curcumina está entre os agentes antiinflamatórios incorporados a *stents* biodegradáveis de poli-ácido láctico (*PLLA*), exercendo múltiplos efeitos supressores sobre a proliferação de células da musculatura lisa vascular e diminuindo a reestenose (EBERHART et al., 2003; NGUYEN et al., 2004; PARK et al., 2001).

2.6 METABOLISMO LIPÍDICO

A maioria das células contém uma enorme variedade de lipídeos. Os lipídeos constituem uma ampla categoria de substâncias que são similares somente pelo fato de serem majoritariamente hidrofóbicas e apenas levemente solúveis em água (SHEN et al., 2004). Em geral, os lipídeos desempenham três funções biológicas: compor a bicamada lipídica das membranas biológicas, compor as reservas energéticas e participar de muitos eventos de sinalização intra e intercelulares

(LEHNINGER, 1995). Se classificados de acordo com sua natureza química, os lipídeos podem pertencer a dois grupos. Um deles consiste de compostos com cadeia aberta, cabeças polares e longas caudas apolares, no qual estão incluídos os; e incluem os ácidos graxos, os triacilgliceróis e os fosfoacilgliceróis. O segundo grupo consiste de compostos de cadeia cíclica, os esteróides, cujo principal representante é o colesterol (VOET et al., 2000).

Os ácidos graxos (AG) são ácidos carboxílicos com grupos laterais de longas cadeias de hidrocarbonetos. Em geral, ocorrem na forma esterificada como principais componentes de vários lipídeos (SILVA et al., 2006). Os triglicerídeos (TGs) são constituídos por triésteres do glicerol com AG. Os mecanismos para a digestão, absorção e transporte de TGs do intestino aos tecidos devem acomodar suas hidrofobicidades inerentes (VOET, 2000). As lipoproteínas plasmáticas, classificadas conforme sua densidade, as quais variam em função da relação lipídeos/proteínas que as compõem, são principalmente partículas de transporte de lipídeos (LEHNINGER, 1995). As principais lipoproteínas de transporte de lipídios no plasma são as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), de síntese hepática, e os quilomícrons formados nas células da mucosa intestinal a partir dos ácidos graxos (AG) absorvidos da dieta, as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) responsáveis pela entrega do colesterol aos tecidos pelo mecanismo de endocitose mediada por receptor e lipoproteína de alta densidade (HDL) que transporta o excesso de colesterol dos tecidos para a eliminação via biliar hepática (VOET, 2000).

Os TGs representam a maior reserva energética do organismo, perfazendo, em média 20% da massa corporal, o que equivale a uma massa 100 vezes maior do que a do glicogênio hepático; como são compostos mais reduzidos que os carboidratos, sua oxidação apresenta rendimento energético maior (KABIR et al., 2005). Os TGs são armazenados nas células adiposas, sob forma anidra, e podem ocupar a maior parte do volume celular (KABIR et al., 2005). Os estoques de TGs são formados e gradualmente exauridos em resposta a alterações na demanda fisiológica. O metabolismo dos TGs armazenados como reserva energética é notável em virtude da grande quantidade de material que flui através de algumas rotas biossintéticas e degradativas (CURI, 2002; VOET, 2000). Esses processos envolvem

o organismo inteiro, com seus órgãos e tecidos, formando uma rede interdependente conectada pela circulação sanguínea (PARK; LEE, 2005). O sangue carrega os metabólitos responsáveis pela produção de energia, TGs, na forma de lipoproteínas quilomicros (Q) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), ácidos graxos ligados à albumina, corpos cetônicos, aminoácidos, lactato e glicose (LEHNINGER, 1995; VOET, 2000).

A energia consumida como hidrato de carbono, tanto pode ser estocada no fígado e nos músculos como glicogênio, como também pode ser convertida em TGs no fígado, que são, então, posteriormente transferidos para o tecido adiposo (CURI, 2002).

As células pancreáticas α e β detectam o estado energético e alimentar do organismo, principalmente por meio da concentração sanguínea de glicose (SANTOS; PORTELA, 2006). As células α respondem a baixas concentrações de glicose secretando glucagon, ao passo que as células β respondem a altos níveis de glicose secretando insulina (SANTOS; PORTELA, 2006). Os hormônios regulam as taxas das rotas opostas no metabolismo de lipídeos, controlando a oxidação e síntese dos ácidos graxos (SEKI et al., 2001).

O colesterol é um constituinte vital das membranas celulares e um precursor dos hormônios esteróides e dos ácidos biliares (SIQUEIRA et al., 2006). Apesar de ser essencial à vida, sua deposição nas artérias está associada às doenças cardiovasculares e a derrames, duas das principais causas de mortalidade entre humanos (SIQUEIRA et al., 2006). Em um organismo saudável, um equilíbrio intrincado é mantido entre a biossíntese, a utilização e o transporte de colesterol, principalmente pelas lipoproteínas de baixa (LDL) e alta (HDL) densidade, fazendo com que sua deposição prejudicial permaneça em um nível mínimo (VOET et al., 2000).

2.7 METABOLISMO DO COLESTEROL

O colesterol é um esteróide que está presente em todos os tecidos de origem animal, além de fazer parte da estrutura das membranas celulares e ser um

reagente necessário à biossíntese de vários hormônios, da vitamina D e do ácido biliar (LEHNINGER, 1995; SIMS, 2001).

O colesterol tem peso molecular de 386 e fórmula química $C_{27}H_{46}O$. Sua estrutura confere-lhe uma baixa hidrossolubilidade. Apenas aproximadamente 30% do colesterol circulante encontra-se na forma livre contra uma maior parte esterificada através do grupamento hidroxila em uma ampla gama de ácidos graxos de cadeias longas (PARES et al., 1997).

As lipoproteínas são estruturas transportadoras de lipídeos no plasma. Por esta razão, o colesterol pode ser encontrado no plasma em concentrações de aproximadamente 200 mg/dl. No interior dessas lipoproteínas, os ésteres de colesterol hidrofóbicos localizam-se no centro da molécula, enquanto o colesterol livre localiza-se na camada mais externa (PARES et al., 1997).

A principal lipoproteína transportadora de colesterol no plasma é a LDL (*Low Density Lipoproteins*). Quando o nível é excessivo, ela pode depositar-se nas paredes das artérias que alimentam o coração e o cérebro, chegando mesmo a obstruí-las (ALVAREZ et al., 2008).

A formação de um coágulo pode bloquear o fluxo sangüíneo e provocar um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (AVC). A lipoproteína HDL (*High Density Lipoproteins*) remove o colesterol da corrente sangüínea para o fígado, para posterior excreção (SILVA et al., 2007).

Os padrões de dieta do mundo ocidental contêm aproximadamente 500 mg dia (1,2 mmol) de colesterol, principalmente na carne, nos ovos e nos produtos de granja. Em circunstâncias normais, algo como 70% deste colesterol é absorvido pelo intestino. Uma quantidade semelhante de colesterol é sintetizada de novo a cada dia, principalmente no fígado, com uma contribuição significativa também do intestino, córtex adrenal e gônadas (FONSECA-ALANIZ et al., 2007).

Quando o colesterol é ingerido, a concentração crescente inibe a enzima mais importante para sua síntese endógena, a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-redutase (HMG Coa redutase), proporcionando, assim, um sistema de controle intrínseco, por realimentação, para evitar qualquer aumento excessivo na concentração plasmática de colesterol (ALANIZ et al., 2007).

As células podem adquirir colesterol a partir do espaço extracelular através de receptores na membrana plasmática para as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), que determinam a internalização da lipoproteína pela célula (LEHNINGER, 1995). Até 80% do colesterol é convertido em ácido cólico no fígado, que é conjugado com outras substâncias para formar sais biliares, que promovem a digestão e a absorção de gorduras (GUYTON, 2002).

Aproximadamente 1 g de colesterol é eliminado do organismo a cada dia através das fezes e aproximadamente 50% são excretados após a conversão em ácidos biliares (SASAKI et al., 2007).

2.8 METABOLISMO DOS ÁCIDOS GRAXOS

Os triglicerídeos (TGs) ingeridos são emulsificados pelos sais biliares no intestino delgado e hidrolisados pela lipase intestinal. Os ácidos graxos (AGs) e outros produtos da hidrólise são absorvidos pelas células epiteliais do intestino e convertidos em novas moléculas de TGs que penetram a linfa sob a forma de diminutas gotículas dispersas denominadas quilomícrons. Ocorre absorção de pequena quantidade das apoproteínas sobre a superfície externa dos quilomícrons que aumentam sua solubilidade e estabilidade no meio aquoso. Os quilomícrons são transportados pelo ducto torácico e deságuam no sangue venoso circulante (LEHNINGER, 2002; GUYTON, 2002).

Os TGs transportados pelos quilomícrons são hidrolisados pela lipase lipoprotéica (LPL), uma enzima extracelular, que fica ancorada no endotélio dos capilares dos tecidos extra-hepáticos (KABIR et al., 2005). Os produtos finais da hidrólise são glicerol e ácidos graxos livres AGs (figura 11) que se tornam, assim, disponíveis para as células (KABIR et al., 2005).

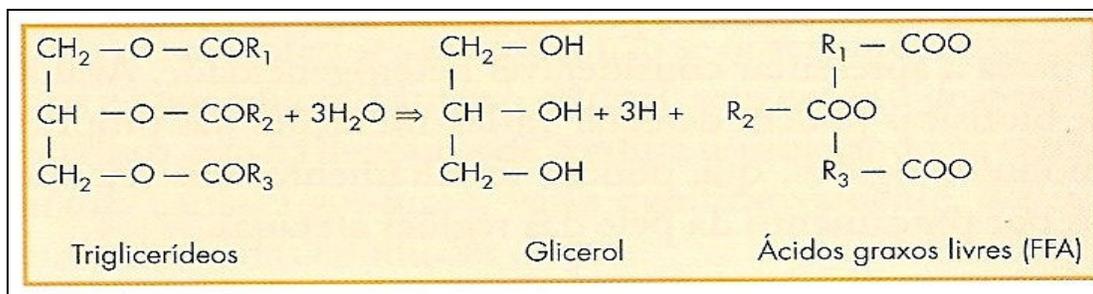


Figura 11. Degradação dos triglicerídeos em glicerol e ácidos graxos livres. Figura adaptada por Maio (2005).

Os remanescentes dos quilomícrons, depletados de trigliceróis e proporcionalmente enriquecidos de colesterol, são retirados da circulação pelo fígado, por endocitose, ou originam a LDL (KABIR et al., 2005).

Durante o jejum, os AGs constituem uma fonte energética armazenada no organismo quase ilimitada para o metabolismo em repouso e para o exercício prolongado de intensidade leve ou moderada (BORGES; BUSTAMANTE, 2004). Esses AGs, armazenados na forma de TAGs no tecido adiposo, no músculo esquelético e no plasma, dependem de sua mobilização, transporte pela corrente sanguínea e entre as membranas celulares e oxidação nas mitocôndrias, de modo a serem utilizados pelo músculo esquelético (FONSECA-ALANIZ et al., 2007). A lipólise é o processo pelo qual o TG é dissociado em AGs e glicerol (figura 12), resultando esse processo na mobilização dos AGs para diversos tecidos do organismo, incluindo o fígado, o tecido adiposo e o músculo esquelético (HASSELMANN et al., 2008).

A mobilização dos AGs provenientes do tecido adiposo depende da hidrólise dos TGs nos adipócitos (figura 13). O metabolismo dos adipócitos é controlado pelo sistema nervoso central e pela ação hormonal (LEVITT, 2007). O glucagon, as catecolaminas, o hormônio do crescimento (GH) e os glicocorticóides são os principais responsáveis por estimular a enzima lipase-hormônio sensível nos adipócitos e, conseqüentemente, a lipólise, ao passo que a insulina inibe esse processo, estimulando a lipogênese (LIMA et al., 2004). Entretanto, nem todos os AGs mobilizados do tecido adiposo são liberados na circulação, podendo ser reesterificados em TGs e permanecer no adipócito (LEVITT, 2007).

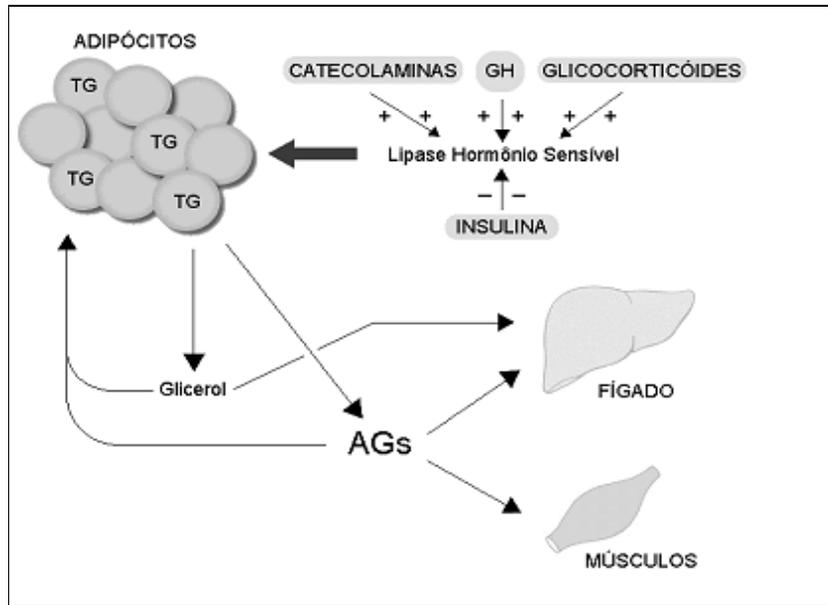


Figura 12. Representação esquemática da mobilização dos ácidos graxos (AGs) provenientes do tecido adiposo por meio da hidrólise dos triacilgliceróis (TAGs) nos adipócitos (adaptado de CURTI et al., 2002).

O glicerol não pode ser reaproveitado pelos adipócitos, que não têm glicerol quinase, sendo, então, liberado na circulação (LINDSTROM et al., 2003). No fígado e em outros tecidos, por ação desta quinase, o glicerol é convertido em glicerol 3-fosfato e transformado em diidroxiacetona fosfato, um intermediário da glicólise ou da gliconeogênese (KUBA et al., 2006).

Os AGs liberados do tecido adiposo para a circulação sanguínea sofrem forte ionização no plasma, e a porção iônica combina-se imediatamente com moléculas de albumina das proteínas plasmáticas (GUYTON, 2002). O AG ligado dessa maneira é denominado AG livre ou AG não-esterificado, para distingui-lo de outros AG que ocorrem no plasma na forma de ésteres de glicerol, colesterol ou outras substâncias (MARQUES et al., 2005). Os AGs livres transportados pela corrente sanguínea são oxidados em diferentes tecidos do organismo, como o fígado, os rins, o tecido adiposo marrom, o coração e, especialmente, o músculo esquelético. No citossol, eles precisam ser transportados para dentro das mitocôndrias, a fim de que a oxidação se realize, recebendo para isso uma coenzima A (CoA) e transformando-se em acil-CoA (figura 13). Este é transportado por meio das membranas mitocondriais pelas enzimas carnitina acil transferase I e II (CAT I e CAT II). Essas enzimas de ligação são conhecidas também por carnitina palmitoil transferase I e II

(CPT I e CPT II) por conta do ácido palmítico ser o principal AG metabolizado no músculo esquelético e se localizam nas membranas externa e interna da mitocôndria, respectivamente (GUYTON, 2002).

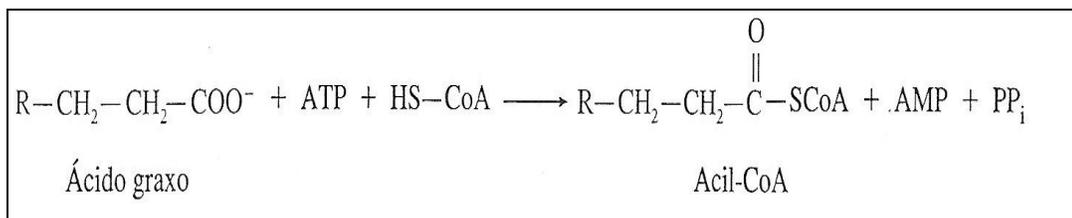


Figura 13. Demonstração da oxidação de ácido graxo na forma ativa de acil-CoA. Figura retirada de MARZZOCO (1999).

Ainda uma outra enzima, denominada carnitina acilcarnitina translocase, atua entre a CPT I e a CPT II. A ação da enzima CPT I limita-se pela concentração da enzima malonil-CoA, fruto da lipogênese (LEHNINGER, 1995). A concentração de malonil-CoA resulta alta quando a insulina está elevada, em estados de pós-absorção de alimentos e durante a oxidação de carboidratos (LEHNINGER, 1995). Altas concentrações de malonil-CoA inibem o transporte de AGs para dentro da mitocôndria pela enzima CPT I. Na mitocôndria, o acil-CoA passa pelo processo de β -oxidação, em que são removidos pares de carbonos, formando moléculas de acetil-CoA liberando íons H^+ , elétrons, NADH e FADH_2 para a cadeia de transporte de elétrons e produzindo ATP. Já o acetil-CoA é metabolizado no Ciclo de Krebs, formando CO_2 e H_2O (LEHNINGER, 1995).

Os AGs mobilizados do tecido adiposo ou provenientes da dieta, são degradados pela via de β oxidação no interior da mitocôndria (MEER et al., 2008).

Durante o jejum, no fígado, a grande quantidade de acetil-CoA proveniente da β -oxidação dos AGs, é normalmente transformada em acetoacetato e β -hidroxibutirato. O acetoacetato sofre descarboxilação espontânea, originando a acetona (CURI, 2002; LEHNINGER, 1995). Os três compostos são chamados, em conjunto, de corpos cetônicos e sua síntese de cetogênese. No fígado, durante o jejum, o oxaloacetato direcionado para a gliconeogênese, não está disponível para receber o grupo acetil (acetil-CoA) na primeira reação do ciclo de Krebs, assim ocorre a condensação de três moléculas de acetil-CoA em duas etapas, formando os corpos cetônicos (MARZZOCO, 1999; LEHNINGER, 1995). Os corpos cetônicos

são liberados na corrente sanguínea e o acetoacetato e o β -hidroxibutirato são aproveitados como fonte de energia pelos tecidos extra-hepáticos, principalmente pelo coração e músculos esqueléticos (LOPES et al., 1995).

Estes órgãos são capazes de utilizar os dois compostos por possuírem uma enzima, ausente no fígado, chamada β -cetoacil-CoA transferase (LOPES et al., 1995). Esta enzima catalisa a transferência de Coa de succinil-CoA para acetoacetato, formando acetoacetil-CoA. A acetoacetil-CoA é um intermediário do ciclo de Lynen e, por ação da tiolase, é cindida em duas moléculas de acetil-CoA, que podem ser oxidadas pelo ciclo de Krebs (LEHNINGER, 1995).

Os corpos cetônicos (figura 14) constiuem-se, portanto, de um veículo para a transferência de carbonos oxidáveis (originários de acetil-CoA) do fígado para outros órgãos. Normalmente, apenas uma pequena quantidade de acetil-CoA é convertida em corpos cetônicos no fígado, já que os destinos metabólicos principais são a oxidação (pelo ciclo de Krebs e cadeia de transporte de elétrons) ou consumo pela síntese de lipídios (LEHNINGER, 1995).

