

CRÍOLIPÓLISE E AGONISTAS DOS RECEPTORES GLP-1/GIP: O PAPEL DA TERAPIA COMBINADA NA RECONSTRUÇÃO METABÓLICA DO TECIDO ADIPOSO NA PRÁTICA CLÍNICA

**CRYOLIPOLYSIS AND GLP-1/GIP RECEPTOR AGONISTS: THE ROLE OF
COMBINED THERAPY IN THE METABOLIC RECONSTRUCTION OF ADIPOSE
TISSUE IN CLINICAL PRACTICE**

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 21/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/792548996](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/792548996)

Carlos Ruiz da Silva

Ciro Perocini Silva

Karina Rodrigues Ruiz Silva

Caroline Rodrigues Ruiz Silva

Daniela Baptistini Moleiro

Élida Cristina Santos Santanna

Eloina Eva de Lima Martins

Angelique Apolinario Marcelino

Karina Cristina de Oliveira Silva Soares

Pollyana Nogueira Klass

RESUMO

A obesidade constitui uma doença crônica multifatorial caracterizada por alterações neuroendócrinas, imunológicas, inflamatórias e bioenergéticas que comprometem profundamente a homeostase metabólica e a funcionalidade do tecido adiposo. A introdução dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e, posteriormente, dos coagonistas GLP-1/GIP ampliou as possibilidades de tratamento da obesidade ao proporcionar perdas ponderais expressivas e melhora do controle glicêmico e cardiovasculares. Entretanto, embora essas terapias promovam redução significativa do peso corporal e da adiposidade, a recuperação estrutural e funcional dos tecidos pode apresentar uma trajetória distinta, ainda insuficientemente caracterizada. Podem persistir alterações relacionadas à hipóxia prévia, à remodelação da matriz extracelular, à microcirculação e à função bioenergética, embora a extensão e a duração dessas alterações após a perda ponderal farmacológica ainda precisem ser mais bem caracterizadas. Este artigo de revisão narrativa propõe um modelo conceitual no qual a terapia combinada, integrando criolipólise, microterapia celular, ultrassom terapêutico, radiofrequência, fotobiomodulação, ondas de choque, eletroestimulação neuromuscular e exercício físico, possa atuar como estratégia complementar à farmacoterapia incretínica, favorecendo a reconstrução metabólica do tecido adiposo. Sob essa perspectiva, a estética clínica deixa de ser interpretada apenas como uma especialidade voltada ao remodelamento corporal e passa a ser compreendida como participante da reorganização funcional do microambiente tecidual após o emagrecimento farmacológico.

Palavras-chave: obesidade; GLP-1; GIP; criolipólise; biogênese mitocondrial; estética; microcorrentes; fotobiomodulação; eletroterapia.

ABSTRACT

Obesity is a chronic, multifactorial disease characterized by neuroendocrine, immunological, inflammatory, and bioenergetic alterations that profoundly compromise metabolic homeostasis and adipose tissue functionality. The introduction of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and, subsequently, GLP-1/GIP co-agonists expanded obesity treatment options by enabling significant weight loss and improvements in glycemic and cardiovascular control. However, although these therapies promote a substantial reduction in body weight and adiposity, the structural and functional recovery of tissues may follow a distinct trajectory that remains insufficiently characterized. Alterations related to prior hypoxia, extracellular matrix remodeling, microcirculation, and bioenergetic function may persist, though the extent and duration of these changes following pharmacological weight loss require further characterization. This narrative review proposes a conceptual model in which combination therapy—integrating cryolipolysis, cellular microtherapy, therapeutic ultrasound, radiofrequency, photobiomodulation, shockwave therapy, neuromuscular electrical stimulation, and physical exercise—acts as a complementary strategy to incretin-based pharmacotherapy, fostering the metabolic reconstruction of adipose tissue. From this perspective, clinical aesthetics is no longer viewed merely as a specialty focused on body contouring but is instead understood as playing a role in the functional reorganization of the tissue microenvironment following pharmacological weight loss.

Keywords: Obesity; GLP-1; GIP; Cryolipolysis; mitochondrial biogenesis; aesthetics; microcurrents; LED therapy; electrotherapy.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecida atualmente como uma das doenças crônicas de maior impacto na saúde pública mundial. Sua elevada prevalência, associada ao aumento da incidência de diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, esteatose hepática associada à disfunção metabólica, síndrome metabólica e diversas neoplasias, faz com que seja considerada um dos principais desafios da medicina contemporânea (Blüher, 2019; WORLD Health Organization, 2024; Ruiz-Silva, 2025; 2026).

Historicamente, a obesidade foi interpretada como consequência exclusiva do desequilíbrio entre ingestão calórica e gasto energético. Essa visão reducionista orientou durante décadas estratégias terapêuticas baseadas principalmente na restrição alimentar e no aumento da atividade física. Entretanto, o avanço da biologia molecular, da endocrinologia e do imunometabolismo demonstrou que o excesso de tecido adiposo desencadeia profundas alterações hormonais, inflamatórias, imunológicas e bioenergéticas, modificando praticamente todos os sistemas fisiológicos do organismo (Rosen; Spiegelman, 2014; Blüher, 2019).

Nesse contexto, o tecido adiposo deixou de ser considerado um simples reservatório energético para ser reconhecido como um órgão endócrino altamente especializado. Além do armazenamento de triglicerídeos, esse tecido secreta adipocinas, citocinas inflamatórias, fatores angiogênicos, moléculas imunomoduladoras e hormônios capazes de influenciar diretamente o metabolismo da glicose, a função vascular, a resposta inflamatória sistêmica e a homeostase energética (Kahn; Wang; Lee, 2019).

A expansão progressiva do tecido adiposo promove hipertrofia dos adipócitos, remodelação da matriz extracelular e redução da

densidade capilar. Como consequência, estabelece-se um ambiente caracterizado por hipóxia tecidual, infiltração de macrófagos, aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, ativação de vias fibróticas e comprometimento progressivo da função mitocondrial. Esse conjunto de alterações contribui diretamente para o desenvolvimento da resistência insulínica, da inflamação crônica de baixo grau e da perda da competência metabólica do tecido adiposo (Sun et al., 2013; Crewe; An; Scherer, 2017).

Nas últimas décadas, a introdução dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) modificou profundamente a abordagem terapêutica da obesidade. Posteriormente, o desenvolvimento dos agonistas duplos dos receptores de GLP-1 e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), representados principalmente pela tirzepatida, ampliou significativamente os resultados clínicos, permitindo perdas ponderais superiores a 20% em determinados ensaios clínicos, além de melhora substancial do controle glicêmico e de outros parâmetros cardiometabólicos (Wilding et al., 2021; Rubino et al., 2021; Jastreboff et al., 2022).

Entretanto, embora essas terapias promovam importante redução da massa adiposa, permanece uma questão ainda pouco explorada pela literatura científica: o tecido adiposo recupera completamente sua competência funcional após o emagrecimento?

Grande parte das investigações concentra-se na eficácia farmacológica relacionada à perda de peso, à melhora metabólica e à redução das complicações cardiovasculares. Em contraste, poucos estudos discutem as adaptações estruturais que persistem no tecido adiposo após anos de hipertrofia celular, hipóxia, inflamação crônica

e remodelação da matriz extracelular. Permanecem pouco compreendidos os mecanismos relacionados à reorganização vascular, à recuperação da bioenergética mitocondrial, à resolução da inflamação residual e à restauração da comunicação entre adipócitos, fibroblastos, células endoteliais e células do sistema imunológico. Essa lacuna científica adquire especial importância para a prática clínica da estética (Ruiz-Silva, 2026).

O crescente número de pacientes submetidos ao tratamento farmacológico com agonistas incretínicos apresenta uma nova realidade clínica: indivíduos que obtiveram importante redução do tecido adiposo, porém permanecem com alterações estruturais relacionadas à flacidez, remodelação da matriz extracelular, alterações da microcirculação e provável comprometimento funcional do tecido conjuntivo). (Ruiz-Silva, 2025).

Diante desse cenário, este artigo propõe um modelo conceitual no qual a terapia combinada, integrando criolipólise, microterapia celular, ultrassom terapêutico, radiofrequência, fotobiomodulação, ondas de choque, eletroestimulação neuromuscular e exercício físico, possa representar uma estratégia complementar destinada à reconstrução metabólica do tecido adiposo após o emagrecimento promovido pelos agonistas de GLP-1/GIP. Diferentemente de abordagens centradas exclusivamente na redução volumétrica da gordura, a hipótese aqui apresentada interpreta essas modalidades como estímulos biofísicos potencialmente capazes de modular bioeletricidade, mecanotransdução, organização da matriz extracelular, microcirculação e bioenergética mitocondrial (Ruiz-Silva, 2026).

É importante ressaltar que essa integração terapêutica corresponde a um modelo fisiológico proposto, derivado da sequência conceitual apresentada no material-base da palestra utilizada para este manuscrito. Embora diversos mecanismos individuais discutidos ao longo desta revisão sejam sustentados por literatura científica consolidada, a hipótese integrativa que relaciona agonistas incretínicos, criolipólise e reconstrução metabólica do tecido adiposo constitui uma proposta conceitual que demanda validação por estudos experimentais e ensaios clínicos prospectivos.

2. A REVOLUÇÃO DAS INCRETINAS: GLP-1 E GIP NA NOVA FISIOLOGIA DA OBESIDADE

A compreensão da obesidade sofreu uma profunda transformação nas últimas duas décadas. Durante grande parte do século XX, o excesso de peso foi interpretado predominantemente como consequência de um desequilíbrio entre ingestão calórica e gasto energético, atribuindo-se pouca relevância à complexa interação entre sistema nervoso central, trato gastrointestinal, tecido adiposo e sistema endócrino. Entretanto, os avanços da fisiologia metabólica demonstraram que a homeostase energética depende de uma sofisticada rede de comunicação hormonal, neural e imunometabólica, responsável por integrar sinais periféricos de disponibilidade energética com centros hipotalâmicos reguladores da fome, da saciedade e do metabolismo (Müller et al., 2022; Campbell; Drucker, 2013).

Nesse contexto, as incretinas assumiram papel central na endocrinologia moderna. O termo incretina refere-se aos hormônios intestinais liberados após a ingestão de nutrientes, capazes de potencializar a secreção de insulina de maneira dependente da

glicose. Entre essas moléculas, destacam-se o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), sintetizado predominantemente pelas células L do íleo distal e do cólon, e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), produzido pelas células K localizadas principalmente no duodeno e jejuno proximal (Holst, 2019; Müller et al., 2022).

Inicialmente, acreditava-se que o principal papel fisiológico dessas moléculas estivesse restrito ao controle glicêmico. Entretanto, estudos experimentais e clínicos demonstraram que o sistema incretínico exerce influência sobre praticamente todos os componentes da homeostase energética. Receptores para GLP-1 encontram-se distribuídos no sistema nervoso central, pâncreas, trato gastrointestinal, coração, rins, sistema vascular e, possivelmente, em diferentes populações celulares do tecido adiposo, permitindo que um único hormônio coordene respostas metabólicas extremamente amplas (Müller et al., 2022; Drucker, 2018).

A importância clínica dessa descoberta tornou-se evidente com o desenvolvimento dos agonistas do receptor de GLP-1. Fármacos como liraglutida, semaglutida e, posteriormente, os coagonistas GLP-1/GIP, como a tirzepatida, promoveram reduções ponderais superiores às obtidas por qualquer tratamento farmacológico previamente disponível. Ensaios clínicos multicêntricos demonstraram perdas de peso superiores a 15% com semaglutida e superiores a 20% com tirzepatida, aproximando seus resultados daqueles tradicionalmente observados após procedimentos bariátricos (Wilding et al., 2021; Rubino et al., 2021; Jastreboff et al., 2022).

Entretanto, interpretar esses medicamentos apenas como agentes anorexígenos representa uma simplificação excessiva de sua fisiologia. A ativação do receptor de GLP-1 modifica profundamente a integração entre intestino, sistema nervoso central, pâncreas, tecido adiposo e metabolismo energético. Consequentemente, o emagrecimento induzido por essas moléculas não decorre exclusivamente da redução da ingestão alimentar, mas da reorganização coordenada de múltiplos circuitos fisiológicos responsáveis pela manutenção da homeostase energética (Müller et al., 2022).

Essa interpretação torna-se particularmente relevante para o presente trabalho. Ao modificar profundamente o comportamento metabólico do tecido adiposo, os agonistas incretínicos criam uma nova condição biológica caracterizada pela rápida redução da massa adiposa. Entretanto, embora o metabolismo sistêmico seja profundamente reorganizado, permanecem alterações estruturais adquiridas durante anos de hipertrofia adipocitária, remodelação da matriz extracelular, inflamação e hipóxia crônica. Sob essa perspectiva, o emagrecimento representa o início de um novo processo adaptativo e não, necessariamente, o término da recuperação funcional do tecido adiposo.

Essa observação constitui um dos fundamentos da hipótese fisiológica apresentada neste manuscrito.

2.1. Glp-1: Muito Além de uma Incretina

O peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) é um hormônio derivado da clivagem pós-traducional do pró-glucagon pela enzima pró-hormônio convertase 1/3 (PCSK1/3). Sua secreção ocorre

predominantemente nas células L intestinais após o contato dos nutrientes com a mucosa gastrointestinal, sendo rapidamente liberado para a circulação portal e sistêmica. Entretanto, devido à intensa degradação promovida pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), sua meia-vida fisiológica é inferior a dois minutos, fato que motivou o desenvolvimento de agonistas farmacológicos resistentes à degradação enzimática (Holst, 2019; Campbell; Drucker, 2013).

Embora classicamente descrito como uma incretina responsável pelo aumento da secreção pancreática de insulina dependente da glicose, atualmente reconhece-se que o GLP-1 desempenha funções muito mais abrangentes. Após ligar-se ao receptor GLP-1R, um receptor acoplado à proteína Gs, ocorre ativação da adenilato ciclase, aumento da concentração intracelular de AMP cíclico (cAMP) e subsequente ativação de diferentes vias de sinalização, incluindo proteína quinase A (PKA) e a proteína de troca diretamente ativada por cAMP 2 (EPAC2). Essas vias regulam secreção hormonal, metabolismo energético, sobrevivência celular, expressão gênica e plasticidade neuronal (Müller et al., 2022; Campbell; Drucker, 2013).

Na prática clínica, entretanto, o efeito mais evidente do GLP-1 ocorre sobre o eixo intestino-cérebro. A ativação de receptores presentes em aferências vagais e em regiões hipotalâmicas promove redução da atividade dos neurônios orexígenos NPY/AgRP e estimulação dos neurônios anorexígenos POMC/CART, favorecendo diminuição da ingestão alimentar, aumento da saciedade e redução sustentada do peso corporal (Schwartz et al., 2000; Müller et al., 2022).

Contudo, limitar o GLP-1 à regulação do apetite reduz significativamente sua importância fisiológica. Evidências recentes demonstram que a ativação do receptor GLP-1 interfere também na

função cardiovascular, na resposta inflamatória, no metabolismo hepático, na sensibilidade insulínica e em processos relacionados à bioenergética celular. Dessa forma, os agonistas incretínicos devem ser compreendidos como moduladores sistêmicos da homeostase metabólica e não apenas como medicamentos destinados ao emagrecimento.

É justamente essa visão ampliada que fundamenta a hipótese central desta revisão. Se os agonistas de GLP-1 reorganizam profundamente o metabolismo sistêmico, torna-se plausível supor que o tecido adiposo submetido a rápida redução volumétrica necessite de uma fase subsequente de reorganização estrutural e funcional. Essa etapa, ainda pouco explorada na literatura, constitui o ponto de conexão entre a farmacologia incretínica e as terapias físicas discutidas nos capítulos seguintes (Ruiz-Silva, 2025).

2.2. Gip: Da Incretina Clássica à Plasticidade Metabólica do Tecido Adiposo

O polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), anteriormente denominado Gastric Inhibitory Polypeptide, foi a primeira incretina identificada na fisiologia humana. Produzido pelas células K localizadas predominantemente no duodeno e jejuno proximal, sua secreção ocorre rapidamente após a ingestão de nutrientes, especialmente glicose e lipídios. Em condições fisiológicas, o GIP exerce importante efeito insulínico, potencializando a secreção de insulina pelas células β pancreáticas de maneira dependente da concentração plasmática de glicose (Nauck; Meier, 2018; Holst, 2019).

