

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.03.17	(73) Titular(es): THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION 55 FRUIT STREET BOSTON, MA 02114 US
(30) Prioridade(s): 2002.03.15 US 365662 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2004.12.29	(72) Inventor(es): R. R. ANDERSON US DIETER MANSTEIN US
(45) Data e BPI da concessão: 2008.02.20 081/2008	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DISPOSITIVOS PARA A DESTRUIÇÃO SELECTIVA DE TECIDO ADIPOSEO POR ARREFECIMENTO CONTROLADO**

(57) Resumo:

RESUMO

"Dispositivos para a destruição selectiva de tecido adiposo por arrefecimento controlado"

O presente invento refere-se a métodos para utilizar na destruição selectiva de células ricas em lípidos por arrefecimento controlado. O presente invento refere-se ainda a um dispositivo para utilizar na execução dos métodos de destruição selectiva de células ricas em lípidos por arrefecimento controlado.

DESCRIÇÃO

"Dispositivos para a destruição selectiva de tecido adiposo por arrefecimento controlado"

Campo do invento

O presente invento refere-se a dispositivos para utilizar na destruição selectiva de células ricas em lípidos por arrefecimento controlado. O presente invento refere-se ainda a um dispositivo para utilizar na execução dos métodos de destruição selectiva de células ricas em lípidos por arrefecimento controlado. Outros aspectos do invento estão descritos na divulgação que se segue ou são óbvios a partir desta (e dentro do âmbito do invento).

Antecedentes

O tecido adiposo subcutâneo dos recém-nascidos é extraordinariamente sensível ao frio. Nos recém-nascidos, o conteúdo lipídico intracelular das células gordas subcutâneas, ou "adipócitos", compreende rácios aumentados de triglicéridos altamente saturados. Até mesmo temperaturas moderadamente frias podem ter efeitos adversos em células com um conteúdo de lípidos altamente saturados, tornando o tecido adiposo subcutâneo dos recém-nascidos vulnerável à necrose de adipócitos após exposição ao frio. A hipotermia do tecido adiposo subcutâneo pode resultar em inflamação associada da derme e/ou epiderme. Por exemplo, sabe-se que distúrbios de paniculite pelo frio em recém-nascidos causam lesões dolorosas na pele.

À medida que os recém-nascidos se desenvolvem, o rácio de ácidos gordos saturados para insaturados nos triglicéridos intracelulares dos adipócitos diminui gradualmente. Um teor elevado de ácidos gordos insaturados protege mais contra o frio, e a ocorrência de paniculite pelo frio nas crianças diminui gradualmente. Para revisões detalhadas sobre a paniculite pelo frio, refira-se a Epstein et al. (1970) *New England J. of Med.* 282(17):966-67; Duncan et al. (1966) *Arch. Derm.* 94:722-724; Kellum et al. (1968) *Arch. Derm.* 97:372-380; Moschella, Samuel L. and Hurley, Harry J. (1985)

"Diseases of the Corium and Subcutaneous Tissue" in *Dermatology* (W.B. Saunders Company): 1169-1181; John C Maize (1998) *Panniculitis in Cutaneous Pathology* (Churchill Livingstone): 327-344; Bondei, Edward E. and Lazarus, Gerald S. (1993) "Disorders of Subcutaneous Fat (Cold Panniculitis)" in *Dermatology in General Medicine* (McGraw-Hill, Inc.): 1333-1334.

Nos adultos, o teor de lípidos intracelulares varia consoante o tipo de células. Células dérmicas e epidérmicas, por exemplo, são relativamente baixas em ácidos gordos insaturados em comparação com os adipócitos subjacentes que formam o tecido adiposo subcutâneo. Para uma revisão detalhada sobre a composição do tecido adiposo de mamíferos, refira-se a Renold, Albert E. and Cahill, Jr., George F. (1965) "Adipose Tissue" in *Handbook of Physiology* (American Physiology Society): 170-176. Consequentemente, diferentes tipos de células, e.g., células ricas e não ricas em lípidos, têm graus diferentes de susceptibilidade ao frio. Em geral, as células não ricas em lípidos podem suportar temperaturas mais frias do que as células ricas em lípidos.

Seria altamente desejável lesionar de uma forma selectiva e não invasiva os adipócitos do tecido adiposo subcutâneo sem causar danos ao tecido dérmico e epidérmico em redor. Os benefícios tanto para a saúde como do ponto de vista cosmético resultantes da redução de tecido adiposo são conhecidos. Contudo, os métodos actuais, tal como lipoaspiração, envolvem procedimentos invasivos com riscos potencialmente fatais (e.g., hemorragia excessiva, dor, choque séptico, infecção e inchaço).

Os métodos actuais para a remoção não invasiva de tecido adiposo incluem o emprego de energia radiante e de soluções de arrefecimento. As Patentes U.S. Nos. 5143063, 5507790 e 5769879 descrevem métodos que utilizam energia radiante para reduzir o tecido adiposo subcutâneo, porém, os níveis de energia usados são difíceis de controlar e há frequentemente danos colaterais da derme e/ou epiderme. As soluções de arrefecimento propostas por WO 00/44346 não estabilizam as temperaturas da superfície da pele e por isso também não protegem adequadamente contra danos colaterais da derme e/ou epiderme.

Em GB 228660 divulga um dispositivo de arrefecimento da pele.

Um estudo anterior conduzido em porquinhos-da-índia descreve a remoção de tecido adiposo subcutâneo por danos criogénicos. Burge, S. and Dawber, R. (1990) *Cryobiology* 27:153-163. Porém, isto foi conseguido à custa de modos de arrefecimento relativamente agressivos (e.g., azoto líquido), que causaram danos na epiderme. Idealmente, não haverá lesões epidérmicas associadas à remoção de tecido adiposo subcutâneo por arrefecimento.

Métodos e dispositivos de temperatura controlada para lesionar selectivamente células ricas em lípidos (e.g., os adipócitos constituintes do tecido adiposo subcutâneo) sem causar danos a células não ricas em lípidos (e.g., derme e/ou epiderme) eram, até agora, desconhecidos.

Sumário

Revela-se agora que as células ricas em lípidos que constituem o tecido adiposo podem ser selectivamente destruídas sem haver danos no tecido circundante não rico em lípidos (e.g., tecido dérmico e epidérmico) através do controlo da temperatura e/ou da pressão aplicadas aos respectivos tecidos.

Divulga-se aqui um método de arrefecimento para a destruição selectiva de células ricas em lípidos num indivíduo humano não infantil, que compreende a aplicação de um elemento de arrefecimento próximo da pele do indivíduo de modo a criar numa região localizada um gradiente de temperatura suficiente para destruir selectivamente e deste modo reduzir as células ricas em lípidos da referida região, e manter simultaneamente a pele do indivíduo a uma temperatura à qual as células não ricas em lípidos próximas do elemento de arrefecimento não são destruídas.

Revela-se também aqui um método de tratamento de uma região do corpo de um indivíduo para se obter uma desejada redução de tecido adiposo subcutâneo, compreendendo a) aplicar um elemento de arrefecimento próximo da pele do

indivíduo na região onde se deseja reduzir o tecido adiposo subcutâneo de modo a criar no referido local um gradiente de temperatura suficiente para destruir selectivamente as suas células ricas em lípidos, e, simultaneamente manter a pele do indivíduo a uma temperatura à qual as células não ricas em lípidos próximas do elemento de arrefecimento não são destruídas; b) repetir a aplicação do elemento de arrefecimento na pele do indivíduo da etapa (a) várias vezes até que a desejada redução no tecido adiposo tenha sido obtida.

O invento refere-se a um dispositivo para destruir selectivamente células ricas em lípidos num indivíduo humano não infantil como definido na anexada reivindicação 1. As concretizações preferidas estão definidas nas reivindicações dependentes.

Descreve-se um aparelho para reduzir localmente células ricas em lípidos, compreendendo um dispositivo de tratamento funcional para receber um agente de arrefecimento; uma fonte de agente de arrefecimento ligada ao dispositivo de tratamento para fornecimento do referido agente de arrefecimento; uma unidade de controlo acoplada ao dispositivo de tratamento e à fonte de agente de arrefecimento para controlar a temperatura de arrefecimento do referido agente de arrefecimento, em que o referido dispositivo de tratamento expõe o tecido alvo ao referido agente de arrefecimento, o qual selectivamente causa danos nas células ricas em lípidos do referido tecido alvo.

Descreve-se ainda um aparelho para reduzir localmente células ricas em lípidos compreendendo um meio para fixar um agente de arrefecimento a uma pré-determinada temperatura; e um meio para aplicar o referido agente de arrefecimento ao tecido alvo, em que o agente de arrefecimento induz selectivamente danos nas células ricas em lípidos do referido tecido alvo.

