

Cafeína a 5% e em nanocápsulas no tratamento dermatofuncional para fibroedemagelóide: ensaio clínico randomizado cego

*5% caffeine and nanocapsules in dermatofunctional treatment for cellulitis:
blind randomized clinical trial*

Cafeína: tratamento do fibroedemagelóide

¹Stela Fonsêca de Albuquerque, ¹Beatriz Soares de Almeida, ²Renata Bessa Pontes

¹Discente do curso de Fisioterapia da Universidade Federal do Ceará

²Docente do curso de Fisioterapia da Universidade Federal do Ceará

RESUMO

Introdução: O fibroedemagelóide (FEG) é uma condição em que há infiltração edematosa do tecido conjuntivo subcutâneo e se apresenta como depressões na pele. **Objetivo:** Comparar os efeitos da cafeína a 5% e em nanocápsulas para tratamento de FEG grau II e III. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado cego, realizado no período de fevereiro a setembro de 2019, aprovado sob no. 3.212.737. Um total de 26 mulheres, randomizadas em 2 grupos: no grupo 1 foi aplicado na região de glúteo direito (D) a cafeína a 5% e no grupo 2 foi aplicada a cafeína nanocapsulada e em ambos os grupos o gel comum foi aplicado no glúteo E, através da Terapia combinada de ultrassom terapêutico (US) e corrente Aussie (CA), na modalidade Sonoforese tridimensional, no modo contínuo por dez minutos, com intensidade do US de 1.5 watts/cm², frequência portadora de 4Khz, frequência modulada de 10Hz, durante dez atendimentos, duas vezes por semana. **Resultados:** Houve redução na quantidade de depressões no glúteo D, no grupo 1 e 2 com p<0,001, melhora na profundidade das depressões no glúteo D, em ambos os grupos (p<0,001) e redução da severidade do FEG. **Conclusão:** o uso da cafeína a 5% e da cafeína nanocapsulada através da terapia combinada de US e CA proporciona melhora no aspecto do FEG graus II e III.

Palavras-chave: Cafeína. Nanocápsulas. Celulite.

ABSTRACT

Introduction: Fibroedemageloid (EGF) is a condition in which there is edematous infiltration of subcutaneous connective tissue and presents as depressions in the skin. **Objective:** To compare the effects of 5% caffeine and nanocapsules for the treatment of grade II and III EGF. **Methods:** This was a blind randomized clinical trial conducted from February to September 2019, approved under no. 3,212,737. A total of 26 women were randomized into 2 groups: group 1 was given 5% caffeine in the right gluteus region (D) and group 2 was given nanocapsulated caffeine and in both groups the common gel was applied to the gluteus. And, through Therapeutic Ultrasound (US) and Aussie Current (AC) Combination Therapy, in three-dimensional continuous mode Sonophoresis, for ten minutes, with US intensity of 1.5 watts / cm², carrier frequency of 4Khz, modulated frequency of 10Hz, for ten calls twice a week. **Results:** There was a reduction in the number of gluteus D depressions in group 1 and 2 with p <0.001, an improvement in the gluteus D depression depth in both groups (p <0.001) and a reduction in the severity of the EGF. **Conclusion:** The use of 5% caffeine and nanocapsulated caffeine by combined US and CA therapy provides improvement in the appearance of grade II and III EGF. **Key-words:** Caffeine. Nanocapsules. Cellulitis.

Introdução

O Fibroedemagelóide (FEG) é uma condição em que há infiltração edematosa do tecido conjuntivo subcutâneo, não inflamatório, seguido de polimerização da substância fundamental, que, ao infiltrar-se nas tramas, produz uma reação fibrótica consecutiva. É popularmente conhecido como celulite, porém o termo não traz seu verdadeiro significado, já que não se encontra infiltrado inflamatório nas observações histopatológicas (1).

O FEG apresenta como sinais característicos pequenas depressões na pele, que tem aspecto de “casca de laranja” e está mais presente em coxas, abdômen e nádegas.

É classificada, de acordo com a gravidade das lesões, em 3 estágios (2). O Fibro Edema Gelóide grau 1, no qual somente é percebido pela compressão do tecido entre os dedos (teste da casca de laranja ou teste de prensão) ou da contração muscular voluntária, não sendo visível somente à inspeção. Não apresenta alterações de sensibilidade. No grau 2, as depressões são visíveis, sem a necessidade de compressão dos tecidos, que ficam ainda mais aparentes quando comprimidos. Neste grau a alteração de sensibilidade é presente. E o grau 3, que pode ser observado em qualquer posição, ortostática ou em decúbito. A pele apresenta-se enrugada e flácida, com aparência de um “saco de nozes” por causa do aspecto da pele. A sensibilidade à dor está aumentada e as fibras do conjuntivo estão quase totalmente danificadas.