Durante muitos anos, o interesse científico em relação ao GIP permaneceu relativamente limitado. Diferentemente do GLP-1, cuja atividade anorexígena e cardiometabólica rapidamente despertou interesse terapêutico, o GIP foi frequentemente associado à lipogênese, em virtude de sua capacidade de estimular a captação de ácidos graxos e favorecer o armazenamento energético nos adipócitos. Essa interpretação levou, inclusive, à hipótese de que o bloqueio farmacológico do receptor de GIP poderia representar uma estratégia para o tratamento da obesidade (Müller et al., 2022).

Entretanto, essa visão passou por profunda revisão após o desenvolvimento dos agonistas duplos dos receptores GLP-1/GIP. Os resultados obtidos com a tirzepatida demonstraram perdas ponderais significativamente superiores às observadas com agonistas isolados do receptor de GLP-1, sugerindo que a fisiologia do GIP é substancialmente mais complexa do que anteriormente imaginado (Jastreboff et al., 2022).

Esse aparente paradoxo estimulou intensa investigação sobre o papel do GIP na homeostase energética. Atualmente, considera-se que os efeitos biológicos dessa incretina dependem do estado metabólico do indivíduo, da distribuição tecidual de seus receptores e da interação com outros sistemas hormonais, particularmente o GLP-1. Assim, o GIP não pode mais ser interpretado exclusivamente como um hormônio lipogênico, mas como um importante modulador da adaptação metabólica frente às variações da disponibilidade energética (Müller et al., 2022; Nauck; Meier, 2018).

Do ponto de vista molecular, a ligação do GIP ao seu receptor (GIPR), também acoplado à proteína Gs, promove ativação da adenilato ciclase, aumento da concentração intracelular de AMP cíclico (cAMP)

e ativação subsequente das vias PKA e EPAC. Essas cascatas regulam secreção hormonal, metabolismo energético, sobrevivência celular e expressão gênica, compartilhando diversos componentes da sinalização intracelular observada para o GLP-1 (Campbell; Drucker, 2013).

Entretanto, diferentemente do GLP-1, cuja atuação central sobre o hipotálamo encontra-se amplamente estabelecida, o papel do GIP sobre o sistema nervoso central ainda está sendo progressivamente elucidado. Evidências recentes sugerem participação na modulação da recompensa alimentar, do metabolismo energético e da plasticidade neuronal, indicando que sua atuação ultrapassa significativamente o pâncreas e o tecido adiposo (Müller et al., 2022).

Essa nova compreensão permitiu interpretar os resultados clínicos obtidos com a tirzepatida sob uma perspectiva diferente. A eficácia do agonismo dual parece resultar não apenas da soma dos efeitos de duas incretinas, mas da integração coordenada de vias hormonais capazes de reorganizar simultaneamente ingestão alimentar, metabolismo glicídico, utilização de lipídios e adaptação energética sistêmica (Jastreboff et al., 2022).

2.3. Agonismo Dual Glp-1/Gip: Muito Além da Perda de Peso

A aprovação clínica da tirzepatida marcou uma nova etapa no tratamento farmacológico da obesidade. Pela primeira vez, um agonista dual demonstrou resultados comparáveis aos obtidos por procedimentos bariátricos, promovendo reduções ponderais superiores a 20% em parte significativa dos pacientes acompanhados durante estudos multicêntricos (Jastreboff et al., 2022).

Sob a perspectiva tradicional, esses resultados seriam explicados principalmente pela redução da ingestão alimentar e pelo prolongamento da saciedade. Entretanto, essa interpretação parece insuficiente diante da magnitude das alterações metabólicas observadas.

A perda acelerada de tecido adiposo modifica profundamente a fisiologia do organismo. A rápida redução do volume adipocitário altera a distribuição das tensões mecânicas exercidas sobre a matriz extracelular, modifica a vascularização local, reduz a demanda inflamatória crônica e altera o perfil de secreção de adipocinas. Consequentemente, o tecido adiposo entra em uma nova fase biológica caracterizada por intenso processo adaptativo (Ruiz-Silva, 2025).

Embora a farmacoterapia incretínica reorganize o metabolismo sistêmico, ela não necessariamente promove, por si só, a completa reconstrução estrutural e funcional do tecido adiposo. Persistem alterações relacionadas à matriz extracelular, à bioenergética mitocondrial, à organização vascular e ao ambiente mecânico do tecido, aspectos que podem influenciar diretamente sua competência funcional.

Assim, propõe-se que o emagrecimento farmacológico represente apenas a primeira etapa da recuperação metabólica, enquanto a segunda etapa envolveria a reorganização do microambiente tecidual por meio de estímulos biofísicos cuidadosamente planejados.

É importante destacar que essa interpretação constitui uma hipótese fisiológica proposta neste artigo, construída a partir da

integração entre os conceitos apresentados na palestra-base e os conhecimentos atualmente consolidados sobre fisiologia do tecido adiposo. Até o momento, não existem ensaios clínicos que demonstrem de forma definitiva que a associação entre agonistas incretínicos e terapias físicas promova reconstrução metabólica do tecido adiposo nos termos aqui propostos. Dessa forma, essa hipótese deve ser compreendida como um modelo conceitual destinado a orientar futuras investigações clínicas e experimentais.

2.4. O Emagrecimento Revela um Novo Paciente

Uma das transformações mais relevantes associadas à expansão do uso de agonistas dos receptores de GLP-1 e de coagonistas que atuam nas vias de GLP-1 e GIP não está relacionada apenas à magnitude da perda ponderal, mas também à mudança no perfil dos pacientes que passam a procurar tratamentos estéticos. Os agonistas incretínicos promovem alterações importantes na ingestão alimentar, no controle glicêmico, na homeostase energética e no peso corporal, modificando de maneira significativa o fenótipo metabólico dos indivíduos com sobrepeso e obesidade (Campbell; Drucker, 2013; Drucker, 2018; Holst, 2019; Müller et al., 2022).

Os resultados observados em grandes estudos clínicos demonstram que essa transformação pode atingir magnitude expressiva. O tratamento com semaglutida, por exemplo, produziu reduções substanciais do peso corporal em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, enquanto estudos com tirzepatida demonstraram perdas ponderais ainda mais pronunciadas em determinados grupos de pacientes (Wilding et al., 2021; Jastreboff et al., 2022). No estudo STEP 4, a continuidade do tratamento com semaglutida foi

associada à manutenção e à progressão da redução ponderal, reforçando a importância da intervenção farmacológica continuada no controle da obesidade (Rubino et al., 2021).

Esse novo cenário faz surgir um perfil de paciente cada vez mais frequente nas clínicas de estética: indivíduos que chegam após perdas ponderais expressivas, muitas vezes superiores a 15% ou 20% do peso corporal, apresentando uma condição fisiológica diferente daquela observada antes do emagrecimento.

A melhora metabólica sistêmica, entretanto, não significa que todos os componentes estruturais dos tecidos tenham sido imediatamente normalizados. O tecido adiposo é um órgão metabolicamente ativo e endocrinologicamente complexo, envolvido na regulação energética, na sinalização inflamatória e na homeostase metabólica (Scherer, 2006; Rosen; Spiegelman, 2014). Durante a obesidade, a expansão do tecido adiposo pode estar associada à hipertrofia dos adipócitos, hipóxia relativa, inflamação crônica, alterações da angiogênese, remodelamento da matriz extracelular e desenvolvimento de fibrose (Halberg et al., 2009; Lumeng; Saltiel, 2011; Crewe; An; Scherer, 2017; Sun et al., 2013).

A hipóxia do tecido adiposo constitui um importante componente dessa remodelação. A expansão do tecido adiposo pode ultrapassar a capacidade de adaptação da vascularização local, contribuindo para a ativação de vias relacionadas ao fator induzível por hipóxia e para alterações inflamatórias e metabólicas (Halberg et al., 2009). Paralelamente, a inflamação associada à obesidade pode alterar a comunicação entre adipócitos, macrófagos e outras células do microambiente tecidual, contribuindo para resistência à insulina e disfunção metabólica (Hotamisligil, 2006; Olefsky; Glass, 2010).

Outro componente fundamental é a matriz extracelular. O tecido adiposo não deve ser compreendido apenas como um depósito de triglicerídeos, mas como um sistema dinâmico no qual adipócitos, fibroblastos, células imunes, vasos sanguíneos e componentes da matriz extracelular interagem continuamente. Na obesidade, alterações na matriz podem favorecer deposição excessiva de componentes fibróticos e comprometer a plasticidade do tecido (Sun et al., 2013; Crewe; An; Scherer, 2017).

Além disso, a obesidade está associada a alterações na função mitocondrial do tecido adiposo. Estudos demonstram redução da capacidade de biogênese e alterações relacionadas ao metabolismo mitocondrial em indivíduos com obesidade adquirida, indicando que o tecido adiposo pode permanecer metabolicamente alterado após períodos prolongados de excesso energético (Heinonen et al., 2015). A dinâmica mitocondrial, incluindo os processos de fusão e fissão, também exerce papel fundamental na adaptação celular, na produção energética e na resposta ao estresse metabólico (Detmer; Chan, 2007; Westermann, 2010; Nunnari; Suomalainen, 2012).

Dessa forma, o emagrecimento pode representar uma mudança profunda no ambiente metabólico sistêmico sem que a remodelação estrutural dos tecidos ocorra de maneira instantânea. Existe, portanto, uma diferença temporal entre a melhora metabólica do organismo e a reorganização dos tecidos que permaneceram durante anos submetidos à expansão adipocitária, inflamação, alterações vasculares, remodelamento da matriz extracelular e estresse metabólico.

É nesse ponto que surge um novo desafio para o profissional da estética. Se anteriormente grande parte das estratégias estava

concentrada na redução de gordura localizada, o paciente pós-emagrecimento exige uma compreensão mais ampla da biologia tecidual. A prioridade passa a incluir a avaliação da qualidade do tecido, da elasticidade cutânea, da organização da matriz extracelular, da presença de fibrose, da distribuição residual de gordura e das condições funcionais do tecido conjuntivo.

Esse conceito também modifica a interpretação dos tratamentos que utilizam estímulos físicos. Radiofrequência, ultrassom, estimulação elétrica, fotobiomodulação e outras tecnologias são estudadas por sua capacidade de produzir diferentes estímulos físicos e biológicos nos tecidos, embora seus mecanismos e níveis de evidência sejam distintos e devam ser analisados individualmente (Alster; Tanzi, 2004; Ter Haar, 2007; Hamblin, 2017; Maffiuletti et al., 2018).

A própria remodelação tecidual depende de complexas interações mecânicas e bioquímicas. A mecanotransdução permite que células percebam alterações nas forças físicas presentes no microambiente e convertam esses estímulos em respostas celulares, influenciando processos relacionados à organização e ao comportamento dos tecidos (Mammoto; Ingber, 2010). Esse conceito é particularmente relevante para compreender por que a qualidade do tecido não depende exclusivamente da quantidade de gordura presente.

No tecido adiposo, outro aspecto importante é a capacidade de adaptação metabólica. A atividade mitocondrial, a termogênese e a comunicação entre tecido adiposo e músculo participam da regulação do gasto energético. A descoberta de mecanismos relacionados ao tecido adiposo marrom e ao processo de “browning” do tecido adiposo branco ampliou a compreensão sobre a

plasticidade metabólica do tecido adiposo (Cannon; Nedergaard, 2004; Harms; Seale, 2013; Boström et al., 2012). A rede envolvendo AMPK, SIRT1 e PGC-1 α também constitui importante eixo de regulação da biogênese mitocondrial e do metabolismo energético (Cantó; Auwerx, 2009; Puigserver; Spiegelman, 2003).

Portanto, o paciente pós-emagrecimento não deve ser interpretado simplesmente como um indivíduo que “ainda possui gordura”. Ele representa um organismo que passou por uma profunda mudança metabólica e cuja composição e arquitetura tecidual podem ainda estar em processo de adaptação.

Essa mudança de perspectiva amplia o papel potencial do profissional da estética. O objetivo deixa de se limitar à redução de volume e passa a incluir a avaliação da qualidade e da funcionalidade dos tecidos. O raciocínio clínico deve considerar a interação entre tecido adiposo, matriz extracelular, circulação, metabolismo celular, função mitocondrial e estrutura cutânea.

Nesse contexto, o emagrecimento não representa necessariamente o ponto final da transformação corporal. Ele pode representar o início de uma nova fase biológica, na qual o organismo precisa adaptar seus tecidos à nova condição metabólica e estrutural.

Assim, a evolução das terapias farmacológicas para obesidade, especialmente aquelas baseadas na modulação das vias incretínicas, cria também uma nova demanda para a estética: avançar de uma abordagem predominantemente orientada à redução de gordura localizada para uma abordagem centrada na qualidade, funcionalidade, remodelação e adaptação tecidual após o emagrecimento.

O profissional preparado para esse novo cenário precisa compreender não apenas como o paciente perdeu peso, mas o que aconteceu com o tecido durante os anos de obesidade e como esse tecido responde à nova condição metabólica após a perda ponderal.

3. A OBESIDADE COMO UMA DOENÇA DO MICROAMBIENTE TECIDUAL

Durante décadas, a obesidade foi definida como uma condição caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo decorrente do desequilíbrio entre ingestão calórica e gasto energético. Embora essa definição permaneça válida sob o ponto de vista epidemiológico, ela se mostra insuficiente para explicar a complexidade biológica observada no tecido adiposo de indivíduos obesos. Evidências acumuladas nas últimas duas décadas demonstram que a obesidade promove profundas alterações na arquitetura do tecido conjuntivo, na vascularização, na composição da matriz extracelular, na atividade imunológica local e na bioenergética celular, transformando o tecido adiposo em um microambiente metabolicamente disfuncional (Sun et al., 2013; Crewe; An; Scherer, 2017; Rosen; Spiegelman, 2014).

Sob essa perspectiva, o tecido adiposo deve ser compreendido como um órgão altamente dinâmico, constituído não apenas por adipócitos, mas também por fibroblastos, células endoteliais, pericitos, macrófagos, linfócitos, terminações nervosas, matriz extracelular e uma complexa rede vascular responsável pela manutenção da homeostase local. Alterações em qualquer um desses componentes repercutem diretamente sobre o comportamento funcional de todo o tecido, estabelecendo um ciclo

de retroalimentação entre inflamação, hipóxia e disfunção metabólica (Scherer, 2006; Kahn; Wang; Lee, 2019).

Essa interpretação modifica profundamente a maneira como a obesidade é compreendida. O problema deixa de ser apenas o excesso de gordura corporal e passa a envolver a perda progressiva da competência funcional do tecido adiposo.

3.1. A Hipertrofia Adipocitária e o Colapso da Microvascularização

O aumento crônico do balanço energético positivo promove expansão do tecido adiposo por dois mecanismos principais: hipertrofia dos adipócitos existentes e hiperplasia decorrente da diferenciação de novos adipócitos a partir de células precursoras mesenquimais. Inicialmente, esses processos representam respostas adaptativas destinadas ao armazenamento do excesso energético. Entretanto, à medida que a hipertrofia progride, ocorre aumento da distância entre os capilares e o centro dos adipócitos, dificultando a difusão de oxigênio e nutrientes para regiões mais profundas do tecido (Sun et al., 2013; Crewe; An; Scherer, 2017).

A redução da disponibilidade de oxigênio estabelece um ambiente de hipóxia crônica caracterizado pela ativação do fator induzível por hipóxia 1 alfa (HIF-1 α), aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), maior expressão de citocinas pró-inflamatórias e estímulo à deposição de colágeno na matriz extracelular. Consequentemente, instala-se um processo progressivo de fibrose capaz de comprometer ainda mais a perfusão tecidual, perpetuando um ciclo patológico de hipóxia, inflamação e remodelação estrutural (Sun et al., 2013; Halberg et al., 2009).

Além das alterações vasculares, o crescimento excessivo dos adipócitos promove compressão mecânica sobre terminações nervosas, vasos linfáticos e estruturas conjuntivas, modificando profundamente o ambiente biomecânico do tecido adiposo. Embora frequentemente negligenciado, esse componente mecânico pode exercer influência direta sobre a comunicação celular por meio de mecanismos de mecanotransdução.

3.2. Inflamação Crônica de Baixo Grau: O Novo Paradigma da Obesidade

A obesidade é atualmente reconhecida como uma condição de inflamação crônica de baixo grau (low-grade chronic inflammation), caracterizada por ativação persistente do sistema imunológico inato. Diferentemente da inflamação aguda, cuja finalidade consiste na eliminação rápida de agentes agressores e posterior reparação tecidual, a inflamação observada no tecido adiposo obeso permanece ativa durante anos, produzindo alterações estruturais cumulativas (Hotamisligil, 2006; Olefsky; Glass, 2010).