Nesta divulgação, "compreende", "compreendendo", "contendo" e "tendo" e afins, podem ter o significado que lhes é atribuído pela legislação de patentes dos Estados Unidos e podem significar "incluindo" e similar; da mesma

maneira, "consistindo essencialmente de" ou "consiste essencialmente de", tem o significado que lhes é atribuído pela legislação de patentes dos Estados Unidos e o termo é aberto permitindo a presença de mais do que é enunciado desde que as características básicas ou novas daquilo que é enunciado não se alterem pela presença de mais do que aquilo que é enunciado, mas exclui concretizações da arte anterior.

Estes e outros objectos e concretizações estão descritos na seguinte Descrição Detalhada e são óbvios a partir desta e dentro do âmbito do invento.

Descrição dos desenhos

A Figura 1A ilustra um sistema de tratamento.

A Figura 1B é um diagrama ilustrando uma configuração da unidade de controlo.

A Figura 1C é um diagrama do elemento de arrefecimento/aquecimento.

A Figura 1D ilustra um sistema de forma plana de tratamento por arrefecimento com uma sonda de controlo.

A Figura 2A ilustra um sistema de tratamento para arrefecimento de células ricas em lípidos de uma prega cutânea.

A Figura 2B ilustra um sistema de tratamento para arrefecimento de células ricas em lípidos de uma prega cutânea com uma sonda de controlo.

A Figura 3A ilustra um sistema de tratamento que inclui uma unidade de sucção.

A Figura 4 ilustra um sistema de tratamento combinado com um sistema de sucção para tratamento de uma área isolada.

A Figura 5A, B ilustra um sistema de tratamento que pode envolver circunferencialmente uma massa de tecido alvo.

A Figura 6 é uma imagem da superfície da pele mostrando indentação em algumas áreas correspondentes aos locais expostos ao frio após 17 dias.

A Figura 7 mostra a histologia do tecido adiposo subcutâneo 17 dias após exposição ao frio (Suíno II, Local E). A Figura 7A mostra uma vista de baixa ampliação e a Figura 7B mostra uma vista de alta ampliação.

As Figuras 8A, B mostram o Local C; 8 C, D mostram o Local E; e 8 E, F mostram o Local F; cada uma mostra a histologia do tecido adiposo subcutâneo 17 dias após exposição ao frio (Suíno II, Locais C, E e F).

A Figura 9 é uma imagem do dispositivo usado para administrar arrefecimento ao Suíno III.

As Figuras 10A, B, C, D, E, F, G, H, I, e J são gráficos de temperatura dos locais de exposição 1, 2, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16 e 18 do Suíno III a várias profundidades de tecido.

A Figura 11 é uma imagem de ultrassonografia do local de teste 11, 3,5 meses após exposição.

As Figuras 12A, B mostram a histologia do local de teste 8, 6 dias após exposição. As Figuras 12C, D mostram a histologia do local de teste 9 (controlo).

As Figuras 13A, B, C, D, e E mostram secções macroscópicas através do centro dos locais de teste 1, 3, 11, 12 e 18, 3,5 meses após exposição.

Descrição detalhada

A presente divulgação refere-se a um método para reduzir localmente tecido adiposo que compreende a aplicação de um elemento de arrefecimento a um indivíduo a uma temperatura suficiente para destruir selectivamente células ricas em lípidos, em que a temperatura não produz efeitos indesejados em células não ricas em lípidos. Preferivelmente, o elemento de arrefecimento está acoplado a um agente de arrefecimento ou contém um agente de arrefecimento.

Revela-se aqui um método de arrefecimento para a destruição selectiva de células ricas em lípidos num indivíduo humano não infantil que compreende a aplicação de um elemento de arrefecimento próximo da pele do indivíduo para criar numa região localizada um gradiente de temperatura suficiente para selectivamente destruir e assim reduzir as células ricas em lípidos da referida região, e, simultaneamente manter a pele do indivíduo a uma temperatura à qual as células não ricas em lípidos próximas do elemento de arrefecimento não são destruídas.

Divulga-se também aqui um método de tratamento de uma região do corpo de um indivíduo para se obter uma desejada redução de tecido adiposo subcutâneo, compreendendo a) aplicar um elemento de arrefecimento próximo da pele do indivíduo na região onde se deseja reduzir o tecido adiposo subcutâneo para criar no referido local um gradiente de temperatura suficiente para destruir selectivamente as suas células ricas em lípidos, e, simultaneamente manter a pele do indivíduo a uma temperatura em que as células não ricas em lípidos próximas do elemento de arrefecimento não são destruídas; b) repetir a aplicação do elemento de arrefecimento à pele do indivíduo da etapa (a) várias vezes até que a desejada redução no tecido adiposo tenha sido obtida.

Os elementos de arrefecimento do presente invento podem conter agentes de arrefecimento na forma sólida, líquida ou gasosa. Os agentes de arrefecimento sólidos podem compreender por exemplo materiais termicamente condutores, tais como metais, placas metálicas, vidros, géis e gelo ou suspensões de gelo. Os agentes de arrefecimento líquidos podem compreender, por exemplo, solução salina, glicerol, álcool, ou misturas água/álcool. Quando o elemento de arrefecimento inclui um agente de arrefecimento em circulação, preferivelmente a temperatura do agente de arrefecimento é constante. Podem combinar-se sais com misturas líquidas para se obter as temperaturas desejadas. Os gases podem incluir, por exemplo, ar frio ou azoto líquido.

Numa concretização, os elementos de arrefecimento podem ser aplicados de modo a fazer contacto directo com o

indivíduo através do agente ou através do elemento. Noutra concretização, o contacto directo é feito apenas através do agente. Ainda noutra concretização, não se faz contacto directo nem através do agente nem através do elemento; o arrefecimento é levado a cabo pelo posicionamento próximo do elemento e/ou agente de arrefecimento.

Preferivelmente, a temperatura do agente de arrefecimento é inferior a cerca de 37°C, mas não é inferior a -196°C (*i.e.*, a temperatura do azoto líquido).

Preferivelmente, o intervalo de temperatura do elemento de arrefecimento utilizado varia entre cerca de 40°C e -15°C, ainda mais preferivelmente entre 4°C e -10°C quando o agente de arrefecimento é um líquido ou um sólido. Geralmente, o elemento de arrefecimento é mantido preferivelmente a uma temperatura média entre cerca de -15°C e cerca de 35°C, 30°C, 25°C, 20°C, 15°C, 10°C, ou 5°C; cerca de -10°C e cerca de 35°C, 30°C, 25°C, 20°C, 15°C, 10°C, ou 5°C; cerca de -15°C e cerca de 20°C, 15°C, 10°C, ou 5°C.

O elemento e/ou agente de arrefecimento pode ser aplicado durante um período máximo de duas horas. Preferivelmente, o elemento de arrefecimento é aplicado entre 1 e 30 minutos. O elemento de arrefecimento pode ser aplicado durante pelo menos cem milissegundos (*e.g.*, contemplam-se durações mais curtas, por exemplo, com pulverizadores). Por exemplo, pode aplicar-se azoto líquido em intervalos muito curtos (*e.g.*, cerca de 1 segundo), repetidamente (*e.g.*, cerca de 10-100 vezes) e entre aplicações, mantendo-se uma temperatura que não cause danos epidérmicos (*e.g.*, cerca de 0°C a -10°C, dependendo do tempo de exposição). Num regime de arrefecimento suave, por exemplo, o azoto líquido pode ser pulverizado de uma certa distância (*e.g.*, entre cerca de 10 e 30 cm) e alguma porção das gotículas do azoto líquido evapora durante a pulverização e/ou mistura-se com o ar ambiente.

Os elementos e/ou agentes de arrefecimento do presente invento são aplicados, por exemplo, na superfície da pele por contacto directo ou indirecto. A pele de um indivíduo compreende a epiderme, derme ou uma sua combinação. O elemento e/ou agente de arrefecimento é um agente de

arrefecimento não tóxico quando aplicado directamente na superfície da pele.

O elemento e/ou agente de arrefecimento podem ser aplicados mais do que uma vez, por exemplo, em ciclos repetidos. O agente de arrefecimento pode ser aplicado de um modo pulsado ou contínuo. O elemento e/ou agente de arrefecimento pode ser aplicado por todos os métodos convencionais conhecidos na arte, incluindo aplicação tópica por pulverização, se estiver na forma de líquido ou gás ou for um material sólido particulado. Preferivelmente, a aplicação é feita por um meio externo, porém, os elementos e/ou agentes de arrefecimento do presente invento podem ser aplicados subcutaneamente por injeção ou por outros meios convencionais. Por exemplo, o agente de arrefecimento pode ser aplicado directamente no tecido subcutâneo e removido após contacto ou deixado no tecido subcutâneo para se atingir equilíbrio térmico e deste modo o arrefecimento do tecido rico em lípidos (e.g., injeção subcutânea de um agente de arrefecimento líquido ou de pequenas partículas de arrefecimento, tais como peletes ou microesferas).