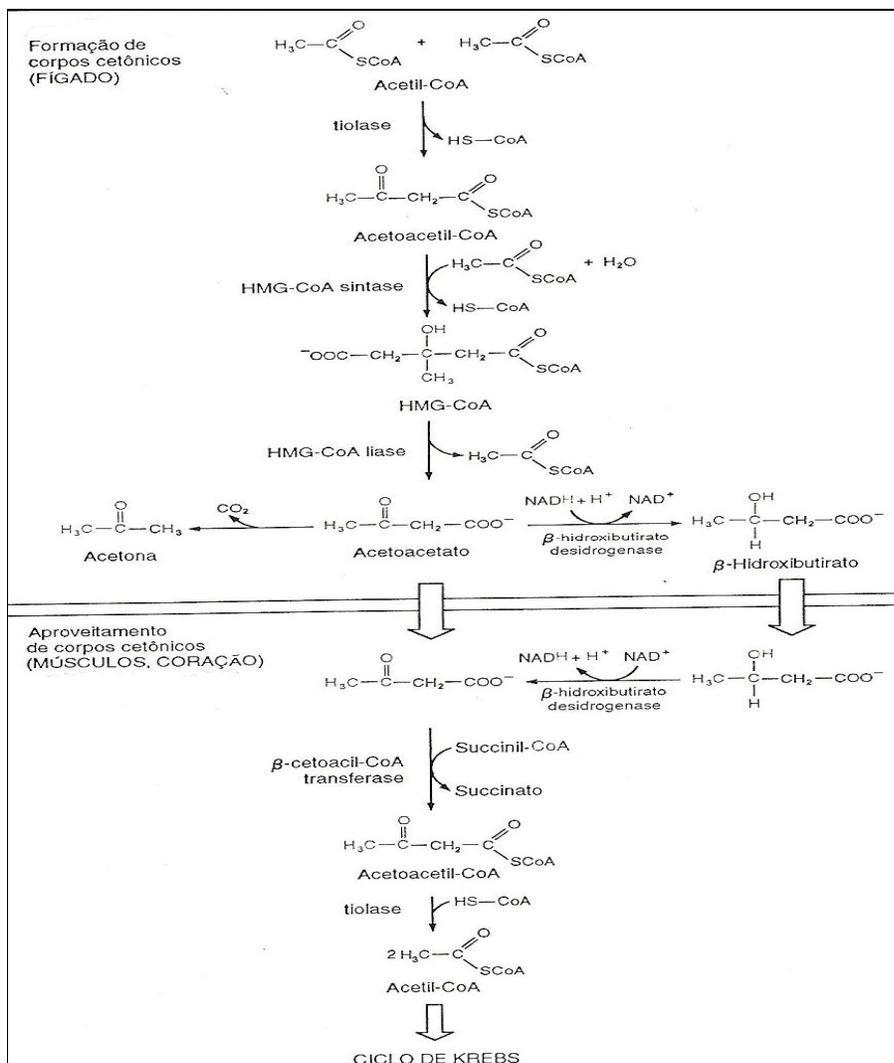


Figura 14. Os corpos cetônicos são formados no fígado e oxidados principalmente pelos músculos e pelo coração. Figura adaptada de MARZOCCO, (1999).

2.9 LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

São partículas macromoleculares compostas por lipídeos como o colesterol, os fosfolipídios e os triglicerídeos e também por proteínas especiais conhecidas como apoproteínas (LEHNINGER, 1995). A composição, densidade e a mobilidade eletroforética têm sido utilizadas para classificar as diferentes lipoproteínas em quatro classes principais, os quilomícrons, VLDL, LDL e HDL.

As apolipoproteínas interagem com os receptores celulares e, portanto, determinam o destino metabólico das partículas de lipoproteínas, atuando também como ativadores ou inibidores das enzimas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas (DAMINELLI, 2008). As apolipoproteínas A (AI e AII) estão presentes no HDL. A apolipoproteína B exerce um papel importante no metabolismo das lipoproteínas não-HDL. As apolipoproteínas C agem como ativadores e inibidores enzimáticos ao invés de componentes estruturais das lipoproteínas (LEHNINGER, 1995). A apolipoproteína E tem um papel essencial no metabolismo das partículas remanescentes e é importante no sistema nervoso (CERCATO et al., 2004).

A enzima lipoproteína lípase (LPL), em condições fisiológicas, é liberada dos tecidos e capilares para a circulação, ligando-se as proteoglicanas na superfície das células do endotélio vascular (CURI, 2002). A enzima hidrolisa os triglicerídeos dos quilomícrons e VLDL, liberando ácidos graxos livres e glicerol para armazenamento ou para o metabolismo celular (CURI, 2002).

A lecitina colesterol aciltransferase (LCAT) esterifica o colesterol remanescente na superfície da HDL e esta esterificação modifica a polaridade e desloca o colesterol para o interior da partícula, que assume uma configuração esférica (CERCATO et al., 2004; BAYNES, 2000).

O metabolismo das lipoproteínas obedece às seguintes etapas:

(1) os quilomícrons são distribuídos no intestino e o VLDL, no fígado, descarregamento dos triglicerídeos pelas lipoproteínas, com a participação das enzimas LPL e HTGL. As partículas resultantes produzidas a partir dos quilomícrons e do VLDL são denominadas partículas remanescentes (CERCATO et al., 2004);

(2) ligação e degradação das partículas remanescentes por receptores celulares; transformação de alguns dos remanescentes em LDL, sua ligação ao receptor e internalização celular (DAMINELLI et al., 2008);

(3) os triglicerídeos sintetizados endogenamente são transportados pelo VLDL distribuídos no fígado (BAYNES, 2000). O VLDL troca seus triglicerídeos por ésteres de colesterol com HDL. Nos tecidos periféricos, de maneira semelhante aos quilomícrons, o VLDL sofre a ação de LPL e uma proporção de seus remanescentes é internalizada no fígado. Alguns são, ainda, hidrolizados pela HTGL para fornecer

IDL, que ao perder ainda mais triglicerídeos, transforma-se em LDL (CERCATO et al., 2004);

(4) o LDL, rico em colesterol, pode ser internalizado pelo receptor LDL pelo fígado (aproximadamente 80%) ou pelos tecidos periféricos. O colesterol é liberado e esterificado no interior da célula pela acil-colesterol aciltransferase (ACAT) e o receptor é reciclado novamente para a membrana (VAGUE, 1956).

O HDL é encontrado no fígado e nos intestinos como partículas discóides. Essas moléculas rastreiam o colesterol das membranas celulares (FORNES et al., 2000). LCAT associado com o HDL esterifica o colesterol e passa a ser denominado HDL3 (DAMINELLI et al., 2008). Os ésteres deslocam-se para o interior da partícula, que adquire uma forma esférica (SIMS, 2001). O HDL troca apoproteínas ésteres de colesterol com outras lipoproteínas. Este processo é facilitado pelas proteínas de transferência de ésteres de colesterol (CETP). O HDL capta triglicerídeos em troca de ésteres de colesterol, o que contribui para aumentar o seu tamanho. O HDL3, então, converte-se em HDL2. Este HDL rico em triglicerídeos torna-se um substrato para a HTGL, que remove seus triglicerídeos no fígado (FREITAS et al., 2005). O HDL diminui seu tamanho e o material redundante da superfície é liberado como HDL pré-beta, que prossegue removendo o colesterol das membranas celulares (VASQUEZ et al., 2007).

Níveis elevados de LDL-colesterol estão diretamente relacionados a risco cardiovascular, enquanto níveis elevados de HDL-colesterol oferecem proteção contra as cardiopatias (VASQUEZ et al., 2007). A lipoproteína LDL-colesterol contribui para alterações nas paredes internas das artérias, levando ao desenvolvimento da placa arterosclerótica enquanto o HDL-colesterol tem a função de transportar o colesterol dos tecidos e da corrente sanguínea para o fígado para sua excreção ou síntese em ácidos biliares.

A maioria dos grandes estudos realizados no passado envolvendo pacientes com agrupamento de fatores de risco cardiovascular tinha como foco principal a redução do LDL-colesterol e a melhora de eventos clínicos ou resultado angiográfico. Nos últimos cinco anos, a preocupação com fatores de risco cardiovascular específicos, tais como aumento dos níveis plasmáticos de triglicérides

e HDL-colesterol reduzido, importantes componentes da síndrome metabólica (SM), tem aumentado (LOPES et al., 2003).

2.10 TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo é um grande depósito de TGs e, conseqüentemente, de AGs, uma vez que cada molécula de triglicerídeo contém três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol (FONSECA-ALANIZ, 2007). É um tipo especializado de tecido conjuntivo, que pode ser descrito como uma associação frouxa de células que armazenam gordura, as células adiposas, com células do estroma vascularizado presas em uma matriz de fibras colágenas e reticulares (SARNI; SOUZA, 2006). Os outros tipos celulares encontrados neste tecido são células do leito vascular, fibroblastos, leucócitos e macrófagos e são necessários para a integridade, suporte e nutrição tecidual (MOHAMED-ALI, 1998; CURI, 2002). O sistema nervoso autônomo tem controle direto sobre o tecido adiposo através de seu componente simpático e parassimpático (GUYTON, 2006). A inervação simpática relaciona-se principalmente com as ações catabólicas, tais como a lipólise mediada pelos receptores adrenérgicos e dependentes da atividade da enzima lipase hormônio-sensível (LHS) (KOHLENER, 2007). Por outro lado, o sistema nervoso parassimpático está envolvido na execução de efeitos anabólicos sobre os depósitos adiposos, como a captação de glicose e de ácidos graxos estimulada pela insulina (CASTRO e MATO, 2006; GIORGINO et al., 2005).

Embora antes considerado apenas como um grande reservatório de energia e isolante térmico, o tecido adiposo vem assumindo cada vez mais importância como um tecido endócrino (LOPES et al., 2004). Esse conceito revolucionário define o fato do tecido adiposo ser um órgão extremamente ativo tanto metabolicamente quanto do ponto de vista de secretar um número enorme de substâncias (figura 15). Algumas dessas substâncias secretadas essencialmente pelo tecido adiposo, como a leptina, adiponectina, TNF- α , entre outras, apresentam papel fundamental na sensibilidade tecidual à insulina (FONSECA-ALANIZ et al, 2007; CURI, 2002). Também é conhecido que o adipócito, de acordo com sua localização, apresenta características metabólicas diferentes, sendo que a adiposidade intra-abdominal é a

que apresenta maior impacto sobre a deterioração da sensibilidade à insulina (SILVA et al., 2007).

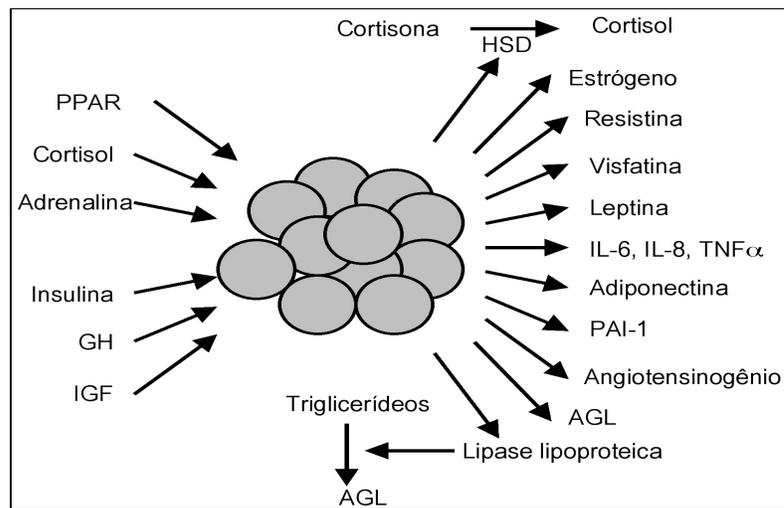


Figura 15. Representação esquemática do tecido adiposo como um órgão endócrino. PPAR: receptor da proliferação ativa do peroxisoma; GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento da insulina 1; AGL: ácidos graxos livres; PAI-1: inibidor ativo plasminogênico 1; IL: interleucina; TNF: fator de necrose tumoral; HSD: hidroxisteróide desidrogenase (retirada de FONSECA-ALANIZ et al., 2007).

Em 1956, Vague já chamava a atenção para a existência de padrões distintos de distribuição da adiposidade corporal; associava ao padrão andróide, ou seja, a deposição da gordura na porção superior do corpo, distúrbios metabólicos tais como hiperuricemia, dislipidemia e alterações do metabolismo glicêmico (FONSECA-ALANIZ et al., 2007).

O tecido adiposo unilocular (figura 16), conhecido também por tecido adiposo branco (TAB) ou amarelo, armazena os TGs em uma única e grande gota lipídica que ocupa de 85-90% do citoplasma e empurra o núcleo e uma fina camada de citosol para a periferia da célula (SHARMA; STAELS, 2006). É interessante ressaltar que, durante seu desenvolvimento, a célula jovem contém múltiplas gotículas de lipídios, que interagem para formar uma inclusão lipídica unitária com o amadurecimento celular (SHARMA; STAELS, 2006; SASAKI, 2007). Os adipócitos

brancos maduros são células grandes, muitas vezes maiores que as hemáceas, os fibroblastos e as células do sistema imune, e podem alterar acentuadamente seu tamanho (volume e diâmetro) conforme a quantidade de TGs acumulados (CURI, 2002). A proporção de lipídeos no TAB pode ocupar até 85% da massa total do tecido, sendo o restante da massa representado por água e proteínas (FONSECA-ALANIZ et al., 2007).

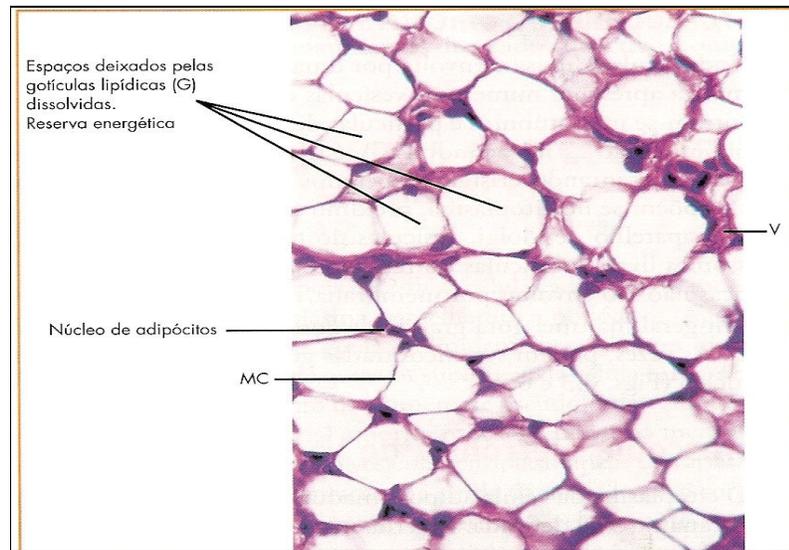


Figura 16. Corte de tecido adiposo unilocular. Verificam-se: membrana celular (MC), gota lipídica (G), septos conectivos com vasos (V). Coloração HE 400x (extraída de MAIO, 2005).

Na espécie humana, a sua quantidade difere de acordo com a idade e o sexo. Na criança e no adolescente, existe uma camada gordurosa subcutânea contínua, o panículo adiposo ou hipoderme que, no adulto, torna-se fina em algumas regiões e desenvolvida em outras. Essas áreas não têm distribuição idêntica no homem e na mulher e acabam por influenciar nas diferenças de contorno do corpo entre os sexos (CIPORKIN; PASCHOAL, 1992).

O TAB distribui-se em diversos depósitos no organismo, anatomicamente classificados como tecido adiposo subcutâneo (TAS) e tecido adiposo visceral (TAV) (WAJCHENBERG, 2000). O TAS é principalmente representado pelos depósitos abaixo da pele nas regiões abdominal, glútea e femoral. O TAV refere-se ao tecido depositado próximo ou mesmo no interior das vísceras da cavidade abdominal,

sendo bem exemplificado pela gordura mesentérica, omental e retroperitoneal (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

Além das diferenças quanto à localização anatômica, também a funcionalidade e o metabolismo do TAV e do TAS variam de região para região, apresentando certa especificidade e, possivelmente, especialização (GRILLO et al., 2005; MAIO, 2004). Nos adipócitos viscerais, o efeito lipolítico das catecolaminas é mais intenso e o efeito antilipolítico da insulina é mais fraco, o que acarreta maior mobilização de ácidos graxos livres pela lipólise a partir dos depósitos gordurosos intra-abdominais do que a partir dos depósitos subcutâneos glúteo-femorais (RIBEIRO, 2006). A acentuada resposta às catecolaminas no TAV pode estar relacionada à presença de maior quantidade de receptores β_1 e β_2 adrenérgicos na superfície celular e ao aumento na expressão de seus RNAm nos adipócitos abdominais e omentais em relação aos subcutâneos (RIBEIRO; MARIOSIA, 2006; CURI, 2002; FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

Os adipócitos maduros são importantes no armazenamento e balanço energético do indivíduo (CURI, 2002).

O tecido adiposo multilocular (figura 17) conhecido como tecido adiposo marrom (TAM) é especializado na produção de calor (termogênese) e, portanto, participa ativamente na regulação da temperatura corporal (HARMELEN et al., 1998). Os depósitos de TAM estão praticamente ausentes em humanos adultos, mas são encontrados em fetos e recém-nascidos (GUYTON, 2006).

Os adipócitos de cor marrom podem atingir 60 μm de diâmetro, sendo, geralmente, muito menores que o adipócito branco que tem um tamanho médio de 90-100 μm (STEVENS; LOWE, 2001). É uma célula caracterizada pela presença de várias gotículas lipídicas citoplasmáticas de diferentes tamanhos, citoplasma relativamente abundante e núcleo esférico e ligeiramente excêntrico (KHAWALI et al., 2003; MAIO, 2004). Apresenta um grande número de mitocôndrias que, por não possuírem o complexo enzimático necessário para a síntese de ATP, utilizam a energia liberada pela oxidação de metabólitos, principalmente ácidos graxos, para gerar calor (PARIENTI, 2001).

À medida que o indivíduo cresce, ocorre substituição gradativa e seletiva deste tecido pelo adiposo branco (CURI, 2002; CIPORKIN; PASCHOAL, 1992).

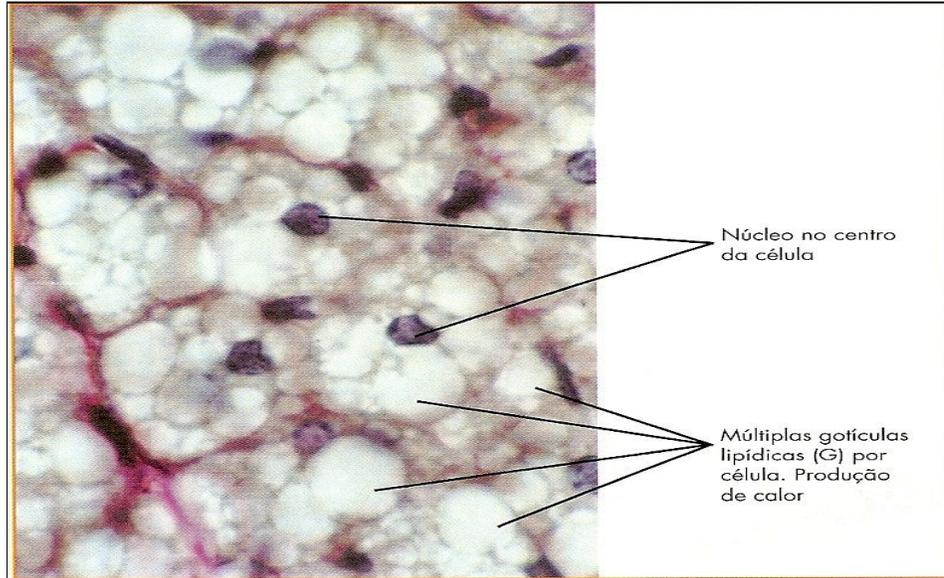


Figura 17. Corte de tecido adiposo multilocular. Verificam-se: numerosas gotas lipídicas (G) de tamanhos variados. Coloração HE 400x (retirada de MAIO, 2005).