A hipertrofia adipocitária promove aumento da liberação de quimiocinas, especialmente MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), favorecendo o recrutamento de monócitos circulantes para o tecido adiposo. Uma vez infiltrados, esses monócitos diferenciam-se predominantemente em macrófagos de perfil pró-inflamatório (M1), responsáveis pela produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (IL-1 β) e outras moléculas capazes de amplificar a resposta inflamatória local (Lumeng; Saltiel, 2011).

Esse processo compromete progressivamente a sinalização da insulina, favorece alterações vasculares, modifica a composição da matriz extracelular e interfere diretamente na função mitocondrial dos adipócitos. Consequentemente, o tecido adiposo deixa de responder adequadamente aos estímulos hormonais responsáveis pela manutenção da homeostase energética.

Sob essa perspectiva, a obesidade deve ser interpretada não apenas como excesso de adipócitos, mas como uma profunda reorganização patológica do microambiente celular.

3.3. Fibrose do Tecido Adiposo: Quando a Matriz Extracelular Limita a Recuperação

A matriz extracelular desempenha papel fundamental na manutenção da arquitetura do tecido adiposo. Constituída principalmente por colágenos, elastina, proteoglicanos, fibronectina e laminina, essa estrutura fornece suporte mecânico às células e participa ativamente da comunicação entre adipócitos, fibroblastos e células imunológicas (Sun et al., 2013).

Durante a obesidade, entretanto, a ativação persistente do HIF-1 α e do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) estimula intensa deposição de colágeno, especialmente dos tipos I, III e VI, promovendo espessamento da matriz extracelular e aumento da rigidez tecidual. Esse processo reduz a complacência do tecido adiposo, dificulta sua expansão fisiológica e compromete a difusão de oxigênio e nutrientes (Divoux; Clément, 2011).

A fibrose representa, portanto, muito mais do que um fenômeno estrutural. Ela modifica profundamente a biomecânica do tecido,

interfere na mecanotransdução celular, reduz a eficiência vascular e cria um ambiente menos favorável à recuperação metabólica.

Esse aspecto possui grande relevância para a presente revisão.

Mesmo após perdas ponderais significativas induzidas pelos agonistas do GLP-1 e GIP, parte dessa remodelação fibrótica pode persistir. Embora a redução do volume adipocitário diminua o estímulo inflamatório inicial, a reorganização da matriz extracelular ocorre de maneira muito mais lenta. Assim, o paciente pode apresentar melhora expressiva dos parâmetros metabólicos sistêmicos enquanto o tecido adiposo permanece estruturalmente comprometido (Ruiz-Silva, 2026).

Essa dissociação entre melhora metabólica sistêmica e persistência de alterações locais constitui um dos fundamentos da hipótese fisiológica apresentada neste artigo.

3.4. O Microambiente Tecidual Como Novo Alvo Terapêutico

Historicamente, o adipócito constituiu um dos principais alvos das estratégias destinadas ao tratamento da obesidade e da adiposidade corporal. Durante décadas, intervenções farmacológicas, nutricionais e procedimentos voltados ao contorno corporal foram predominantemente orientados à redução do armazenamento e do volume de tecido adiposo. Entretanto, a evolução do conhecimento sobre a biologia do tecido adiposo demonstrou que sua função não pode ser compreendida exclusivamente a partir da quantidade de lipídios armazenados.

Atualmente, o tecido adiposo é reconhecido como um órgão endócrino, imunometabólico e mecanicamente responsivo, cuja

função depende da interação dinâmica entre adipócitos, células imunes, componentes da matriz extracelular, vasos sanguíneos, fibras nervosas e outros elementos do microambiente tecidual (Scherer, 2006; Rosen; Spiegelman, 2014). Nesse contexto, alterações na composição e na organização desse microambiente podem contribuir para a manutenção da disfunção adiposa mesmo diante de mudanças favoráveis na massa corporal.

A obesidade prolongada está associada à hipertrofia adipocitária, alterações na vascularização, hipóxia relativa, inflamação de baixo grau e remodelamento da matriz extracelular. A expansão persistente do tecido adiposo pode favorecer processos fibróticos e comprometer sua plasticidade estrutural e metabólica (Halberg et al., 2009; Lumeng; Saltiel, 2011; Sun et al., 2013; Crewe; An; Scherer, 2017). Consequentemente, a avaliação da resposta ao emagrecimento não deve considerar apenas a redução quantitativa da massa adiposa, mas também a possibilidade de persistência de alterações no microambiente que sustentam diferentes graus de disfunção tecidual.

A matriz extracelular representa um componente particularmente relevante nesse processo. Longe de constituir uma estrutura meramente passiva, ela participa da organização espacial das células, da transmissão de forças mecânicas, da sinalização celular e da regulação da remodelação tecidual. Alterações na composição e na rigidez da matriz podem modificar a comunicação entre as células e influenciar processos metabólicos, inflamatórios e fibróticos (Mammoto; Ingber, 2010; Sun et al., 2013).

Da mesma forma, a vascularização constitui elemento essencial para a manutenção da homeostase do tecido adiposo. O equilíbrio entre

expansão adipocitária e capacidade angiogênica determina, em parte, a disponibilidade de oxigênio e nutrientes e a remoção de metabólitos. A inadequação dessa adaptação vascular pode contribuir para hipóxia relativa e ativação de vias associadas à inflamação e à disfunção metabólica (Halberg et al., 2009; Crewe; An; Scherer, 2017).

A dimensão bioenergética também deve ser considerada. As mitocôndrias exercem papel central na produção de energia, na sinalização metabólica e na adaptação celular ao estresse. Alterações na biogênese e na dinâmica mitocondrial foram descritas no tecido adiposo associado à obesidade, indicando que a função metabólica desse compartimento pode sofrer modificações profundas durante a evolução da doença (Detmer; Chan, 2007; Heinonen et al., 2015; Westermann, 2010). Assim, a recuperação da massa corporal não deve ser automaticamente interpretada como sinônimo de normalização imediata de todos os processos celulares previamente alterados.

Nesse sentido, emerge uma mudança conceitual importante: o alvo terapêutico não deve necessariamente ser compreendido apenas como o adipócito isoladamente, mas como o microambiente tecidual no qual o adipócito está inserido.

Essa perspectiva desloca o foco de uma abordagem exclusivamente quantitativa, centrada em “quanto tecido adiposo foi perdido”, para uma abordagem funcional, que considera também a qualidade do tecido, sua organização estrutural, vascularização, matriz extracelular, comunicação intercelular e capacidade metabólica.

É nesse contexto que se estabelece a hipótese conceitual desenvolvida neste manuscrito. Considera-se que, após uma perda ponderal expressiva induzida ou potencializada por terapias farmacológicas que atuam sobre as vias incretínicas, particularmente os agonistas de GLP-1 e os agentes com atividade combinada sobre GLP-1/GIP, possa existir uma oportunidade para investigar estratégias direcionadas não apenas à redução adicional da adiposidade, mas também à recuperação e à remodelação funcional do microambiente tecidual.

As terapias incretínicas produzem efeitos sistêmicos relevantes sobre ingestão alimentar, homeostase energética, metabolismo da glicose e peso corporal (Campbell; Drucker, 2013; Drucker, 2018; Holst, 2019; Müller et al., 2022). Entretanto, a possibilidade de associar a melhora metabólica sistêmica promovida por essas terapias a intervenções biofísicas destinadas à modulação de características específicas dos tecidos constitui uma hipótese que ainda necessita de investigação científica sistemática.

Dentro dessa perspectiva, recursos biofísicos podem ser estudados como potenciais moduladores de diferentes componentes do microambiente tecidual, considerando que estímulos térmicos, mecânicos, acústicos, luminosos ou elétricos apresentam mecanismos biológicos distintos e não devem ser tratados como equivalentes. Estudos sobre radiofrequência, ultrassom, fotobiomodulação e estimulação elétrica demonstram que diferentes modalidades podem produzir respostas celulares e teciduais específicas, embora a magnitude, a reprodutibilidade e a relevância clínica dessas respostas dependam dos parâmetros empregados e da indicação terapêutica (Alster; Tanzi, 2004; Ter Haar, 2007; Hamblin, 2017; Maffiuletti et al., 2018).

Dessa maneira, propõe-se um modelo no qual o emagrecimento farmacologicamente induzido constitui não necessariamente o encerramento do processo terapêutico, mas uma possível transição para uma segunda etapa de investigação: a caracterização e a eventual modulação do microambiente tecidual residual.

A hipótese central deste manuscrito é, portanto, que a recuperação corporal após uma perda ponderal expressiva possa ser compreendida em múltiplas dimensões, metabólica, estrutural, vascular, mecânica e bioenergética, e que futuras estratégias terapêuticas possam ser desenvolvidas considerando essa complexidade.

É fundamental ressaltar que essa proposição constitui um modelo conceitual e uma hipótese de investigação, construídos a partir da integração dos mecanismos fisiológicos descritos na literatura. Não se deve interpretar a associação entre farmacologia incretínica e terapias biofísicas como uma intervenção clinicamente validada ou como evidência de eficácia terapêutica combinada. A demonstração de benefício clínico, segurança, mecanismo de ação e superioridade em relação às abordagens convencionais dependerá de estudos experimentais, estudos mecanísticos e ensaios clínicos prospectivos adequadamente controlados.

Essa distinção é essencial para preservar o rigor científico do modelo: a plausibilidade biológica constitui o ponto de partida para uma hipótese; a validação clínica depende da demonstração experimental e clínica de seus efeitos.

4. BIOENERGÉTICA MITOCONDRIAL: O CENTRO DA RECONSTRUÇÃO METABÓLICA DO TECIDO ADIPOSEO

Nas últimas décadas, a fisiologia mitocondrial deixou de ser interpretada apenas sob a perspectiva da produção de energia celular e passou a ocupar posição central na compreensão de diversas doenças metabólicas. Atualmente, reconhece-se que a mitocôndria participa ativamente da regulação da homeostase energética, da diferenciação celular, da sinalização imunológica, da apoptose, da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), da resposta inflamatória e da adaptação dos tecidos às diferentes condições ambientais (Nunnari; Suomalainen, 2012; Picard et al., 2016).

Sob essa perspectiva, a obesidade não pode ser compreendida exclusivamente como uma doença do adipócito. Ela deve ser interpretada também como uma condição de profunda reorganização bioenergética, na qual alterações progressivas da função mitocondrial comprometem a capacidade do tecido adiposo em responder adequadamente aos estímulos hormonais, nutricionais e mecânicos. Diversos estudos demonstram redução da densidade mitocondrial, diminuição da capacidade oxidativa e prejuízo da fosforilação oxidativa em indivíduos obesos, sugerindo que a disfunção mitocondrial constitui um componente importante da fisiopatologia da doença (Heinonen et al., 2015; Yin et al., 2014).

Além da redução quantitativa das mitocôndrias, observa-se comprometimento qualitativo dessas organelas. Alterações na dinâmica mitocondrial, caracterizadas por desequilíbrio entre processos de fissão, fusão, mitofagia e biogênese, contribuem para o acúmulo de mitocôndrias metabolicamente ineficientes, incapazes de atender às elevadas demandas energéticas do tecido adiposo submetido à hipertrofia crônica (Westermann, 2010; Detmer; Chan, 2007).

Essas observações sugerem que a recuperação metabólica do tecido adiposo depende não apenas da redução do volume celular, mas também da restauração da qualidade funcional das mitocôndrias.

4.1. A Mitocôndria Como Organela Sinalizadora

A interpretação clássica da mitocôndria como simples "usina energética" tornou-se insuficiente diante dos avanços recentes da biologia celular. Atualmente, essa organela é reconhecida como um centro integrador de sinais metabólicos capaz de coordenar respostas relacionadas à diferenciação celular, inflamação, adaptação ao exercício, resposta ao frio e remodelação tecidual (Picard et al., 2016).

A membrana mitocondrial interna abriga os complexos I, II, III e IV da cadeia transportadora de elétrons, além da ATP sintase (Complexo V), responsável pela produção da maior parte do ATP celular. Entretanto, a eficiência desse processo depende diretamente da integridade estrutural das cristas mitocondriais, pequenas invaginações da membrana interna que aumentam enormemente a área disponível para a fosforilação oxidativa (Nunnari; Suomalainen, 2012).

Nos adipócitos metabolicamente saudáveis, essas estruturas apresentam organização altamente especializada, permitindo intensa atividade respiratória. Em contraste, diversos modelos experimentais de obesidade demonstram fragmentação das cristas, redução da atividade da cadeia respiratória e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, favorecendo um ambiente pró-inflamatório e metabolicamente menos eficiente (Heinonen et al., 2015).

Essa observação possui enorme relevância para o presente trabalho.

Se o tecido adiposo permanece submetido à disfunção mitocondrial mesmo após a perda ponderal, torna-se plausível supor que a recuperação estrutural dessas organelas represente uma etapa essencial da reconstrução metabólica.

4.2. Dinâmica Mitocondrial: Fissão, Fusão e Mitofagia

As mitocôndrias constituem organelas altamente dinâmicas. Diferentemente da visão estática apresentada durante muitos anos nos livros-texto, elas permanecem continuamente sofrendo processos de fusão, fissão, biogênese e degradação seletiva por mitofagia.

A fusão mitocondrial permite o intercâmbio de proteínas, lipídios e DNA mitocondrial entre organelas, favorecendo a manutenção da função respiratória. Esse processo depende principalmente das proteínas Mitofusina 1 (MFN1), Mitofusina 2 (MFN2) e OPA1, responsáveis pela fusão das membranas externa e interna (Detmer; Chan, 2007).

Por outro lado, a fissão mitocondrial, regulada predominantemente pela proteína DRP1 (Dynamin-related Protein 1), promove divisão das organelas, permitindo remoção de segmentos danificados e formação de novas mitocôndrias funcionalmente competentes. Em condições fisiológicas, fusão e fissão permanecem em equilíbrio, garantindo adequada adaptação às demandas energéticas celulares (Westermann, 2010).

Quando esse equilíbrio é rompido, instala-se um estado de disfunção mitocondrial caracterizado pelo acúmulo de organelas

fragmentadas, aumento da produção de ROS, redução da síntese de ATP e comprometimento da β -oxidação dos ácidos graxos.

Esses processos vêm sendo progressivamente associados ao desenvolvimento da resistência insulínica, da inflamação crônica e da perda da flexibilidade metabólica observada na obesidade (Yin et al., 2014).

4.3. O Complexo Micos: A Arquitetura da Eficiência Mitocondrial

Nos últimos anos, uma das descobertas mais importantes da biologia mitocondrial foi a identificação do Mitochondrial Contact Site and Cristae Organizing System (MICOS), um complexo multiproteico responsável pela manutenção da arquitetura das cristas mitocondriais.

Proteínas como MIC60 (Mitofilina), MIC19, MIC25 e MIC10 organizam a junção entre as cristas e a membrana interna, garantindo estabilidade estrutural e funcionamento adequado da cadeia respiratória (Guaras et al., 2021).

Quando ocorre desorganização desse complexo, observa-se perda da arquitetura das cristas, redução da eficiência respiratória, diminuição da síntese de ATP e aumento do estresse oxidativo.

Embora a literatura ainda não estabeleça relação direta entre protocolos estéticos e reorganização do complexo MICOS, a hipótese apresentada neste manuscrito propõe que estratégias terapêuticas capazes de favorecer a recuperação da bioenergética celular possam contribuir indiretamente para a restauração progressiva da competência funcional das mitocôndrias. Essa hipótese deriva do modelo fisiológico desenvolvido na palestra e deve ser interpretada

como uma proposta conceitual que necessita de investigação experimental específica (Ruiz-Silva, 2026).

4.4. Biogênese Mitochondrial: O Papel de Pgc-1 α , Ampk e Sirt1

A recuperação da função mitocondrial depende também da formação de novas organelas por meio do processo conhecido como biogênese mitocondrial.

Esse mecanismo é coordenado principalmente pelo coativador transcricional PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha), considerado o principal regulador da formação de novas mitocôndrias (Puigserver; Spiegelman, 2003).

A ativação de PGC-1 α ocorre em resposta a diferentes estímulos fisiológicos, incluindo exercício físico, exposição ao frio, restrição energética e aumento da atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Paralelamente, a sirtuína 1 (SIRT1), sensível ao estado energético celular, atua desacetilando PGC-1 α e potencializando sua atividade transcricional, favorecendo aumento da capacidade oxidativa e melhoria da eficiência metabólica (Cantó; Auwerx, 2009).