Preferivelmente, os métodos da presente divulgação são não invasivos (e.g., procedimentos superficiais, laparoscópicos ou tópicos que não requerem técnicas cirúrgicas invasivas).

O elemento e/ou agente de arrefecimento pode ser aplicado numa determinada área ou em múltiplas áreas. A distribuição espacial do elemento e/ou agente de arrefecimento pode ser controlada conforme necessário. Geralmente, o tamanho da área de superfície (e.g., onde o agente de arrefecimento está em contacto com a pele) deverá ser pelo menos três vezes a profundidade do tecido adiposo subcutâneo destinado ao arrefecimento. Preferivelmente, o diâmetro mínimo da área de superfície é pelo menos 1 cm². Ainda mais preferivelmente, o diâmetro da área de superfície varia entre 3 e 20 cm². A determinação da área óptima de superfície requer uma rotina de variação de vários parâmetros. Por exemplo, superfícies com áreas maiores, tais como aquelas com mais de 3500 cm², podem ser arrefecidas pelos métodos do presente invento se a hipotermia for evitada

por outros meios. A hipotermia pode ser prevenida compensando a saída de calor do corpo noutros locais (e.g., aplicando água aquecida em um ou mais outros locais). Podem empregar-se múltiplos elementos e/ou agentes de arrefecimento, por exemplo, em contacto com áreas de superfície maiores (e.g., maiores do que 3500 cm²).

O elemento e/ou agente de arrefecimento pode seguir o contorno da área à qual é aplicado. Por exemplo, pode utilizar-se um aparelho flexível para seguir o contorno da área de superfície à qual o arrefecimento é aplicado. O aparelho pode também modificar a forma da superfície contactada de modo a que a superfície se estenda em torno ou no interior do agente de arrefecimento ou do aparelho contendo o agente de arrefecimento durante o contacto. O elemento e/ou agente de arrefecimento pode contactar mais do que uma superfície de uma só vez, por exemplo, quando se dobra a superfície e ambos os lados são contactados pelo elemento e/ou agente de arrefecimento. Preferivelmente, uma prega cutânea é contactada em ambos os lados pelo elemento e/ou agente de arrefecimento para aumentar a eficiência de arrefecimento.

Preferivelmente, o elemento e/ou agente sólido de arrefecimento é moldado de forma a intensificar a troca de calor termodinâmica ("permuta térmica") na superfície contactada (e.g., superfície da pele). Para aumentar a condução, pode utilizar-se um líquido na interface entre o agente sólido de arrefecimento e a superfície contactada.

Sempre que necessário, a aplicação do elemento e/ou agente de arrefecimento pode ser conjugada com um agente de gestão de dor, tal como um anestésico ou analgésico (o arrefecimento por si só tem propriedades analgésicas e por isso o emprego de agentes adicionais de gestão de dor é opcional). Os anestésicos locais, por exemplo, podem ser aplicados topicamente no ponto de contacto, antes, durante, ou depois da aplicação do agente de arrefecimento. Quando necessário, a administração sistémica do anestésico pode ser feita por métodos convencionais, tais como injeção ou administração oral. A temperatura do agente de arrefecimento pode ser variada durante o tratamento, por exemplo, para

baixar a taxa de arrefecimento de forma a proporcionar um tratamento com menos desconforto. Adicionalmente, os métodos do presente invento podem ser levados a cabo em conjugação com outros procedimentos de redução de gordura conhecidos na arte, tal como lipoaspiração.

Preferivelmente, as células ricas em lípidos do presente invento são adipócitos no interior do tecido adiposo subcutâneo ou celulite. Por isso, as células ricas em lípidos que constituem o tecido adiposo subcutâneo são um alvo para destruição pelos métodos do presente invento. Em adição, está dentro do âmbito do invento direccionar a destruição para as células ricas em lípidos que constituem os órgãos rodeados de adventícia ou outras estruturas internas anatómicas.

Os lípidos intracelulares dos adipócitos estão confinados aos vacúolos paraplasmáticos. No tecido adiposo subcutâneo existem adipócitos univacuolares e plurivacuolares. A maioria é univacuolar e é maior do que cerca de 100 μm em diâmetro. Este tamanho pode aumentar pronunciadamente em indivíduos obesos devido ao aumento do teor de lípidos intracelulares.

Preferivelmente, as células ricas em lípidos do presente invento têm um teor total de lípidos intracelulares de 20-99%. Preferivelmente, as células ricas em lípidos do presente invento têm um teor de lípidos intracelulares de cerca de 20-50% de triglicéridos saturados, e ainda mais preferivelmente de cerca de 30-40% de triglicéridos saturados. Os triglicéridos intracelulares incluem, mas não lhes estando limitados, ácidos gordos saturados, e.g., os ácidos mirístico, palmítico e esteárico; ácidos gordos monoinsaturados, e.g., os ácidos palmitoleico e oleico; e ácidos gordos poliinsaturados e.g., os ácidos linoleico e linolénico.

Preferivelmente, as células ricas em lípidos do presente invento estão localizadas no interior do tecido adiposo subcutâneo. A composição em ácidos gordos saturados do tecido adiposo subcutâneo varia consoante as diferentes posições anatómicas no corpo humano. Por exemplo, o tecido adiposo subcutâneo do ser humano no abdómen pode ter a seguinte

composição em ácidos gordos saturados: ácido mirístico (2,6%), ácido palmítico (23,8%), ácido palmitoleico (4,9%), ácido esteárico (6,5%), ácido oleico (45,6%), ácido linoleico (15,4%) e ácido linolénico (0,6%). O tecido adiposo subcutâneo da área abdominal pode compreender cerca de 35% de ácidos gordos saturados. Isto é mais elevado em comparação com a área das nádegas, a qual pode compreender cerca de 32% de ácidos gordos saturados. À temperatura ambiente, os ácidos gordos saturados da área abdominal estão num estado semi-sólido como consequência do teor mais elevado em ácidos gordos. A área das nádegas não é afectada da mesma maneira. Malcom G. et al., (1989) *Am. J. Clin. Nutr.* 50(2):288-91. O perito na especialidade pode modificar as gamas de temperatura ou os tempos de aplicação tendo em conta as diferenças anatómicas na resposta aos métodos de arrefecimento do presente invento.

Preferivelmente, as células não ricas em lípidos do presente invento têm um teor total de lípidos intracelulares inferior a 20%, e/ou não são destruídas pelos métodos de arrefecimento do presente invento. Preferivelmente, as células não ricas em lípidos do presente invento incluem células com um teor de lípidos intracelulares compreendendo menos de cerca de 20% de triglicéridos altamente saturados, ainda mais preferivelmente menos de cerca de 7-10% de triglicéridos altamente saturados. As células não ricas em lípidos incluem, mas não lhes estando limitadas, aquelas que rodeiam o tecido adiposo subcutâneo, tais como células da vasculatura, do sistema nervoso periférico, da epiderme (e.g., melanócitos) e da derme (e.g., fibrócitos).

Os danos à derme e/ou epiderme que podem ser evitados pelos métodos do presente invento podem envolver, por exemplo, inflamação, irritação, inchaço, formação de lesões e hiper ou hipopigmentação de melanócitos.

Sem estar vinculado pela teoria, acredita-se que a destruição selectiva de células ricas em lípidos resulta de uma cristalização localizada de ácidos gordos altamente saturados durante o arrefecimento para temperaturas que não induzem a cristalização de ácidos gordos altamente saturados em células não ricas em lípidos. Os cristais rompem a

membrana de bicamada lipídica das células ricas em lípidos causando necrose. Assim, a danificação de células não ricas em lípidos, tais como células dérmicas, é evitada a temperaturas que induzem a formação de cristais em células ricas em lípidos. Acredita-se também que o arrefecimento induz lipólise (e.g., metabolismo) de células ricas em lípidos, promovendo ainda mais a redução de tecido adiposo subcutâneo. A lipólise pode ser intensificada por exposição local ao frio que induz estimulação do sistema nervoso simpático.