2.11 HIPODERME

A hipoderme não faz parte da pele, mas é importante porque fixa a pele às estruturas adjacentes, sendo também conhecida como tela subcutânea, tecido subcutâneo ou fáscia superficial (GUIRRO; GUIRRO, 2004; DESPRÉS, 1991). Dependendo da região em estudo e do grau de nutrição do organismo, a hipoderme pode ter uma camada variável de tecido adiposo, sendo que nele deposita-se a maior parte dos lipídios (CURI, 2002; PARK et al., 2005; JUDITH et al., 2006). Há maior acúmulo de tecido adiposo nas regiões próximas dos membros, na parede abdominal, especialmente as porções laterais (CAPODIFERRO, 2008).

A tela subcutânea compõe-se de duas camadas, a mais superficial chamada de areolar, que é composta por adipócitos globulares e volumosos, em disposição vertical, onde os vasos sanguíneos são numerosos e delicados (GUYTON, 1996).

Abaixo da camada areolar existe uma lamina fibrosa, de desenvolvimento variável conforme a região, que é a *fascia superficialis* ou subcutânea (KIRSI et al., 2002). Esta *fascia* separa a camada areolar da camada mais profunda, a camada

lamelar, sendo que nesta ocorre aumento da espessura no ganho de massa corporal, com aumento de volume dos adipócitos, que chegam a invadir a *fascia superficialis* (DOUGLAS, 2002; KIRSI et al., 2002). Na camada lamelar ocorre a maior mobilização de gorduras quando o indivíduo inicia uma redução alimentar (CURI, 2002; KIRSI et al., 2002). A figura 18 ilustra o corte transversal da parede antero-lateral do abdome.

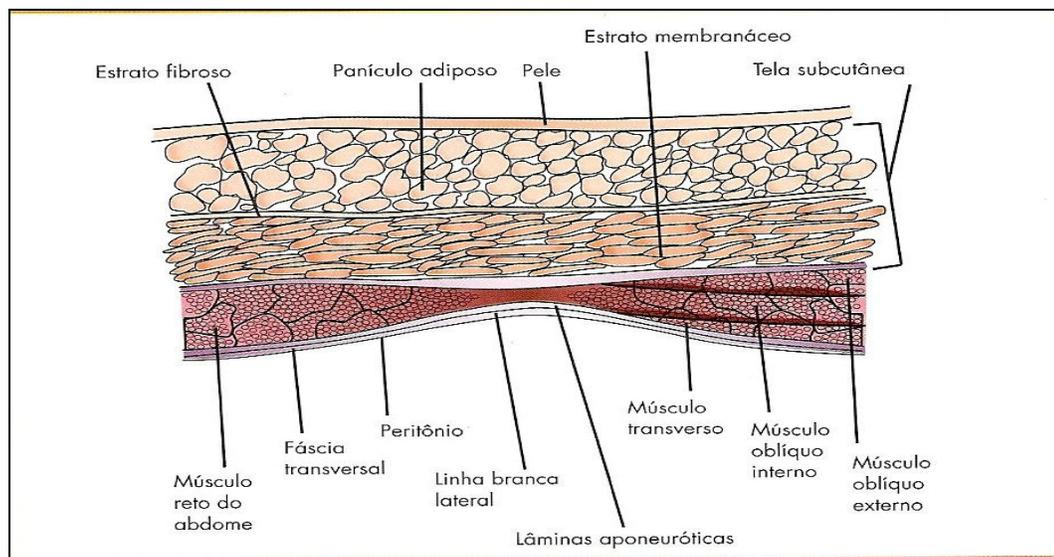


Figura 18. Figura esquemática de corte transversal da parede antero-lateral do abdome. Notam-se pele, pânículo adiposo (camada areolar), estrato fibroso (fáscia superficial) e estrato membranáceo (camada lamelar). Figura retirada de Maio (2004).

A proporção dessas camadas varia de acordo com diversos fatores: espessura da pele (na pele espessa a camada areolar é preponderante sobre a lamelar, na pele fina ocorre o inverso), região e segmento corporal, sexo (a mulher tem a camada areolar mais espessa) (JOHANNES et al., 2005), e idade (a camada areolar é mais espessa no adulto) (SEKI et al., 2001).

As mulheres em qualquer faixa etária possuem em média maior quantidade de gordura corporal total que os homens (PEROZZO, 2008).

A mobilização dos lipídios acontece com velocidades diferentes nas regiões femoral e abdominal. Na região abdominal, eles são mobilizados mais lentamente do que na região femoral, pois os adipócitos desta região são maiores e são mais estáveis e resistentes a ação da lipólise (PEROZZO, 2008).

A tela subcutânea do abdome compõe-se de panículo adiposo (camada areolar) e estrato membranáceo (camada lamelar), separados entre si pelo estrato fibroso (fáscia superficial) (HARGROVE et al., 2008). O estrato membranáceo (camada lamelar) é o primeiro a desaparecer quando o indivíduo emagrece, sendo o tecido adiposo da camada areolar abundante e resistente ao emagrecimento (MAIO, 2004; LIMA et al., 2004). O acúmulo do tecido adiposo nesta região pode ser muito amplo (HARGROVE et al., 2008).

A mensuração da quantidade de gordura subcutânea e a identificação de excessos do tecido adiposo abdominal podem ser realizadas com o auxílio de equipamentos como a ultrassonografia, tomografia computadorizada, circunferência abdominal, adipômetria e bioimpedância.

Borkan (1982) e Grauer (1984) relatam que a Tomografia Computadorizada é o método padrão ouro para avaliação da adiposidade subcutânea e visceral, mas não pode ser usado como um teste de rotina por ser dispendioso e submeter o indivíduo à radiação ionizante.

Després (1991) e Seidell (1994) relatam que a relação cintura-quadril, circunferência abdominal e diâmetro sagital são alguns dos métodos antropométricos usados para aferir gordura abdominal, mas têm baixa exatidão, principalmente por não separarem gordura intra-abdominal da subcutânea.

Comparando-se medições por ultrassom e adipômetro, Oliveira et al. (1987) obtiveram uma menor dispersão nas medidas realizadas por ultrassom em comparação com o equipamento adipômetro.

Barbarini e Adamowski (1999), ao compararem o ultrassom com a técnica de bioimpedância, consideraram que o ultrassom possui a vantagem de não depender de fatores como o eletrodo na presença de gel de contato para ser operado.

Radominiski (2000), Leite et al. (2000) e Wells (1977) relatam que a ultrassonografia (US) é o método mais exato para determinar a quantidade de tecido adiposo subcutâneo e visceral.

2.12 GASTO ENERGÉTICO

Os organismos vivos consomem energia na tentativa de manter a

homeostase celular. O consumo diário de energia em humanos pode ser dividido em três partes: a energia consumida em repouso responde por 60-75% do gasto energético total diário, o efeito térmico dos alimentos 10% e a atividade física 15-30% (SCHNEIDER; MEYER, 2005; WAHRLICH; ANJOS, 2001).

A taxa metabólica basal (TMB) mede a quantidade mínima de energia necessária para manter as funções fisiológicas em repouso (SCHNEIDER; MEYER, 2005; WAHRLICH; ANJOS, 2001). Ela reflete a produção de calor pelo organismo sendo determinada indiretamente medindo-se o consumo de oxigênio sob condições bastante rigorosas (SCHNEIDER e MEYER, 2005; BEMBEN; BEMBEN, 2000). O conhecimento dessa taxa é importante em aplicações clínicas, por definir o suporte nutricional adequado e determinar as necessidades calóricas para o balanço energético (RODRIGUES et al., 2008). A utilização de TMB estabelece bases energéticas para a construção de um programa válido de controle de massa corporal através da dieta, do exercício ou combinação de ambos (RODRIGUES et al., 2008). A taxa metabólica basal depende de idade, sexo, quantidade de massa corporal, gordura corporal, frequência cardíaca, níveis plasmáticos de insulina, sendo influenciada, principalmente, pela massa magra (HILL et al., 1993; KARHUNEN et al., 1997).

Para conseguir a diminuição da massa adiposa é necessária a existência de balanço energético negativo, condição na qual o gasto energético supera o consumo de energia (HILL et al., 1993; DOUGLAS, 2000). Os estoques de energia do organismo são consumidos para sustentar os processos metabólicos, o que leva à perda de peso frente ao déficit energético (CARVALHO et al., 2007). O gasto energético é influenciado por três componentes, conforme demonstrado por Hill et al. (1993) como: $Gasto\ energético\ GE = TMB + E + ETA$, sendo que a TMB é a taxa metabólica basal, e o exercício físico corresponde à energia gasta nas atividades físicas e ETA é o efeito térmico do alimento. A figura 19 representa a quantidade que cada componente contribui para o gasto energético total.

Sob condições de repouso, os ácidos graxos livres estão disponíveis e proporcionam a primeira fonte de combustível para utilização de energia, ou seja, o metabolismo de gordura acelera enquanto o de carboidrato é inibido (FRANCISCHI et al., 2001).

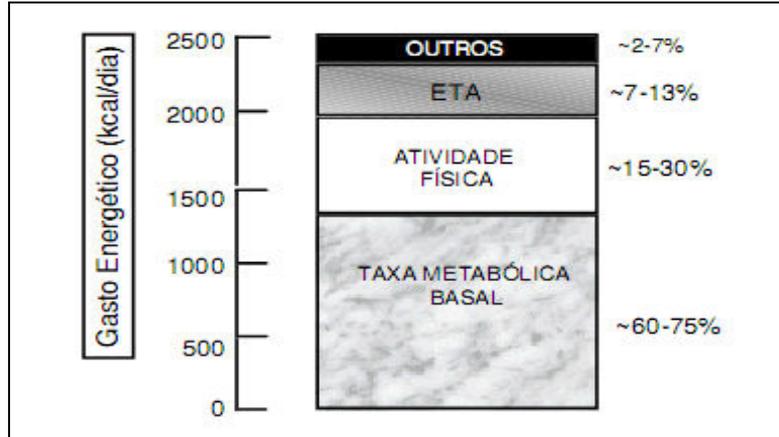


Figura 19. Distribuição aproximada dos principais contribuintes do gasto energético diário relativo a um adulto sedentário (adaptado de RODRIGUES et al., 2008).

Durante a prática de exercícios físicos súbitas mudanças são observadas em nível de excreção de certos hormônios. A excreção de adrenalina, por exemplo, eleva-se ao mesmo tempo em que é reduzida a excreção da insulina no organismo (KEMPEN et al., 1995). Esses hormônios influenciam diretamente a taxa de utilização de gordura e carboidrato pelos músculos, de tal maneira que o metabolismo dessa gordura tenha predominância e tenda a se elevar com o trabalho prolongado (KEMPEN et al., 1995). Ao se elevar a intensidade da prática de exercício físico (mais que 85% da Frequência Cardíaca Máxima) ocorrem mudanças no gasto energético. Inicialmente ocorre à inibição da utilização da gordura pelo organismo e começa a utilização de carboidrato como fonte de energia (KEMPEN et al., 1995).

Muitos estudos têm relatado que a TMB diminui com a idade, fato atribuído a fatores tais como a quantidade diminuída de massa magra e ao concomitante aumento da massa gorda, conteúdos alterados de fluídos corporais, alterações na temperatura corporal, alterações do humor e estresse, alterações hormonais, área corporal, inatividade física, genética individual e envelhecimento (SCHNEIDER e MEYER, 2005; KEMPEN et al., 1995; WAHRLICH e ANJOS, 2001).

Há uma crescente preocupação com o estudo do gasto energético e da taxa metabólica basal devido à sua relação com os riscos de ganho de massa gorda

(GUTIN e BARBEAU, 2000), especialmente em mulheres, uma vez que uma baixa taxa metabólica pode contribuir para a prevalência de altas taxas de sobrepeso e obesidade abdominal, preocupando cada vez mais pelo elevado índice de doenças e morte, devido à gordura abdominal encontrada nesta população (GUTIN e BARBEAU, 2000). Um acúmulo predominante de células gordurosas na região abdominal muitas vezes determina uma resistência a ação da insulina, configurando a instalação do diabetes tipo II, o qual determina uma alteração no metabolismo lipídico com o aumento da concentração plasmática de colesterol-total (CT), principalmente da fração LDL-colesterol (LDL-c) e TGs, com concomitante diminuição dos níveis de HDL-colesterol. Estas alterações do perfil lipídico estão relacionados com fatores de risco cardiovascular. Essa ordem de eventos caracteriza a síndrome metabólica (DESPRES, 1991).

Conforme descrito por Silva et al. (2006), o excesso de gordura corporal e as complicações endócrinas e metabólicas associadas continuam sendo alvos de importantes estudos. Há muito se sabe que mudanças no estilo de vida são ações fundamentais para o sucesso na redução e no controle do excesso de gordura corporal e, conseqüentemente, das doenças associadas a ela (FONSECA-ALANIZ et al., 2007). A proposição de intervenções mais recentes vem permitindo significativo aprimoramento na qualidade de vida do indivíduo acometido com gordura abdominal, seja mediante o uso de novas drogas, seja pela modificação do estilo de vida.

A gordura localizada na região do abdome, diferentemente da gordura localizada em outras regiões, é particularmente sensível ao estímulo lipolítico pela eletroestimulação (DESPRES et al., 1989; KABIR et al., 2005; SEVANIAN et al., 1996). Após a eletroestimulação, a gordura subcutânea e visceral tende a liberar maiores quantidades de ácidos graxos livres (AG) na veia porta hepática, elevando, portanto, a disponibilidade de substratos para a produção de lipoproteínas potencialmente aterogênicas, o que aumenta seus níveis circulantes (BORGES, 2006; HELMSTADTER, 2001).

CAPÍTULO 3

MATERIAIS E MÉTODOS

Primeiramente, o projeto foi submetido e devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUC/PR para seres humanos, registrado sob o número 0001309/2007 (em anexo). Em seguida, uma vez selecionadas as participantes e antes do início dos procedimentos, foram prestadas a elas todas as informações quanto ao estudo, inclusive quanto à possibilidade de desistência do mesmo a qualquer momento, sem nenhum ônus ou prejuízo. Também foi destacado desde o início que não iria ser divulgada a identidade das voluntárias que aceitassem fazer parte do projeto. Uma vez devidamente esclarecidas, todas assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, o qual foi preenchido em duas vias, assinado pelas voluntárias, sendo uma via entregue a ela, voluntária, e outra arquivada no prontuário, conforme a resolução nº 196 de 10/10/1996, do Conselho Nacional de Saúde.

Após a regularização da participação das voluntárias, elas foram encaminhadas à realização da anamnese e em seguida, verificadas as medidas de massa, IMC, perimetria abdominal e em seguida foi realizado o exame clínico, para, então, após a verificação da normalidade dos exames, iniciar a parte prática do estudo.

Os critérios de inclusão no estudo foram voluntárias do sexo feminino com idades entre 21 a 51 anos, com gordura localizada na região do abdome, não praticantes de atividade física, sem restrição na dieta alimentar, com exames de perfil lipídico normais e residentes no município de Rolândia/PR. Os critérios de exclusão foram: uso de medicamentos para emagrecer; implante de marcapasso cardíaco; transtornos graves de ritmo ou de condução cardíaca; pacientes epiléticos; gestantes; alterações cutâneas no local a tratar (feridas, inflamações, eczemas); prática de atividade física; tumor de natureza maligna; pacientes em tratamento com leptina, sinvastatina, corticoídes e progesterona prolongada; pacientes em

tratamento médico em que este tipo de técnica, utilizando eletroestimulação, seja contra indicado.

A amostra selecionada foi constituída, inicialmente, por 40 mulheres, distribuídas aleatoriamente entre os grupos. Estes foram divididos em grupo controle, cujas voluntárias foram submetidos apenas à eletroestimulação sem a presença de curcuma, e grupo tratado, que foi estimulado com os mesmos parâmetros que o controle, mas com a inclusão de curcuma no gel. Durante o estudo houve a perda do acompanhamento de 22 voluntárias, por motivos diversos, tais como: abandono de tratamento, não adesão efetiva às três sessões semanais ou falta à avaliação final. Ao término do estudo, restaram 18 voluntárias que se submeteram a todas as etapas.

Dessa forma, como resultado final, foram estudadas 18 mulheres sadias, sendo 8 do grupo controle, que fizeram uso apenas da eletroestimulação, e 10 submetidas a eletroestimulação utilizando gel de curcuma (técnica conhecida como iontoforese), com idades entre 21 e 51 anos, não praticantes de atividade física, sem restrição na dieta alimentar, todas residentes no município de Rolândia/PR.

3.1 DEFINIÇÃO DOS PARÂMETROS ESTIMULATÓRIOS E CALIBRAÇÃO DO EQUIPAMENTO DE ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA

O primeiro passo da pesquisa foi definir os parâmetros estimulatórios a serem observados, os quais foram estabelecidos na seguinte formatação: frequência de 20 Hz, forma de onda retangular, tipo bifásica, com inversão de polaridade a cada 1 s, intensidade de 7 mA e período de aplicação de 40 min. Em seguida buscou-se verificar qual equipamento possuía um estímulo elétrico que atendesse os parâmetros adrede definidos. Para isso, foram selecionadas para análise 10 marcas de equipamentos. O teste desses seguiu um protocolo baseado no ensaio proposto por Morales (2006) em conformidade com as normas IEC (NBR IEC 60601-1 e NBR IEC 60601-2). O estímulo elétrico dos equipamentos era analisado por meio de testes em um osciloscópio, sendo os resultados comparados com as informações do respectivo manual. Essas análises foram realizadas no laboratório de Engenharia de

Reabilitação da Universidade Tecnológica Federal do Paraná - UTFPR¹, câmpus Curitiba/PR. Os parâmetros analisados em cada equipamento foram: tipos de corrente, forma de onda, intensidade, frequência e duração do pulso.

Depois da seleção do equipamento que apresentou as melhores especificações para o estudo, este foi encaminhado para a fábrica, antes do início da pesquisa, para nova certificação de todos os parâmetros avaliados. O resultado dos testes indicou que o eletroestimulador da marca Toniderm (figura 20) possuía as melhores características para o desenvolvimento da pesquisa .

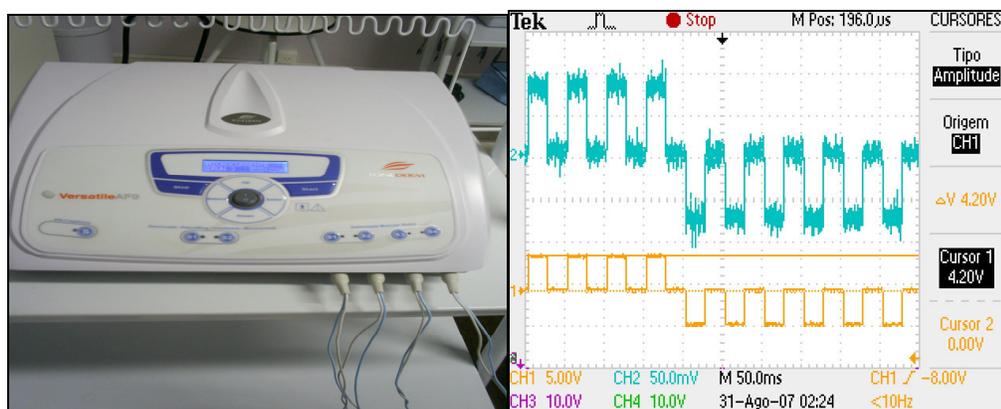


Figura 20. Foto do eletroestimulador e ao lado a forma de onda utilizados no estudo, da marca Toniderm, depois de aferido com auxílio de um Osciloscópio da marca Tektronix modelo TD3054B, de acordo com os procedimentos indicados por Morales (2006) para verificação das especificações técnicas do equipamento.