Esses mecanismos possuem enorme relevância para o presente artigo.

Enquanto os agonistas do GLP-1 reorganizam o metabolismo sistêmico e reduzem a sobrecarga energética sobre o tecido adiposo, a recuperação funcional das mitocôndrias depende da capacidade das células em ativar processos de renovação estrutural e adaptação bioenergética.

Essa observação estabelece a transição para o próximo capítulo, no qual será discutido como diferentes estímulos físicos, especialmente o frio, a criolipólise, a fotobiomodulação, a eletroestimulação e o exercício, podem influenciar mecanismos relacionados à adaptação metabólica e à reorganização do microambiente tecidual.

5. CRIOLIPÓLISE: DA REDUÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO À HIPÓTESE DE MODULAÇÃO DO MICROAMBIENTE TECIDUAL

A criolipólise consolidou-se como um dos procedimentos não invasivos mais estudados para redução de gordura localizada desde sua descrição por Manstein et al. em 2008. Fundamentada no princípio da susceptibilidade diferencial dos adipócitos ao frio, a técnica promove resfriamento controlado do tecido adiposo, desencadeando uma cascata biológica que culmina na redução gradual da espessura do panículo adiposo. Inicialmente, acreditava-se que seus efeitos decorressem exclusivamente da apoptose seletiva dos adipócitos. Entretanto, a evolução do conhecimento sobre imunologia do tecido adiposo demonstra que a resposta biológica induzida pelo frio é muito mais complexa, envolvendo remodelação vascular, resposta inflamatória, reorganização da matriz extracelular e adaptações metabólicas ainda em investigação (Manstein et al., 2008; Ingargiola et al., 2015; Avram; Harry, 2009).

Sob essa perspectiva, limitar a criolipólise à destruição do adipócito representa uma simplificação excessiva. O frio constitui um potente estímulo biológico capaz de modificar a fisiologia celular, desencadeando mecanismos adaptativos que ultrapassam a simples redução volumétrica do tecido adiposo (Ruiz-Silva, 2026).

Essa interpretação torna-se particularmente relevante quando analisada no contexto dos pacientes submetidos ao tratamento farmacológico com agonistas dos receptores GLP-1/GIP. Nesses indivíduos, a gordura corporal já se encontra em processo acelerado de redução, deslocando o objetivo terapêutico da simples liporredução para a reorganização funcional do tecido remanescente.

5.1. Mecanismos Celulares Induzidos Pelo Resfriamento Controlado

O tecido adiposo apresenta elevada sensibilidade às alterações térmicas devido à composição lipídica dos adipócitos. Durante a exposição ao frio intenso ocorre cristalização parcial dos lipídios intracelulares, alteração da fluidez das membranas celulares e redução transitória da atividade metabólica local. Esses eventos desencadeiam estresse celular, ativação de vias relacionadas à apoptose e subsequente recrutamento de células do sistema imunológico responsáveis pela remoção gradual do conteúdo lipídico (Manstein et al., 2008; Nelson; Wasserman; Avram, 2009).

Estudos histológicos demonstram que a resposta inflamatória torna-se evidente entre o terceiro e o sétimo dia após o procedimento, atingindo intensidade máxima aproximadamente entre duas e quatro semanas. Nesse período observa-se aumento da infiltração por macrófagos, formação de células gigantes multinucleadas, fagocitose de restos celulares e progressiva reorganização do tecido conjuntivo (Coleman et al., 2009; Ingargiola et al., 2015).

Entretanto, essa resposta não deve ser interpretada como um fenômeno exclusivamente destrutivo. A inflamação representa uma

etapa fisiológica indispensável para qualquer processo regenerativo. Assim como ocorre durante a cicatrização cutânea ou após uma sessão de exercício físico intenso, a resposta inflamatória desencadeada pela criolipólise constitui parte integrante do processo adaptativo do tecido.

O objetivo terapêutico deixa de ser evitar completamente a inflamação e passa a consistir em favorecer sua resolução fisiológica.

5.2. A Reperusão Como Fase Biológica Crítica

Embora a literatura frequentemente concentre atenção no período de resfriamento, a fase de reaquecimento merece igual destaque sob o ponto de vista fisiológico.

Durante o congelamento ocorre redução do fluxo sanguíneo local, diminuição do metabolismo celular e estabelecimento de uma condição transitória de hipóxia relativa. Com a retirada do aplicador inicia-se o processo de reperusão, caracterizado pelo retorno gradual da circulação, aumento da disponibilidade de oxigênio e intensa reorganização metabólica do tecido.

A reperusão constitui um fenômeno biologicamente complexo. Em diferentes tecidos do organismo ela pode desencadear aumento transitório da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), ativação de vias antioxidantes endógenas e recrutamento coordenado de células inflamatórias envolvidas na reparação tecidual (Kalogeris et al., 2016).

No contexto da criolipólise, essa fase representa uma oportunidade terapêutica frequentemente subestimada. O tecido encontra-se altamente responsivo aos estímulos biológicos, tornando plausível a

utilização de estratégias destinadas a modular o ambiente inflamatório, favorecer a microcirculação e estimular processos regenerativos.

É justamente nesse ponto que este manuscrito propõe uma ampliação conceitual.

Enquanto a literatura tradicional concentra-se predominantemente nos mecanismos responsáveis pela redução do tecido adiposo, propõe-se que a fase de reperfusão represente o momento ideal para intervenções destinadas à reconstrução funcional do microambiente tecidual.

Essa hipótese deriva da integração entre os conceitos apresentados na palestra-base e os conhecimentos atuais sobre fisiologia do reparo tecidual, necessitando de validação em estudos clínicos prospectivos.

5.3. Criotermogênese Adaptativa: Uma Nova Interpretação do Frio

A exposição controlada ao frio desencadeia respostas adaptativas conhecidas como criotermogênese. Em condições fisiológicas, a redução da temperatura corporal ativa receptores térmicos periféricos, promovendo aumento da atividade do sistema nervoso simpático, liberação de noradrenalina e estimulação da termogênese adaptativa, especialmente no tecido adiposo marrom e no tecido adiposo bege (Cannon; Nedergaard, 2004).

A ativação β -adrenérgica aumenta a expressão da proteína desacopladora 1 (UCP1), favorecendo dissipação de energia na forma de calor e intensificando o consumo de substratos energéticos pelas

mitocôndrias. Paralelamente, ocorre ativação de fatores transcricionais como PGC-1 α , PRDM16 e NRF1, reconhecidos como importantes reguladores da biogênese mitocondrial e da diferenciação de adipócitos bege (Harms; Seale, 2013).

Embora a criolipólise utilize temperaturas significativamente inferiores às empregadas em protocolos clássicos de exposição ao frio, torna-se interessante discutir se parte dessas vias adaptativas poderia participar da reorganização metabólica do tecido tratado.

Até o momento, a literatura não demonstra de maneira conclusiva que a criolipólise induza browning ou aumento sustentado da expressão de UCP1 em humanos. Portanto, qualquer associação entre criolipólise clínica e ativação desses mecanismos deve ser interpretada como hipótese fisiológica, e não como evidência estabelecida.

Entretanto, essa hipótese merece investigação.

Se diferentes estímulos térmicos são capazes de modular metabolismo mitocondrial, expressão gênica e plasticidade do tecido adiposo, torna-se plausível investigar se protocolos de terapia combinada poderiam potencializar respostas adaptativas após a farmacoterapia incretínica.

5.4. Criolipólise Após o Emagrecimento Farmacológico: Um Novo Cenário Clínico

A crescente utilização de agonistas dos receptores GLP-1 e GIP modificou profundamente o perfil dos pacientes atendidos nas clínicas de estética. Cada vez mais frequentemente, profissionais recebem indivíduos que apresentam importante perda ponderal,

porém permanecem com alterações relacionadas à flacidez, reorganização da matriz extracelular, irregularidades do tecido subcutâneo e adaptações estruturais decorrentes da obesidade prolongada (Ruiz-Silva, 2026).

Esse cenário levanta uma questão ainda pouco explorada pela literatura: qual deve ser o objetivo da criolipólise em pacientes que já apresentam redução expressiva da gordura corporal?

Sob a hipótese proposta neste artigo, a resposta pode não estar centrada exclusivamente na liporredução.

Em vez disso, a criolipólise poderia integrar protocolos voltados para a reorganização fisiológica do tecido adiposo remanescente, especialmente quando associada a estratégias capazes de modular inflamação, perfusão, bioeletricidade e metabolismo celular.

É importante enfatizar que essa interpretação constitui um modelo conceitual desenvolvido neste manuscrito. Embora a criolipólise possua eficácia estabelecida para redução de gordura localizada, ainda são necessários estudos clínicos controlados para verificar se sua associação sistemática com terapias biofísicas após o uso de agonistas incretínicos promove benefícios adicionais relacionados à recuperação funcional do tecido adiposo (Ruiz-Silva, 2026).

Essa lacuna científica abre um amplo campo para futuras investigações translacionais envolvendo endocrinologia, fisiologia metabólica e estética clínica.

6. TERAPIA COMBINADA: UMA NOVA PERSPECTIVA PARA A RECONSTRUÇÃO METABÓLICA DO TECIDO ADIPOSEO

A evolução da estética clínica foi marcada pelo desenvolvimento de diferentes recursos físicos destinados ao tratamento da gordura localizada, da flacidez tissular e das alterações do contorno corporal. Tradicionalmente, radiofrequência, ultrassom terapêutico, fotobiomodulação, ondas de choque, microcorrentes, eletroestimulação neuromuscular e criolipólise foram estudados de forma isolada, sendo cada modalidade descrita conforme seus efeitos específicos sobre determinado componente tecidual (Alster; Tanzi, 2004; Avram; Harry, 2009; Ter Haar, 2007; Hamblin, 2017).

Entretanto, a fisiologia do reparo tecidual demonstra que os tecidos biológicos não respondem a um único estímulo. Durante processos regenerativos, diferentes sistemas atuam simultaneamente, envolvendo alterações mecânicas, elétricas, térmicas, químicas e imunológicas que se integram para restaurar a homeostase. Dessa forma, torna-se improvável que um único recurso físico seja capaz de reproduzir toda a complexidade dos mecanismos envolvidos na recuperação funcional do tecido adiposo após o emagrecimento (Eming; Martin; Tomic-Canic, 2014).

Sob essa perspectiva, emerge o conceito de terapia combinada, entendido não como a simples associação de equipamentos, mas como uma estratégia destinada a integrar diferentes estímulos biofísicos capazes de atuar sobre etapas complementares da reorganização metabólica do tecido.

6.1. Cada Estímulo Físico Representa uma Linguagem Biológica

A comunicação celular não é determinada exclusivamente por mediadores químicos. O microambiente tecidual também é continuamente influenciado por forças mecânicas, variações

térmicas, campos elétricos e estímulos eletromagnéticos, capazes de modificar a atividade celular por meio de mecanismos de transdução de sinais. Esses estímulos podem interferir em processos como expressão gênica, metabolismo, proliferação, diferenciação, migração celular, síntese de matriz extracelular e remodelamento tecidual (Mammoto; Ingber, 2010).

Nesse contexto, o conceito de “linguagem biológica” pode ser utilizado para representar a capacidade de diferentes estímulos físicos de interagir com sistemas sensoriais celulares e desencadear respostas fisiológicas específicas. A célula não interpreta esses estímulos de maneira abstrata; ela os converte em sinais bioquímicos e elétricos por meio de mecanismos especializados de transdução.

O estímulo térmico, por exemplo, pode modificar a cinética molecular, a fluidez de membranas e a atividade de proteínas sensíveis à temperatura, além de induzir respostas celulares associadas ao estresse térmico e à remodelação tecidual. Nesse contexto, modalidades que produzem aquecimento controlado, como a radiofrequência, podem ser compreendidas como estímulos predominantemente térmicos, cuja resposta biológica depende da temperatura atingida, do tempo de exposição, da distribuição espacial da energia e das características do tecido.

O ultrassom, por sua vez, produz oscilações mecânicas no meio biológico e pode gerar efeitos dependentes de parâmetros como frequência, intensidade, ciclo de trabalho e características de propagação. Dessa forma, sua principal linguagem física é mecanoacústica, podendo influenciar estruturas celulares e

extracelulares por mecanismos mecânicos e, em determinadas condições, térmicos (Ter Haar, 2007).

Os estímulos elétricos constituem outra categoria de sinalização física. Correntes elétricas aplicadas aos tecidos podem modificar o ambiente bioelétrico e, dependendo dos parâmetros utilizados, influenciar excitabilidade celular, atividade neuromuscular e processos relacionados à reparação tecidual. A eletroestimulação neuromuscular, particularmente, utiliza estímulos elétricos para provocar despolarização de nervos motores e consequente contração muscular, reproduzindo parcialmente determinados aspectos da ativação neuromuscular fisiológica (Maffiuletti et al., 2018).

A fotobiomodulação representa uma modalidade distinta, na qual comprimentos de onda específicos de luz podem interagir com cromóforos celulares e desencadear respostas fotoquímicas e metabólicas. Seus efeitos investigados incluem modulação de processos inflamatórios, metabolismo celular e sinalização relacionada à reparação tecidual, embora as respostas dependam fortemente do comprimento de onda, irradiância, fluência e características da aplicação (Hamblin, 2017).

As ondas de choque, por sua vez, representam uma forma de estimulação mecânica transitória de elevada pressão, caracterizada pela propagação de ondas acústicas com propriedades físicas distintas das modalidades convencionais de ultrassom. Seus efeitos biológicos têm sido investigados em diferentes contextos de regeneração e remodelamento tecidual, sendo necessário considerar cuidadosamente os parâmetros físicos e a indicação clínica.

Na criolipólise, o estímulo predominante é de natureza térmica hipotérmica. A exposição controlada do tecido adiposo a temperaturas reduzidas constitui o princípio físico da técnica e pode induzir alterações celulares específicas no tecido adiposo subcutâneo. A resposta biológica, entretanto, depende da magnitude e duração da redução térmica, da geometria do aplicador, das características do tecido e dos parâmetros empregados (Manstein et al., 2008; Avram; Harry, 2009; Coleman et al., 2009).

Portanto, embora todas essas modalidades utilizem energia física, elas não produzem a mesma forma de estímulo nem desencadeiam necessariamente as mesmas respostas celulares. Cada uma apresenta propriedades físicas particulares e pode interagir com diferentes estruturas e sistemas de sinalização.

Essa distinção é fundamental para compreender o conceito de terapia combinada. A combinação de tecnologias não deve ser interpretada simplesmente como a soma de equipamentos ou como uma tentativa de produzir o maior número possível de estímulos sobre um determinado tecido. O racional científico deve partir da identificação do alvo biológico, do mecanismo de ação esperado, da interação entre estímulos, da sequência temporal das intervenções e, principalmente, da segurança da associação.

Sob essa perspectiva, a terapia combinada pode ser concebida como uma estratégia de modulação multimodal do microambiente tecidual, na qual diferentes estímulos físicos são utilizados para atuar sobre diferentes componentes da fisiologia local.

Assim, a radiofrequência pode representar predominantemente um estímulo térmico; o ultrassom, um estímulo mecanoacústico; a eletroestimulação, um estímulo eletrofisiológico; a fotobiomodulação, um estímulo fotônico; as ondas de choque, um estímulo mecânico de alta pressão; e a criolipólise, um estímulo térmico hipotérmico direcionado ao tecido adiposo.

O princípio central, portanto, não é “quanto mais estímulos, melhor”, mas “qual estímulo é biologicamente coerente com o alvo que se pretende modular?”

Essa mudança de perspectiva transforma a tecnologia estética de uma simples coleção de equipamentos em um campo de intervenções biofísicas orientadas por mecanismos fisiológicos.

Nesse modelo, o profissional deixa de selecionar tecnologias apenas pela capacidade de produzir uma alteração física visível e passa a formular uma sequência terapêutica baseada na relação entre estímulo físico → sensor celular → via de sinalização → resposta tecidual → objetivo funcional.

É nesse encadeamento que a metáfora da linguagem biológica ganha significado científico: diferentes estímulos físicos apresentam diferentes propriedades capazes de ser transduzidas pelo tecido, e a resposta resultante depende tanto da natureza do estímulo quanto do estado biológico do microambiente no qual ele é aplicado.