Numa concretização, a temperatura das células ricas em lípidos não é inferior a cerca de -10°C . Preferivelmente, a temperatura das células ricas em lípidos varia entre -10°C e 37°C . Mais preferivelmente, a temperatura das células ricas em lípidos varia entre -4°C e 20°C . Ainda mais preferivelmente, a temperatura das células ricas em lípidos varia entre -2°C e 15°C . Preferivelmente, as células ricas em lípidos são arrefecidas para uma temperatura inferior a 37°C , durante um período máximo de duas horas. Geralmente, as células ricas em lípidos são mantidas preferivelmente a uma temperatura média entre cerca de -10°C e cerca de 37°C , 35°C , 30°C , 25°C , 20°C , 15°C , 10°C , ou 4°C ; entre cerca de -4°C e cerca de 35°C , 30°C , 25°C , 20°C , 15°C , 10°C , ou 4°C ; entre cerca de -2°C e cerca de 35°C , 30°C , 25°C , 20°C , 15°C , 10°C , ou 5°C .

Ainda noutra concretização, a gama de temperatura das células ricas em lípidos oscila entre 37°C e -10°C . Podem utilizar-se métodos de arrefecimento pulsado seguido de breves períodos de aquecimento para minimizar eventuais danos colaterais de células não ricas em lípidos. Mais preferivelmente, a gama de temperaturas das células ricas em lípidos oscila entre -8°C e 33°C . Ainda mais preferivelmente, a gama de temperaturas das células ricas em lípidos oscila entre -2°C e 15°C . O perfil temporal de arrefecimento da pele pode ser conduzido num único acto contínuo de arrefecimento, ou em múltiplos ciclos de arrefecimento, ou numa combinação de ciclos de arrefecimento com ciclos activos de aquecimento.

Os métodos de arrefecimento do presente invento eliminam vantajosamente efeitos indesejados na epiderme. Numa

concretização, a temperatura da epiderme não é inferior a cerca de -15°C . Preferivelmente, a temperatura da epiderme varia entre cerca de -10°C e 35°C . Mais preferivelmente, a temperatura da epiderme varia entre cerca de -5°C e 10°C . Ainda mais preferivelmente, a temperatura da epiderme varia entre cerca de -5°C e 5°C .

Os métodos de arrefecimento da presente divulgação eliminam vantajosamente efeitos indesejados na derme. Numa concretização, a temperatura da derme não é inferior a cerca de -15°C . Preferivelmente, a temperatura da derme varia entre cerca de -10°C e 20°C . Mais preferivelmente, a temperatura da derme varia entre cerca de -8°C e 15°C . Ainda mais preferivelmente, a temperatura da derme varia entre cerca de -5°C e 110°C . Numa concretização preferida, as células ricas em lípidos são arrefecidas até entre cerca de -5°C e 5°C durante um período máximo de duas horas enquanto as células dérmicas e epidérmicas mantêm uma temperatura média de cerca de 0°C . Numa concretização mais preferida, as células ricas em lípidos são arrefecidas até entre cerca de -5 e 15°C durante períodos desde cerca de um minuto até cerca de duas horas.

Os métodos da presente divulgação podem ser aplicados em intervalos curtos (e.g., intervalos de tempo de 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos e 60 minutos) ou em intervalos longos (e.g., intervalos de tempo de 12 horas e de 24 horas). Preferivelmente, os intervalos variam entre 5 e 20 minutos. Opcionalmente, pode aplicar-se calor entre os intervalos de arrefecimento.

Pode fazer-se uso de mecanismos de realimentação para monitorizar e controlar as temperaturas do tecido adiposo subcutâneo da pele (i.e., derme, epiderme, ou uma sua combinação). Um mecanismo de realimentação pode monitorizar a temperatura da pele de um indivíduo para assegurar que a temperatura ali não desce abaixo de um valor mínimo pré-determinado, por exemplo, de entre cerca de -10°C e cerca de 30°C . Um dispositivo não invasivo pode ser aplicado externamente para medir a temperatura da superfície no ponto de contacto e/ou na região circundante. Pode utilizar-se um dispositivo invasivo, tal como um termopar, para medir temperaturas internas.

Os mecanismos de realimentação podem incluir todos aqueles conhecidos na arte de monitorização de temperatura e/ou de formação de cristais. A formação de cristais pode ser avaliada, por exemplo, por imagens de ultrassonografia e por medições acústicas, ópticas e mecânicas. As medições mecânicas podem incluir, por exemplo, medições de resistência à tracção.

Numa concretização, pode empregar-se um modelo multicamadas para estimar perfis de temperatura ao longo do tempo e a diferentes profundidades. Os perfis de temperatura são concebidos de forma a produzir um gradiente de temperatura no interior do tecido com uma temperatura mais baixa à superfície. Numa concretização preferida, os perfis de temperatura são concebidos para minimizar o fluxo sanguíneo durante o arrefecimento. Para se obter gradientes óptimos de temperatura podem utilizar-se mecanismos de realimentação compreendendo, por exemplo, termopares, ultrasons (e.g., para detectar mudanças de fase no tecido adiposo subcutâneo) ou propagação de ondas de choque (e.g., a propagação de uma onda é alterada quando ocorre uma transição de fase).

O arrefecimento substancial da camada adiposa subcutânea, por exemplo, para uma temperatura alvo de entre cerca de -5°C e 15°C através do arrefecimento da superfície da pele, requer várias condições. O calor extraído da superfície da pele estabelece o gradiente de temperatura no interior da pele, o qual por sua vez arrefece primeiro a epiderme, depois a derme, e finalmente as camadas adiposas subcutâneas. O fluxo sanguíneo dérmico transporta calor do centro do corpo para a derme. O fluxo sanguíneo dérmico pode assim limitar grandemente o arrefecimento da derme profunda e da adiposa subcutânea. Por isso, é muito mais preferível limitar temporariamente ou eliminar o fluxo sanguíneo cutâneo, por exemplo, pela aplicação local na pele de uma pressão superior à pressão arterial sistólica, ao mesmo tempo que se arrefece para o tratamento de redução da adiposa subcutânea. Uma condição geral é de que o tempo de arrefecimento na superfície da pele seja suficientemente longo para permitir que o calor flua da derme e das camadas adiposas subcutâneas de forma a se obter a desejada

temperatura para o tratamento das mesmas. Quando a adiposa subcutânea é arrefecida para uma temperatura inferior à temperatura de cristalização dos seus lípidos, o calor latente de congelação destes lípidos deve também ser removido, por difusão. A temperatura de arrefecimento da superfície da pele e o tempo de arrefecimento podem ser ajustados de forma a controlar a profundidade do tratamento, por exemplo a profundidade anatómica à qual a adiposa subcutânea é afectada. A difusão de calor é um processo passivo e a temperatura no centro do corpo está quase sempre próxima de 37°C. Assim, outra condição geral é de que a temperatura da superfície da pele durante o arrefecimento seja inferior à temperatura do alvo desejado (e.g., adipócitos) para tratamento da região, durante pelo menos parte do tempo em que o arrefecimento tem lugar.

Quando se arrefece um diâmetro de pele superior a cerca de 2 cm e sem fluxo sanguíneo, a difusão de calor a uma dimensão é uma boa abordagem para estimar os perfis de temperatura na pele ao longo do tempo de arrefecimento. A difusão de calor é governada pela equação de difusão geral $\delta T / \delta t = \kappa \delta^2 T / \delta z^2$, em que $T(z, t)$ é a temperatura da pele em função da profundidade z e do tempo t , e κ é a condutividade térmica que é aproximadamente $1,3 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ para o tecido cutâneo. Derivaram-se soluções e soluções aproximadas para a equação de difusão de calor para uma geometria plana de uma placa semi-infinita, que é uma situação aproximada à da pele. Quando a superfície da pele ($z=0$) é mantida a uma dada baixa temperatura, uma aproximação útil é considerar que o fluxo de calor de uma profundidade z requer um tempo de aproximadamente $t \approx z^2$ para se atingir uma diferença de temperatura de $\frac{1}{2}$ da diferença inicial, estando t em segundos e z em milímetros. Assim, z^2 pode ser considerado um valor aproximado para uma constante de tempo térmica. Por exemplo, se a temperatura inicial da pele estiver a 30°C, e gelo a 0°C for colocado firmemente contra a superfície da pele, é necessário cerca de 1 segundo para que a temperatura a uma profundidade de 1 milímetro atinja cerca de 15°C. A camada de gordura subcutânea normalmente começa a cerca de $z \approx 3 \text{ mm}$, e estende-se desde alguns milímetros até muitos centímetros de espessura. Assim, a constante de tempo térmica para a transferência de calor desde o topo da camada adiposa

subcutânea é cerca de 10 segundos. Para se atingir um arrefecimento substancial da adiposa subcutânea, são necessárias pelo menos algumas, e preferivelmente mais do que 10 constantes de tempo térmicas para o tempo de arrefecimento. Por isso, o arrefecimento deve ser mantido durante cerca de 30-100 segundos à superfície da pele e na ausência de fluxo sanguíneo dérmico para que a temperatura da porção superior da adiposa subcutânea se aproxime da temperatura à superfície da pele arrefecida. O calor latente de cristalização dos lípidos, tal como mencionado anteriormente, deve também ser removido quando a temperatura da gordura desce abaixo da temperatura de cristalização. Assim, em geral, são desejáveis tempos de arrefecimento superiores a cerca de 1 minuto e, para ajustar a profundidade dos adipócitos afectados, podem usar-se tempos de arrefecimento superiores a cerca de 1 minuto durante períodos de tempo superiores a uma hora.