Como opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do FEG, tem sido utilizada a aplicação de duas modalidades, ao mesmo tempo e no mesmo local, denominada terapia combinada, no qual geralmente é realizada a combinação do ultrassom terapêutico (UST) com algum tipo de corrente excitomotora ou polarizada (1, 3-5).

A corrente Aussie ou Australiana é bastante utilizada nessa modalidade terapêutica, e trata-se de uma corrente elétrica alternada com frequência portadora na faixa de kHz e modulação em baixa frequência. Tem capacidade de realizar uma estimulação sensorial com desconforto mínimo, por se tratar de uma corrente de média frequência (4kHz). Em combinação ao uso desses equipamentos, a aplicação associada de cosméticos para cuidados com a pele também é uma prática bem disseminada. (6, 7).

A cafeína, por exemplo, em cosméticos, é utilizada para amenização do FEG devido a sua atividade lipolítica. Seu mecanismo de ação tópico envolve o aumento da concentração de adenosina monofosfato e ativação da proteinaquinase, que converterá a enzima triacilglicerolipase em sua forma ativa, assim a lipase promoverá a hidrólise dos triacilgliceróis. Por conta disso, ela é a substância de uso tópico mais utilizada como potencializadora da lipólise e amenizadora do FEG (8). Entretanto, sua permeação através de formulações tópicas é limitada em decorrência da relativa hidrofobicidade da molécula, o que dificulta sua penetração no estrato córneo da pele (9).

Para transpor esse problema é necessário que a cafeína seja associada a formulações que promovam sua absorção, nesse contexto a nanotecnologia, técnica de fabricação de substâncias com dimensão menor que 100 nanômetros, possibilita a otimização da permeação de princípios ativos dos cosméticos (10, 11). Seu uso no desenvolvimento de sistemas de liberação de substâncias representa uma alternativa promissora para melhorar a efetividade dos fármacos e direcionar os ativos para regiões específicas, para que possam exercer sua ação farmacológica, controlar e prolongar sua liberação.

Como vantagens em relação aos sistemas convencionais, a liberação de nanoparticulados apresenta: proteção do fármaco contra degradação, aumento da eficácia terapêutica, direcionamento contra alvos específicos, incorporação de substâncias tanto de natureza lipofílica quanto hidrofílica e diminuição dos efeitos adversos, além de evitar

incompatibilidades entre os outros componentes da formulação que são absorvidos na pele (10) (12-14).

Para permear essas substâncias, utiliza-se a fonoforese, uma forma de transdermoterapia que utiliza o ultrassom terapêutico para veicular, através da pele, substâncias ativas contidas em um gel de acoplamento, potencializando sua permeação (15). Levando em consideração esse contexto, o objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos da cafeína em nanocápsulas *versus* cafeína a 5% *versus* gel branco através da terapia combinada de ultrassom e corrente Aussie no tratamento de FEG grau II e III.

Métodos

Tratou-se de um ensaio clínico randomizado cego que foi realizado no laboratório de Fisioterapia Dermatofuncional do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Ceará (UFC), na cidade de Fortaleza - CE, no período de fevereiro a setembro de 2019.

A amostra foi composta por 40 voluntárias recrutadas por meio de chamada pela lista de espera do Projeto de Extensão DERMEUFCEFISIO que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de participação da pesquisa com autorização do uso de imagens.

Os critérios de inclusão foram mulheres, com faixa etária entre 18 e 40 anos, com FEG grau II e III nos glúteos. Foram excluídas tabagistas, diabéticas, que estivessem gestantes, que fizessem o uso de corticoides, que tivessem dificuldade em manter-se na posição ortostática, portadoras de marca-passo, infecção aguda, áreas tratadas por radioterapia, carcinomas ativos ou que possuíssem implantes metálicos na região a ser tratada.

As participantes passaram pelos procedimentos de Teste da Agulha para verificação da espessura da camada adiposa, com a introdução de uma agulha de 5cm no tecido adiposo, formando um ângulo de 90° com a área a ser avaliada, no caso, o glúteo. A inserção da agulha é feita até o examinador sentir a resistência do tecido muscular, indicando assim, o final da camada adiposa. A medida da espessura dessa camada é realizada com a fita métrica, ao medir os centímetros de agulha que permanece no exterior do tecido.