6.2. Microterapia Celular: Restabelecendo a Bioeletricidade Tecidual

Entre os diferentes recursos físicos utilizados na prática clínica, as microcorrentes ocupam posição singular por utilizarem

intensidades extremamente baixas, geralmente na faixa de microampères, semelhantes aos campos elétricos endógenos produzidos naturalmente durante processos fisiológicos de reparação tecidual (Cheng et al., 1982).

Os potenciais elétricos gerados durante lesões teciduais constituem importantes sinais para migração celular, angiogênese e reorganização da matriz extracelular. Alterações nesses gradientes elétricos podem comprometer diferentes etapas da regeneração.

Diversos estudos experimentais demonstram que correntes de baixa intensidade podem aumentar a síntese de ATP, estimular transporte de aminoácidos, favorecer síntese proteica e acelerar processos cicatriciais, embora a magnitude desses efeitos dependa dos parâmetros utilizados e do modelo experimental estudado (Cheng et al., 1982; Kloth, 2005).

No contexto deste artigo, propõe-se que a microterapia celular possa atuar como um componente da reconstrução metabólica do tecido adiposo ao favorecer a reorganização da bioeletricidade local durante o período de recuperação após o emagrecimento.

É importante destacar que essa interpretação representa uma hipótese fisiológica, baseada na integração entre os efeitos conhecidos das microcorrentes e o modelo conceitual desenvolvido neste manuscrito.

6.3. Ultrassom Terapêutico: Mecanotransdução e Biologia Celular

O ultrassom terapêutico representa uma das modalidades físicas mais utilizadas na fisioterapia e na estética. Tradicionalmente seus efeitos foram atribuídos ao aquecimento tecidual e à cavitação

estável. Entretanto, estudos mais recentes demonstram que as vibrações mecânicas produzidas pelas ondas ultrassônicas também são capazes de modificar diretamente o comportamento celular por meio do processo denominado mecanotransdução (Ter Haar, 2007).

A mecanotransdução consiste na conversão de estímulos físicos em respostas bioquímicas intracelulares. Durante esse processo, deformações microscópicas da membrana celular são percebidas por proteínas mecanossensíveis, desencadeando ativação de diferentes vias de sinalização relacionadas à proliferação, diferenciação e remodelação tecidual (Mammoto; Ingber, 2010).

No tecido adiposo, essa propriedade adquire especial relevância.

Após perdas ponderais expressivas, o microambiente apresenta alterações da matriz extracelular, reorganização das fibras colágenas e modificações da distribuição das tensões mecânicas. Assim, torna-se plausível supor que estímulos ultrassônicos cuidadosamente controlados possam influenciar a adaptação estrutural desse tecido.

Embora essa hipótese ainda necessite de confirmação clínica específica, ela amplia significativamente a interpretação tradicional do ultrassom terapêutico.

Seu papel deixa de estar restrito ao aquecimento local e passa a envolver a modulação do ambiente mecânico onde as células estão inseridas.

6.4. Radiofrequência: Do Calor à Resposta Adaptativa

A radiofrequência é amplamente utilizada no tratamento da flacidez cutânea devido à capacidade de promover aquecimento controlado

da derme e do tecido subcutâneo. O aumento gradual da temperatura provoca desnaturação parcial das fibras colágenas, seguida por intensa resposta reparadora caracterizada pela ativação de fibroblastos e aumento da síntese de colágeno tipos I e III (Alster; Tanzi, 2004).

Entretanto, limitar seus efeitos à neocolagênese reduz significativamente sua importância fisiológica.

O aquecimento representa um potente estímulo adaptativo.

Durante a elevação controlada da temperatura ocorre ativação de proteínas de choque térmico (Heat Shock Proteins (HSPs)), especialmente HSP70, responsáveis por estabilizar proteínas desnaturadas, reduzir agregação proteica e proteger a célula contra diferentes formas de estresse metabólico (Lindquist; Craig, 1988).

Além disso, estudos recentes demonstram que alterações mecânicas e térmicas podem modular a atividade de canais mecanossensíveis, incluindo o Piezo1, proteína envolvida na percepção de deformações físicas da membrana celular. A ativação desse canal influencia o influxo de cálcio e diferentes cascatas de sinalização relacionadas à diferenciação celular, remodelação tecidual e adaptação biomecânica (Coste et al., 2010).

Embora a participação direta do Piezo1 nos efeitos clínicos da radiofrequência ainda permaneça objeto de investigação, essa relação representa uma interessante hipótese para explicar parte das respostas observadas durante tratamentos térmicos.

6.5. Fotobiomodulação e Metabolismo Mitocondrial

Entre todas as modalidades físicas discutidas nesta revisão, a fotobiomodulação apresenta uma das relações mais diretas com a bioenergética celular.

A absorção da luz vermelha e do infravermelho próximo pela citocromo c oxidase, localizada no Complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial, promove aumento transitório da transferência de elétrons, intensificando a síntese de ATP e modulando diferentes vias relacionadas à sobrevivência celular, diferenciação e reparação tecidual (Hamblin, 2017).

Além do aumento da produção energética, a fotobiomodulação regula a expressão de fatores de transcrição, reduz marcadores inflamatórios e influencia a produção de espécies reativas de oxigênio em níveis compatíveis com sinalização celular fisiológica.

Sob a perspectiva apresentada neste artigo, esses mecanismos podem representar importante complemento à reorganização metabólica do tecido adiposo durante o período posterior ao emagrecimento farmacológico.

Entretanto, essa interpretação deve ser compreendida como uma hipótese integrativa, derivada da associação entre mecanismos já estabelecidos da fotobiomodulação e o modelo conceitual proposto nesta revisão.

7. TERAPIA COMBINADA: A CONVERGÊNCIA DOS ESTÍMULOS BIOFÍSICOS NA RECONSTRUÇÃO METABÓLICA DO TECIDO ADIPOSEO

A evolução dos recursos físicos aplicados à estética clínica permitiu o desenvolvimento de diferentes modalidades terapêuticas capazes

de produzir respostas mecânicas, térmicas, elétricas e fotobiológicas sobre os tecidos. Entretanto, grande parte da literatura descreve esses procedimentos de maneira isolada, atribuindo seus efeitos predominantemente às alterações locais observadas após cada intervenção. Essa abordagem fragmentada, embora útil para compreender mecanismos individuais, dificulta a interpretação integrada da resposta biológica desencadeada pela associação racional dessas tecnologias (Eming; Martin; Tomic-Canic, 2014; Mammoto; Ingber, 2010).

Sob a perspectiva proposta neste manuscrito, nenhum recurso físico deve ser compreendido como agente terapêutico isolado. Cada modalidade representa um estímulo específico capaz de fornecer diferentes informações ao tecido biológico. Assim, a associação entre criolipólise, microterapia celular, radiofrequência, ultrassom terapêutico, fotobiomodulação, ondas de choque, eletroestimulação neuromuscular e exercício físico deixa de representar uma simples soma de procedimentos e passa a constituir uma estratégia destinada à modulação simultânea de múltiplos sistemas fisiológicos envolvidos na recuperação funcional do tecido adiposo.

Essa interpretação fundamenta o conceito de terapia combinada, entendido neste artigo como um modelo fisiológico destinado à reconstrução metabólica do microambiente tecidual após o emagrecimento farmacológico.

7.1. A Célula Não Responde Ao Equipamento. A Célula Responde Ao Estímulo Biológico

Historicamente, a prática clínica em estética tem atribuído grande importância à seleção do equipamento, à tecnologia empregada e

às características comerciais dos dispositivos. Do ponto de vista da fisiologia celular, entretanto, essa perspectiva é limitada. As células não respondem ao nome comercial de um equipamento ou à sua marca, mas às propriedades físicas e químicas efetivamente modificadas no microambiente tecidual.

Em outras palavras, o tecido biológico não reconhece “equipamentos”; ele reconhece estímulos.

Um fibroblasto, por exemplo, não reconhece uma radiofrequência como uma categoria tecnológica. Ele responde às alterações físicas produzidas no tecido, particularmente às variações térmicas e às consequentes modificações moleculares e mecânicas decorrentes da exposição. A magnitude e a natureza dessa resposta dependem de parâmetros como temperatura, duração da exposição, distribuição espacial da energia e características do tecido (Alster; Tanzi, 2004).

Da mesma forma, um adipócito não “reconhece” o termo criolipólise. O que ocorre é a exposição controlada do tecido adiposo a uma redução de temperatura capaz de produzir alterações dependentes da intensidade, duração e distribuição do estímulo térmico. Na criolipólise, essas alterações estão associadas a respostas celulares e teciduais subsequentes que participam do processo de remodelamento do tecido adiposo (Manstein et al., 2008; Avram; Harry, 2009; Coleman et al., 2009).

O mesmo princípio pode ser aplicado aos estímulos mecânicos. As células possuem sistemas capazes de perceber alterações na tensão, deformação, pressão e rigidez do microambiente. Esse processo, conhecido como mecanotransdução, converte forças físicas em

sinais intracelulares capazes de modificar a atividade celular e a expressão de diferentes programas biológicos (Mammoto; Ingber, 2010).

Na fotobiomodulação, por sua vez, o tecido é exposto a determinados comprimentos de onda de luz capazes de interagir com cromóforos celulares. Entre os mecanismos propostos está a interação da luz com componentes da cadeia respiratória mitocondrial, incluindo a citocromo c oxidase, com possíveis alterações transitórias na atividade respiratória e em vias de sinalização celular. Entretanto, a resposta depende do comprimento de onda, da irradiância, da fluência, do tempo de exposição e das características do tecido, não podendo ser atribuída de maneira indiscriminada a qualquer dispositivo luminoso (Hamblin, 2017).

Essa distinção é fundamental.

O equipamento é o meio de aplicação; o estímulo físico é o evento biológico relevante.

Consequentemente, duas tecnologias comercialmente diferentes podem produzir respostas fisiológicas semelhantes quando geram estímulos físicos comparáveis, enquanto dois equipamentos pertencentes à mesma categoria comercial podem produzir respostas substancialmente diferentes quando seus parâmetros de aplicação são distintos.

Essa mudança de perspectiva desloca o foco da tecnologia para a dose física efetivamente entregue ao tecido e para a resposta biológica subsequente. Frequência, potência, intensidade, temperatura, fluência, duração, área de aplicação, profundidade de

penetração e distribuição espacial da energia tornam-se variáveis fundamentais para interpretar o efeito produzido.

O verdadeiro objeto de análise, portanto, não deve ser apenas “qual equipamento foi utilizado?”, mas uma sequência fisiológica mais abrangente:

estímulo físico → interação com o tecido → transdução do sinal → resposta celular → remodelamento tecidual → desfecho clínico.

Essa abordagem modifica profundamente a interpretação da terapia física. O equipamento deixa de ocupar a posição de protagonista e passa a ser compreendido como uma ferramenta de entrega de energia ou de estímulo. O protagonista, sob a perspectiva fisiológica, é a resposta do sistema biológico ao estímulo aplicado.

Essa visão aproxima a estética baseada em tecnologias físicas dos princípios contemporâneos da fisiologia celular e da biologia dos tecidos, permitindo compreender radiofrequência, ultrassom, eletroestimulação, fotobiomodulação, ondas de choque e crioterapia não simplesmente como categorias de equipamentos, mas como modalidades distintas de modulação do microambiente biológico.

A consequência prática desse raciocínio é relevante: a escolha de uma tecnologia deve partir do alvo biológico e do mecanismo fisiológico pretendido, e não exclusivamente da marca, do equipamento ou da nomenclatura comercial.

Em última análise, não é o equipamento que produz o resultado; é a resposta biológica ao estímulo físico adequadamente dosado que determina o efeito tecidual.

7.2. A Reconstrução Tecidual Depende da Integração de Múltiplos Sinais

A reparação e a remodelação dos tecidos biológicos constituem processos dinâmicos e altamente coordenados, nos quais diferentes populações celulares, mediadores moleculares, componentes da matriz extracelular e estímulos provenientes do microambiente atuam de maneira integrada. A cicatrização de uma lesão cutânea, por exemplo, não representa uma sequência de eventos independentes, mas um processo contínuo de sobreposição entre inflamação, proliferação celular, formação de tecido de granulação, angiogênese, deposição de matriz extracelular e remodelamento tecidual (Eming; Martin; Tomic-Canic, 2014).

A fase inflamatória inicial constitui um componente essencial da resposta reparadora. A ativação coordenada de células imunes e a liberação de mediadores inflamatórios promovem a remoção de debris celulares, a sinalização entre diferentes populações celulares e o recrutamento de células necessárias às etapas subsequentes da reparação. A resolução adequada dessa resposta é igualmente importante, uma vez que a persistência da inflamação pode favorecer alterações no remodelamento e comprometer a restauração da homeostase tecidual.

Paralelamente, a angiogênese contribui para a formação de uma nova rede vascular capaz de sustentar metabolicamente o tecido em reparação. A proliferação e a migração de fibroblastos participam da formação da matriz extracelular, enquanto diferentes tipos celulares coordenam a deposição e a posterior reorganização de componentes como colágeno e outras proteínas estruturais.

Durante o processo de remodelamento, a matriz extracelular sofre modificações quantitativas e qualitativas. O colágeno inicialmente depositado é progressivamente reorganizado, degradado e substituído em diferentes proporções, enquanto as propriedades mecânicas do tecido são gradualmente modificadas. Dessa forma, a recuperação estrutural não depende apenas da síntese de novas moléculas, mas também da organização espacial, da degradação controlada e da integração mecânica da matriz extracelular.

Esses eventos são regulados por uma complexa interação entre sinais químicos, mecânicos, elétricos, térmicos e metabólicos. Fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas, espécies reativas, disponibilidade de oxigênio e nutrientes, tensão mecânica e propriedades físicas da matriz participam da coordenação das respostas celulares durante a reparação e a remodelação tecidual (Eming; Martin; Tomic-Canic, 2014; Mammoto; Ingber, 2010).

Consequentemente, a resposta de uma célula não pode ser interpretada a partir de um único estímulo isolado. O comportamento celular resulta da integração de múltiplos sinais provenientes do microambiente, cuja intensidade, duração, localização e sequência temporal determinam, em grande medida, a natureza da resposta biológica.

Essa compreensão oferece um fundamento conceitual para investigar o emprego combinado de diferentes modalidades de estimulação física. Entretanto, é importante estabelecer uma distinção: a terapia combinada não reproduz a complexidade da regeneração fisiológica, mas pode ser estudada como uma estratégia destinada a modular, de maneira controlada, diferentes componentes do microambiente tecidual.

Nesse contexto, diferentes modalidades apresentam estímulos físicos distintos. A criolipólise produz uma exposição térmica controlada a baixas temperaturas, direcionada principalmente ao tecido adiposo subcutâneo (Manstein et al., 2008; Avram; Harry, 2009). A radiofrequência produz aquecimento tecidual dependente dos parâmetros físicos e das propriedades do tecido (Alster; Tanzi, 2004). O ultrassom produz oscilações mecânicas e efeitos dependentes de frequência, intensidade e demais parâmetros de exposição (Ter Haar, 2007).

A fotobiomodulação utiliza radiação óptica em determinados comprimentos de onda, sendo investigada por seus efeitos sobre vias de sinalização celular e metabolismo energético, incluindo mecanismos relacionados à função mitocondrial (Hamblin, 2017). A eletroestimulação neuromuscular, por sua vez, promove ativação elétrica de nervos motores e consequente contração muscular, podendo ser utilizada para modular a atividade neuromuscular em condições específicas (Maffiuletti et al., 2018).

As ondas de choque constituem outro tipo de estímulo mecânico, caracterizado pela aplicação de ondas acústicas de elevada pressão e curta duração, cujos efeitos biológicos dependem dos parâmetros físicos empregados e do tecido-alvo.

A microestimulação elétrica também pode modificar o ambiente bioelétrico local e influenciar determinados processos celulares. Entretanto, seus efeitos não devem ser interpretados como uma simples “restauração” de gradientes fisiológicos, uma vez que as respostas dependem da intensidade, frequência, duração, polaridade, geometria da aplicação e características do tecido.

Dessa forma, cada modalidade pode ser compreendida como uma forma específica de estímulo físico capaz de interagir com diferentes componentes do sistema biológico. O potencial da associação não reside simplesmente na soma de equipamentos, mas na possibilidade de combinar estímulos com mecanismos distintos, desde que exista coerência fisiológica entre o alvo terapêutico, o mecanismo proposto, a sequência de aplicação e os parâmetros utilizados.