3.2 DEFINIÇÃO DO GEL

Uma vez selecionado o equipamento, o passo seguinte foi a busca de um gel que apresentasse uma boa condutividade de corrente elétrica. Para tanto, foram realizados testes junto ao Lactec² - Instituto de Tecnologia para o Desenvolvimento, localizado em Curitiba, Paraná, Brasil, para avaliar a condutividade de 10 marcas de gel eletrolítico para ser utilizado no estudo. Os resultados indicaram que o gel aniônico da marca Relicate, da linha Max Revitalize, possuía a melhor condutividade

¹ Av. Sete de Setembro, n. 3.165, Bairro Rebouças - Curitiba – PR.

² Av. Comendador Franco, n.1.341, Bairro Jardim Botânico, Curitiba – Paraná.

elétrica, tendo apresentado valor de 1391 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

Ao gel selecionado, da mesma marca e do mesmo lote verificado anteriormente, foi adicionado numa quantidade de 10% de tintura de curcuma e realizaram-se novos ensaios no mesmo laboratório, seguindo a mesma metodologia, com vistas a descobrir se a associação das duas substâncias prejudicaria os níveis de condutividade do gel.

Os resultados dos novos ensaios indicaram que a inclusão da tintura de curcuma a 10% (quantidade ideal para não modificar as especificações do gel aniônico) ao gel aniônico da marca Relicate, da linha Max Revitalize, não afetou os níveis de condutividade. Para aplicação do protocolo experimental, foi elaborado o gel de curcuma a 10 % pela Homeoterápica Farmácia de Manipulação³, na cidade de Curitiba/PR, sob a supervisão da Dra. Eneida J. Da Losso.

Estipulou-se, para a realização do protocolo experimental, a quantidade total, para as 10 sessões, de 250 g de gel por voluntária. Para a implementação do protocolo *in vivo*, foi estabelecida uma quantidade de 25 g por sessão, dividida em oito eletrodos, totalizando 3,12 g de gel para cada eletrodo, a ser aplicado na região do abdome. Essa quantidade de gel foi mensurada por meio do uso de uma balança semi-analítica, marca BL, modelo 320H. Para as voluntárias que receberam o gel de curcuma, o valor estipulado para cada 100 g de gel foi de 10 g de tintura de curcuma não padronizada, ou seja, estima-se que a quantidade de curcumina presente na tintura seja de 3 a 8 % (SHARMA et al., 2005).

3.3 ANAMNESE

As voluntárias, após selecionadas, foram encaminhadas à realização da anamnese (apêndice 2), na qual eram realizadas a verificação da massa, IMC e perímetria abdominal.

Para medidas de massa e altura das voluntárias, foi utilizada uma balança eletrônica da marca Filizola modelo personal 180. As medidas foram realizadas no primeiro e no último dia das sessões.

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado no primeiro e no último dia

³ R. Marcelino Nogueira, n. 73, Bairro Bacacheri, Curitiba - PR.

das sessões utilizando a seguinte relação: massa (em quilogramas) dividida pelo quadrado da altura (em metros). O número gerado corresponde ao valor de IMC.

Para perimetria abdominal, foram realizadas medidas acima da cicatriz (AC) - 5 cm da cicatriz umbilical, na cicatriz umbilical (CIC) e abaixo da cicatriz (AB) - 5 cm abaixo. Nas medições, utilizou-se um lápis dermatográfico da marca Dixon® para demarcar os pontos de medida abdominal para que em seguida fosse aferido essas medidas com a fita métrica. Entretanto, foram realizadas medidas da circunferência abdominal, antes da primeira sessão e repetidas na última sessão.

3.4 ANÁLISE BIOQUÍMICA

Antes de iniciar a prática com as voluntárias, estas foram submetidas ao exame de perfil lipídico. Para isso, aplicaram-se as normas da III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia (2001), nas quais os valores de referências são: Colesterol Total (CT) menor que 200 mg/dl (ótimo), 200-239 mg/dl (limítrofe), maior ou igual 240 mg/dl (alto); LDL-C (Lipoproteína de baixa densidade) menor que 100 mg/dl (ótimo), 100-200 mg/dl (desejável), 130-159 mg/dl (limítrofe), 160-189 mg/dl (alto), maior ou igual 190 mg/dl (muito alto); HDL-C (lipoproteína de alta densidade) menor que 40 mg/dl (baixo), maior que 60 mg/dl (alto); Triglicerídeos menor que 150 mg/dl (ótimo), 150-200 mg/dl (limítrofe), 201-499 mg/dl (alto) e maior ou igual a 500 mg/dl (muito alto).

O perfil lipídico é definido pelas determinações do CT, HDL-C, TG, VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa) e LDL-C após jejum de 12h. Para calcular o colesterol LDL, foi utilizada a fórmula de Friedewald (retirada de RIBEIRO et al., 2006).

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-c} - \text{TG}/5 \quad (\text{equação 1})$$

Em seguida, a tarefa foi escolher um laboratório bioquímico para análise do exame de perfil lipídico e selecionar um kit que contemplasse as especificações necessárias, assim como atendessem às normas de padronização para realizar o estudo (RIBEIRO et al., 2006).

As avaliações do perfil lipídico foram realizadas no laboratório Labormed,

situado no município de Rolândia/PR. As amostras de sangue foram colhidas antes do início da aplicação do protocolo experimental e depois ao seu término. No dia seguinte ao final das 10 sessões, foram colhidas as amostras de sangue no período da manhã, respeitando um jejum de 12 h, para nova análise das dosagens de colesterol total, HDL, VLDL, LDL e triglicerídeos.

As dosagens foram realizadas utilizando o Kit Gold Analisa, com controle da qualidade Controlab Lote TSH-3N, com uso de aparelho semi-automático para leitura das absorbâncias – Bioplus Bio 200. O valor do colesterol HDL-c foi determinado pela diferença entre o colesterol total e a somatória do colesterol HDL e colesterol VLDL utilizando a fórmula de Friedwald. Esses exames foram realizados por uma única bioquímica especializada em tais procedimentos.

3.5 AVALIAÇÃO DA TELA SUBCUTÂNEA NO TECIDO ADIPOSEO ATRAVÉS DO EXAME DE ULTRASSONOGRAFIA

O médico radiologista que efetuou a análise de tecido adiposo padronizou as medidas e especificações adotadas no estudo, seguindo o protocolo de Radominski et al., (2000) para realizar as práticas nas voluntárias. Os exames foram acompanhados pela autora do projeto. As voluntárias foram submetidas ao exame de ultrassonografia (US) de abdome para avaliação da tela subcutânea. A ultrassonografia foi efetuada com a paciente colocada em decúbito dorsal. As medidas foram realizadas nas regiões da cicatriz umbilical, 5 cm acima e 5 cm abaixo da cicatriz umbilical, na linha xifo-umbilical, conforme ilustrado na figura 21, e infra-umbilical, figura 22, na linha xifo-umbilical utilizando transdutor convexo eletrônico. A leitura foi realizada diretamente de imagens congeladas na tela, sempre realizadas pelo mesmo avaliador.

Para realização do exame, utilizou-se um aparelho ultrassonográfico da marca Philips, modelo Sonoline Prima, com transdutor de 3,5 MHz, cuja foto pode ser visualizada na figura 23.



Figura 21. Foto ilustrativa da mensuração da camada adiposa da região supra-umbilical utilizando a ultrassonografia.



Figura 22. Foto ilustrativa da medição da camada adiposa da região infra-umbilical utilizando a ultrassonografia.

As medidas da espessura subcutânea abdominal eram efetuadas entre a pele e a face externa do músculo reto abdominal, abrangendo toda a espessura da tela subcutânea (RADOMINSKI et al., 2000). As figuras 24 e 25 ilustram as medidas efetuadas, antes e depois do procedimento, entre a pele e a face externa do

músculo reto abdominal.

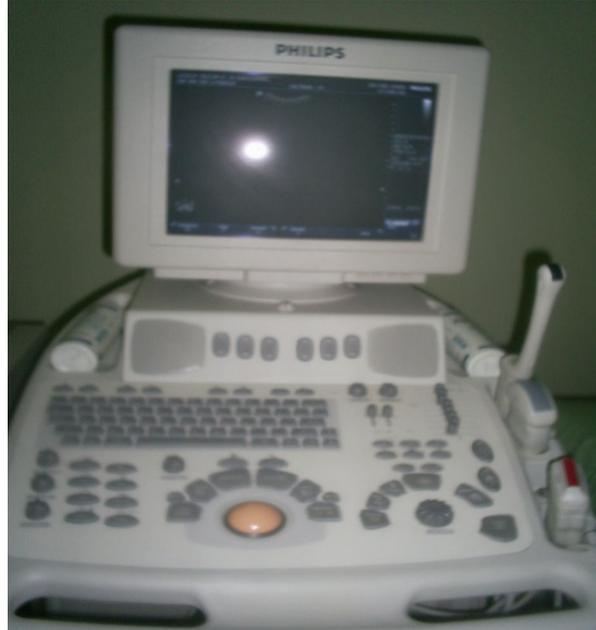


Figura 23. Foto ilustrativa do equipamento de ultrassonografia da marca PHILIPS utilizado na mensuração da camada adiposa.

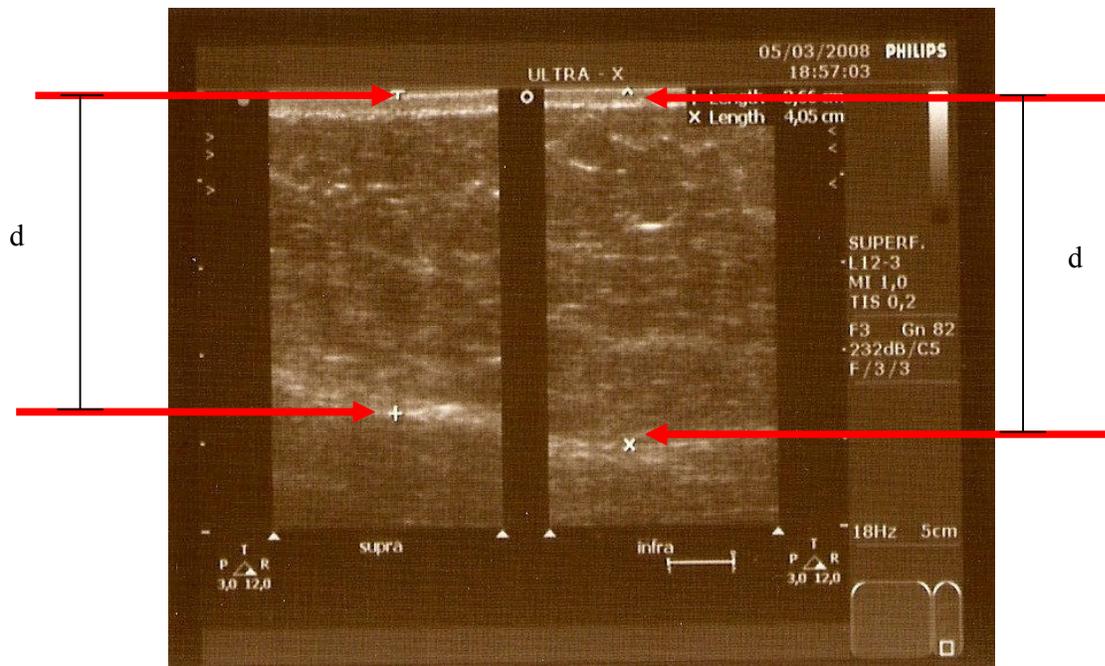


Figura 24. Ultrassonografia do tecido adiposo de uma voluntária demonstrando a análise do tecido adiposo na região supra-umbilical e infra-umbilical antes do procedimento. Essas medidas são colocadas o marcador do ultrassom sobre o final da camada da pele e o

segundo sobre o início da fáscia do músculo, em seguida é realizado a diferença entre os valores dos marcadores da pele e do músculo.

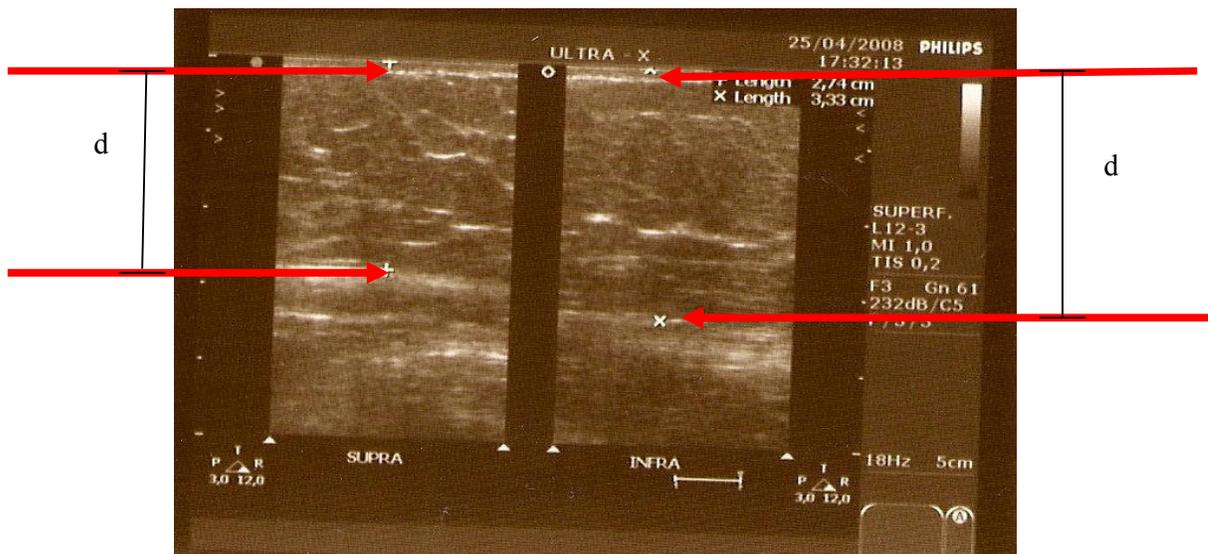


Figura 25. Ultrassonografia do tecido adiposo de uma voluntária demonstrando a análise do tecido adiposo na região supra-umbilical e infra-umbilical depois do procedimento. Essas medidas são colocadas o marcador do ultrassom sobre o final da camada da pele e o segundo sobre o início da fáscia do músculo, em seguida é realizado a diferença entre os valores dos marcadores da pele e do músculo.

A ultrassonografia e os exames de perfil lipídico foram realizados um dia antes do início do protocolo experimental e após as 10 sessões de atendimento das voluntárias, logo no dia seguinte após o término da última sessão.

3.6 Aplicação do Protocolo Experimental

Após a realização dos exames físicos e clínicos, os procedimentos de aplicação do protocolo experimental foram iniciados.

Para a aplicação do protocolo, efetuou-se assepsia da pele com álcool 70 e algodão, visando a remoção dos resíduos que pudessem estar presentes sobre a pele, em seguida, nas 18 voluntárias selecionadas, sendo 10 para utilização de estimulação com gel à base de curcuma (grupo tratado) e 8 com estimulação e gel normal (grupo controle), foram posicionados oito eletrodos de silicone e carbono de 15 x 5 cm, diretamente sobre a pele, conforme mostrado na figura 27, distribuídos na região do abdome e fixados com uma faixa elástica para garantir uma melhor

aderência do eletrodo com gel ao abdome da voluntária. As figuras 27 e 28 ilustram o posicionamento dos eletrodos, vistos de frente e de perfil, fixados por uma faixa elástica no abdome.

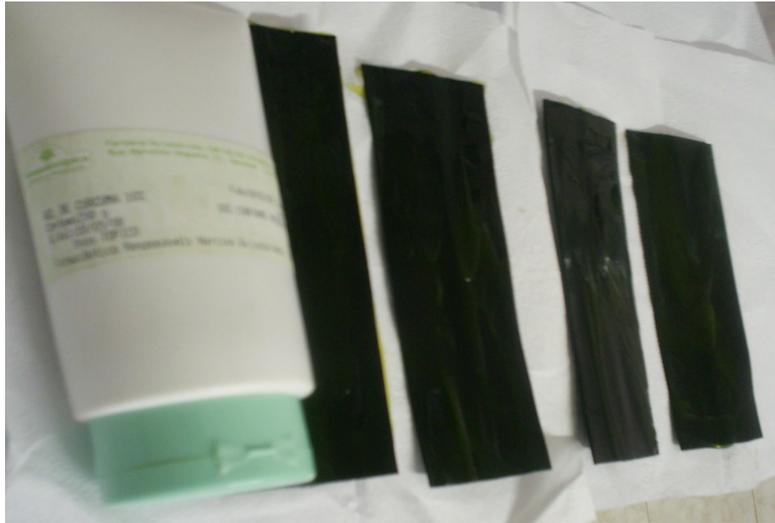


Figura 26. Foto ilustrativa da colocação do gel de curcuma nos eletrodos de silicone com dimensão de 15 x 5 cm, sendo o gel distribuído uniformemente na quantidade de 3,12 g para cada eletrodo aplicado no abdome.



Figura 27. Foto ilustrativa de perfil da realização do procedimento, do posicionamento da voluntária em decúbito dorsal com oito placas de eletrodos fixados por uma faixa elástica, encontrando-se ao lado o equipamento.

Antes das 10 sessões, as voluntárias foram submetidas à ultrassonografia e ao exame de perfil lipídico e depois do procedimento foram repetidos esses exames para comparação dos resultados.



Figura 28. Foto ilustrativa da voluntária de frente demonstrando o posicionamento das oito placas de eletrodos de silicone-carbono, utilizando uma faixa elástica para fixação destes.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados obtidos durante a aplicação do protocolo experimental foram colhidos diretamente pela pesquisadora ou na presença da mesma com o propósito de minimizar erros na coleta de tais informações, para, com isso, não comprometer a fidedignidade dos resultados obtidos pelo estudo.

Para verificação dos dados estatísticos do estudo os resultados foram divididos da seguinte forma: comparação inicial aplicando o teste não-paramétrico de Mann-Whitney; comparação inicial e final dentro de cada grupo aplicando o teste não-paramétrico de Wilcoxon; e avaliação em relação à diferença relativa dos grupos empregando o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, com os valores expressos em médias e valor de p.

A homogeneidade inicial dos dois grupos, grupo controle e tratado, foi estatisticamente avaliada para os parâmetros: idade, massa, IMC, perímetria

abdominal, perfil lipídico e medidas da espessura da tela subcutânea através da ultrassonografia.

Os valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística. Os dados foram organizados em planilha Excel e analisados com o uso do programa computacional Statistica v.8.0.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

Os resultados são apresentados seguindo a ordem da comparação estatística dos grupos: na avaliação inicial, na avaliação inicial e final dentro de cada grupo e em relação à diferença relativa expressa em porcentagem para todos os parâmetros analisados.

4.1 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS NA AVALIAÇÃO INICIAL

As medidas efetuadas na avaliação inicial das voluntárias, relativas à idade, massa, IMC, perfil lipídico, perimetria abdominal e espessura da tela subcutânea foram analisadas pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney e expressas na tabela 1.

Esta análise indicou que os grupos controle e tratado com hidrogel de curcuma são homogêneos, exceto em relação aos parâmetros idade (valor de $p=0,027$) e triglicerídeos ($p=0,002$).

4.2 COMPARAÇÕES ENTRE INICIAL E FINAL DENTRO DE CADA GRUPO

Na tabela 2 (em anexo) apresenta-se a comparação entre o resultado inicial e final, dentro de cada grupo. Esses dados indicam se houve diferença antes do tratamento e no final do mesmo, tanto para o grupo controle quanto para o grupo tratado com hidrogel de curcuma.

Tabela 1. Comparação das estatísticas descritivas dos grupos na avaliação inicial, apresentando as variáveis: idade, massa, IMC, perfil lipídico, perimetria abdominal (acima da cicatriz (AC), na cicatriz (CIC) e abaixo da cicatriz (AB)), exame da espessura da camada adiposa do grupo controle (apenas eletroestimulação) e do grupo tratado (eletroestimulação com gel de Curcuma).