Além do preenchimento da ficha de avaliação, foram realizados os testes da casca de laranja e teste da preensão para identificação do FEG; duas fotografias na posição ortostática, uma em repouso e outra em contração, obedecendo a padronização descrita por Borges (2010) de: 70 cm de distância entre o corpo e o fundo fotográfico, 30cm de distância entre os pés e 30 cm entre o glúteo da participante e a lente da câmera (marca *SONY*, modelo *Cyber-shot*, 4x *optical zoom*, 12.1 *mega pixels*).

Os produtos utilizados foram gel branco, gel de cafeína a 5% e gel de cafeína em nanocápsulas fornecidos pelo Departamento do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará.

A randomização dos grupos foi realizada através do programa *randomization.com* utilizando o método *randomlypermutedblocks* por um segundo pesquisador.

Após as avaliações, no grupo 1 foi aplicado na região de glúteo D cafeína a 5% e no grupo 2, a cafeína nanocapsulada. E em ambos os grupos, aplicado gel branco no glúteo E, através da Terapia combinada de US e CA, na modalidade Sonoforese tridimensional, no modo contínuo por 10 minutos, com os parâmetros de intensidade do ultrassom 1.5 watts/cm², frequência portadora de 4Khz, frequência modulada de 10 Hz e intensidade de acordo com o limiar do paciente.

O tratamento foi composto por uma avaliação, 10 atendimentos, duas vezes por semana, e reavaliação, através da escala de severidade do FEG, dos testes específicos e teste da agulha.

Os dados foram compilados e analisados utilizando o programa *GraphPadPrism* versão *for Windows*. Foi realizada análise estatística quantitativa pelas medidas de camada de gordura, quantidade e profundidade das depressões e classificação dos graus do FEG antes e depois da intervenção. O teste two-way análise de variância (ANOVA) para examinar diferenças observadas nas médias dos grupos e o teste de Bonferroni foram aplicados para verificar os efeitos do tratamento proposto.

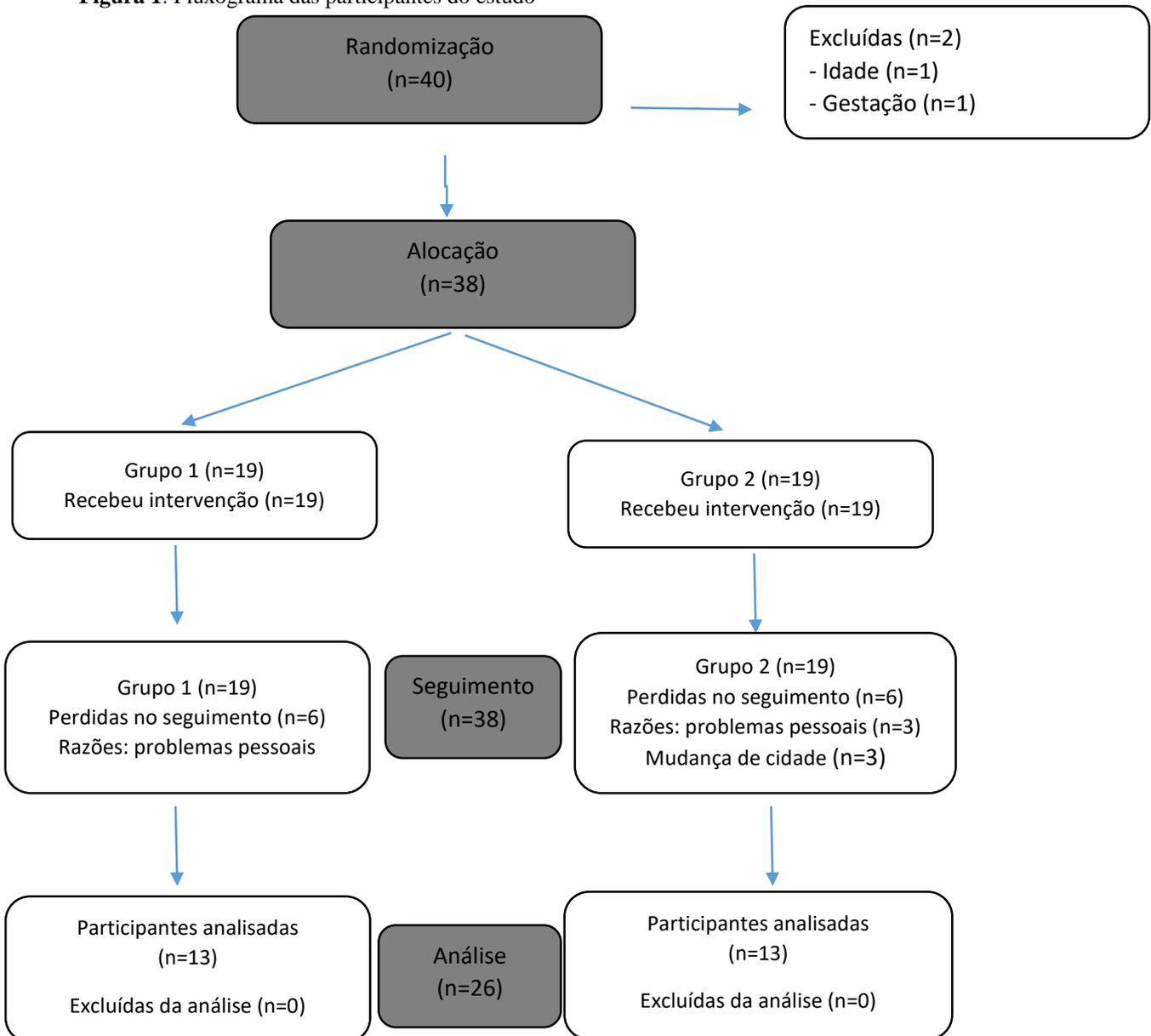
Esta pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFC e apresenta-se de acordo com os preceitos éticos para a pesquisa envolvendo seres humanos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde sob o número 3.212.737 (ANEXO 1).