O modelo conceitual pode, portanto, ser representado da seguinte maneira:

estímulo físico → transdução biológica → sinalização celular → resposta funcional → remodelamento tecidual.

Quando diferentes estímulos são aplicados de forma sequencial ou combinada, essa relação torna-se mais complexa:

múltiplos estímulos físicos → múltiplas vias de sinalização → integração das respostas celulares → modulação do microambiente → remodelamento tecidual.

Assim, o fundamento científico da terapia combinada não deve ser definido como a simples “soma das informações” fornecidas por diferentes tecnologias. Mais precisamente, ele reside na hipótese de que estímulos físicos distintos possam modular diferentes componentes do microambiente tecidual e, quando adequadamente selecionados e dosados, produzir respostas complementares ou potencialmente sinérgicas.

Essa hipótese, entretanto, deve ser diferenciada de uma demonstração de eficácia clínica. A existência de mecanismos

biologicamente plausíveis não significa, por si só, que a associação de modalidades produza benefício adicional em seres humanos. A magnitude, a direção e a relevância clínica dessas interações precisam ser determinadas experimentalmente por estudos controlados, que avaliem tanto a segurança quanto os desfechos clínicos e os mecanismos envolvidos.

7.3. O Exercício Físico Como Elemento Central da Reconstrução Metabólica

Entre todos os estímulos discutidos neste manuscrito, nenhum apresenta maior capacidade de reorganização sistêmica do metabolismo do que o exercício físico.

Muito além do aumento do gasto energético, a contração muscular representa um potente estímulo endócrino capaz de modificar profundamente a fisiologia do tecido adiposo.

Durante o exercício ocorre aumento da atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), ativação do coativador PGC-1 α , aumento da biogênese mitocondrial, maior expressão de enzimas oxidativas e melhora da sensibilidade à insulina (Hawley et al., 2014).

Paralelamente, o músculo esquelético passa a secretar um conjunto de mioquinas capazes de exercer efeitos sistêmicos sobre diferentes órgãos.

Entre essas moléculas destaca-se a irisina, descrita por Boström et al. (2012), cuja liberação está associada à ativação do programa de browning do tecido adiposo branco, favorecendo aumento da expressão de UCP1, maior atividade mitocondrial e incremento da capacidade termogênica.

Embora a magnitude desses efeitos em humanos ainda permaneça objeto de investigação, o conceito de comunicação músculo-tecido adiposo modificou profundamente a compreensão da fisiologia metabólica.

O músculo deixa de ser apenas um órgão locomotor.

Passa a atuar como órgão endócrino.

Consequentemente, qualquer proposta destinada à reconstrução metabólica do tecido adiposo torna-se incompleta quando desconsidera a participação do exercício físico.

7.4. Eletroestimulação Neuromuscular: Podemos Reproduzir Parte dos Efeitos do Exercício?

A eletroestimulação neuromuscular (NMES) consolidou-se como importante recurso terapêutico na reabilitação, especialmente em pacientes incapazes de realizar contrações voluntárias de elevada intensidade.

Estudos conduzidos por Maffiuletti e colaboradores demonstram que protocolos adequadamente prescritos promovem aumento da força muscular, preservação da massa magra, melhora funcional e adaptações neuromusculares significativas (Maffiuletti et al., 2018).

Além das adaptações mecânicas, evidências sugerem que a contração induzida eletricamente também modifica o metabolismo energético muscular, aumentando consumo de glicose, utilização de ácidos graxos e atividade mitocondrial.

Na apresentação que fundamenta este manuscrito, a eletroestimulação é interpretada como um componente importante da estratégia de reconstrução metabólica, especialmente quando associada ao exercício físico e às demais modalidades biofísicas. O racional apresentado é que a contração muscular induzida eletricamente poderia potencializar adaptações relacionadas à perfusão, ao metabolismo oxidativo e à comunicação músculo-tecido adiposo. Esse conceito integra a hipótese fisiológica desenvolvida ao longo da palestra e representa uma proposta que ainda necessita de validação por estudos clínicos específicos.

Essa interpretação modifica significativamente a maneira como a eletroestimulação é tradicionalmente apresentada.

Seu objetivo deixa de ser apenas fortalecer músculos.

Passa a integrar uma estratégia destinada à reorganização metabólica do organismo.

7.5. A Mitocôndria Como Destino Final da Terapia Combinada

A análise integrada das diferentes modalidades discutidas ao longo deste manuscrito evidencia que, embora cada estímulo físico apresente propriedades e mecanismos de ação particulares, diversas dessas intervenções podem convergir para processos relacionados à adaptação metabólica e bioenergética celular.

Essa convergência, entretanto, não significa que todas as modalidades atuem por uma única via molecular ou produzam respostas fisiológicas equivalentes. Cada estímulo é inicialmente percebido e transduzido por mecanismos específicos, desencadeando redes de sinalização que podem interagir com

diferentes componentes do metabolismo celular (Santos; Foguel; Ruiz da Silva, 2026).

A exposição térmica, por exemplo, pode modificar o ambiente físico do tecido e induzir respostas celulares relacionadas ao estresse térmico, incluindo a participação de proteínas de choque térmico em determinadas condições (Lindquist; Craig, 1988). A radiofrequência, quando aplicada em parâmetros capazes de produzir aquecimento tecidual, pode explorar justamente essa resposta térmica como parte de seu mecanismo de ação (Alster; Tanzi, 2004).

O ultrassom, por sua vez, produz estímulos mecânicos capazes de interagir com estruturas celulares e extracelulares. Essas forças podem participar de processos de mecanotransdução, nos quais alterações físicas do microambiente são convertidas em sinais intracelulares capazes de modificar o comportamento celular (Ter Haar, 2007; Mammoto; Ingber, 2010).

Os estímulos elétricos representam outra dimensão da modulação fisiológica. Dependendo dos parâmetros empregados e do tecido-alvo, a estimulação elétrica pode alterar a excitabilidade celular e, no caso da eletroestimulação neuromuscular, induzir contrações que aumentam a demanda energética do músculo esquelético (Maffiuletti et al., 2018). Esse aumento da demanda metabólica pode ativar mecanismos relacionados à manutenção da homeostase energética celular.

A atividade física constitui um exemplo fisiológico particularmente relevante desse princípio. A contração muscular aumenta a demanda por ATP e ativa redes de sinalização metabólica que

incluem AMPK e PGC-1 α , associadas à adaptação energética e à biogênese mitocondrial (Hawley et al., 2014; Puigserver; Spiegelman, 2003; Cantó; Auwerx, 2009).

Na fotobiomodulação, determinados comprimentos de onda podem interagir com cromóforos celulares e modular processos relacionados à função mitocondrial e à sinalização metabólica. A citocromo c oxidase é uma das estruturas investigadas nesse contexto, embora a resposta biológica dependa de múltiplos fatores, incluindo comprimento de onda, dose, irradiância e características do tecido (Hamblin, 2017).

A criolipólise apresenta um mecanismo substancialmente diferente. Seu princípio envolve a exposição controlada do tecido adiposo a temperaturas reduzidas, desencadeando alterações celulares e teciduais específicas que participam do processo subsequente de remodelamento do tecido adiposo (Manstein et al., 2008; Avram; Harry, 2009; Coleman et al., 2009). Portanto, não deve ser interpretada simplesmente como um estímulo destinado a aumentar a atividade mitocondrial.

Apesar dessas diferenças, a mitocôndria constitui um importante ponto de integração da fisiologia energética celular. Ela participa da produção de ATP, da sinalização metabólica, da homeostase redox e da adaptação às alterações na demanda energética. Sua função é influenciada por redes que integram disponibilidade de substratos, demanda energética, sinalização hormonal, estresse celular e comunicação entre organelas (Nunnari; Suomalainen, 2012; Picard et al., 2016).

Nesse sentido, diferentes estímulos físicos podem produzir alterações que, direta ou indiretamente, modificam as demandas metabólicas da célula ou as condições do microambiente no qual ela está inserida. A resposta subsequente dependerá do estado fisiológico do tecido, da intensidade e duração do estímulo, de sua sequência de aplicação e da capacidade adaptativa das células.

Essa perspectiva permite substituir uma visão centrada exclusivamente no equipamento por uma abordagem orientada à fisiologia da resposta.

A questão deixa de ser simplesmente:

“Qual equipamento devo utilizar?”

e passa a ser:

“Qual estímulo físico é biologicamente coerente com o alvo que desejo modular, qual resposta celular espero desencadear e como essa resposta se integra ao estado metabólico atual do tecido?”

Dentro desse modelo, a terapia combinada deixa de ser compreendida como uma simples associação de tecnologias e passa a ser considerada uma estratégia multimodal de modulação do microambiente tecidual.

Essa hipótese adquire particular relevância no contexto do paciente submetido à farmacoterapia incretínica. Agonistas de GLP-1 e agentes com atividade combinada sobre GLP-1/GIP promovem alterações sistêmicas importantes na ingestão alimentar, no metabolismo energético e na composição corporal (Campbell; Drucker, 2013; Drucker, 2018; Müller et al., 2022; Jastreboff et al., 2022).

Após uma perda ponderal expressiva, entretanto, permanece a questão de como diferentes tecidos se adaptam estrutural e funcionalmente à nova condição metabólica.

É nesse intervalo entre a melhora metabólica sistêmica e a remodelação tecidual local que se estabelece a hipótese central deste modelo.

Não se propõe que uma tecnologia seja intrinsecamente superior às demais. Tampouco se pressupõe que a combinação de diferentes modalidades produza necessariamente um efeito aditivo ou sinérgico.

Propõe-se, de forma mais específica, que estímulos físicos distintos possam atuar sobre diferentes componentes do microambiente tecidual e, quando adequadamente selecionados, dosados e sequenciados, apresentar efeitos complementares sobre processos de adaptação celular e remodelamento tecidual.

Nesse modelo, a mitocôndria não é apresentada como o único destino de todas as vias, mas como um dos principais integradores da adaptação bioenergética celular, inserido em uma rede muito mais ampla que envolve metabolismo, matriz extracelular, vascularização, inflamação, mecanotransdução e comunicação intercelular.

Essa formulação preserva o caráter científico da hipótese: a combinação de farmacoterapia incretínica e estímulos biofísicos constitui uma proposta mecanisticamente plausível, porém ainda dependente de validação experimental e clínica.

Sua principal contribuição conceitual não está, portanto, na defesa de um equipamento específico, mas na proposição de uma mudança de paradigma: da seleção de tecnologias para a modulação racional de respostas biológicas (Santos; Foguel; Ruiz da Silva, 2026).

8. DISCUSSÃO: A ESTÉTICA RECONSTRUTIVA METABÓLICA COMO UM NOVO PARADIGMA CLÍNICO

A introdução dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e, posteriormente, de agentes com ação combinada sobre as vias de GLP-1 e GIP representa uma importante transformação no tratamento farmacológico da obesidade. Ensaios clínicos demonstraram que essas terapias são capazes de produzir reduções ponderais clinicamente relevantes, associadas a melhorias em diferentes parâmetros cardiometabólicos e metabólicos, ampliando as possibilidades terapêuticas para indivíduos com sobrepeso e obesidade (Wilding et al., 2021; Rubino et al., 2021; Jastreboff et al., 2022).

A magnitude dessas mudanças introduz, entretanto, uma nova questão clínica que ultrapassa o controle do peso corporal propriamente dito. A redução da massa corporal modifica profundamente o ambiente metabólico sistêmico, mas a adaptação estrutural e funcional dos tecidos não necessariamente ocorre na mesma velocidade ou na mesma magnitude. Dessa forma, o indivíduo que alcança uma perda ponderal expressiva pode apresentar um novo fenótipo corporal, caracterizado não apenas pela menor quantidade de tecido adiposo, mas também por alterações na composição corporal, na arquitetura dos tecidos e na qualidade da pele e do tecido conjuntivo.

Historicamente, grande parte da atuação estética sobre indivíduos com excesso de peso esteve direcionada à redução da adiposidade localizada, ao contorno corporal e à melhora de alterações cutâneas. O cenário emergente após perdas ponderais expressivas é, entretanto, fisiologicamente distinto.

Indivíduos submetidos a reduções substanciais do peso corporal, inclusive aquelas superiores a 15%, 20% ou mais em determinados contextos clínicos, podem apresentar alterações decorrentes tanto da própria obesidade pregressa quanto do processo de perda ponderal. Entre essas alterações encontram-se excesso e flacidez cutânea, modificações da espessura e das propriedades mecânicas da pele, alterações na organização da matriz extracelular, redistribuição do tecido adiposo e redução de massa muscular, especialmente quando a perda ponderal não é acompanhada por estratégias adequadas de preservação da massa magra.

A compreensão desses fenômenos exige considerar que o tecido adiposo é um órgão metabolicamente ativo e altamente integrado a sistemas endócrinos, imunológicos, vasculares e mecânicos. Durante a obesidade prolongada, a expansão adipocitária pode estar associada à hipóxia relativa, inflamação de baixo grau, alterações da angiogênese, remodelamento da matriz extracelular e desenvolvimento de fibrose (Hotamisligil, 2006; Lumeng; Saltiel, 2011; Halberg et al., 2009; Sun et al., 2013; Crewe; An; Scherer, 2017).

Além disso, alterações na função mitocondrial e na capacidade de adaptação metabólica do tecido adiposo têm sido descritas na obesidade, indicando que a disfunção tecidual não pode ser reduzida simplesmente ao excesso quantitativo de gordura armazenada (Heinonen et al., 2015). A matriz extracelular, a

vascularização, a comunicação intercelular e a bioenergética celular participam conjuntamente da manutenção da homeostase e da capacidade de remodelamento dos tecidos.

Consequentemente, o emagrecimento farmacologicamente induzido não deve ser interpretado exclusivamente como uma redução da massa adiposa. Ele representa uma transição fisiológica, na qual o organismo passa de um estado metabólico caracterizado pelo excesso energético e pela expansão adipocitária para uma nova condição de menor massa corporal e diferente demanda metabólica.

Essa transição suscita uma questão particularmente relevante para a estética baseada em evidências: a melhora metabólica sistêmica promovida pela perda ponderal é acompanhada, necessariamente e na mesma velocidade, pela recuperação estrutural e funcional dos tecidos periféricos?

A resposta a essa pergunta ainda não está completamente estabelecida. Embora exista extensa literatura sobre obesidade, farmacoterapia incretínica, composição corporal, metabolismo adiposo, matriz extracelular e remodelamento tecidual, permanece menos explorada a integração desses conhecimentos com estratégias biofísicas direcionadas ao paciente após perda ponderal expressiva (Santos; Foguel; Ruiz da Silva, 2026).

É nesse contexto que se estabelece o problema central desta revisão.

Como compreender e, potencialmente, favorecer a adaptação e o remodelamento de tecidos que permaneceram durante anos submetidos à hipertrofia adipocitária, hipóxia relativa, inflamação

crônica, alterações da matriz extracelular e estresse metabólico após uma perda ponderal expressiva?

A partir dessa questão, este manuscrito propõe uma abordagem integrada que desloca o foco exclusivamente quantitativo da redução de gordura para uma perspectiva centrada na biologia do microambiente tecidual, considerando a interação entre tecido adiposo, matriz extracelular, vascularização, metabolismo celular, função mitocondrial e estímulos biofísicos.

A hipótese conceitual desenvolvida ao longo deste trabalho é que a fase pós-emagrecimento possa representar uma janela fisiológica na qual a avaliação e a modulação do microambiente tecidual mereçam maior investigação científica. Essa proposição não implica afirmar eficácia clínica de combinações terapêuticas ainda não validadas, mas estabelecer um modelo mecanístico capaz de orientar futuras pesquisas experimentais e ensaios clínicos.

Assim, a presente revisão busca integrar conhecimentos contemporâneos de fisiologia metabólica, biologia do tecido adiposo, farmacologia incretínica e biofísica aplicada aos tecidos, propondo uma mudança de perspectiva: do tratamento centrado exclusivamente na quantidade de gordura para a investigação da qualidade, funcionalidade e capacidade adaptativa do tecido após o emagrecimento.

Durante décadas, o sucesso terapêutico da obesidade foi avaliado predominantemente pela magnitude da redução do peso corporal e, em particular, pela diminuição da massa adiposa. Sob essa perspectiva, alcançar uma perda ponderal clinicamente significativa poderia ser interpretado como o principal desfecho do tratamento.