Assim, ainda noutra concretização, a derme é arrefecida a uma taxa suficiente para induzir vasoconstrição. A circulação de sangue na derme estabiliza a temperatura da derme próximo da temperatura do corpo. Para arrefecer o tecido adiposo subcutâneo para temperaturas inferiores à temperatura do corpo, o fluxo sanguíneo pode ser minimizado. O arrefecimento rápido da superfície epidérmica pode originar uma vasoconstrição reflexa que limita adequadamente a circulação sanguínea.

Ainda noutra concretização, administra-se um fármaco vasoconstritor para induzir vasoconstrição. Os fármacos vasoconstritores, por exemplo, podem ser aplicados topicamente no ponto de contacto, antes, depois ou durante a aplicação do agente de arrefecimento. Sempre que necessário, a administração sistémica do fármaco vasoconstritor pode ser levada a cabo por métodos convencionais, tais como injeção ou administração oral. O fármaco vasoconstritor pode ser qualquer um conhecido na arte. Preferivelmente, o fármaco vasoconstritor é o creme EMLA ou epinefrina.

Ainda noutra concretização, aplica-se pressão à superfície, no ponto de contacto com o agente de arrefecimento ou na sua proximidade, de modo a limitar o

fluxo sanguíneo colateral. A pressão pode ser aplicada numa superfície de pele, por exemplo, por compressão da superfície de pele numa prega cutânea compreendendo uma única ou várias dobras. Também se pode aplicar pressão por vácuo no ponto de contacto com o agente de arrefecimento ou na sua proximidade.

Sem estar vinculado pela teoria, acredita-se que a velocidade de formação de cristais nas células ricas em lípidos pode ser controlada pela aplicação de pressão durante o processo de arrefecimento. Uma cristalização súbita em vez de uma acumulação lenta de cristais, causará um dano maior às células ricas em lípidos. Acredita-se também que a aplicação de pressão pode forçar o movimento dos cristais no interior das células ricas em lípidos, deste modo aumentando os danos à bicamada lipídica da membrana. Além disso, compartimentos diferentes do tecido adiposo subcutâneo possuem viscosidades diferentes. Em geral, a viscosidade é maior para temperaturas mais baixas (e.g., em particular para aquelas próximas do ponto de mudança de fase). Como a mudança de fase para as células ricas em lípidos ocorre a temperaturas mais elevadas do que para as células não ricas em lípidos, quando se aplica pressão formam-se linhas de tensão não uniformes no interior do tecido adiposo subcutâneo. Acredita-se que nestas linhas de tensão ocorrem danos pronunciados.

Ainda noutro aspecto, a temperatura da derme e/ou da epiderme oscila entre 35°C e -15°C. Mais preferivelmente, a temperatura da derme e/ou da epiderme oscila entre -10°C and 10°C. Ainda mais preferivelmente, a temperatura da derme e/ou da epiderme oscila entre -8°C e 8°C. Temperaturas oscilantes na superfície da pele podem proporcionar aquecimento intermitente que vai contrariar os potenciais efeitos colaterais do processo de arrefecimento (e.g., formação de cristais nas células dérmicas ou epidérmicas).

Ainda noutro aspecto, a aplicação do agente de arrefecimento é conjugada com a aplicação de campos eléctricos ou acústicos na derme e/ou epiderme, em tempo constante ou oscilante, para ali reduzir ou eliminar a formação de cristais.

A Figura 1A ilustra um sistema de tratamento 100 para arrefecer uma área alvo de acordo com uma concretização do invento. Como se pode ver na Figura 1A, o sistema de tratamento 100 inclui uma unidade de controlo 105 e uma unidade de tratamento 107, a qual pode também incluir um elemento de arrefecimento/aquecimento 110 e uma interface de tratamento 115.

A unidade de controlo 105 pode incluir fornecimento de energia, por exemplo, pode estar acoplada a uma fonte de alimentação, para fornecer energia à unidade de tratamento 107. A unidade de controlo 105 pode também incluir um dispositivo informático com *hardware* e/ou *software* de controlo para controlar, com base em propriedades e/ou parâmetros entrados, um elemento de arrefecimento/aquecimento 110 e uma interface de tratamento 115. A interface de tratamento 115 inclui um detector 120.

A Figura 1B é um diagrama que ilustra uma configuração da unidade de controlo 105 de acordo com uma concretização do invento. Como se pode ver na Figura 1B, a unidade de controlo 105 pode compreender um dispositivo informático 125, o qual pode ser um computador para fins gerais (tal como um PC), uma estação de trabalho, um sistema de computador central, e assim por diante. O dispositivo informático 125 pode incluir uma unidade processadora (ou uma unidade central de processamento "CPU") 130, uma unidade de memória 135, uma unidade de armazenamento 140, uma interface de utilizador 145, um sistema de barramento (bus) 150, e uma interface de comunicação 155. A CPU 130 pode ser qualquer tipo de unidade de processamento para executar instruções, processar dados, e assim por diante. A unidade de memória 135 pode ser qualquer tipo de unidade de memória incluindo qualquer uma ou mais entre memória de acesso aleatório ("RAM"), memória só de leitura ("ROM"), memória Flash, memória de leitura apagável e programável electricamente ("EEPROM"), e assim por diante. A unidade de armazenamento 140 pode ser qualquer unidade de armazenamento de dados para ler/gravar a partir de/para qualquer suporte de armazenamento removível e/ou integrado, óptico, magnético, e/ou magneto-óptico, e similar (e.g., um disco rígido, memória de leitura em disco compacto "CD-ROM", CD-ReGravável "CD-RW", Disco de Vídeo Versátil-ROM "DVD-ROM",

DVD-RW, e assim por diante). A unidade de armazenamento 140 pode também incluir um controlador/interface (que não se mostra) para ligação ao sistema de barramento (bus) 150. Consequentemente, a unidade de memória 135 e a unidade de armazenamento 140 são adequadas para guardar dados assim como instruções de processos programados para execução na CPU 130. A interface de utilizador 145 pode incluir um ecrã táctil, um painel de controlo, um teclado, um teclado numérico, um monitor ou qualquer outro tipo de interface que pode ser ligada ao sistema de barramento (bus) 150 através de uma correspondente interface/adaptador de um dispositivo de entrada/saída (que não se mostra). A interface de comunicação 155 pode ser adaptada para comunicar com um tipo qualquer de dispositivo externo, incluindo a unidade de tratamento 107. A interface de comunicação 155 pode ainda estar adaptada para comunicar com qualquer sistema ou rede (que não se mostra), tal como um ou mais dispositivos informáticos numa rede local ("LAN"), numa rede de longa distância ("WAN"), a internet, e assim por diante. A interface 155 pode estar ligada directamente ao sistema de barramento (bus) 150, ou através de uma interface adequada (que não se mostra). Assim, a unidade de controlo 105 pode permitir a execução de processos por si própria e/ou em cooperação com um ou mais dispositivos adicionais, que podem incluir algoritmos para controlo da unidade de tratamento 107 de acordo com uma concretização do presente invento. A unidade de controlo 105 pode ser programada ou instruída para levar a cabo estes processos de acordo com qualquer protocolo de comunicação, linguagem de programação ou qualquer plataforma. Consequentemente, os processos podem ser concretizados em dados assim como em instruções guardadas na unidade de memória 135 e/ou na unidade de armazenamento de dados 140 ou recebidas na interface 155 e/ou na interface do utilizador 145 para execução na CPU 130.

Referindo novamente à Figura 1A, a unidade de tratamento 107 pode ser um dispositivo manual, um aparelho automático, e afins. O elemento de arrefecimento/aquecimento 110 pode incluir qualquer tipo de componente de arrefecimento/aquecimento, tal como um refrigerador termoeléctrico e similar.