As participantes foram informadas sobre os objetivos e procedimentos do estudo, e que eram livres para desistência de participação, assim que desejassem.

Resultados

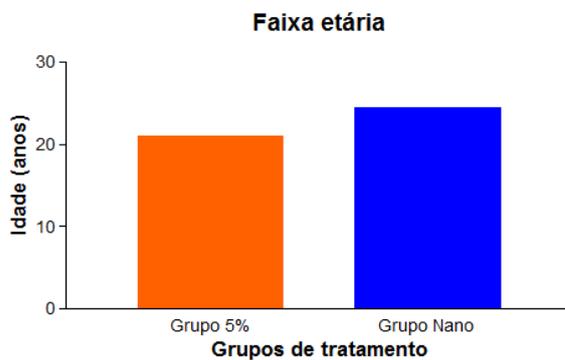
Foram coletados dados de um total de 26 mulheres, 13 participantes em cada grupo de tratamento, como observado no fluxograma abaixo:

Figura 1. Fluxograma das participantes do estudo



Quanto a faixa etária, a média de idade foi $22,80 \pm 2$ anos, não apresentando diferença estatisticamente significativa, mostrando que os grupos foram semelhantes como verificado na Figura 2.

Figura 2 – Faixa etária dos grupos de tratamento dermatofuncional.

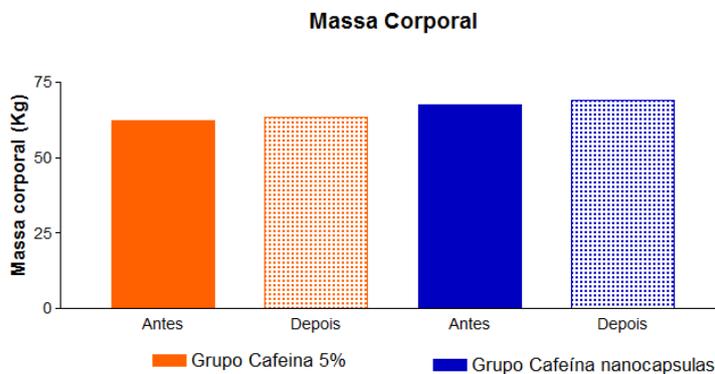


Legenda: Grupo 5%: grupo cafeína à 5%; Grupo Nano: grupo cafeína nanocapsulada

Em relação às características das participantes, observamos prevalência de sobrepeso, surgimento do FEG ao ganhar peso, não realização de atividade física, ingestão frequente de refrigerantes, doces e frituras, além do uso de anticoncepcionais.