Entretanto, a compreensão contemporânea da fisiopatologia da obesidade demonstra que a redução da massa corporal constitui apenas uma das dimensões da recuperação metabólica. O tecido adiposo é um órgão endócrino, imunológico e metabolicamente ativo, cuja função depende da interação entre adipócitos, células imunes, matriz extracelular, vascularização, inervação e metabolismo celular (Scherer, 2006; Rosen; Spiegelman, 2014).

A perda ponderal significativa promove modificações sistêmicas importantes. A redução da adiposidade está associada, em diferentes contextos, à melhora da sensibilidade à insulina, redução de marcadores de inflamação de baixo grau, alterações na secreção de adipocinas, incluindo leptina, e melhora de diversos parâmetros cardiometabólicos. As intervenções farmacológicas baseadas nas vias incretínicas podem potencializar essas alterações ao promover reduções expressivas do peso corporal e modificações favoráveis do metabolismo energético (Wilding et al., 2021; Rubino et al., 2021; Jastreboff et al., 2022).

Entretanto, a melhora metabólica sistêmica não deve ser automaticamente equiparada à completa normalização estrutural e funcional dos tecidos periféricos.

O tecido adiposo submetido durante anos à hipertrofia adipocitária, hipóxia relativa, inflamação e remodelamento da matriz extracelular passa por processos adaptativos complexos. A redução do volume adiposo modifica esse ambiente, mas a reversão das alterações estruturais pode depender de mecanismos celulares e extracelulares que apresentam cinéticas próprias (Halberg et al., 2009; Lumeng; Saltiel, 2011; Sun et al., 2013; Crewe; An; Scherer, 2017).

A matriz extracelular, por exemplo, encontra-se em constante remodelamento por meio do equilíbrio entre síntese, deposição, degradação e reorganização de seus componentes. Alterações relacionadas à fibrose podem não desaparecer imediatamente com a redução da massa adiposa, uma vez que a arquitetura da matriz depende da atividade coordenada de fibroblastos, células imunes, metaloproteinases e seus inibidores, além de estímulos mecânicos e metabólicos (Sun et al., 2013; Crewe; An; Scherer, 2017).

A vascularização também representa um componente fundamental dessa adaptação. Durante a expansão do tecido adiposo, alterações na relação entre crescimento adipocitário e capacidade angiogênica podem contribuir para hipóxia relativa e disfunção metabólica. Após a redução da massa adiposa, a rede vascular precisa adaptar-se às novas características estruturais e metabólicas do tecido, processo que não deve ser interpretado como instantâneo (Halberg et al., 2009).

Da mesma forma, a composição e a organização da matriz colágena permanecem sujeitas a processos contínuos de síntese, degradação e reorganização. A atividade dos fibroblastos também é dependente do microambiente e das forças mecânicas às quais essas células estão submetidas, estabelecendo uma relação dinâmica entre estrutura e função tecidual (Mammoto; Ingber, 2010).

No compartimento imunológico, a obesidade está associada a alterações na composição e no estado funcional das populações de macrófagos e de outras células imunes presentes no tecido adiposo. A redução da adiposidade pode modificar esse ambiente inflamatório, mas a restauração da homeostase imunometabólica

constitui um processo biologicamente complexo e dependente de múltiplos sinais (Hotamisligil, 2006; Olefsky; Glass, 2010).

A dimensão bioenergética também merece atenção. Alterações na função mitocondrial e na capacidade de biogênese mitocondrial foram descritas no tecido adiposo associado à obesidade, indicando que a adaptação metabólica celular envolve mecanismos que transcendem a simples redução da quantidade de gordura armazenada (Heinonen et al., 2015). A dinâmica mitocondrial, incluindo os processos de fusão e fissão, participa da adaptação das células às mudanças nas demandas energéticas e aos diferentes estados de estresse metabólico (Detmer; Chan, 2007; Westermann, 2010; Nunnari; Suomalainen, 2012).

Dessa forma, o emagrecimento deve ser compreendido como um componente fundamental da recuperação metabólica, mas não necessariamente como o ponto final de todos os processos adaptativos associados à obesidade.

Essa distinção permite estabelecer dois níveis conceituais de recuperação:

1. Recuperação metabólica sistêmica: caracterizada pela redução da adiposidade, melhora da sensibilidade à insulina, alterações favoráveis do metabolismo energético e redução de determinados componentes da inflamação metabólica.
2. Remodelamento tecidual: caracterizado pela adaptação progressiva da matriz extracelular, vascularização, composição celular, propriedades mecânicas e função metabólica dos tecidos periféricos.

Esses processos são interdependentes, porém não necessariamente apresentam a mesma velocidade ou magnitude de resposta.

Consequentemente, o período pós-emagrecimento pode ser compreendido como uma fase distinta de adaptação fisiológica, na qual a redução da massa corporal já ocorreu, enquanto determinados componentes estruturais e funcionais dos tecidos permanecem em processo de remodelamento.

É precisamente nessa interface entre recuperação metabólica sistêmica e remodelamento tecidual que emerge uma nova questão para a estética baseada em evidências: se o tecido adiposo e os tecidos adjacentes permanecem biologicamente dinâmicos após a perda ponderal, seria possível modular determinados componentes desse processo por meio de estímulos físicos adequadamente selecionados?

Essa questão não implica assumir que terapias biofísicas sejam capazes de “reconstruir” automaticamente um tecido ou restaurar sua função. Trata-se, antes, de uma hipótese mecanística que necessita de validação experimental e clínica.

Assim, o emagrecimento não deve ser considerado o fim absoluto do processo terapêutico, mas uma etapa fundamental de uma trajetória de recuperação metabólica e adaptação tecidual.

O conceito central proposto neste manuscrito pode ser sintetizado da seguinte maneira:

A redução da massa corporal modifica o ambiente metabólico; a remodelação tecidual determina como os tecidos se adaptam a esse novo ambiente.

Essa distinção constitui a base para a discussão subsequente sobre o potencial papel dos estímulos biofísicos na modulação do microambiente tecidual após perdas ponderais expressivas.

8.1. A Hipótese da Estética Reconstrutiva Metabólica

A integração dos mecanismos fisiológicos discutidos ao longo desta revisão permite formular uma hipótese conceitual segundo a qual a estética clínica poderá evoluir de uma abordagem predominantemente morfológica para uma perspectiva progressivamente orientada à função e à biologia do tecido.

Historicamente, grande parte dos recursos físicos empregados na estética foi desenvolvida e utilizada com o objetivo de modificar características morfológicas, como volume adiposo, contorno corporal, aparência cutânea e propriedades mecânicas dos tecidos. Embora esses objetivos permaneçam clinicamente relevantes, a compreensão contemporânea da biologia do tecido adiposo e da matriz extracelular permite ampliar o racional terapêutico.

Nessa perspectiva, o objetivo não seria exclusivamente modificar a forma corporal, mas investigar a possibilidade de modular determinadas propriedades funcionais do microambiente tecidual.

É nesse contexto que se propõe o conceito de Estética Reconstrutiva Metabólica.

O termo é utilizado, neste manuscrito, como uma construção conceitual e não como uma categoria terapêutica clinicamente estabelecida. Sua finalidade é representar uma abordagem na qual os recursos estéticos são analisados a partir de seus estímulos físicos,

mecanismos de transdução e potenciais efeitos sobre diferentes componentes do tecido.

Nesse modelo, a criolipólise é compreendida como uma intervenção baseada em exposição controlada ao frio, com efeitos predominantemente direcionados ao tecido adiposo (Manstein et al., 2008; Avram; Harry, 2009). A radiofrequência produz estímulos térmicos cuja resposta depende da temperatura alcançada, da duração da exposição e das características do tecido (Alster; Tanzi, 2004). O ultrassom produz estímulos mecânicos e acústicos capazes de interagir com estruturas celulares e extracelulares (Ter Haar, 2007).

A fotobiomodulação utiliza estímulos ópticos capazes de modular processos celulares e metabólicos, incluindo mecanismos relacionados à função mitocondrial, embora seus efeitos dependam criticamente dos parâmetros de aplicação (Hamblin, 2017). A eletroestimulação neuromuscular promove ativação elétrica de nervos motores e consequente contração muscular, aumentando a demanda energética do músculo durante a aplicação (Maffiuletti et al., 2018). As ondas de choque representam estímulos mecânicos de elevada pressão, enquanto o exercício físico constitui um estímulo fisiológico sistêmico capaz de promover adaptações metabólicas, neuromusculares e mitocondriais (Hawley et al., 2014).

Portanto, essas modalidades não devem ser consideradas equivalentes nem necessariamente complementares em todas as situações. Cada uma apresenta mecanismos de ação, indicações, parâmetros, limitações e níveis de evidência próprios.

O conceito proposto consiste, portanto, em investigar se a seleção racional e individualizada de diferentes estímulos físicos, baseada no estado fisiológico do tecido e no objetivo terapêutico, poderia contribuir para a modulação de diferentes componentes do microambiente tecidual.

Essa abordagem desloca o eixo da intervenção de uma lógica centrada exclusivamente no equipamento para uma lógica baseada na relação:

estímulo físico → transdução biológica → resposta celular → adaptação tecidual → desfecho clínico.

A Estética Reconstructiva Metabólica, nesse sentido, deve ser compreendida como uma hipótese integrativa, na qual a recuperação da qualidade tecidual constitui um objetivo potencialmente tão relevante quanto a modificação de sua aparência.

8.2. O Microambiente Tecidual Como Alvo Terapêutico

Durante grande parte da história da investigação da obesidade, o adipócito foi considerado o principal componente responsável pelo armazenamento energético e, conseqüentemente, um dos principais alvos das intervenções destinadas à redução da adiposidade.

A compreensão contemporânea modificou substancialmente esse paradigma. O tecido adiposo é atualmente reconhecido como um órgão metabolicamente ativo, constituído por uma complexa rede de adipócitos, células imunes, células endoteliais, fibroblastos, componentes vasculares, matriz extracelular e estruturas nervosas,

cuja interação determina propriedades metabólicas, inflamatórias e mecânicas do tecido (Scherer, 2006; Rosen; Spiegelman, 2014).

A função do tecido adiposo, portanto, não depende exclusivamente do tamanho ou do número de adipócitos. A expansão adipocitária prolongada pode estar associada a hipóxia relativa, inflamação, alterações angiogênicas e remodelamento da matriz extracelular, contribuindo para um estado de disfunção do microambiente (Halberg et al., 2009; Lumeng; Saltiel, 2011; Sun et al., 2013; Crewe; An; Scherer, 2017).

Nesse contexto, a redução da massa adiposa representa uma alteração fundamental, mas não necessariamente equivale à normalização imediata de todos os componentes do tecido.

A matriz extracelular participa ativamente da sinalização celular e da transmissão de forças mecânicas. A vascularização determina, em parte, a disponibilidade de oxigênio e nutrientes. As células imunes modulam o estado inflamatório. Os fibroblastos regulam componentes estruturais da matriz. E as mitocôndrias participam da produção de energia e da sinalização metabólica celular (Detmer; Chan, 2007; Heinonen et al., 2015; Mammoto; Ingber, 2010).

Assim, a funcionalidade do tecido resulta da integração desses diferentes compartimentos, e não da atividade isolada do adipócito.

Essa perspectiva permite formular uma mudança conceitual: o microambiente tecidual pode constituir um alvo terapêutico mais abrangente do que o adipócito isoladamente.

Entretanto, essa proposição deve ser entendida como uma hipótese de investigação. Não existem evidências suficientes para afirmar que

a modulação simultânea desses componentes por terapias estéticas necessariamente produza uma “reconstrução metabólica” do tecido.

O valor dessa abordagem está, portanto, em oferecer uma estrutura fisiológica para investigar novas estratégias terapêuticas e estabelecer hipóteses testáveis.

8.3. A Mitocôndria Como um dos Principais Integradores da Adaptação Bioenergética

Diferentes modalidades discutidas neste manuscrito produzem estímulos físicos e fisiológicos distintos. Criolipólise, radiofrequência, ultrassom, fotobiomodulação, ondas de choque, estimulação elétrica e exercício não devem ser considerados equivalentes quanto aos seus mecanismos de ação.

Entretanto, algumas dessas intervenções podem modificar, direta ou indiretamente, a demanda energética celular, a sinalização metabólica ou as condições do microambiente no qual as células estão inseridas.

A mitocôndria ocupa posição central na fisiologia energética celular. Além de participar da fosforilação oxidativa e da produção de ATP, essa organela integra processos relacionados à sinalização metabólica, ao estado redox, à dinâmica celular e à resposta ao estresse (Nunnari; Suomalainen, 2012; Picard et al., 2016).

A biogênese mitocondrial e a capacidade oxidativa são reguladas por redes moleculares que incluem AMPK, SIRT1 e PGC-1 α . Essas vias desempenham papel importante na adaptação metabólica ao exercício e às alterações na demanda energética (Puigserver; Spiegelman, 2003; Cantó; Auwerx, 2009; Hawley et al., 2014).

A fotobiomodulação também tem sido investigada em relação à modulação da função mitocondrial, incluindo mecanismos envolvendo cromóforos intracelulares e componentes da cadeia respiratória (Hamblin, 2017).

Entretanto, não é cientificamente adequado considerar a mitocôndria como o único destino ou mediador de todos os estímulos físicos. A homeostase energética celular resulta da integração entre metabolismo mitocondrial, glicólise, disponibilidade de substratos, sistemas de transporte, sinalização hormonal e outras vias metabólicas.

Assim, neste modelo, a mitocôndria deve ser considerada um importante integrador da adaptação bioenergética, e não um mecanismo universal responsável por todos os efeitos das terapias físicas.

A hipótese proposta é que diferentes estímulos possam modificar, em determinados contextos, as demandas energéticas e as vias de sinalização celular e, conseqüentemente, influenciar processos relacionados à adaptação metabólica e à remodelação tecidual.

A demonstração dessa hipótese, entretanto, exige estudos que avaliem diretamente marcadores de função mitocondrial, metabolismo energético, composição da matriz extracelular, inflamação e desfechos clínicos.

8.4. Implicações para a Prática Clínica

A consolidação desse modelo conceitual poderá produzir mudanças importantes na forma como protocolos estéticos são planejados.

Em vez de selecionar tecnologias exclusivamente com base no equipamento disponível ou na alteração morfológica desejada, o profissional poderá, futuramente, considerar o estado biológico predominante do tecido como um dos elementos centrais da decisão terapêutica.

Essa abordagem pressupõe que diferentes fenótipos teciduais possam apresentar necessidades distintas. Um tecido com predomínio de alterações fibróticas, por exemplo, apresenta características diferentes de um tecido predominantemente edematoso, inflamado ou submetido recentemente a uma perda ponderal expressiva.

Da mesma forma, indivíduos submetidos à farmacoterapia para obesidade podem apresentar características corporais e metabólicas diferentes daqueles que alcançaram estabilidade ponderal por outros meios.

Essa perspectiva favorece uma abordagem baseada em fenotipagem tecidual e individualização terapêutica, embora os critérios objetivos para essa classificação ainda precisem ser desenvolvidos e validados.

A integração entre endocrinologia, fisiologia do exercício, metabolismo energético, biologia do tecido adiposo e terapias biofísicas poderá representar uma importante área de investigação translacional.

Contudo, a aplicação clínica desse modelo deve permanecer condicionada à demonstração de segurança, eficácia e relevância clínica por estudos adequadamente desenhados.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS: O FUTURO DA ESTÉTICA METABÓLICA

Os avanços recentes no tratamento farmacológico da obesidade indicam que a modulação da homeostase energética está evoluindo rapidamente para estratégias capazes de atuar simultaneamente sobre diferentes sistemas hormonais e metabólicos.

Além dos agonistas de GLP-1 e dos agonistas duplos GLP-1/GIP, moléculas com atividade sobre múltiplos receptores, como a retatrutida, que combina atividade sobre os receptores de GIP, GLP-1 e glucagon, representam uma nova geração de estratégias farmacológicas em investigação. Esses desenvolvimentos reforçam a tendência de utilização de abordagens capazes de modular simultaneamente diferentes componentes da fisiologia energética (Coskun et al., 2022).

Paralelamente, a investigação sobre metabolismo mitocondrial, comunicação intercelular e plasticidade do tecido adiposo vem identificando novos mediadores potencialmente relevantes para a homeostase energética.

Entre eles, o peptídeo derivado da mitocôndria MOTS-c apresenta interesse experimental por sua participação potencial na regulação metabólica, enquanto a irisina foi associada experimentalmente à comunicação entre músculo esquelético e tecido adiposo e a processos relacionados ao fenótipo termogênico (Lee et al., 2015; Boström et al., 2012).