Variáveis	Grupo Controle Eletroestimulação	Grupo Tratado Eletroestimulação com gel de Curcuma	Valor de p
	Média ± dp	Média ± dp	
Idade (anos)	27,25 ± 7,03	35,70 ± 9,18	* 0,027
Massa (kg)	65,44 ± 12,03	62,64 ± 7,59	0,897
IMC (kg/m ²)	27,82 ± 6,33	24,27 ± 3,29	0,315
Perfil Lipídico (mg/dL)	Média ± dp	Média ± dp	Valor de p
CT inicial	161,22 ± 14,82	179,71 ± 22,52	0,101
HDL-c inicial	57,50 ± 15,71	53,75 ± 10,42	0,829
LDL-c inicial	97,39 ± 19,38	103,76 ± 22,54	0,237
TG inicial	64,04 ± 24,45	119,05 ± 39,31	* 0,002
Perimetria Abdominal	Média ± dp	Média ± dp	Valor de p
AC inicial	81,25 ± 10,17	82,90 ± 9,05	0,897
CIC inicial	88,50 ± 12,09	90,20 ± 7,55	0,829
AB inicial	92,75 ± 10,47	93,10 ± 6,49	0,897
Espessura da Tela Subcutânea (mm)	Média ± dp	Média ± dp	Valor de p
Supra-Umb inicial	3,32 ± 1,02	3,18 ± 0,83	0,633
Infra-Umb inicial	4,32 ± 1,59	3,81 ± 1,11	0,573

* valores que apresentaram diferenças estatísticas.

4.2.1 Medidas de Perimetria Abdominal

A figura 29 apresenta a comparação inicial e final das medidas de perimetria abdominal: acima da cicatriz umbilical (AC), na cicatriz umbilical (CIC) e abaixo da cicatriz umbilical (AB), das 8 voluntárias submetidas à estimulação elétrica de baixa frequência no grupo controle. Houve diferença entre inicial e final para estes parâmetros quando avaliado pelo Teste não-paramétrico de Wilcoxon com valores de p, respectivamente, iguais a: 0,021, 0,042 e 0,042. A redução foi maior na medida de perimetria abdominal da região acima da cicatriz umbilical. Esse resultado mostra que para esse parâmetro o padrão estimulatório aplicado diminuiu as medidas de perimetria ao final do tratamento.

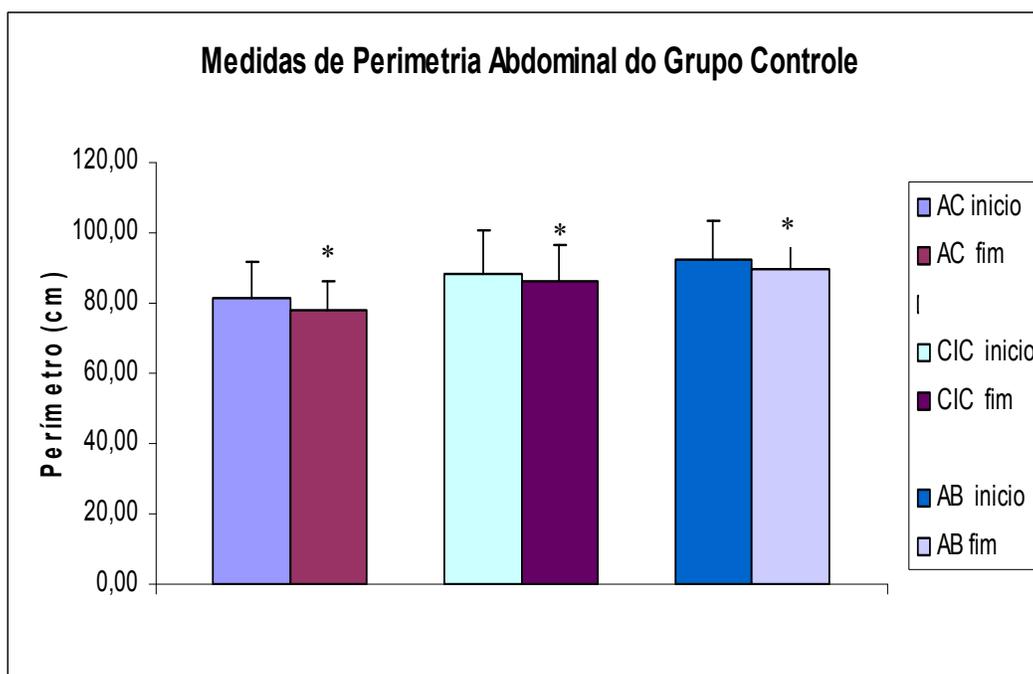


Figura 29. Medidas de perimetria abdominal do grupo controle utilizando o teste não paramétrico de Wilcoxon comparando os valores de perimetria iniciais e finais dentro do grupo controle. * significa que apresentou diferença estatística de $p < 0,05$ para AC, CIC e AB após o tratamento com eletroestimulação.

No grupo tratado com hidrogel de curcuma igualmente se observou diminuição das medidas de perimetria abdominal AC, CIC e AB com valores de $p = 0,005$ em todos estes parâmetros, como se pode observar na figura 30. As

diferenças ao final do tratamento com hidrogel de curcuma foram maiores quando comparadas nas três medidas AC, CIC e AB ao grupo controle.

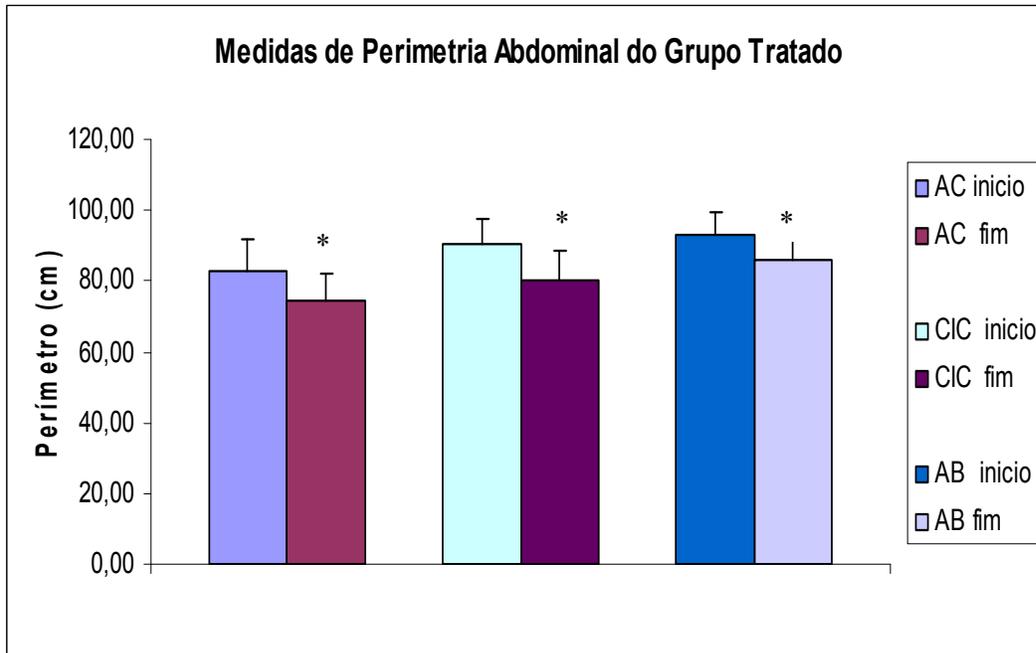


Figura 30. Medidas de perimetria abdominal comparando os valores iniciais e finais dentro do grupo tratado utilizando o teste de Wilcoxon. * significa que apresentou diferença estatística para $p < 0,05$ nos valores finais acima da cicatriz, na cicatriz e abaixo da cicatriz.

4.2.2 Variação quantitativa da Tela Subcutânea

A figura 31 apresenta a comparação de resultados entre os momentos iniciais e finais, para os grupos controle e tratado com hidrogel de curcuma, relativa às medidas da tela subcutânea por meio da ultrassonografia, realizada nas seguintes regiões do abdome: supra-umbilical e infra-umbilical. No grupo controle houve diferença entre os momentos inicial e final para esses parâmetros quando avaliado pelo Teste não-paramétrico de Wilcoxon, com valores de $p = 0,012$ para as regiões supra e infra-umbilical. No grupo tratado também houve diferença significativa utilizando o teste de Wilcoxon, com valores de $p = 0,07$ para medidas na região supra-umbilical e $p = 0,005$ na medida infra-umbilical.

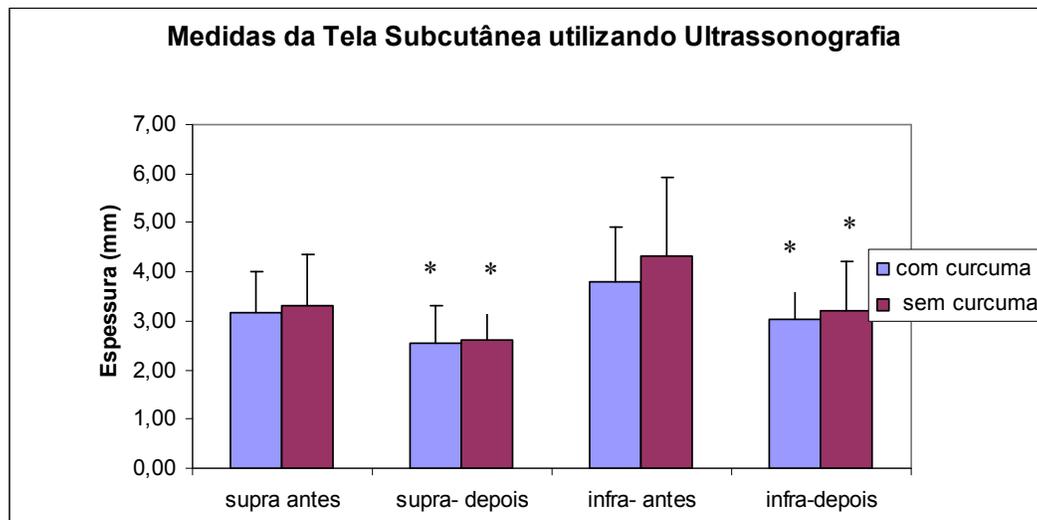


Figura 31. Medidas da tela subcutânea da região supra-umbilical e infra-umbilical comparando os valores iniciais e finais dentro do grupo tratado e do grupo controle, para isso utilizou o teste não paramétrico de Wilcoxon para este tipo de amostra. * significa que apresentou diferença estatística de $p < 0,05$ nos valores de supra e infra-umbilical depois do tratamento com e sem curcuma.

4.2.3 Variação Quantitativa do Perfil Lipídico

A figura 32 apresenta a comparação dos resultados entre os momentos inicial e final das medidas do perfil lipídico (CT, TG, LDL-c e HDL-c) do grupo controle. Não houve diferença ao final do tratamento para os níveis séricos de CT, LDL-c e HDL-c; porém, houve aumento significativo dos valores de TG ao final do tratamento quando avaliado pelo Teste não-paramétrico de Wilcoxon com valor de $p = 0,012$.

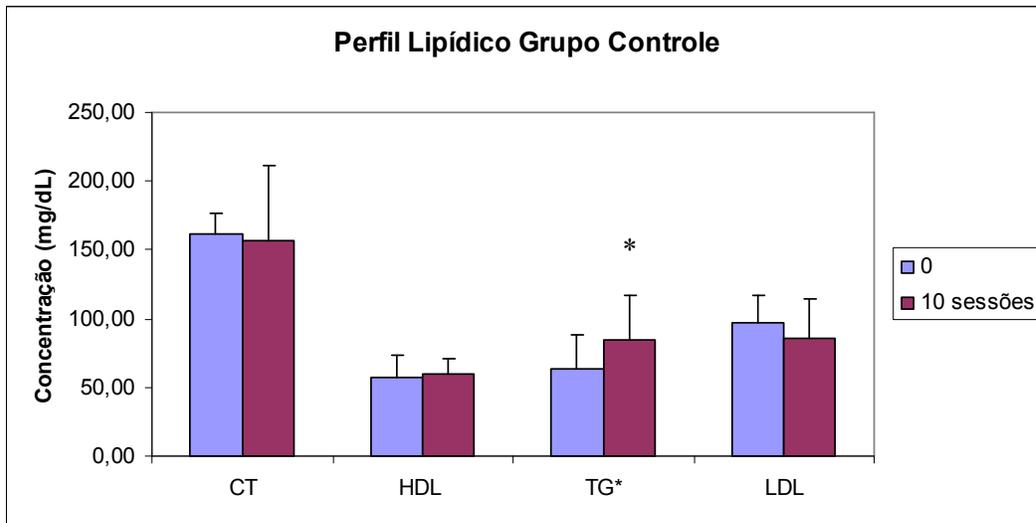


Figura 32. Medidas do perfil lipídico do grupo controle no início e final do tratamento. * significa que apresentou diferença estatística pelo teste não paramétrico de Wilcoxon para $p < 0,05$, neste caso, apenas nos valores de triglicerídeos.

No grupo tratado com hidrogel de curcuma, cujos resultados encontram-se na figura 33, houve diminuição significativa nos níveis séricos de CT ($p=0,008$), LDL-c ($p=0,005$) e TG ($p=0,005$). Não houve alteração no valor de HDL-c.

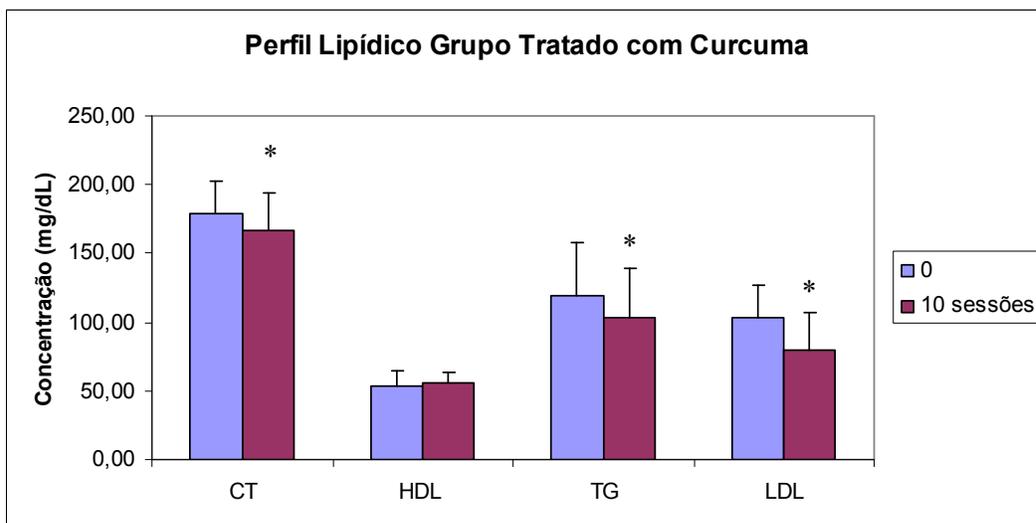


Figura 33. Medidas do perfil lipídico do grupo tratado com curcuma antes e após o tratamento. * significa que houve diferença estatística utilizando o teste não paramétrico de Wilcoxon para $p < 0,05$ nos valores de triglicerídeos, LDL-c e Colesterol total após as 10 sessões.

4.3 COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS CONSIDERANDO A DIFERENÇA RELATIVA

4.3.1 Diferença Relativa de Perfil Lipídico

Na tabela 3 apresenta-se uma comparação entre os grupos controle e tratado com hidrogel de curcuma, expressando a diferença relativa do perfil lipídico (CT, TG, LDL-c e HDL-c). Não houve diferença significativa ao final do tratamento em ambos os grupos para os níveis séricos de CT, LDL-c e HDL-c; porém, houve aumento significativo dos valores de TG do grupo controle (sem curcuma) quando avaliado pelo Teste não-paramétrico de Wilcoxon com valor de $p=0,001$.

Tabela 3. Representa os valores do perfil lipídico CT, HDL-c, LDL-c e TG do grupo controle e grupo tratado com hidrogel de curcuma. Os sinais significam: (-) diminuição entre o início e o fim do tratamento, (+) aumento entre o início e o fim do tratamento. * significa diferença estatística pelo teste Mann-Whitney para $p<0,05$.

Diferença (%)	Grupo controle Sem curcuma	Grupo Tratado Com curcuma	Valor p
CT	4,75 (-)	7,75 (-)	0,360
HDL	8,94 (+)	4,94 (+)	0,897
TG	35,89 (+)	13,38 (-)	*0,001
LDL	10,59 (-)	23,74 (-)	0,408

* significa que neste parâmetro houve diferença significativa entre os grupos.

4.3.2 Variação da Massa Considerando à Diferença Relativa

A figura 34 apresenta a comparação entre os grupos: controle e tratado com hidrogel de curcuma em relação à mediana expressa em porcentagem para o item de massa. No grupo controle, a diminuição da massa constatada ao término do tratamento foi em média de 1,31 kg enquanto que o grupo tratado foi

significativamente maior apresentado uma redução em média de 4,78 kg, quando avaliado pelo Teste de Mann-Whitney com valor de $p < 0,001$.

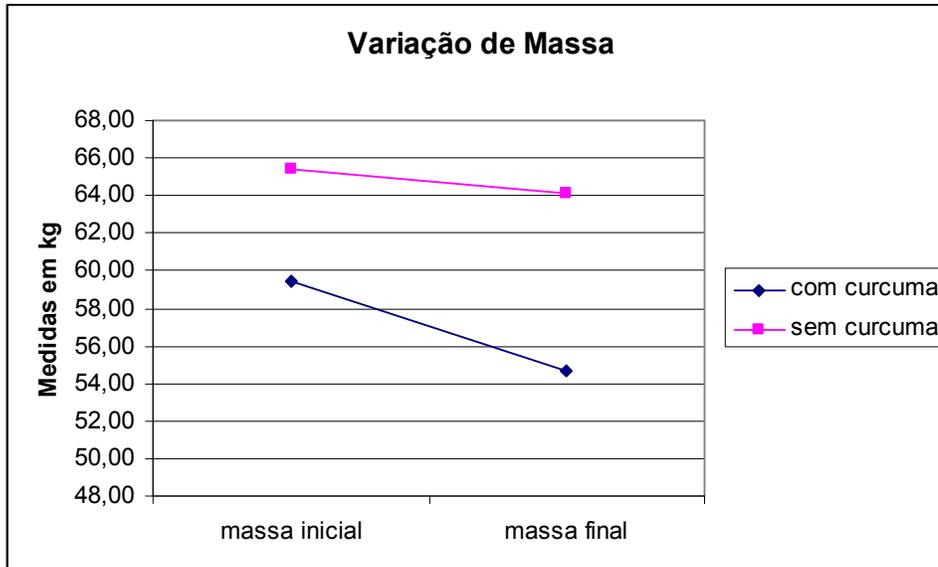


Figura 34. Representa os valores da massa do grupo controle e do grupo tratado com hidrogel de curcuma. O teste Mann-Whitney indicou nível de significância de $p < 0,05$.

4.3.3 Variação da Perimetria Abdominal em relação à Diferença Relativa

A figura 35 apresenta a comparação entre os grupos controle e tratado com hidrogel de curcuma, em relação à diferença relativa expressa em porcentagem para os itens AC, CIC e AB. Houve diferença significativa ao final do tratamento para o grupo controle e para o grupo tratado com hidrogel de curcuma. Os valores de p para ambos os grupos foi de $p < 0,001$ quando avaliado pelo Teste Mann-Whitney.