A Figura 1C é um diagrama do elemento de arrefecimento/aquecimento 110 de acordo com uma concretização do presente invento. Como se mostra na Figura 1C, o elemento de arrefecimento/aquecimento 110 pode incluir uma rede de passagens através da qual passa o fluido de arrefecimento/aquecimento. As passagens podem ser formadas por qualquer tubagem condutora de calor e similar. O fluido de arrefecimento/aquecimento pode ser dirigido para o elemento 110 através de uma entrada 175 e expelido através de uma saída 180. O fluido de arrefecimento/aquecimento pode ser qualquer fluido de temperatura controlada, tal como ar/gás ou líquido arrefecidos. Por exemplo, um banho de água salgada ou de acetona refrigerado com gelo ou dióxido de carbono congelado, pode ser usado como fonte do líquido arrefecido que é bombeado através do elemento 110. Pode assim formar-se um sistema de circulação em que o fluido expelido pela saída 180 é refrigerado na fonte de fluido e é redireccionado para a entrada 175. A temperatura da fonte de fluido e/ou do elemento 110, que pode incluir a velocidade à qual o fluido de arrefecimento é bombeado através do elemento 110, pode ser monitorizada e controlada pela unidade de controlo 105. Assim, a temperatura do elemento de arrefecimento/aquecimento 110 pode ser controlada ou programada pela unidade de controlo 105. Como se mostra adicionalmente na Figura 1C, pode existir uma diferença de temperatura, ΔT , entre as regiões do elemento 110. Por exemplo, o calor do tecido alvo pode ser transferido para o fluido de arrefecimento durante o tratamento fazendo com que o fluido perto da saída 180 tenha uma temperatura mais alta do que o fluido de arrefecimento perto da entrada 175. Este ΔT pode ser reduzido pela diminuição do tamanho do elemento 110. De acordo com uma concretização do invento, a configuração das passagens no elemento 110 e a correspondente aplicação do elemento 110 ao tecido alvo pode explicar diferenças na temperatura que é necessária para tratar vários tecidos alvos. Por exemplo, a região do elemento 110 perto da saída 180 pode ser aplicada a áreas de tratamento que requerem uma temperatura de tratamento mais elevada, e assim por diante. Por conseguinte, as passagens do elemento 110 podem ser configuradas de acordo com o tamanho, forma, formação, e assim por diante, do tecido alvo que requer várias temperaturas de tratamento. O fluido de arrefecimento/aquecimento pode também ser bombeado através do elemento 110 de uma maneira pulsada.

Referindo novamente à Figura 1A, a interface de tratamento 115 pode ser qualquer tipo de interface entre o

elemento de arrefecimento/aquecimento 110 e a epiderme 160 para se efectuar o tratamento na epiderme 160, derme 165 e células gordas 170. Por exemplo, a interface de tratamento 115 pode incluir uma placa de arrefecimento (condutora), um reservatório cheio de fluido de arrefecimento, uma membrana de forma livre (para uma interface complementar com uma epiderme não uniforme), um elemento de arrefecimento convexo (por exemplo, como se mostra na Figura 3), e similar. Preferivelmente, a interface de tratamento 115 compreende um material condutor de calor que complementa a epiderme 160 para uma transferência máxima de calor entre o elemento de arrefecimento/aquecimento 110 e a epiderme 160, a derme 165 e/ou as células gordas 170. Por exemplo, a interface de tratamento 115 pode ser um reservatório cheio de fluido ou uma membrana de modo a que uma alteração na pressão do elemento de arrefecimento 110 causada pelo fluxo pulsado do fluido de arrefecimento possa ser transferida para o tecido alvo. Além disso, a interface de tratamento 115 pode simplesmente ser uma câmara onde o fluido de arrefecimento/aquecimento pode ser aplicado directamente ao tecido alvo (epiderme 160, derme 165, e células gordas 170), por exemplo usando um dispositivo de pulverização e similar.

O detector 120 é um monitor de temperatura, por exemplo, um termopar, um termistor, e afins. O detector 120 pode incluir qualquer tipo de termopar, incluindo os Tipos T, E, J, K, G, C, D, R, S, B, para monitorizar o arrefecimento do tecido. O detector 120 pode também incluir um termistor, o qual pode compreender resistências termicamente sensíveis que mudam com mudanças na temperatura. O emprego de termistores pode ser particularmente vantajoso devido à sua sensibilidade. De acordo com uma concretização do invento, pode utilizar-se um termistor com uma resistência com um grande coeficiente de temperatura negativo ("NTC"). Preferivelmente, o termistor usado para detector 120 terá uma gama de temperaturas de operação desde cerca de -15°C até 40°C inclusive. Além disso, o detector 120 pode incluir um termistor com elementos activos de cerâmica ou de polímeros. O mais preferido será o termistor de cerâmica porque tem as medições de temperatura mais reprodutíveis. O termistor usado para detector 120 pode ser encapsulado num material protector tal como vidro. Obviamente, podem empregar-se vários outros

dispositivos de monitorização de temperatura tal como determinado pelo tamanho, geometria, e resolução de temperatura requeridos. O detector 120 pode também incluir um eléctrodo que pode servir para medir a resistência eléctrica na área de superfície da pele. A formação de gelo no interior de estruturas superficiais da pele, tal como a epiderme ou derme, aumenta a resistência eléctrica. Este efeito pode ser usado para monitorizar a formação de gelo no interior da derme. O detector 120 pode ainda consistir de uma combinação de vários métodos de medição.

Assim, o detector 120 pode extrair, *inter alia*, dados sobre a temperatura da epiderme 160, derme 165 e/ou células gordas 170 para realimentação da unidade de controlo 105. Os dados de temperatura detectados podem ser analisados pela unidade de controlo 105 com base em propriedades e/ou parâmetros entrados. Por exemplo, a temperatura das células gordas 170 pode ser determinada por cálculos baseados na temperatura da epiderme 160 medida pelo detector 120. Por conseguinte, o sistema de tratamento 100 pode medir de uma forma não invasiva a temperatura das células gordas 170. Esta informação é então usada pela unidade de controlo 105 para controlo por realimentação contínuo da unidade de tratamento 107, por exemplo, pelo ajustamento da energia/temperatura do elemento de arrefecimento/aquecimento 110 e da interface de tratamento 115, mantendo-se assim uma temperatura óptima de tratamento das células gordas alvo 170 e, ao mesmo tempo, deixando intactas a epiderme 160 e a derme 165 em redor. Como descrito atrás, o elemento de arrefecimento/aquecimento 110 pode proporcionar temperaturas ajustáveis na gama de cerca de -10°C até 42°C. Uma sequência automática de medição e controlo de temperatura pode ser repetida para manter estas gamas de temperatura até o procedimento estar completo.

Note-se que a redução de tecido adiposo por arrefecimento de células ricas em lípidos pode ainda ser mais eficaz se o arrefecimento do tecido for acompanhado de manipulação física, por exemplo, massagem, do tecido alvo. De acordo com uma concretização do presente invento, a unidade de tratamento 107 pode incluir um dispositivo de massagem de tecido, tal como um dispositivo vibrador e similar. Alternativamente, pode utilizar-se um transdutor

piezoeléctrico no interior da unidade de tratamento 107 para se obter oscilação ou movimento mecânicos do elemento de arrefecimento/aquecimento 110. O detector 120 pode incluir dispositivos de realimentação para detecção de alterações na viscosidade da pele de forma a monitorizar a eficácia de tratamento e/ou a prevenir danos no tecido circundante. Por exemplo, pode usar-se um dispositivo de detecção de vibrações para detectar qualquer mudança na frequência ressonante do tecido alvo (ou tecido circundante), o que pode indicar uma alteração na viscosidade do tecido que está a ser mecanicamente movido ou vibrado por um dispositivo vibrador contido na unidade de tratamento 107.

Para assegurar ainda mais que a epiderme 160 e/ou a derme 165 não são danificadas pelo tratamento de arrefecimento, pode utilizar-se um detector óptico/dispositivo de realimentação para monitorizar alterações nas propriedades ópticas da epiderme (maior dispersão se ocorrerem formações de gelo); um dispositivo eléctrico de realimentação pode ser usado para monitorizar alterações na impedância eléctrica da epiderme causadas pela formação de gelo na epiderme; e/ou um dispositivo ultrasónico de realimentação pode ser usado para monitorizar a formação de gelo (de facto, evitá-la) na pele. Qualquer dispositivo destes pode incluir a unidade de controlo de sinalização 105 para interromper ou ajustar o tratamento de forma a evitar danos na pele.

De acordo com uma concretização do invento, o sistema de tratamento 100 pode incluir várias configurações e instrumentos. Algoritmos concebidos para diferentes tipos de procedimentos, configurações e/ou instrumentos podem ser incluídos na unidade de controlo 105.

Como se pode ver na Figura 1D, o sistema de tratamento 100 pode incluir uma sonda de controlo 175 e uma sonda 180 para se medir a temperatura das células gordas 170 de uma forma minimamente invasiva. Vantajosamente, a sonda 180 pode ser capaz de medir uma temperatura mais exacta das células gordas 170, deste modo melhorando o controlo da unidade de tratamento 107 e a eficácia de tratamento.