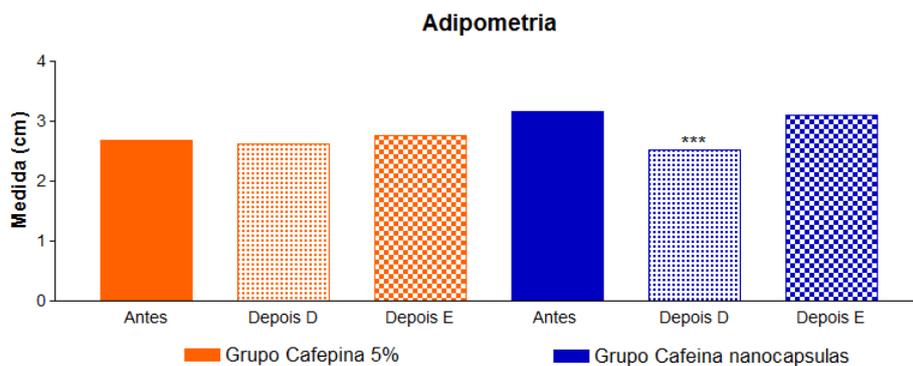
Ao analisar a massa corporal das participantes, verificamos que não houve diferença estatisticamente significativa nos valores pré e pós intervenção, indicando que não houve grandes oscilações, durante o tratamento, assim como indicado na figura 3.

Figura 3. Massa corporal das participantes nos grupos de tratamento.



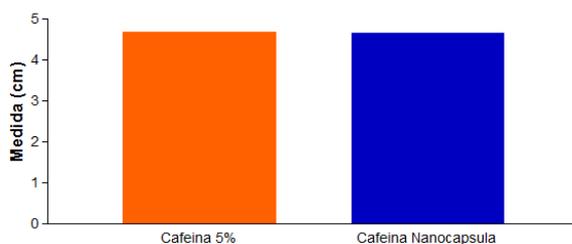
No grupo cafeína 5% (grupo 1) não houve resultados estatisticamente significativos para adipometria da camada de gordura (média $2,6 \pm 0,56$ e $2,6 \pm 0,56$ Kg) dos glúteos, ao comparar o estado pré e pós intervenção. Houve redução no valor das medidas do grupo 2, no glúteo direito (média $3,1 \pm 0,32$ e $2,9 \pm 0,50$ cm, ($p < 0,001$)), no qual foi utilizado a cafeína nanocapsulada, apresentando diferença estatisticamente significativa após o tratamento. No glúteo esquerdo (glúteo controle), não foi verificada redução de medidas (Figura 4).

Figura 4. Adipometria antes e depois dos atendimentos.



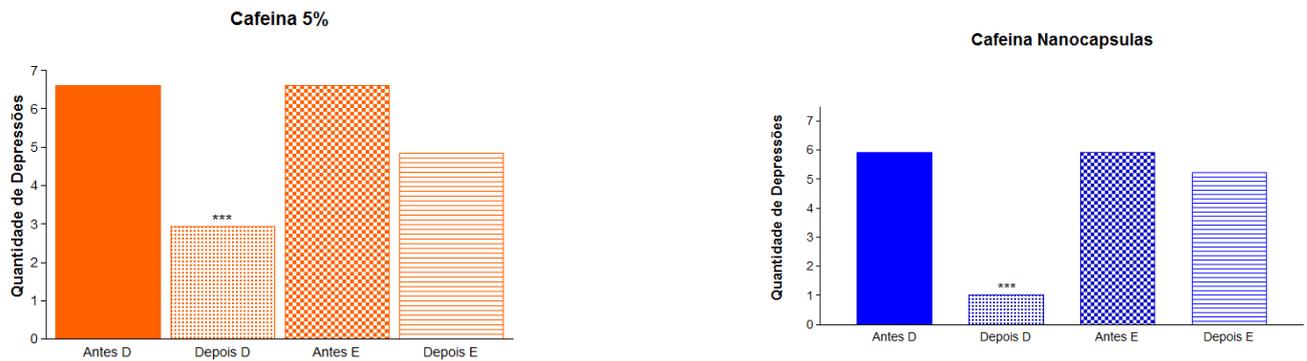
Ao avaliar a espessura da camada de gordura através do teste da agulha, não observamos redução estatisticamente significativa dessa medida em nenhum dos grupos, sendo mantido os mesmos valores pré e pós intervenção, como ilustrado na figura 5.