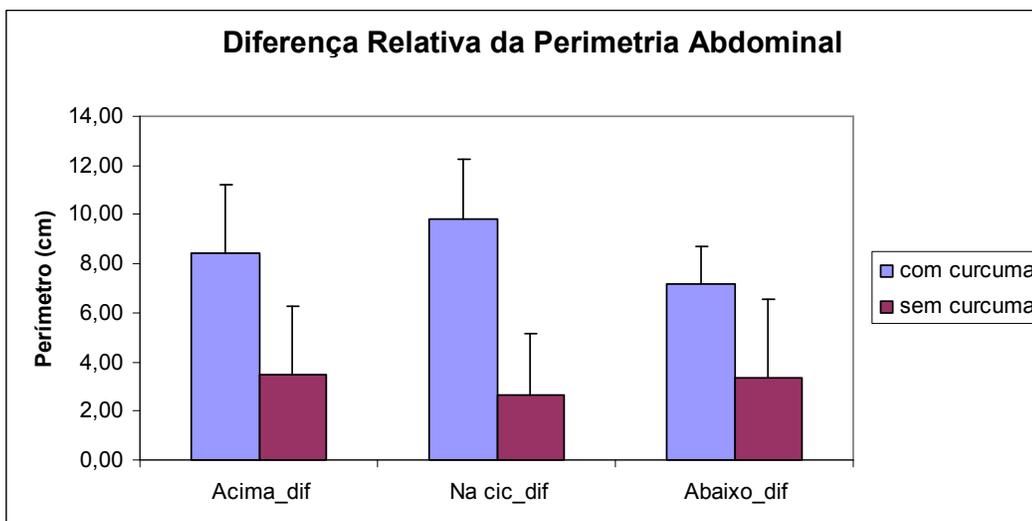


Figura 35. Representa os valores de perimetria abdominal do grupo controle e do grupo tratado com hidrogel de curcuma. O teste Mann-Whitney indicou nível de significância para $p < 0,05$ em todos os valores de perimetria abdominal.

CAPÍTULO 5

DISCUSSÃO

Há muito se sabe que mudanças no estilo de vida são ações fundamentais para o sucesso na redução e no controle do excesso de gordura corporal, notadamente que quanto maior o acúmulo de gordura abdominal maior a predisposição ao aparecimento de doenças como hipercolestoremia (TUOMILEHTO et al., 2001), síndrome metabólica (DESPRES, 1991) ou hipertensão (SILVA et al., 2006).

Portanto, a análise dos resultados obtidos nesse estudo relativos aos efeitos da eletroestimulação de baixa frequência sobre o tecido da região abdominal, associado ou não ao hidrogel de curcuma, poderá colaborar para a padronização de novas intervenções que permitam o aprimoramento da qualidade de vida do indivíduo acometido com gordura abdominal.

A análise estatística dos valores iniciais entre os grupos indicou homogeneidade entre eles, exceto para os parâmetros da idade (valor de $p=0,027$) e triglicerídeos ($p=0,002$) (tabela 1).

A média de idade do grupo controle foi de aproximadamente 27 anos enquanto que no grupo tratado atingiu 35 anos, decorrente da divisão das voluntárias de forma aleatória. Essa diferença de idade pode justificar um nível maior de TGs séricos do grupo tratado com curcuma (média = 119 mg/dL) quando comparado ao grupo controle (eletroestimulação) (média = 64 mg/dL), pois com o aumento da idade e a diminuição dos níveis dos hormônios esteroidais espera-se uma alteração do metabolismo lipídico, podendo determinar o aumento dos níveis séricos de CT e TG (BISHOP, 2000). Contudo, apesar dessa diferença estatística entre os grupos, os valores de TG séricos das voluntárias dos dois grupos estão dentro dos valores de referência. Uma análise da influência da falta de

homogeneidade inicial da idade e dos níveis de TGs entre os grupos será considerada na análise dos resultados ao longo dessa discussão.

Poucos estudos relatam o efeito da estimulação elétrica de baixa frequência no tecido adiposo. A falta de literatura referente a essa metodologia em humanos tornou difícil a padronização de parâmetros estimulatórios nesse estudo, tais como: frequência, intensidade, forma de onda e tempo de aplicação.

Os efeitos da estimulação de baixa frequência sobre o tecido adiposo da região abdominal podem ser diretamente observados através das diminuições das medidas de perímetria abdominal nas regiões AC, CIC, AB (figura 29), bem como das medidas de espessura da tela subcutânea nas regiões supra e infra-umbilicais (figura 32). A frequência estipulada nesse estudo foi de 20 Hz por ter ação sobre o adipócito, estimulando as terminações do sistema neurovegetativo simpático, com liberação do AMP cíclico intra-adipocitário, o qual determina ativação da lipólise (MAIO, 2004).

A gordura localizada na região do abdome, diferentemente da gordura localizada em outras regiões, é particularmente sensível ao estímulo elétrico (DESPRES et al., 1989; KABIR et al., 2005; SEVANI et al., 1996). A atuação da corrente elétrica facilita a drenagem do produto da ação da lipólise pela circulação porta hepática (BORGES, 2006; HELMSTADTER, 2001). Por meio da eletroestimulação, a gordura subcutânea tende a liberar maiores quantidades de ácidos graxos livres (AG) na veia porta hepática, elevando, portanto, a disponibilidade de substratos para a produção de lipoproteínas, o que aumenta seus níveis circulantes (HELMSTADTER, 2001). Isso também foi constatado nesse estudo, através do aumento estatisticamente significativo dos níveis de TGs séricos (figura 33) no grupo controle após as 10 sessões de eletroestimulação de baixa frequência. Assim, a análise geral dos resultados obtidos pela metodologia padronizada nesse estudo demonstrou eficiência de ação lipolítica tanto nos parâmetros de medidas de tecido adiposo local, quanto na medida de TGs circulantes.

Para as voluntárias que receberam a estimulação de baixa frequência com hidrogel de curcuma, foi possível notar uma diminuição da camada de gordura abdominal mais efetiva do que no grupo controle, por meio dos resultados da variação da perímetria abdominal (figura 30), massa, IMC e da espessura da tela

subcutânea (figura 31). Na análise dos resultados do perfil lipídico, apesar do efeito lipolítico tecidual demonstrado nesse grupo, observou-se uma diminuição significativa dos níveis de TGs, ao contrário do observado no grupo controle (eletroestimulação), bem como diminuição dos níveis de CT e LDL-c (figuras 32 e 33), lipoproteínas potencialmente aterogênicas.

Esses resultados demonstram a eficiência da eletroestimulação em tornar sistemicamente disponíveis os ativos da curcuma (grupo tratado), como a curcumina, mostrando uma substância adequada para ser administrada via transdérmica, ou seja, pelo método da iontoforese. A curcumina comprovadamente interfere no metabolismo de lipídios (RAMIREZ-TORTOSA, 1999; KUNNUMAKKARA et al., 2008; JANG et al., 2008; AGGARWAL et al., 2009). O mecanismo de ação da curcumina na diminuição dos níveis de CT e LDL-c não está totalmente esclarecido, mas o aumento da expressão gênica dos receptores celulares de LDL (receptor de apo B100) pela curcumina já foi demonstrado por Jang et al. (2008). Esse aumento dos receptores de LDL-c pela curcumina determina um aumento na internalização dessa lipoproteína pelo mecanismo de endocitose mediado por receptor, o que justificaria a diminuição dos níveis plasmáticos de LDL-c e, conseqüentemente, do CT, diminuindo o risco de desenvolvimento de placas de aterosclerose.

Apesar do grande espectro de atividades biológicas dos ativos da curcuma, os estudos realizados nos últimos anos relacionados com a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de curcumina revelaram que a sua má absorção e rápido metabolismo de primeira passagem restringe severamente sua biodisponibilidade quando administrada por via oral (SHARMA et al., 2005; KUNNUMAKKARA et al., 2008; AGGARWAL et al., 2009). Essa limitação determina a necessidade de implementação de outras vias de administração ou dispositivos de liberação controlada com finalidade de potencializar a ação terapêutica desse pigmento.

A constatação da eficiência da iontoforese ocorreu de forma indireta, por meio da análise do conjunto dos resultados; porém, a quantificação da concentração plasmática de curcumina capaz de determinar tais efeitos ainda necessita ser analisada.

Considerando o baixo custo da técnica de iontoforese com o hidrogel de curcuma e a sua eficiência para a administração transdérmica da curcumina, combinada com as múltiplas potencialidades terapêuticas dessa substância, essa técnica pode ser considerada um eficiente agente para ser explorado na prevenção e tratamento de várias doenças. Além disso, a presença dos ativos da curcuma potencializou o efeito redutor da eletroestimulação sobre a gordura abdominal, resultado até então não demonstrado na literatura científica, o que torna a curcumina um agente potencial nos tratamentos de redução de medidas de circunferência abdominal, podendo ser associada às técnicas de fisioterapia dermato-funcional.

Relacionando a análise do perfil lipídico com a falta de homogeneidade na idade e níveis de TGs iniciais entre o grupo controle e tratado, constata-se que apesar dessa falta de homogeneidade, foi no grupo mais idoso e com maiores níveis de TGs que, após o tratamento com hidrogel de curcuma, observou-se uma diminuição significativa nos níveis séricos de CT, LDL-c e TG, o que não aconteceu no grupo controle. Nesse caso, a falta de homogeneidade foi favorável na demonstração da eficiência da técnica de eletroestimulação de baixa frequência na disponibilização sistêmica dos ativos da curcuma por via transdérmica.

O grupo controle, apesar de mais jovem e com menores valores iniciais de TGs séricos, ao fim do tratamento de eletroestimulação de baixa frequência apresentou um aumento significativo nos níveis de TGs, enquanto que o grupo tratado com hidrogel de curcuma apresentou uma diminuição significativa nesses níveis. No grupo controle, a eletroestimulação de baixa frequência levou a uma mobilização dos AGs do tecido adiposo, o que determinou um aumento da síntese hepática de TGs. Assim, a constatação da diminuição da gordura abdominal e o aumento do TGs séricos pela técnica utilizada de eletroestimulação são indicativos da eficiência dessa técnica na mobilização de TGs dos adipócitos. Já no grupo tratado, ocorreu uma diminuição dos níveis de TGs circulantes (tabela 2), apesar da observação de uma maior ação lipolítica local na região abdominal (figura 33). Isso claramente demonstra uma ação dos ativos da curcuma no nível de metabolismo sistêmico, além da sua ação sobre o tecido adiposo local.

A análise estatística da diferença relativa entre os dois tratamentos demonstrou diferenças entre o grupo controle e tratado para os valores de massa,

IMC, medidas de perimetria e espessura da tela subcutânea por ultrassonografia, bem como para os níveis séricos de TGs. Contudo, para os demais parâmetros do perfil lipídico não houve diferenças estatisticamente significativas, mesmo havendo uma diminuição dos níveis de CT e LDL-c no grupo tratado.

Essas constatações reforçam a hipótese de que os ativos da curcuma tiveram efeitos maiores sobre o metabolismo lipídico na região abdominal do que no metabolismo lipídico sistêmico, apesar desses comprovadamente existirem.

5.1 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

A realização desta pesquisa levou a uma série de questionamentos e com isso abriu um leque de novos estudos para complementar a pesquisa desenvolvida, assim como iniciar futuros trabalhos, dentre os quais, destacam-se:

(1) estudar a ação de eletroestimulação na região do tecido subcutâneo (tela subcutânea) envolvendo correntes de baixa frequência, com a participação de um número maior de voluntários e, preferencialmente, um controle rigoroso da ingestão calórica das pessoas selecionadas;

(2) acompanhar as pacientes por um período após o término da pesquisa para permitir verificar a persistência da redução da gordura abdominal e do exame de perfil lipídico, através da estimulação elétrica de baixa frequência, mesmo já encerrado o tratamento;

(3) proporcionar estudos da curcumina com voluntários do sexo masculino, para verificar se estes seguem a mesma tendência observada no grupo feminino, analisando a gordura subcutânea, que difere da feminina, a qual possui menos atuação hormonal;

(4) realizar estudos com curcumina em voluntárias com idade superior a deste estudo, para verificação da atuação de tal substância no metabolismo lipídico, já que mulheres com idade avançada apresentam uma diminuição no metabolismo;

(5) realizar estudos da curcumina com estimulação elétrica associada a exercícios físicos, para verificação da sua atuação no organismo, em especial quanto à eventual melhora no perfil lipídico;

(6) realizar estudos com voluntárias que apresentem obesidade abdominal para mensurar os efeitos da ação da curcumina;

(7) estudar os efeitos obtidos com a utilização de outras formas de intensidade e frequências de correntes elétricas no tecido subcutâneo, diferentes das aplicadas no presente estudo, bem como analisar os resultados verificados com a substituição da curcuma por outros princípios ativos a serem combinados com a iontoforese, tendo em foco a diminuição da camada do tecido adiposo e a diminuição de níveis de perfil lipídico;

(8) quantificar a concentração de curcumina na tintura de curcuma incorporada no gel, bem como determinar os níveis plasmáticos de curcumina atingidos após o tratamento, por metodologia de HPLC (*High performance liquid chromatography*).

O presente estudo também sinalizou a importância de buscar-se mais informações quanto aos resultados e efeitos que podem ser alcançados através da associação do gel de curcuma com outros procedimentos fisioterápicos relacionados à área de saúde.

CAPÍTULO 6

CONCLUSÕES

A análise dos resultados, tendo em vista os objetivos específicos propostos, mostrou que a técnica de eletroestimulação de baixa frequência aplicada neste estudo foi eficiente na redução do tecido adiposo na região abdominal, proporcionando um aumento circulante dos níveis de triglicerídeos na circulação sanguínea.

Os resultados obtidos da associação da estimulação elétrica de baixa frequência via transdérmica com os ativos da *Curcuma longa*, combinação essa até então não experimentada, revelaram benefícios terapêuticos. Entre os benefícios obtidos, destaca-se uma melhora no exame de perfil lipídico, no qual se obteve diminuição do colesterol LDL-c (ruim) e um nível adequado de HDL-c (bom), proporcionando auxílio na prevenção de doenças como hipercolesterolemia, síndrome metabólica, aterosclerose e melhora nos padrões estéticos devido à diminuição da circunferência abdominal e, conseqüentemente, diminuição da gordura abdominal.

A aplicação dos ativos da *Curcuma longa* através da via transdérmica mostrou-se uma alternativa eficiente para sua absorção no corpo humano, em especial quando levado em consideração sua baixa biodisponibilidade via oral.

O presente estudo atingiu seus objetivos, reforçando as teorias de autores como Kunnumakkara et al. (2008), Jang et al. (2008), Aggarwal et al. (2009) e Ramirez-Tortosa (1999) que relatam os efeitos da curcumina no metabolismo lipídico humano.

A forma de tratamento da iontoforese associada ao gel de curcuma, combinada com o seu baixo custo e as suas múltiplas potencialidades torna a curcumina um agente importante a ser explorado na prevenção e tratamento de várias doenças, ao revelar resultados promissores da utilização desta técnica,

proporcionando fundamentos para a utilização desses procedimentos, de forma segura e eficiente.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, B.B.; HARIKUMAR, K.B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 41, 2009.

ALON, Gad. Os princípios da estimulação elétrica. In: NELSON, ROGER, M.; CURRIER, D.P. **Eletroterapia clínica**. 3 ed. São Paulo: Manole, p. 55 -139, 2003.

ALVAREZ, M.M.; VIEIRA, A.C.R.; SICHIERI, R.; VEIGA, G.V. Associação das medidas antropométricas de localização de gordura central com os componentes da síndrome metabólica em uma amostra probabilística de adolescentes de escolas públicas. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 52, n. 4, 2008 .

AMESTOY, Roberto Daniel Fernández. **Eletroterapia e eletroacupuntura**. Florianópolis: Bristot, 1998.

Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR IEC 60601-1: Equipamento eletro-médico: prescrições gerais para segurança. Rio de Janeiro: ABNT; 1997.

Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR IEC 60601-2-10: Equipamento eletro-médico: prescrições particulares para segurança de equipamento para estimulação neuromuscular. Rio de Janeiro: ABNT, 2002.

AZULAY, R.D.; AZULAY, D.R. **A Pele – Embriologia, Estrutura e Fisiologia**. In: Dermatologia. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

BAHIA, L; AGUIAR, L.G.K. O endotélio na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, v. 50, n.2, abr. 2006.

BANGA, A.K.; BOSE, S.; GHOSH, T.K. Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrasts. **International Journal of Pharmaceutics**, N. J., october 1998.

BARBARINI, L.H. M; ADAMOWSKI, J.C. Desenvolvimento de um medidor de espessura de tecido adiposo por ultra-som. **Escola Politécnica da Universidade de São Paulo**, 1999.

BAYNES, J.; DOMINICZAK, M.H. **Bioquímica Médica**. São Paulo: Manole, 2000.

BEMBEN, D.A.; BEMBEN, M.G. Effects of resistance exercise and body mass index on lipoprotein-lipid patterns of postmenopausal women. **J. Strength Cond .Res.**, v. 14, março 2000.

BISHOP, M.L.; DUBEN-ENGELKIRK, J.L FODY, E.P . **Clinical chemistry: principles, procedures, correlations**. 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 682.

BISSCHOP, G.; BISSCHOP, E.; COMMANDRÉ, A. **Eletrofisioterapia**. 1ª ed. São Paulo: Santos, 2001.

BOGATAJ, U.; GROS, N. Enhanced Rehabilitation of Gait After Stroke: A Case Report of a Therapeutic Approach Using Multichannel Functional Electrical Stimulation. **IEEE Transactions on rehabilitation engineering**, v. 5, jun. 1997.

BORGES, C.B.; BUSTAMANTE, V.C. Dieta cetogênica no tratamento de epilepsias farmacorresistentes. **Revista de Nutrição**. Campinas, v. 17, n. 4, out./dez. 2004.

BORGES, F.S. **Modalidades Terapêuticas nas Disfunções Estéticas**. São Paulo: Phorte editora, 2005.

BORKAN, G.A.; GERZOF, S.G.; ROBBINS, A.H.; HULTS, D.E.; SILBERT, C.K.; SILBERT, J.E. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. **Am J Clin. Nutr.**, v. 36; p.172-7, 1982.

BUITENQEG, J.R.; RUTTEN, W.L.C.; MARANI, E. Extracellular Stimulation Window Explained by a Geometry-Based Model of the Neuron-Electrode Contact. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 49, n. 12, december 2002.

BURKITT, H.G.; WHEATER J.W. **Histologia Funcional**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1994.

CAMPRI L.T.; DECIMO, J.P.; SOUZA, F.R. Perfil Lipídico, Dislipidemias e Exercícios Físicos. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, Florianópolis, v. 8, n. 3, 2006.

CAPODIFERRO, S.; MAIORANO, E.; SCARPELLI, F.; FAVIA, G. Fibrolipoma of the lip treated by diode laser surgery: A case report. **Journal of Medical Case Reports**, Florence, v. 8, n. 2, set. 2008.

CARBUNARU, R.; DURAND, D.M. Toroidal Coil Models for Transcutaneous Magnetic Stimulation of Nerves. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 48, n. 4, april 2001.

CARVALHO, P.S.; MOREIRA, C.L.C.B.; BARELLI, M.C.; OLIVEIRA, F.H.; GUZZO, M.F., MIGUEL, G.P.S.; ZANDONADE, E. Cirurgia bariátrica cura síndrome metabólica?. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 51, n. 1, fev. 2007.

CARVALHO, D.F.; PAIVA, A.A.; MELO, A.S.O.; RAMOS, A.T.; MEDEIROS, J.S.; MEDEIROS, C.C.M; CARDOSO, M.A.A. Blood lipid levels and nutritional status of adolescents., **Rev. Bras. Epidemiol.**, vol. 10, n. 4, 2007.

CASTANHEIRA, M.; OLINTO, M.T.A.; GIGANTE, D.P. Socio-demographic and lifestyle factors associated with abdominal fat distribution in adults: a population-based survey in Southern Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2008.

CASTRO, S.H.; MATO, H.J. Parâmetros antropométricos e síndrome metabólica em diabetes tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, v. 50, n. 3, jun. 2006.