Note-se que o sistema de tratamento 100 pode ser controlado remotamente. Por exemplo, a ligação entre a unidade de controlo 105 e a unidade de tratamento 107 pode ser uma ligação remota (com ou sem fios) proporcionando à unidade de controlo 105 controlo remoto do elemento de arrefecimento/aquecimento 110, da interface de tratamento 115, da sonda de controlo 175, e da sonda 180.

Embora o típico sistema de tratamento 100 anterior seja ilustrativo dos componentes básicos de um sistema adequado para utilização no presente invento, a arquitectura apresentada não deverá ser considerada limitativa já que são possíveis muitas variações da configuração de *hardware* sem se afastar do presente invento.

A Figura 2A ilustra um sistema de tratamento 200 para arrefecer as células gordas 170, em que o tecido alvo é dobrado de acordo com uma concretização do invento. Como se pode ver na Figura 2A, o sistema de tratamento 200 pode incluir unidades de tratamento 107 e correspondentes unidades de controlo 105 nos dois lados acopladas a uma unidade de compressão 205. A unidade de compressão 205 pode estar adaptada para premir as unidades de tratamento 107 uma contra a outra, deste modo dobrando (ou "entalando") o tecido alvo (epiderme 160, derme 165 e células gordas 170) entre as unidades de tratamento 107. A interface de tratamento 115 das respectivas unidades de tratamento 107 em qualquer lado do tecido alvo pode assim arrefecer as células gordas 170 a partir de vários lados com maior eficácia, como anteriormente descrito. Os detectores 120 são incluídos para medir e monitorizar a temperatura do tecido alvo. Como se mostra na Figura 2A, as unidades de controlo 105 podem ser ligadas para formar um sistema integrado. De acordo com uma concretização do presente invento, os vários componentes do sistema 200 podem ser controlados por meio de um número qualquer de unidades de controlo.

Como descrito anteriormente, a manipulação física do tecido alvo pode melhorar a eficácia do tratamento de arrefecimento. De acordo com uma concretização do presente invento, a unidade de compressão 205 pode variar a força com a qual as unidades de tratamento 107 são premidas uma contra

a outra em torno do tecido alvo (epiderme 160, derme 165 e células gordas 170). Por exemplo, a unidade de compressão 205 pode aplicar uma força pulsada para alternadamente apertar e soltar a prega (ou "entalar") do tecido alvo. A resistência ao aperto pode ainda ser monitorizada para detecção de quaisquer alterações nas características (por exemplo, a viscosidade) do tecido alvo, e deste modo assegurar a eficácia e segurança do tratamento.

A Figura 2B ilustra o sistema 200 com uma sonda 180 similar à do sistema 100 que se mostra na Figura 1C para medição da temperatura das células gordas 170 de uma forma minimamente invasiva. Como descrito atrás, a sonda 180 pode ser capaz de medir uma temperatura mais exacta das células gordas 170, melhorando deste modo o controlo da unidade de tratamento 107 e a eficácia de tratamento.

Os diagramas das Figuras 3A e 3B mostram um sistema de tratamento 300 de acordo com uma concretização do presente invento. Como se pode ver na Figura 3A, o sistema 300 pode incluir uma unidade de sucção 305, e a unidade de tratamento 107 pode incluir uma interface de tratamento 115 tendo uma superfície curva em forma de domo, por exemplo, para formar e conter uma câmara 310 em cima da epiderme 160. Como se mostra na Figura 3B, a unidade de sucção 305 pode ser activada para retirar o ar da câmara 310 de modo a que o tecido alvo (epiderme 160, derme 165 and células gordas 170) seja puxado para cima e entre em contacto com a interface de tratamento 115. Vantajosamente, a interface de tratamento 115 pode rodear as células gordas alvo 170 para um arrefecimento mais eficaz. A interface de tratamento 115 pode consistir de um material sólido rígido ou flexível, o qual está em contacto com a pele, ou de um agente de acoplamento térmico entre a superfície da pele e a unidade de tratamento. A superfície da interface 115 pode também ter múltiplas aberturas ligadas à unidade de sucção 305. A pele entra parcialmente nestas múltiplas aberturas, o que pode aumentar a área total de superfície da epiderme 160 em contacto térmico com a interface de tratamento (e.g., alongamento da pele). O alongamento da pele diminui a espessura da epiderme e da derme, facilitando o arrefecimento da gordura 170. Podem incluir-se vários detectores 120 e/ou sondas 180 no sistema

de tratamento 300 para monitorização da temperatura do tecido durante o tratamento, tal como descrito anteriormente com referência às Figuras 1A, 1C, 2A e 2B, cuja descrição detalhada não será aqui repetida.

A Figura 4 ilustra um sistema de tratamento 400 de acordo com uma concretização do invento. Como se mostra na Figura 4, a unidade de sucção 305 pode ser ligada a um anel aberto para a interface de tratamento 115 de modo a que, quando aquela é activada, um selo de sucção 410 é formado com a epiderme 160 em torno da interface de tratamento 115. Assim, o tratamento pode ser efectuado na interface de tratamento 115 numa área isolada de tecido alvo. Vantajosamente, o indivíduo ou parte do corpo podem ser imersos num banho aquecido e o tratamento na interface 115 pode não ser afectado. Consequentemente, a área de tratamento pode ser aumentada ao mesmo tempo que um ambiente aquecido envolvente pode evitar hipotermia geral.

Os diagramas das Figuras 5A and 5B mostram um sistema de tratamento 500 de acordo com uma concretização do presente invento. Como se pode ver nas Figuras 5A e 5B, o sistema de tratamento 500 pode formar uma banda (ou cilindro) à volta da massa de tecido alvo 515. O sistema de tratamento 500 pode compreender qualquer material flexível ou rígido. O fluido de arrefecimento/aquecimento pode ser bombeado através do sistema de tratamento 500 por via da entrada 175 e saída 180, como se mostra na Figura 5B. O elemento de arrefecimento/aquecimento 110 pode ser formado por um reservatório interno ou uma rede de passagens, tal como tubagem e similar. A transferência de calor com a massa de tecido alvo 515 pode ser efectuada por via da interface de tratamento 115, o que pode incluir qualquer material condutor de calor. O sistema de tratamento 500 pode ainda incluir um mecanismo de apertar 510, tal como um fecho de ganchos e laços (tipo Velcro) ou similar, para segurar e envolver a massa de tecido 515. Além disso, a interface de tratamento 115 pode incluir um material flexível de modo a que a pressão do fluido de arrefecimento bombeado através do sistema de tratamento 500 possa ser transferida para o tecido alvo 515. Por exemplo, com referência à Figura 5A, o sistema de tratamento 500 pode aplicar pressão em direcção ao interior da massa de tecido alvo 515. A massa de tecido alvo 515 pode ser qualquer secção, parte do corpo ou extremidade de um

indivíduo. Por exemplo, a massa de tecido alvo 515 pode ser um braço, a coxa ou perna, a cintura, e assim por diante, de um indivíduo. A pressão e o fluxo do fluido de arrefecimento no sistema 500 podem ser controlados pela unidade de controlo 105 para se obter uma temperatura e/ou pressão de tratamento óptimas. Um ajuste apertado em torno da massa de tecido 515 e uma maior pressão em direcção ao interior podem também permitir que o indivíduo seja imerso num banho aquecido. Como descrito anteriormente, o fluxo de fluido pode ser um fluxo pulsado.

O presente invento é descrito adicionalmente através dos Exemplos ilustrativos e não limitativos que se seguem, os quais permitem compreender melhor o presente invento e as suas muitas vantagens.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Danos selectivos ao tecido adiposo por arrefecimento controlado *in vivo*

Os métodos da presente divulgação foram levados a cabo num suíno miniatura da raça Hanford, branco, fêmea, com 6 meses ("Suíno I"), e num suíno miniatura da raça Yucatan, preto, fêmea, com 6 meses ("Suíno II"). Os suínos foram anestesiados com Telazol/Xilazina (4,4 mg/kg im + 2,2 mg/kg im). Anestésicos inalatórios (Halotano ou Isoflurano (1,5-3,0%) com oxigénio (3,0 L/min) foram administrados através de uma máscara e filtrados por um cartucho F-Air só no caso dos anestésicos injectáveis não terem resultado em suficiente analgesia somática. Marcaram-se vários locais de teste com microtatuagens aplicando tinta da Índia nas esquinas de cada local de teste. Após o mapeamento das zonas de teste procedeu-se a exposições ao frio usando o dispositivo de arrefecimento descrito na Figura 1A. A área da interface de tratamento era uma área plana com um tamanho de 2x4 cm² tendo incorporado um sensor de temperatura. A interface estava em contacto térmico com um refrigerador termoeléctrico, o qual era regulado electronicamente por uma unidade de controlo que mantinha a temperatura na superfície da interface constante a um valor pré-estabelecido. Durante a exposição ao frio, o dispositivo de arrefecimento era aplicado na pele a uma pressão desde baixa a moderada que não causava uma compressão mecânica significativa do fluxo sanguíneo. O elemento de

arrefecimento era aplicado à pele sem qualquer manipulação do perfil da superfície.