Figura 5. Teste da agulha pré e pós intervenção



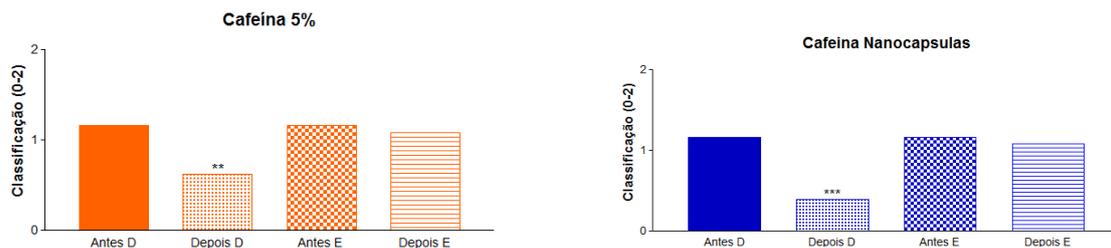
Com os dados obtidos através da Escala de Severidade do FEG, podemos verificar redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) em ambos os grupos na quantidade de depressões no glúteo direito no grupo 1 (média de $6,61 \pm 2,98$ e $2,92 \pm 2,84$) e no grupo 2 (média $5,92 \pm 3,17$ e $4,23 \pm 3,19$) como indica figura 6.

Figura 6. Quantidade de depressões antes e após os atendimentos



As participantes de ambos os grupos apresentaram melhora na graduação de profundidade das depressões. No glúteo direito apresentou média de $0,69 \pm 0,48$ e $0,23 \pm 0,43$ no grupo 1 estatisticamente significativa ($p < 0,01$) e $0,92 \pm 0,64$ e $0,38 \pm 0,50$ no grupo 2 ($p < 0,001$), sendo evidenciada melhora mais acentuada no grupo nanocapsulados. No glúteo controle não foi observado diferença estatisticamente significativa (Figura 7).

Figura 7. Profundidade das depressões antes e após os atendimentos

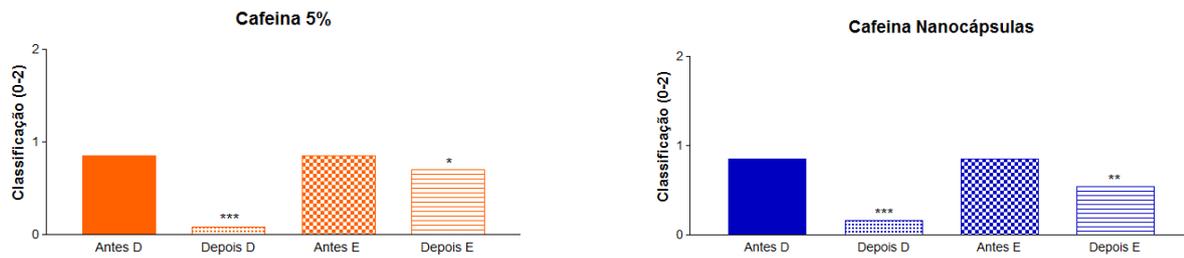


LEGENDA: 0 – profundidade superficial; 1- profundidade

média; 2- profundidade grave

Ao final dos atendimentos, a classificação de severidade do FEG pós intervenção, houve melhora significativa ($p < 0,001$), havendo uma evolução de FEG moderado para leve no glúteo direito de ambos os grupos (pré $0,53 \pm 0,51$ e pós $0,07 \pm 0,27$ para o grupo 1 e pré $0,61 \pm 0,50$ e pós $0,15 \pm 0,37$ para o grupo 2). Os resultados no glúteo esquerdo também foram significativos nos grupos 1 ($p < 0,001$) e 2 ($p < 0,01$). (Figura 8).

Figura 8. Classificação da severidade do FEG pré e pós intervenção



LEGENDA: 0 – severidade leve; 1- severidade moderada; 2- severidade grave

Discussão

O desfecho primário foi diminuição do grau e a melhora no aspecto do FEG, avaliada através da escala de severidade, na qual a quantidade e profundidade das depressões foram analisadas. Como desfecho secundário, a diminuição nos valores da espessura da camada de gordura, avaliada a partir do teste de agulha e da adipometria.

Ressaltamos a contribuição da cafeína na melhora do aspecto do FEG, sobretudo a nanocapsulada. Pesquisas já foram realizadas a fim de obter subsídios para o uso deste ativo como tratamento para o FEG, porém esse estudo foi o primeiro a comparar o uso da cafeína 5% com a cafeína nanocapsulada nesta condição.

O FEG é uma condição que apresenta muitos fatores predisponentes, tais como sexo, idade, genética e fatores hormonais, o que explica a sua maior incidência na população feminina, que é intensificada também pela ação do hormônio sexual feminino estrógeno. Além disso, os hábitos de vida também podem determinar seu surgimento, tais como dieta rica em gorduras e carboidratos e sedentarismo, que estimulam o processo de lipogênese e o aparecimento do FEG. Em estudo com mulheres jovens com FEG na região glútea, verificou-se que 56,25% das participantes tinham dieta rica em gorduras e em sua grande maioria eram sedentárias (81,3%), assim como na amostra da presente pesquisa, no qual 83% das participantes apresentaram uma dieta semelhante e 62% não realizavam nenhuma atividade física (16).