CERCATO, C.; MANCINI, M.C.; ARQUELLO, A.M.C.; PASSOS, V.Q.; VILLARES, S.M.F.; HALPERM, A. Systemic hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia in relation to body mass index: evaluation of a Brazilian population. **Rev. Hosp. Clín.**, São Paulo, v. 59, n. 3, 2004.

CHAOYANG, L.; FORD, E.S.; MENG, Y.X.; MOKDAD, A.H.; REAVEN, G.M. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity?. **Cardiovascular Diabetology**, California, v. 7, n. 4, fev. 2008.

CHIEN, Y.W.; LELAWONGS, P.; SIDDIQUI, O.; SUN, Y.; SHI, W.M., 1990. Facilitated transdermal delivery of therapeutic peptides and proteins by iontophoretic delivery devices. **J. Contr. Rel.**, v. 13, 1998.

CIPORKIN, H.; PASCHOAL, L.H. **Atualização Terapêutica e Fisiopatogênica da Lipodistrofia Ginóide**. São Paulo: Editora Santos, 1992.

CORMACK, D.H. O Sistema Tegumentar. In: **Ham Histologia**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

CURI, R. **Entendendo a Gordura: os ácidos graxos**. São Paulo: Manole, 2002.

DAMINELLI, E.N.; SPADA, C.; TREITINGER, A.; OLIVEIRA, T.V.; LATRILHA, M. C.; MARANHÃO, R.C. Alterations in lipid transfer to High-Density Lipoprotein (HDL) and activity of paraoxonase-1 in HIV+ patients. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, São Paulo, v. 50, n. 4, ago. 2008 .

DÂNGELO, J.G.; FATTINI, C. A. Sistema Tegumentar. In: **Anatolia Humana Sistêmica e Segmentar**. São Paulo: Atheneu, 1995.

DAVALI, M.; FOUFELLE, F. Functions of AMP-activated protein kinase in adipose tissue. **Journal the Physiology**, Paris, v. 574, n. 2, may, 2006.

DAVINI, R.; NUNES, C.V.; GUIRRO, E.C.O. e GUIRRO, R.R.J. Estimulação elétrica de alta voltagem: uma opção de tratamento. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, Piracicaba/SP, v. 9, n. 3, p. 249-256, 2005.

DESPRÉS J.P. Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. **Curr Opin Lipid**, v. 2, n. 5, 1991.

DORAI, T; AGGARWAL, B.B. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. **Cancer Letters**, v. 215, p. 129-140, 2004.

DOUGLAS, C.R. **Tratado de Fisiologia Aplicada à Saúde**. São Paulo: Robe Editorial, 2002.

EBERHART, R.C.; SU, S.; NGUYEN, K.T.; ZILBERMAN, M.; TANG, L.; NELSON, K.D.; FRENKEL, P. Bioresorbable polymeric stents: current status and future promise. **Journal of Biomaterials Science Polymer**, v. 14, p. 299-312, 2003.

FANG, J.Y.; HUNG, C.F.; FANG, Y.P.; CHAN, T.F. Transdermal iontophoresis of 5-fluorouracil combined with electroporation and laser treatment. **International Journal of Pharmaceutics**, Taiwan, oct. 2004.

FARIA, E.C.; GEBRIN, A.C.; NADRUZ J.R.; CASTILHO, L.N. Phospholipid transfer protein activity in two cholestatic patients. **Sao Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 122, n. 4, 2004.

FERMENÍA-FONT, A.; BALAGUER-FERNÁNDEZ, C.; MERINO, V.; LÓPEZ-CASTELLANO, A. Combination strategies for enhancing transdermal absorption of sumatriptan through skin. **International Journal of Pharmaceutics**, Burjassot, v. 326, n. 2, may 2006.

FITZPATRICK, D.; CORISH, J. Release characteristics of anionic drug compounds from liquid crystalline gels III. Chemical and iontophoretic enhancement of delivery across non-rate-limiting membranes. **International Journal of Pharmaceutics**, Ireland, jul. 2006.

FLECK, M.P.A.; LEAL, O.F.; LOUZADA, S.; XAVIER, M.; CHACHAMOVICH, E.; VIEIRA, G.; SANTOS, L.; PINZON, V. Development of the Portuguese version of the OMS evaluation instrument of quality of life. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. 1, 1999.

FONSECA-ALANIZ, M.H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M.I.C.; LIMA, F.B. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, 2007.

FONTA, A.F.; CASTELLANO, A.H.; FONTE, A.I. Combination strategies for enhancing transdermal absorption of sumatriptan through skin. **International Journal of Pharmaceutics**, Burjassot, v. 326, n. 2, May 2006.

FORNES, N.S.; MARTINS, I.S.; HERNAN, M.; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G.; ASCHERIO, A. Food frequency consumption and lipoproteins serum levels in the population of an urban area, Brazil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 4, ago. 2000 .

FRANCISCHI, R. P.; PEREIRA, L.O.; LANCHA JUNIOR, A.H. Exercício, Comportamento Alimentar e Obesidade: Revisão dos Efeitos sobre a Composição Corporal e Parâmetros. **Rev. Paul. Educ. Fís.**, São Paulo, v. 15 n. 40, dez. 2001.

FREITAS, A.K.M.S.O.; FREITAS, J.R.; REGINALDO, A.O.; PRADO, M.F.M.; AZEVEDO, G.D.; FOSS, M.C.; SILVA-DE-SÁ, M.F.; FERRIANI, R.A. Terapêutica com tibolona em mulheres diabéticas na pós-menopausa: parâmetros clínicos e laboratoriais de segurança. **Arq. Brás. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 49, n. 3, jun. 2005.

GAFNER, S.; LEE, S.K.; CUENDET, M.; BARTHÉLÉMY, S.; VERGNES, L.; LABIDALLE, S. Biologic evaluation of curcumin and structural derivatives in cancer chemoprevention model systems. **Phytochemistry**, v. 65, n. 21, p. 2849-2859, 2004.

GARTNER, L.P.; HIATT, J.L. **Tratado de Histologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

GFOHLER, M.; LUGNER, P. Cycling by Means of Functional Electrical. **IEEE Transactions on rehabilitations engineering**, v. 8, n. 2, jun. 2000.

GIORGINO, F.; LAVIOLA, L.; ERIKSSON, J.W. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from *in vivo* and *in vitro* studies. **Acta Physiol Scand.**; 183:13-30, 2005.

GOMEZ, R.; HUBER, J.; LHULLIER, F.; BARROS, H.M.T. Plasma insulin levels are increased by sertraline in rats under oral glucose overload. **Braz. J. Méd. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 34, n. 12, 2001.

GONZALES, A.M.; ORLANDO, R.A. Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy. **Nutrition & Metabolism**, New México, v. 4, n. 22, october 2007.

GOODPASTER, B.H.; KRISHNHASWAMI, S.; HARRIS, T.B.; KATSIARAS, A.; KRITCHEVSKY, S.B.; SIMONSICK, E.M.; NEVITT, M.; HOLVOET, P.; NEWMAN, A.B. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. **Arch. Intern. Med.**, v. 165, p. 777-83, 2005.

GRAAFA, A.M; LIA, G.L.; RAVIOLA, A.U. Combined chemical and electrical enhancement modulates stratum corneum structure. **Journal of Controlled Release**, v. 7, n. 90, Feb 2003.

GRAUER, W.O.; MOSS, A.A.; GOLDEBERG, H.I. Quantification of body fat distribution in the abdomen using computed tomography. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 39, p. 631-7, 1984.

GRILLO, L.P.; CRISPIM, S.P.; SIEBERT, A.N.; ANDRADE, A.T.W.; ROSSI, A.; CAMPOS, I.C. Lipid profile and obesity in low income school children. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 8, n. 1, 2005.

GUEDES, D.; GUEDES, J. Distribuição de gordura corporal, pressão arterial e níveis de lipídios-lipoproteínas plasmáticas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 70, n. 2, 2-11, fev.1988.

GUIRRO, E.C.O.; GUIRRO, R.R.J. **Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos, recursos, patologias**. 3.ed. rev. e ampl. Barueri: Manole, 2004. 560p.

GUIRRO, E.C.O.; GUIRRO, R.R.J. **Fisioterapia em estética: fundamentos, recursos e patologias**. 2 ed. rev. ampl. São Paulo: Manole, 1996. 275 p.

GURURAJ, A.E.; BELAKAVADI, M.; VENKATESH, D.A.; MARMÉ, D.; SALIMATH, B.P. Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin. **Biochemical and Biophysical Research Communication**, v. 297, p. 934-942, 2002.

GUTIN, B.; BARBEAU, P. Physical activity and body composition in children and adolescents. In. _____BOUCHARD, C. (Ed.). **Physical activity and obesity**. Human Kinetics, p. 213-246, 2000.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

HARGROVE, J.L.; HEINZ, G.; HEINZ, O. Modeling transitions in body composition: the approach to steady state for anthropometric measures and physiological functions in the Minnesota human starvation study. **Dynamic Medicine**, Minnesota, v. 7, n. 16, October 2008.

HARMELEN, V.V.; REYNISDOTTIR, S.; ERIKSSON, P.; THÖRNE, A.; HOFFSTEDT, J.; LÖNNQVIST, F.; ARNER, P. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. **Diabetes**, v. 47, p. 913-7, 1998.

HASSELMANN, M.H.; FAERSTEIN, E.; WERNECK, G.L.; CHOR, D.; LOPES, C.S. Associação entre circunferência abdominal e hipertensão arterial em mulheres: Estudo Pró-Saúde. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, 2008.

HELMSTADTER, A. The history of electrically-assisted transdermal drug delivery ("iontophoresis"). **Pharmazie**, v. 56, p. 583-587, 2001.

HILL, J.O.; DROUGAS, H.; PETERS, J.C. Obesity treatment: can diet composition play a role? **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 119, n. 7, p. 694- 7, 1993.

ISHIKAWA, O.; KATO, Y.; ONISHI, H.; NAGAI, T.; MACHIDA, Y. Enhancement of transdermal absorption by switching iontophoresis. **International Journal of Pharmaceutics**, Tokyo, august 2002.

JADOUL, A.; LECOUTURIER, N.; MESENS, J.; CAERS, W.; PRÉAT, V. Transdermal alniditan delivery by skin electroporation. **Journal of Controlled Release**, Belgium, october 1998.

JANG, E.M.; CHOI, M.S.; JUNG, U.J; KIM, M.J; KIM, H.J; JEON, S.M. Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. *Metabolism na Experimental*, v. 57, Korea, 2008.

JAYAPRAKASHA, G.K.; JAGAN MOHAN RAO, L.; SAKARIAH, K.K. Chemistry and biological activities of *C. longa*. **Trends in Food Science & Technology**, v. 16, p. 533–548, 2005.

JOHANNES, D.; VELDHUIS, J.N.; ROEMMICH, E.J.; RICHMOND, A.D.; ROGOL, J.C. LOVEJOY, M.S.M. **Endocrine Control of Body Composition in Infancy, Childhood, and Puberty**. *Endocr. Rev.*, Feb. 2005.

JOSHI, R.P.; CHEN, F.; ROGERS, W.R. Modeling Electrode-Based Stimulation of Muscle and Nerve by Ultrashort Electric Pulses. **IEEE Transactions on Plasma Science**, v. 32, n. 4, august 2004.

JUDITH, L.; TURGEON, M.C.C.; PAULINE, M.M.; PHYLLIS, M.W. **Complex Actions of Sex Steroids in Adipose Tissue, the Cardiovascular System, and Brain: Insights from Basic Science and Clinical Studies** *Endocr. Rev.*, Oct. 2006.

JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 11. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 524.

KABIR, M; CATALANO, K.J.; ANANTHARAYAN, S.; KIM, S.P.; VAN CITTERS, G.W.; DEA, M.K.; BERGMAN, R.N. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. **Am. J. Physiol Endocrinol Metab.**, 2005.

KALIA, Y.N.; GUY, R.H. Interaction between penetration enhancers and iontophoresis: effect on human skin impedance in vivo. **Journal of Controlled Release**, France, may 1996.

KANIKKANNAN, N.; SINGH, J.; RAMARAO, P. Transdermal iontophoretic delivery of bovine insulin and monomeric human insulin analogue. **Journal of Controlled Release**, India, october 2001.

KARHUNEN, L.; FRANSSILA-KALLUNKI, A.; RISSANEN, A.; KERVINEN, K.; KESÄNIEMI, Y.A.; UUSITUPA, M. Determinants of resting energy expenditure in obese non-diabetic caucasian women. **International Journal of Obesity**, London, v. 21, p. 197- 202, 1997.

KEMPEN, K.P.G.; SARIS, W.H.M.; WESTERTERP, K.R. Energy balance during an-8wk energy-restricted diet with and without exercise in obese women. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 62, p. 722-9, 1995.

KHAWALI, C.; ANDRIOLO, A.; FERREIRA, S.R.G. **Benefits of physical activity on the lipid profile of type 1 diabetic subjects**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2003, vol. 47, n. 1.

KIRSI, A.; VIRTANEN, P.L.; PARKKOLA, R.; PELTONIEMI, P. **Glucose Uptake and Perfusion in Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue during Insulin Stimulation in Nonobese and Obese Humans** J. Clin. Endocrinol. Metab., v. 87, p. 3902–3910, Aug. 2002.

KITCHEN, S.; BAZIN, S.; CLAYTON, E.B. (org.). **Eletroterapia: prática baseada em evidências**. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2003.

KOHLER, J.; WUNSCH, B. The allosteric modulation of lipases and its possible biological relevance. **Theoretical Biology and Medical Modelling**, v. 4, n. 32, Germany, Set. 2007.

KUBA, V.M.; CAVALIERI, P.M.; CHRISTÓFORO, A.C.; FARIA J.R.R; CAETANO, R.; COELI, C.M.; ATHAYDE, A. Resistência insulínica e perfil metabólico em pacientes com síndrome dos ovários policísticos de peso normal e sobrepeso/obesidade. **Arq. Brás. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 50, n. 6, dez. 2006 .

KUNNUMAKKARA, A.B.; ANAND, P.; AGGARWAL, B.B. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. **Cancer Letters**, v. 269, 2008.

LEHNINGER, A.L. **Princípios de bioquímica**. 2. ed. Sao Paulo: Sarvier, 1995.

LEITE, C.C.; HARPEN, H.B.; CERRI, J.K. Correlação da Medida de Espessura Intra-Abdominal Medida pela Ultra-Sonografia com os Fatores de Risco Cardiovascular. **Arquivo Brasileiro Endocrinol Metab**. vol. 44, n. 1, Fev. 2000.

LEVITT, D. Heterogeneity of human adipose blood flow. **BMC Clinical Pharmacology**, Minneapolis, v. 2, n. 5, Jan. 2007.

LI, S.K.; HIGUCHI, W.I.; ZHU, H.; KERN, S.E.; MILLER, D.J.; HASTINGS, M.S. In vitro and in vivo comparisons of constant resistance AC iontophoresis and DC iontophoresis. **Journal of Controlled Release**, Salt Lake City, may 2003

LIMA, S.C.V.C.; ARRAIS, R.F.; ALMEIDA, M.G.; SOUZA, Z.M.; PEDROSA, L.F.C. Plasma lipid profile and lipid peroxidation in overweight or obese children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, vol. 80, 2004.

LINDSTRÖM, J.; LOUHERANTA, A.; MANNELIN, M.; RASTAS, M.; SALMINEN, V.; ERIKSSON J. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. **Diabetes Care**, 2003.

LOPES, A.; NAHAS, M.; DUARTE, M., PIRES-NETO, C.. Distribuição da gordura corporal subcutânea e índices de adiposidade em indivíduos de 20 a 67 anos de idade. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, São Paulo, v. 1, n. 2, 15-24, 1995.

LOW, J.; REED, A. **Eletroterapia explicada: princípios e prática**. São Paulo: Manole, 2001.

MACEDO, O.R.; VERRI, M.A. Eletrolipólise: uma Alternativa no Tratamento da Lipodistrofia Ginóide (Celulite). **Revista de Cosmiatria**, São Paulo, maio, 1993.

MAHESHWARI, R.K.; SONG, J; MAO, I.J; BAO, S.D.I. Multiple biological activities of curcumin: A short review. **Life science**, December, 2005.

MAIO, Mauricio. **Tratado de Medicina Estética**. São Paulo: Roca, 2004.

MARQUES, A.P.º; CABRERA, M.S.C.; JACOB, N.D.H. Prevalência de obesidade e fatores associados em mulheres idosas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 49, n. 3, jun. 2005.

MARZZOCO, A.; TORRES, B.B. **Bioquímica básica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 360 p.

MATA, A.R.; NELSON, D.L.; AFONSO, R.J.C.F.; GLÓRIA, M.B.A; JUNQUEIRA, R.G. Identificação de compostos voláteis da curcuma empregando microextração por fase sólida e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 24, n. 1, p. 151 - 157, 2004.

MATOS, A.F.G.; MOREIRA, R.O.; GUEDES, E.P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 47, n. 4, 2003.

MEER, R.; GRUNGY, S.D.; DENKE, D.O.I. 135 Influence of short-term excessive dietary fat intake on myocardial triglyceride content and function. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, Amsterdam, v. 10, n. 36, Fev. 2008.

MEIDAN, V.M.; KALILI, M.A.; MICKHINIACH; B.B. Enhanced iontophoretic delivery of buspirone hydrochloride across human skin using chemical enhancers. **International Journal of Pharmaceutics**, New Jersey, July 2003.

MERCLIN, N.; BRAMER, T.; EDSAMAN, K. Iontophoretic delivery of 5-aminolevulinic acid and its methyl ester using a carbopol gel as vehicle. **Journal Controlled Release**, Sweden, Jun. 2004.

MIQUEL, J.; BERND, A.; SEMPERE, J.M.; ALPERI, J.D. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. **Arquive Gerontology and Geriatrics**, Alicante, July 2001.

MOHAMED-ALI, V.; PINKNEY, J.H; COPPACK, S.W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. **Int J Obes** 1998; 22:1145-58.

MORALES, R.C.; MORALES, D. Metodologia de Ensaio e Avaliação de Estimuladores Elétricos Neuromusculares. In: **XX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, 2006**, São Pedro / SP. Anais do XX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, p. 596-599, 2006.

MRUDULA, P.; SURYANARAYANA, P.; SRINIVAS, P.N.B.S.; BHANUPRAKASH REDDY, G. Effect of curcumin on hyperglycemia-induced vascular endothelial growth factor expression in streptozotocin-induced diabetic rat retina. **Biochemical and Biophysical Research Communication**, v. 361, p. 528–532, 2007.

NAKAMURA, K.; KATAJAI, K.; MORI, K.; HIGO, N.; YAMAMOTO, N. Transdermal administration of salmon calcitonin by pulse depolarization-iontophoresis in rats. **International Journal of Pharmaceutics**, China, Fev. 2001.

NGUYEN, K.T.; SHAIKH, N.; SHUKLA, K.P.; SU, S.H.; EBERHART, R.C.; TANG, L. Molecular responses of vascular smooth muscle cells and phagocytes to curcumin-eluting bioresorbable stent materials. **Biomaterials**, n. 25, p. 5333-5346, 2004.

NOLAN, L.M.A.; CORISHI, J.; FITZPATRICH, D. Combined effects of iontophoretic and chemical enhancement on drug delivery II. Transport across human and murine skin. **International Journal of Pharmaceutics**, Ireland, April 2007.

NUGROHO, A.K.; LI, G.L.; DANHOF, M.; BOUWSTRA, J.A. Transdermal iontophoresis of rotigotine across human stratum corneum in vitro: influence of pH and NaCl concentration. **Pharm Res**, v. 21, n. 1, 2004.

OKABE, K.; YAMAGUCHI, H.; KAWAI, Y., 1986. New iontophoretic transdermal administration of the beta-blocker metoprolol. **J. Contr. Rel.** 4, 79, 1985.