É importante, entretanto, distinguir mecanismos biologicamente promissores de intervenções clinicamente estabelecidas. A existência de resultados experimentais envolvendo MOTS-c, irisina

ou outros mediadores não significa que essas moléculas constituam atualmente tratamentos validados para reconstrução tecidual ou recuperação metabólica na prática estética.

Nesse cenário, o futuro da estética metabólica poderá estar menos relacionado à multiplicação de equipamentos e mais relacionado à capacidade de identificar qual estímulo é biologicamente apropriado para determinado tecido, em determinado momento fisiológico e com determinada finalidade (Ruiz-Silva, 2026).

Uma perspectiva particularmente relevante será o desenvolvimento de biomarcadores capazes de caracterizar o estado metabólico e estrutural do tecido. Marcadores inflamatórios, parâmetros relacionados à composição corporal, avaliação da massa muscular, características da matriz extracelular e indicadores de função metabólica poderão, futuramente, contribuir para uma estratificação mais precisa dos pacientes.

A evolução das técnicas de imagem, análise de composição corporal e ferramentas computacionais também poderá permitir uma caracterização mais objetiva das alterações teciduais.

Nesse contexto, inteligência artificial e modelos preditivos poderão contribuir para a integração de múltiplas variáveis clínicas e fisiológicas, auxiliando na identificação de padrões de resposta e na construção de protocolos individualizados.

Entretanto, essas possibilidades permanecem prospectivas. Sua incorporação à prática clínica dependerá da demonstração de validade, reprodutibilidade, segurança e benefício clínico.

O futuro da estética metabólica, portanto, não deverá ser definido simplesmente pela disponibilidade de novas tecnologias, mas pela capacidade de integrar fisiologia, evidência científica, avaliação individualizada e intervenção racional.

10. LIMITAÇÕES DO MODELO CONCEITUAL

As proposições apresentadas neste manuscrito devem ser interpretadas considerando importantes limitações.

Os mecanismos individuais discutidos, incluindo a fisiopatologia da obesidade, a ação dos agonistas incretínicos, a inflamação do tecido adiposo, o remodelamento da matriz extracelular, a bioenergética mitocondrial, a mecanotransdução e os efeitos de diferentes estímulos físicos, possuem diferentes níveis de evidência experimental e clínica.

Entretanto, a integração desses mecanismos em um modelo denominado Estética Reconstitutiva Metabólica representa uma construção conceitual do presente manuscrito, e não uma entidade terapêutica previamente estabelecida pela literatura.

Particularmente, ainda são necessários estudos prospectivos e controlados para determinar se a combinação de farmacoterapia incretínica com modalidades biofísicas específicas produz benefícios adicionais sobre a composição corporal, a qualidade tecidual, a função metabólica ou a remodelação do tecido adiposo.

Também não é possível estabelecer, com base na literatura atualmente considerada, que a combinação de diferentes estímulos físicos produza necessariamente efeitos aditivos ou sinérgicos. Interações entre modalidades podem ser neutras, complementares

ou potencialmente antagônicas, dependendo dos parâmetros empregados, da sequência temporal e das características do paciente.

Da mesma forma, a hipótese de que a modulação do microambiente tecidual possa favorecer a recuperação funcional após perda ponderal expressiva permanece dependente de validação experimental.

Portanto, o modelo proposto deve ser compreendido como uma hipótese translacional, cujo objetivo é integrar conhecimentos de diferentes áreas e gerar perguntas científicas testáveis.

A distinção entre evidência estabelecida, plausibilidade mecanística e hipótese clínica constitui um princípio fundamental para a interpretação dos conceitos apresentados.

O valor desta proposta reside, portanto, não em afirmar que a reconstrução metabólica do tecido já esteja demonstrada, mas em propor uma estrutura científica para investigar essa possibilidade.

Síntese conceitual

A sequência proposta neste manuscrito pode ser resumida da seguinte forma:

farmacoterapia incretínica → redução ponderal → mudança do ambiente metabólico → adaptação dos tecidos → remodelamento do microambiente → possibilidade de modulação biofísica direcionada → necessidade de validação clínica.

Esse modelo estabelece uma ponte conceitual entre metabolismo sistêmico, biologia do tecido adiposo, bioenergética celular e terapias físicas, oferecendo uma hipótese de investigação para o desenvolvimento futuro da estética metabólica baseada em mecanismos fisiológicos e evidências científicas.

11. CONCLUSÃO

A obesidade representa uma doença sistêmica caracterizada por profundas alterações estruturais, imunológicas, vasculares e bioenergéticas que comprometem a funcionalidade do tecido adiposo muito além do simples acúmulo de gordura corporal. A introdução dos agonistas dos receptores de GLP-1 e dos coagonistas GLP-1/GIP modificou profundamente o tratamento da obesidade ao proporcionar perdas ponderais expressivas e melhora consistente dos parâmetros metabólicos. Entretanto, o emagrecimento não implica, necessariamente, recuperação completa da arquitetura e da competência funcional do tecido adiposo.

Esta revisão propõe que o período subsequente ao emagrecimento farmacológico represente uma fase crítica de reorganização biológica, durante a qual persistem adaptações relacionadas à matriz extracelular, à microcirculação, à dinâmica mitocondrial, ao sistema imunológico e à biomecânica tecidual. Sob essa perspectiva, o foco terapêutico deixa de ser exclusivamente a redução do volume adiposo e passa a envolver a reconstrução do microambiente metabólico.

Nesse contexto, a terapia combinada, integrando criolipólise, radiofrequência, ultrassom terapêutico, fotobiomodulação, microterapia celular, ondas de choque, eletroestimulação

neuromuscular e exercício físico, é apresentada como um modelo conceitual capaz de reunir diferentes estímulos biofísicos potencialmente complementares. Cada modalidade fornece sinais distintos às células, atuando sobre processos relacionados à mecanotransdução, bioeletricidade, resposta térmica, atividade mitocondrial e remodelação da matriz extracelular.

Propõe-se, portanto, que a estética clínica caminhe para uma nova etapa de desenvolvimento científico, na qual seus recursos sejam organizados não apenas em função da tecnologia empregada, mas principalmente dos mecanismos fisiológicos que pretendem modular. Essa mudança desloca o foco da remodelação corporal para a recuperação funcional do tecido adiposo, aproximando a estética clínica da fisiologia metabólica, da medicina regenerativa e da medicina de precisão.

Embora essa proposta ainda necessite de validação experimental, acredita-se que ela represente uma nova perspectiva para a integração entre endocrinologia, fisiologia do exercício, bioenergética mitocondrial e terapias biofísicas, estabelecendo bases para futuras investigações clínicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS DO AUTOR

A hipótese apresentada neste manuscrito não pretende substituir os conceitos consolidados da fisiologia metabólica, mas ampliar a discussão sobre o papel da estética clínica no contexto da obesidade tratada farmacologicamente. O rápido avanço dos agonistas incretínicos modificou profundamente o perfil dos pacientes atendidos na prática clínica, criando um cenário em que a

reconstrução funcional do tecido adiposo poderá tornar-se tão importante quanto a redução da massa adiposa.

Nesse contexto, propõe-se o conceito de Estética Reconstructiva Metabólica, entendido como uma abordagem interdisciplinar voltada à recuperação do microambiente tecidual por meio da integração entre farmacologia, exercício físico e terapias biofísicas. Caso estudos futuros confirmem essa hipótese, a estética clínica poderá assumir um papel inovador na continuidade do tratamento da obesidade, contribuindo não apenas para o contorno corporal, mas para a restauração da competência biológica dos tecidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALSTER, T. S.; TANZI, E. L. Noninvasive cutaneous remodeling using radiofrequency devices. *Clinics in Dermatology*, New York, v. 22, n. 6, p. 487-491, 2004.

AVRAM, M. M.; HARRY, R. S. Cryolipolysis for subcutaneous fat layer reduction. *Lasers in Surgery and Medicine*, Hoboken, v. 41, n. 10, p. 703-708, 2009.

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, London, v. 15, n. 5, p. 288-298, 2019.

BOSTRÖM, P. et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, London, v. 481, p. 463-468, 2012.

CAMPBELL, J. E.; DRUCKER, D. J. Pharmacology, physiology and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabolism*, Cambridge, v. 17, n. 6, p. 819-837, 2013.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews*, Bethesda, v. 84, n. 1, p. 277-359, 2004.

CANTÓ, C.; AUWERX, J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Current Opinion in Lipidology*, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 98-105, 2009.

CHENG, N. et al. The effects of electric currents on ATP generation, protein synthesis, and membrane transport of rat skin. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Philadelphia, n. 171, p. 264-272, 1982.

COLEMAN, S. R. et al. Clinical efficacy of non-invasive cryolipolysis and histologic changes. *Aesthetic Surgery Journal*, Oxford, v. 29, n. 6, p. 482-488, 2009.

COSKUN, T. et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. *Cell Metabolism*, Cambridge, v. 34, n. 9, p. 1234-1247.e9, 2022. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.013.

COSTE, B. et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*, Washington, v. 330, p. 55-60, 2010.

CREWE, C.; AN, Y. A.; SCHERER, P. E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis and impaired angiogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, Ann Arbor, v. 127, n. 1, p. 74-82, 2017.

DETMER, S. A.; CHAN, D. C. Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, London, v. 8, p. 870-879, 2007.

DIVOUX, A.; CLÉMENT, K. Architecture and the extracellular matrix: the still unappreciated components of the adipose tissue. *Obesity Reviews*, v. 12, n. 5, p. e494-e503, 2011. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00811.x.

DRUCKER, D. J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism*, Cambridge, v. 27, n. 4, p. 740-756, 2018.

EMING, S. A.; MARTIN, P.; TOMIC-CANIC, M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling and translation. *Science Translational Medicine*, Washington, v. 6, n. 265, 2014.

GUARAS, A. M. et al. The CoQH₂/CoQ ratio serves as a sensor of respiratory chain efficiency. *Cell Reports*, Cambridge, v. 36, 109400, 2021.

HALBERG, N. et al. Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Molecular and Cellular Biology*, Washington, v. 29, n. 16, p. 4467-4483, 2009.

HAMBLIN, M. R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophysics*, Springfield, v. 4, n. 3, p. 337-361, 2017.

HARMS, M.; SEALE, P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine*, New York, v. 19, p. 1252-1263, 2013.

HAWLEY, J. A. et al. Integrative biology of exercise. Cell, Cambridge, v. 159, n. 4, p. 738-749, 2014.

HEINONEN, S. et al. Impaired mitochondrial biogenesis in adipose tissue in acquired obesity. Diabetes, Arlington, v. 64, n. 9, p. 3135-3145, 2015.

HOLST, J. J. The physiology of glucagon-like peptide-1. Physiological Reviews, Bethesda, v. 99, n. 4, p. 2187-2239, 2019.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. Nature, London, v. 444, p. 860-867, 2006.

INGARGIOLA, M. J. et al. Cryolipolysis for fat reduction and body contouring: safety and efficacy of current treatment paradigms. Plastic and Reconstructive Surgery, Baltimore, v. 135, n. 6, p. 1581-1590, 2015.

JASTREBOFF, A. M. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. New England Journal of Medicine, Boston, v. 387, p. 205-216, 2022.

KAHN, C. R.; WANG, G.; LEE, K. Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. Journal of Clinical Investigation, Ann Arbor, v. 129, p. 3990-4000, 2019.

KALOGERIS, T. et al. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. International Review of Cell and Molecular Biology, Cambridge, v. 326, p. 181-274, 2016.

KLOTH, L. C. Electrical stimulation technologies for wound healing. Advances in Wound Care, New Rochelle, v. 4, p. 81-90, 2005.

LEE, C. et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance. *Cell Metabolism*, Cambridge, v. 21, n. 3, p. 443-454, 2015.

LINDQUIST, S.; CRAIG, E. A. The heat-shock proteins. *Annual Review of Genetics*, Palo Alto, v. 22, p. 631-677, 1988.

LUMENG, C. N.; SALTIEL, A. R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, Ann Arbor, v. 121, n. 6, p. 2111-2117, 2011.

MAFFIULETTI, N. A. et al. Clinical use of neuromuscular electrical stimulation for neuromuscular rehabilitation: what are we overlooking? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Philadelphia, v. 99, n. 4, p. 806-812, 2018.

MAMMOTO, A.; INGBER, D. E. Mechanical control of tissue and organ development. *Development*, Cambridge, v. 137, p. 1407-1420, 2010.

MANSTEIN, D. et al. Selective cryolysis: a novel method of non-invasive fat removal. *Lasers in Surgery and Medicine*, Hoboken, v. 40, n. 9, p. 595-604, 2008.

MÜLLER, T. D. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, Amsterdam, v. 57, 101351, 2022.

NAUCK, M. A.; MEIER, J. J. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Chichester, v. 20, Suppl. 1, p. 5-21, 2018.

NELSON, A. A.; WASSERMAN, D.; AVRAM, M. M. Cryolipolysis for reduction of excess adipose tissue. *Seminars in Cutaneous Medicine*

and Surgery, v. 28, n. 4, p. 244-249, 2009 DOI: 10.1016/j.sder.2009.11.004.

NUNNARI, J.; SUOMALAINEN, A. Mitochondria: in sickness and in health. Cell, Cambridge, v. 148, p. 1145-1159, 2012.

OLEFSKY, J. M.; GLASS, C. K. Macrophages, inflammation and insulin resistance. Annual Review of Physiology, Palo Alto, v. 72, p. 219-246, 2010.

PICARD, M. et al. Mitochondrial functions are integrated with the cell cycle. Nature Reviews Molecular Cell Biology, London, v. 17, p. 451-462, 2016.

PUIGSERVER, P.; SPIEGELMAN, B. M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α): transcriptional coactivator and metabolic regulator. Endocrine Reviews, Oxford, v. 24, p. 78-90, 2003.

ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. What we talk about when we talk about fat. Cell, Cambridge, v. 156, p. 20-44, 2014.

RUBINO, D. et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide versus placebo on weight maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 trial. JAMA, Chicago, v. 325, p. 1414-1425, 2021.

RUIZ-SILVA, C; BRUM, T. B. O.; FOGUEL, C. C. Criolipólise e Glp-1 e Gip: O Papel da Terapia Combinada na Prática Clínica. Revista Tópicos, Rio de Janeiro, v. 4, n. 37, p. 1-16, 2026. ISSN: 2965-6672.

RUIZ-SILVA, C. et al. Effects and Applications of Cryoexposure Associated With PEMF in Health and Aesthetics: A Review. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* (IOSR-JDMS) e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 24, Issue 5 Ser. 5 (May. 2025), PP 60-66; DOI: 10.9790/0853-2405056066

RUIZ-SILVA, C. et al. Efficacy of Cryocavitation in the Noninvasive Management of Lipedema: Preliminary Results of an Integrated Protocol. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* (IOSR-JDMS) e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 24, Issue 7 Ser.4 (July 2025), PP 37-48, DOI: 10.9790/0853-2407043748

RUIZ-SILVA, C.; MOLEIRO, D.; RUIZ-SILVA, C. R. Treatment of Lipedema Using Cryolipolysis Associated With Microcurrents. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, v. 23, n. 10, p. 5-12, 2024. DOI: 10.9790/0853-2310070512.

SANTOS, L. S.; FOGUEL, C. C.; SILVA, C. R. Estratégias para Preservação da Massa Muscular Após Emagrecimento Induzido por Agonistas de Glp-1: Associação Entre Campo Eletromagnético e Peptídeos. *Revista Tópicos*, Rio de Janeiro, v. 4, n. 34, p. 1-17, 2026. ISSN: 2965-6672.

SCHERER, P. E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, Arlington, v. 55, p. 1537-1545, 2006.

SCHWARTZ, M. W. et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*, London, v. 404, p. 661-671, 2000.

SUN, K. et al. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metabolism*, Cambridge, v. 18, p. 470-477, 2013.

TER HAAR, G. Therapeutic applications of ultrasound. Progress in Biophysics and Molecular Biology, Oxford, v. 93, p. 111-129, 2007.

WESTERMANN, B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. Nature Reviews Molecular Cell Biology, London, v. 11, p. 872-884, 2010.

WILDING, J. P. H. et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. New England Journal of Medicine, Boston, v. 384, p. 989-1002, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 12 out. 2026.

YIN, X. et al. Adipocyte mitochondrial function is reduced in human obesity independent of fat cell size. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 99, n. 2, p. E209-E216, 2014. DOI: 10.1210/jc.2013-3042.