Em sua fisiopatologia, o FEG apresenta infiltrado edematoso e aumento no tamanho dos adipócitos. Como a cafeína é um princípio ativo lipolítico, através do aumento da triacilglicerolipase em sua forma ativa, culminando na lipase e hidrólise dos triacilgliceróis, ela é a substância mais utilizada no tratamento desta condição, por sua ação na diminuição da camada adiposa (17, 18). Em estudo para investigar a ação lipolítica da cafeína através da fonoforese em adipócitos isolados de tecido subcutâneo de porcos, verificaram que somente os adipócitos isolados da área tratada apresentaram lipólise basal aumentada (19). No presente estudo não verificamos diminuição significativa nos valores da camada de gordura, avaliados pelo teste da agulha e adipometria, porém verificamos melhora significativa nos glúteos tratados com o gel de cafeína, no que se refere a melhora no aspecto, através da diminuição do número e da profundidade das depressões.

A melhora verificada no aspecto do FEG, mesmo sem diminuição da camada de gordura, pode ser explicada pelo aumento da circulação sanguínea e incremento da oxigenação local, decorrente do efeito fisiológico da terapia combinada, pelo aumento da temperatura

ocasionado pelo US no modo contínuo e otimização da drenagem linfática pela CA, que foram potencializados, associados aos efeitos da cafeína; agindo diretamente nos aspectos fisiopatológicos desta condição, principalmente no infiltrado edematoso e no déficit circulatório. Além disso, o que corrobora e justifica os resultados positivos verificados também no glúteo controle, que a ação se deu somente pela uso da terapia, sem o gel acoplante com princípio ativo (3).

Como alternativas de sistemas de liberação de fármacos através da pele, a fonoforese, através do US, potencializa a permeação de substâncias, por meio da cavitação, aumentando assim sua permeabilidade. Neste estudo utilizamos a terapia combinada de US e CA; que entre outros benefícios, promove aumento da circulação e controle do edema. Em estudo para verificar a eficácia desta terapia no contorno corporal associado à plataforma vibratória, obteve-se que houve redução da espessura da camada de gordura em coxas no grupo de terapia combinada, mas não em glúteos(20, 21), corroborando com nossos resultados, no qual também não houve redução da camada de gordura através desta terapia.

Outra alternativa de entrega de princípios ativos são os sistemas nanoparticulados, que potencializam a ação do fármaco ao entrega-lo diretamente ao sítio de ação e protegê-lo da degradação. Ao comparar os resultados entre os grupos, verificamos superioridade nos resultados da cafeína nanocapsulada, que pode ser explicado pelas suas vantagens já citadas e a liberação continuada do ativo, otimizando sua eficácia (22).

Os benefícios da cafeína e da terapia combinada de US e CA foram evidenciados no presente estudo, porém mais pesquisas devem ser desenvolvidas, com amostras maiores, avaliação da camada de gordura através de ultrassonografia de imagem e avaliadores cegos, a fim de aprofundar conhecimentos sobre os princípios ativos entregues através de sistemas de nanopartículas.

Conclusão

Conclui-se que com o uso da cafeína a 5% e da cafeína nanocapsulada através da terapia combinada de US e CA houve melhora do aspecto do FEG graus II e III, apontando resultados superiores para o grupo tratado com o sistema de entrega nanocapsulado.

Referências

1. Borges FdS, Scorza FA. Terapêutica em estética: conceitos e técnicas. 1 ed. SÃO PAULO 2017.
2. Silva R, Ramos M, Linhares M, Carvalho A, Silva A, Meyer P. Avaliação do grau do fibro edema gelóide utilizando um sensor de infravermelho. Revista da Saúde e Biotecnologia. 2017;1(1):18-30.
3. Nascimento CF, de Araujo ES. Terapia combinada ultrassom associado à corrente aussie no tratamento de fibro edema geloide. Revista Remecs-Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde. 2017;2(3):3-6.
4. Pedroso MNM, Da Silva JMP, Dohnert MB. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DRENAGM LINFÁTICA MANUAL E ULTRASOM TERAPÊUTICO NO FIBRO EDEMA GELÓIDE. Conversas Interdisciplinares. 2017;13(3).
5. de Arruda EF, Tavares IS, de Oliveira MEF, Leite MB, de Sousa CS. Recursos fisioterapêuticos utilizados no tratamento do fibro edema gelóide (FEG). Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente. 2016;7(2):45-58.
6. Ribeiro C. Cosmetologia Aplicada a Dermoestética. 2 ed. SÃO PAULO 2010.