OLINTO, M.T.A.; COOK, F.G.N; DIETRZ, B.F.U . Intervention levels for abdominal obesity: prevalence and associated factors. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 6, June 2006.

OLIVEIRA, A.S; GUARATINI, M.I; CASTRO, C.E.S. Fundamentação Teórica para Iontoforese. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. São Paulo, v.9, n.1, 2005.

OLIVEIRA, F.P. **Predição de medidas ultra-sônicas para espessuras de tecido adiposo, a partir de medidas com o compasso-nomograma**. Rio de Janeiro, 1987. 100 f. Tese de Mestrado, UFRJ.

PARES, M.N.S.; KUTNER, J.M.; CHAMONE, D.A.H.F. Platelet aggregation and lipoprotein levels in a patient with familial hypercholesterolemia after selective LDL-apheresis. **São Paulo Med. J.** São Paulo, v. 115, n. 3, jun. 1997 .

PARK, S.J.; SHIM, W.H.; HO, D.S. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. **New England Journal of Medicine**, v. 344, p. 1117-1124, 2001.

PARK, H.S., LEE, K. Greater beneficial effects of visceral fat reduction compared with subcutaneous fat reduction on parameters of the metabolic syndrome: a study of weight reduction programmes in subjects with visceral and subcutaneous obesity. **Diabet Med** 2005.

PARIENTI, I. J. **Medicina Estética**, São Paulo: Ed. Andrei, 2001.

PAZIKAS, M.G; CURTI, A. Comportamento de variáveis fisiológicas em atletas de nado sincronizado durante uma sessão de treinamento na fase de preparação para as Olimpíadas de Atenas 2004. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Niterói, v.11, n.6, nov./dez. 2005.

PEROZZO, G.; OLINTO, M.T.A.; DIAS-DA-COSTA, J.S.; HEM, R.L.; SARRIERA, J.P. Associação dos padrões alimentares com obesidade geral e abdominal em mulheres residentes no Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 10, Oct. 2008.

PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Transdermal delivery of insulin from poloxamer gel: ex vivo and in vivo skin permeation studies in rat using iontophoresis and chemical enhancers. **Journal Controlled Release**, India, Jan. 2003.

RADOMINSKI, R.B.; VEZOZZO, D.P.; CERRI, G.G.; HALPERN, A. O uso da ultrasonografia na avaliação da distribuição de gordura abdominal. **Arq. Brás. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 44, n. 1, fev. 2000 .

RAMIREZ-TORTOSA, M.C.; AGUILERA, C.M.; CARRIÓN-GUTIÉRREZ, M.A.; RAMIREZ-BOSCA, A.; GIL, A. Curcumin ethanol-aqueous extract inhibits in vitro human low density lipoprotein lipoperoxidation. In : SADLER, M.J.; SALTMARSH, T. (Ed) *Functional Foods, the consumer, the products and the evidence*, London : **The Royal Society of Chemistry**, p.111-115, 1998.

RAMIREZ-TORTOSA, M.C.; MESA, M.D.; AGUILERA, M.C.; QUILES, J.L. Oral administration of a tumeric inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 8, p. 147-171, 1999.

RIBEIRO, F.F.; MARIOSA, L.S. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, v. 50, n. 2, abr. 2006.

RICHARD, H.; LOO, A. Composition des extraits d'épices et herbes aromatiques. In: RICHARD, H. **Épices et aromates**. Paris: TEC & DOC — Lavoisier, 1992.

RODRIGUES, A.E.; MAROSTEGAN, P.F.; MELO, G.J.I. Análise da taxa metabólica de repouso avaliada por calorimetria indireta em mulheres obesas com baixa e alta ingestão calórica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 1, fev. 2008 .

RUBINSTEIN, J.T.; MULLER, C.A.; MINO, A.; ABBAS, P.J. TAnalysis of Monophasic and Biphasic Electrical Stimulation of Nerve. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 48, n. 10, oct. 2001.

SALTER, A.C.D.; RICHMOND, F.J.R. Prevention of Muscle Disuse Atrophy by Low-Frequency Electrical Stimulation in Rats. **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v. 11, n. 3, september, 2003.

SANTOS, C.R.; PORTELLA, E.S. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. **Revista de nutrição**. Campinas, v. 19, n. 3, maio/jun. 2006.

SARNI, R.S.; SOUZA, F.I. Relação da cintura abdominal com a condição nutricional, perfil lipídico e pressão arterial em pré-escolares de baixo estrato socioeconômico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. São Paulo, v. 87, n. 2, ago. 2006.

SASAKI, J.E.; KRAUSE, M.P.; GAMA, M.P.; HALLAGE, N.S.; SILVA, S.G. Influência da adiposidade global e da adiposidade abdominal nos níveis de proteína C-reativa em mulheres idosas. **Arq. Bras. Cardiol**. São Paulo, v. 89, n. 4, 2007.

SCARTEZZINI, P.; SPERONI, E. Review on some plants of indian traditional medicinal medicine with antioxidant. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 17, p. 23-43, 2000.

SCHERR, C.; MAGALHAES, C.K., MALHEIROS, W. Lipid profile analysis in school children., **Arq. Bras. Cardiol.**, vol. 89, n. 2, 2007.

SCHNEIDER, P.; MEYER, F. As equações de predição da taxa metabólica basal são apropriadas para adolescentes com sobrepeso e obesidade? **Revista Brasileira Medicina Esporte**, vol. 11, n. 3, Jun. 2005.

SEIDELL J.C.; ANDRES, R.; SORKIN, J.D.; MULLER, J.D. The sagittal waist diameter and mortality in men: the Baltimore Longitudinal Study on aging. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.7, p.18:6, 1994.

SEKI, M.; SEKI, M.O.; LIMA, A.D.; ONISHI, M.H.O.; SEKI, M.O.; OLIVEIRA, L.A.G. Lipidic profile study in children and youngsters up to 19 years old. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, n. 4, vol. 37, 2001.

SEMWAL, A.D.; SHARMA, G.K.; ARYA, S.S. Antioxygenic activity of turmeric (*Curcuma longa*) in sunflower oil and Ghee. **Journal of Food Science and Technology**, v. 34 (1), p. 67-69, 1997.

SHAKIBAEI, M.; JOHN, T.; SCHULZE-TANZIL, G.; LEHMANN, I.; MOBASHERI, A. Suppression of NF- κ B activation by curcumin leads to inhibition of expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human articular chondrocytes: Implications for the treatment of osteoarthritis. **Biochemical Pharmacology**, v. 73, p. 1434-1445, 2007.

SHARMA, R.A.; GESCHER, A.J.; STEWARD, W.P. Curcumin: The story so far. **European Journal of Cancer**, v. 41, p. 1955–1968, 2005.

SHARMA, A.; STAELS, B.; REVIEW: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor and Adipose Tissue Understanding Obesity-Related Changes in Regulation of Lipid and Glucose Metabolism. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, France, v. 92, n. 2, Nov 2006.

SHEN, W.; PUNYANITY, M.; WANG, Z.; HESKA, S. Visceral adipose tissue: relations between single-slice areas and total volume. **Am J Clin Nutr.** New York, v. 80, n. 2, August 2004.

SHISODIA, S.; CHATURVEDI, M.M.; AGGARWAL, B.B., Role of curcumin in cancer therapy. **Current Problems in Cancer**, v. 31, n. 4, p. 237-306, 2007.

SILVA, M.T. **Eletroterapia em estética corporal**. Piracicaba: Robe, 1997. p. 102.

SILVA, E.A.; FLEXA, F.; ZANELLA, M.T. Obesidade abdominal, resistência à insulina e hipertensão: impacto sobre a massa e a função do ventrículo esquerdo em mulheres. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 89, n. 2, 2007.

SILVA, J.L.T.; BARBOSA, D.S.; OLIVEIRA, J.A.; GUEDES, D.P. Distribuição centrípeta da gordura corporal, sobrepeso e aptidão cardiorrespiratória: associação com sensibilidade insulínica e alterações metabólicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol. 50, n. 6, 2006.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P; MENTZ, L.A.; SANTOS, R.I. "**Farmacognosia: da planta ao medicamento**", Ed.: Universidade, Porto Alegre: UFRGS, p. 78-84, 2000.

SIMS, E.A.H. Are there who are obese, but metabolically healthy? **Metabolism** **2001**; v. 50, p.1499-504, 2003.

SINGH, R.P.; AGARWAL, R. Tumor angiogenesis: a potential target in cancer control by phytochemicals. **Current Cancer Drug Targets**, v. 3, p. 205-217, 2003.

SIQUEIRA, A.F. A.; ABDALLA, DS.P. LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, v. 50, n. 2, abr. 2006.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. **III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, 2001.

SORIANO, M.C.D.; PEREZ, S.; BAQUEZ, M. **Electroestetica proffisional aplicada**. 1 ed. Sant Quirze Del Valles, 2002.

STAGNI, G.; ALI, M.E.; WENG, D. Pharmacokinetics of acyclovir in rabbit skin after IV-bolus, ointment, and iontophoretic administrations. **International Journal of Pharmaceutics**, New York, January 2004.

STEVENS, A.; LOWE, J.S. **Histologia humana**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2001. 408 p.

TALLON-NETTO, B.D. Influência do processamento na qualidade da curcuma em pó e dos pigmentos curcuminóides purificados. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia da UFMG, 2004, 79 p. (**Dissertação, Mestrado em Ciência de Alimentos**).

TENENBAUM, A.; YOUFEI, G.; MAUERIN, K.L.J. Does the lipid-lowering peroxisome proliferator-activated receptors ligand bezafibrate prevent colon cancer in patients with coronary artery disease?. **Cardiovascular Diabetology**, Israel, v. 7, n. 18, June, 2008.

TUOMILEHTO, J., LINDSTROM, J., ERIKSSON, J.G.; VALLE; T.T.; HAMALAINEN, H.; ILLANNE-PAARIKKA, P. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle intervention among subjects with impaired glucose tolerance. **N Engl J Med**, 2001.

VAGUE J. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor-determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric acid calculus disease. **Am J Clin Nutr** **1956**; 4:20-34.

VASQUES, A.C.J.; PEREIRA, P.F.; GOMIDE, R.F.; BATISTA, M.C. Influência do excesso de peso corporal e da adiposidade central na glicemia e no perfil lipídico de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 9, dez. 2007 .

VELDHUIS, J.; ROEMICH, J.N.; RICHMOND, E.J.; ROGOL, A.D.; BOWER, R.D. Endocrine Control of Body Composition in Infancy, Childhood, and Puberty, **Endocrine Reviews**, Louziana, v. 26, Fev. 2005.

VIASAN, A.C.; MENON, A.N.; RAD, M.J.; NARAYANAN, C.S.; MATHEW, A.G. Chemical analysis of some cultivars of *Curcuma longa* Linn. **Journal of Food Science and Technology**, v. 26, n. 5, p 293 – 295, 1989.

VOET, D.; VOET, J.; PRATT, P. **Fundamentos de Bioquímica**. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul, 2000, 931 p..

VOLPATO, N.M.; NICOLI, S.; LAURERI, C.; COLOMBO, P.; SANTI, P. In vitro acyclovir distribution in human skin layers after transdermal iontophoresis. **Journal Controlled Release**, Parma, July 1997.

WAHRLICH, V.; ANJOS, L.A. Validation of predictive equations of basal metabolic rate of women living in Southern Brazil. **Rev. Saúde Pública.**, v. 35, p. 39-45, 2001.

WAJCHENBERG, B. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. **Endocrine Reviews**, São Paulo, v. 21, n. 6, Jan 2000.

WEBSTER, J.G. **Medical instrumentation: application and design**. 3. ed. New York: John Wiley & Sons, 1998.

WELLS, P.N.T. **Biomedical Ultrasonics**, Academic Press, 1977.

XU, M.; DENG, B.; CHOW, Y-L.; ZHAO, Z-Z.; HU, B. Effects of curcumin in treatment of experimental pulmonary fibrosis: A comparison with hydrocortisone. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 112, p. 292-299, 2007.

XU, P-H.; LONG, Y.; DAI, F.; LIU, Z-L. The relaxant effect of curcumin on porcine coronary arterial ring segments. **Vascular Pharmacology**, v. 47, p. 25–30, 2007b.

YAN, G.; HIGUSHI, W.I.; SZABO, A; LI, K. Correlation of transdermal iontophoretic phenylalanine and mannitol transport: test of the internal standard concept under DC iontophoresis and constant resistance AC iontophoresis conditions. **Journal of Controlled Release**, USA, April, 2004.

YU, L.; LI, S; YUAN, Y; LIU, H. The delivery of ketoprofen from a system containing ion-exchange fibers. **International Journal of Pharmaceutics**, China, April 2006.

ZHU, H.; PECK, K.D.; MILLER, D.; LIDELL, M.R.; YAN, G.; LI, S. Investigation of properties of human epidermal membrane under constant conductance alternating current iontophoresis. **Journal Controlled Release**, USA, v. 89, n. 8, Jan, 2003.

Apêndice 1

Tabela 2. Estatísticas descritivas na comparação dos grupos: controle e tratado das variáveis idade, massa e IMC, perfil lipídico, perimetria abdominal e espessura da tela subcutânea.

Grupo Controle

Variáveis	Média ± dp	Valor de p
Massa (kg) antes	65,44 ± 12,03	0,012
Massa (kg) depois	64,13 ± 11,10	
IMC (kg/m ²) antes	27,82 ± 6,33	0,012
IMC (kg/m ²) depois	27,32 ± 6,12	
Perfil Lipídico (mg/dL)	Média ± dp	Valor de p
CT antes	161,22 ± 14,82	0,889
CT depois	156,29 ± 55,58	
HDL-c antes	57,50 ± 15,71	0,674
HDL-c depois	59,95 ± 10,92	
LDL-c antes	97,39 ± 19,38	0,401
LDL-c depois	85,51 ± 28,39	
TG antes	64,04 ± 24,45	0,012
TG depois	84,93 ± 31,57	
Perimetria Abdominal (cm)	Média ± dp	Valor de p
AC antes	81,25 ± 10,17	0,021
AC depois	77,75 ± 8,53	
CIC antes	88,50 ± 12,09	0,042
CIC depois	85,88 ± 10,96	
AB antes	92,75 ± 10,47	0,042
AB depois	89,38 ± 8,88	
Espessura da Tela Subcutânea	Média ± dp	Valor de p
Supra-Umb antes	3,32 ± 1,02	0,012
Supra-Umb depois	2,60 ± 1,01	
Infra- Umb antes	4,32 ± 1,59	0,012
Infra-Umb depois	3,19 ± 1,02	

Grupo Tratado

Variáveis	Média ± dp	Valor de p
Massa (kg) antes	62,64 ± 7,59	0,005
Massa (kg) depois	58,07 ± 8,34	
IMC (kg/m ²) antes	24,27 ± 3,29	0,005
IMC (kg/m ²) depois	23,55 ± 3,36	
Perfil Lipídico (mg/dL)	Média ± dp	Valor de p

CT antes	179,71 ± 22,52	0,008
CT depois	166,22 ± 27,41	
HDL-c antes	53,75 ± 10,42	0,214
HDL-c depois	55,55 ± 7,41	
LDL-c antes	103,76 ± 22,54	0,005
LDL-c depois	79,69 ± 27,18	
TG antes	119,05 ± 39,31	0,005
TG depois	102,84 ± 37,00	
Perimetria Abdominal (cm)	Média ± dp	Valor de p
AC antes	82,90 ± 9,05	0,005
AC depois	74,50 ± 7,95	
CIC antes	90,20 ± 7,55	0,005
CIC depois	80,40 ± 8,02	
AB antes	93,10 ± 6,49	0,005
AB depois	85,90 ± 6,24	
Espessura da Tela Subcutânea	Média ± dp	Valor de p
Supra-Umb antes	3,18 ± 0,83	0,007
Supra-Umb depois	2,54 ± 0,77	
Infra- Umb antes	3,81 ± 1,11	0,005
Infra-Umb depois	3,05 ± 0,73	

Apêndice 2

FICHA DE AVALIAÇÃO:

Data.....

- 1) Nome:.....idade:.....
- 2) Endereço:.....
- 3) Telefone:.....
- 4) Profissão:.....
- 5) Estado Civil:.....Nº de filhos.....
- 6) Há quanto tempo tem acúmulo de gordura na região abdominal?.....
- 7) Grau do incomodo? (0-10).....
- 8) Hábitos alimentares:.....
- 9) Ciclo menstrual () regular () irregular () menopausa TPM () sim () não.
- 10) Quais os sintomas?.....
- 11) Funcionamento do intestino () normal () preso () irregular
- 12) Sistema circulatório () varizes () varicose () hematoma com facilidade
() não apresenta.
- 13) Faz uso de medicamento (anticoncepcionais).....
- 14) Faz uso de cosméticos.....
- 15) Pratica atividade física.....
- 16) Alergia.....
- 17) Fez tratamento dermatofuncional anteriormente.....
- 18) Pressão:.....
- 19) Peso..... altura.....
- 20) IMC.....
- 21) faz ingestão de líquido.....
- 22) Perimetria: Hora:.....
 1. Pescoço.....
 2. Tórax.....
 3. Braço.....
 4. Antebraço:.....
 5. Punho:.....
 6. Abdômen:
Abaixo da última costela.....
Na cicatriz umbilical.....
Dois dedos abaixo da cicatriz umbilical.....
 7. Quadril:.....

Nádegas:.....

Prega glútea.....

Ponto médio:.....

8. Panturrilha:.....

9. Alimentação

Evolução da Voluntária em todas as sessões do estudo:

.....
.....
.....

Entregue a voluntária

Relatar diariamente sua alimentação e a o que sentiu de diferente após a sessão de eletroestimulação:

.....
.....
.....

Assinatura da Paciente

.....

Assinatura da Fisioterapeuta

.....

ANEXO

APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA DA PUC-PR



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
Núcleo de Bioética
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Parecer Nº **0001309/07**

Protocolo CEP Nº **2060**

Título do projeto **Efeitos da eletrolipoforese e da iontoforese com curcumina no tecido adiposo.**

Grupo **III**

Versão **2**

Protocolo CONEP

Pesquisador responsável **Cintia Tais Polizer Zanin**

Instituição

Objetivos

Objetivo Geral

O presente estudo tem como objetivo geral investigar os efeitos da eletrolipoforese e da iontoforese com curcumina no tecido adiposo na região do abdômen.

Objetivos Específicos

Esta pesquisa tem como objetivos específicos:

Avaliar os efeitos da eletrolipoforese e da iontoforese com curcumina.

Avaliar os efeitos da eletrolipoforese no tecido adiposo na região do abdômen.

Avaliar os efeitos da iontoforese com curcumina no tecido adiposo na região do abdômen.

Mensurar a variação da gordura localizada em abdômen através da Perimetria.

Mensurar a espessura da camada de gordura empregando a tecnologia ultra-sônica.

Analisar o perfil lipídico na primeira e na décima sessões.

Comentários

projeto com delimitamentos e metodologia adequados

Termo de consentimento livre e esclarecido

adequado, sem ressalvas ou modificações

Conclusões

projeto aprovado

Devido ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, de acordo com as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e demais relacionadas a pesquisas envolvendo seres humanos, em reunião realizada no dia: **05/12/2007**, manifesta-se por considerar o projeto **Aprovado**.

Situação Aprovado

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 196/96, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios anuais sobre o andamento do estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Ssalientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do estudo.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP-PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas.

Se a pesquisa, ou parte dela for realizada em outras instituições, cabe ao pesquisador não iniciá-la antes de receber a autorização formal para a sua realização. O documento que autoriza o início da pesquisa deve ser carimbado e assinado pelo responsável da instituição e deve ser mantido em poder do pesquisador responsável, podendo ser requerido por este CEP em qualquer tempo.

Curitiba, 12 de Dezembro de 2007.


Prof. Dr. Sergio Surugi de Siqueira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
PUCPR