7. Figueiredo DdC, Nascimento FS, Rodrigues ME. Discurso, culto ao corpo e identidade: representações do corpo feminino em revistas brasileiras. *Linguagem em (Dis) curso*. 2017;17(1):67-88.
8. de Abreu Torres K, de Abreu Ferreira L. ATIVOS COSMÉTICOS PARA O TRATAMENTO DA LIPODISTROFIA GINÓIDE E ADIPOSIDADE LOCALIZADA. *Psicologia e Saúde em debate*. 2017;3(2):115-30.
9. Tassinary JAF, Bresciani L, Bianchetti P, Rempel C, Schmitt B, Stülp S. Avaliação da permeação e da retenção da cafeína associadas ao ultrassom terapêutico. *Revista destaques acadêmicos*. 2015;7(3).
10. Breno, N, Matos. Preparações farmacêuticas e estéticas com o uso da nanotecnologia. *Brasília Med*. 2015.
11. Zychar BC, Kataoka V, Audi C. A PROSPECÇÃO DA NANOTECNOLOGIA COSMÉTICA NO SETOR DA ESTÉTICA E SUAS PRINCIPAIS NANOESTRUTURAS. *Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)*. 2016;4(4):1-19.
12. Dimer FA, Friedrich RB, Beck RCR, Guterres SS, Pohlmann AR. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. *Química nova São Paulo: Sociedade Brasileira de Química*, 1978-Vol 36, n 10,(2013), p 1520-1526. 2013.
13. Renata, M, Daudt. A nanotecnologia como estratégia para desenvolvimento de cosméticos. *Ciência e Cultura*. 2013.
14. Santos APR, de Saenz CCB, Moreira TB, Silva JM, Souza NA, Zychar BC. APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA NO FOTOENVELHECIMENTO. *Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)*. 2016;3(2):32-43.
15. Fonseca NH, de Medeiros Moura WE, Cardoso SBA, CAMPOS JC, Monteiro AN, da Silva Franca J. A aplicabilidade do ultra-som de 3 mhz associado a fonoforese no tratamento do fibro edema gelóide (FEG) na região glútea. *Acta Biomedica Brasiliensia*. 2015;4(2):106-13.
16. de Almeida Rocha HDC, Paiva GS, Breidenbach CA, de Lima LM, de Sousa TC, Pontes RB. Fisioterapia dermatofuncional para glúteos com fibroedema gelóide: a importância da fonoforese. *Fisioterapia Brasil*. 2018;19(5):666-73.
17. Bessada SM, C Alves R, Oliveira P, Beatriz M. Coffee silverskin: A review on potential cosmetic applications. *Cosmetics*. 2018;5(1):5.
18. Kamila, Torkaska. Cellulite: a cosmetic or system icissue?
Contemporary views on the etiopathogenesis of cellulite. *Advances In Dermatology And Allergology*. 2018.
19. Maria, Silvia, Mariani, Pires, Campos d. Ultrasound associated with caffeine increases basal and beta-adrenoceptor response in adipocytes isolated from subcutaneous adipose tissue in pigs. *Journal Of Cosmetic And Laser Therapy* , . 2016.
20. Lin, Luo., E M, Lane. Topical and transdermal delivery of caffeine. *International Journal Of Pharmaceutics*. 2015.
21. Canela VC, Crivelaro CN, Ferla LZ, Pelozo GM, Azevedo J, Liebano RE, et al. Synergistic effects of Combined Therapy: nonfocused ultrasound plus Aussie current for noninvasive body contouring. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2018;11:203.
22. Severino P, Fangueiro JF, Chaud MV, Cordeiro J, Silva AM, Souto EB. Advances in nanobiomaterials for topical administrations: new galenic and cosmetic formulations. *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics: Elsevier*; 2016. p. 1-23.

APÊNDICE

Fotos - Grupo 1 – Cafeína 5%





M.M.
ANTES



M.M.
DEPOIS



S.S.M
ANTES



S.S.M
DEPOIS



C.C.V
ANTES



C.C.V
DEPOIS



C.A.S
ANTES



C.A.S
DEPOIS



J.K
ANTES



J.K
DEPOIS



APÊNDICE

Fotos – Grupo 2- Cafeína nanocapsulada





M.A.O
ANTES



M.A.O
DEPOIS



M.S.B
ANTES



M.S.B
DEPOIS



N.C.M
ANTES



N.C.M
DEPOIS