Testaram-se várias combinações de temperaturas pré-estabelecidas para a interface de arrefecimento e de tempos de exposição. Em alguns locais aplicou-se uma loção termocondutora entre a pele e a interface de arrefecimento. Esta loção termocondutora consistia principalmente de glicerol. O Suíno I foi observado durante 61 dias até biópsias por excisão terem sido colhidas de todos os locais de teste e o suíno ter sido sacrificado. Do local de teste C colheu-se adicionalmente uma biópsia por punção no dia 2.

As biópsias foram processadas por microscopia de luz normal e coradas por hematoxilina-eosina. A temperatura indicada é a do elemento de arrefecimento aplicado. A Tabela 1 apresenta os parâmetros de aplicação do arrefecimento e os resultados obtidos em vários locais do Suíno I:

TABELA 1

Local	Temperatura (°C)	Tempo (min.)	Loção	Resultados
A	-6	1	+	<u>Aos 61 dias:</u> Sem lesões epidérmicas. Sem lesões dérmicas. Sem indentação óbvia. Sem alterações histológicas óbvias.
B	-6	1	-	<u>Aos 61 dias:</u> Sem lesões epidérmicas. Sem lesões dérmicas. Sem indentação óbvia. Sem alterações histológicas óbvias.
C	-6	5	+	<u>Aos 61 dias:</u> Sem lesões epidérmicas. Sem lesões dérmicas. Indentação devido à perda de tecido adiposo subcutâneo (1 semana a 61 dias). Tamanho médio de adipócitos diminuído a uma profundidade de cerca de 3-6 mm. Lesões histológicas óbvias no tecido adiposo. <u>Aos 2 dias:</u> Inflamação do tecido e paniculite.
D	-3,5	5	+	<u>Aos 61 dias:</u> Sem lesões epidérmicas. Sem lesões dérmicas. Sem indentação óbvia. Lesões histológicas indeterminadas no tecido adiposo Tamanho médio de adipócitos diminuído.
E	Controlo			Normal - sem alterações na epiderme, derme e tecido adiposo subcutâneo.

O Suíno II foi observado durante 50 dias até biópsias por excisão terem sido colhidas de todos os locais de teste e o suíno ter sido sacrificado. Do local de teste E colheu-se uma biópsia adicional no dia 17. As biópsias foram processadas por microscopia de luz normal e coradas com hematoxilina-eosina como atrás descrito. A temperatura indicada é a do elemento de arrefecimento aplicado. A Tabela 2 mostra os parâmetros de aplicação do arrefecimento e os resultados obtidos em vários locais do Suíno II:

TABELA 2

Local	Temperatura (°C)	Tempo (min.)	Loção	Resultados
C	-6	5	-	<u>Aos 50 dias:</u> Indentação pronunciada (2-3 mm) devido à perda de tecido adiposo subcutâneo. Sem lesões epidérmicas. Sem lesões dérmicas. Sem alterações pigmentares, porém, tamanho de adipócitos diminuído e lesões histológicas no tecido adiposo.
D	-8	5	-	<u>Aos 50 dias:</u> Indentação pronunciada (2-3 mm) devido à perda de tecido adiposo subcutâneo. Sem lesões epidérmicas. Sem lesões dérmicas. Sem alterações pigmentares, porém, lesões nos adipócitos a uma profundidade de cerca de 6 mm. Tamanho de adipócitos diminuído e lesões histológicas no tecido adiposo.
E	-9	5	-	<u>Aos 50 dias:</u> Indentação pronunciada (2-3 mm) devido à perda de tecido adiposo subcutâneo. Sem lesões epidérmicas. Sem lesões dérmicas. Sem alterações pigmentares, porém, lesões nas células adiposas a uma profundidade de cerca de 6 mm. Tamanho de adipócitos diminuído e lesões histológicas no tecido adiposo. <u>Aos 17 dias:</u> Sinais de paniculite.
F	-22	5	-	<u>Aos 50 dias:</u> Lesões epidérmicas pronunciadas com hipopigmentação pronunciada. Cicatrização com contracção dérmica e remoção completa do tecido adiposo subcutâneo.

A Figura 6 é uma imagem da superfície de pele dos locais de teste D, E e F do Suíno II, 17 dias após exposição. Em 1 pode-se ver uma indentação que condiz com o local de teste D e em 2 que condiz com o local de teste E. Nestes locais de teste não se observam alterações epidérmicas anómalas. Em 3,

o qual condiz com o local de teste F onde se aplicaram métodos agressivos de arrefecimento, as lesões na epiderme são pronunciadas (e.g., perda de pigmentação e formação de uma crosta central).

A Figura 7 apresenta a histologia do local de teste E (Suíno II), 17 dias após exposição ao frio a -9C durante 5 minutos, de amostras tiradas de uma área abaixo do local de exposição ao frio. A Figura 7A é uma ampliação baixa (1,25x) e a Figura 7B é um grande plano de média ampliação (5x) da mesma amostra. Mostra-se a epiderme 701, derme 702, adiposa subcutânea 703 e camada muscular 704. A histologia revela sinais de paniculite lobular e septal na adiposa subcutânea 703, que é uma inflamação do tecido adiposo. O tamanho médio das células gordas está diminuído comparado com o da amostra da área não exposta. Não há evidência de alterações de tecido na epiderme, derme ou camada muscular.

Uma redução no tecido adiposo subcutâneo foi demonstrada por observação clínica de indentação na superfície de pele do preciso local de arrefecimento, assim como por histologia (coloração com hematoxilina-eosina). As Figuras 8A, B, C, D, E, e F mostram a histologia 50 dias após exposição com uma ampliação baixa de 2,5x (Figuras 8A, 8C e 8E) e uma ampliação média de 5x (Figuras 8B, 8D e 8F) do local de teste C (Figuras 8A e 8B), local de teste E (Figuras 8C e 8D) e local de teste F (Figuras 8E e 8F). A epiderme 801 e a derme 802 não estão danificadas nos locais de teste C e E enquanto o regime de arrefecimento mais agressivo aplicado no local de teste F resultou em lesões da epiderme e derme (e.g. pode-se ver cicatrização e inflamação). A adiposa subcutânea 803 mostra uma redução no tamanho dos adipócitos e alterações estruturais (e.g. condensação evidente da camada de células gordas com septos fibrosos incluídos na camada de gordura condensada). Como resultado do regime agressivo de arrefecimento aplicado no local de teste F, quase toda a camada foi removida ficando apenas alguns agrupamentos residuais de células gordas. Por conseguinte, quando se aplica um regime agressivo de arrefecimento (local de teste F), observam-se lesões não selectivas e pronunciadas da epiderme e derme.

Os resultados em conjunto demonstram que a destruição selectiva de tecido adiposo subcutâneo é conseguida pelos métodos de arrefecimento da presente divulgação sem que hajam danos na epiderme e derme.

A medição de temperatura durante o arrefecimento da superfície de pele a -7°C aplicado com pressão suficiente para interromper o fluxo sanguíneo da pele, foi feita num suíno vivo para ilustrar a dependência do arrefecimento com o tempo e com a profundidade. Inseriram-se termopares às profundidades de 0, 2, 4, e 8 milímetros para registar a temperatura. Embora as condições deste teste não tivessem sido ideais (o refrigerador da pele não manteve estritamente -7°C na superfície), é evidente que o arrefecimento da derme (2 mm) e da gordura (4 mm, 8 mm), de uma maneira geral, ocorreu como esperado (veja por exemplo, a Figura 10).

Exemplo 2

Medições dos perfis de temperatura a várias profundidades de tecido

Este estudo foi conduzido num suíno miniatura da raça Yucatan, preto, pelado, fêmea, com 6 meses (Sinclair Research Center, Columbia, Mo.). O suíno foi anestesiado com Telazol/Xilazina (4,4 mg/kg im + 2,2 mg/kg im). Anestésico inalatório (Halotano ou Isoflurano (1,5-3,0%) com oxigénio (3,0 L/min) foi administrado por uma máscara e filtrado por um cartucho F-Air só no caso do anestésico injectável não ter resultado em suficiente analgesia somática. Os locais de teste foram marcados com microtatuagens aplicando tinta da Índia às esquinas de cada local de teste e inserindo agulhas hipodérmicas nas esquinas do local de teste. A exposição ao frio foi levada a cabo com uma placa de cobre arredondada e convexa, fixada a um permutador de calor que era refrigerado por um agente refrigerante em circulação a uma temperatura de -7°C . O tempo de exposição variou entre 600 e 1200 s. A Tabela 3 apresenta os parâmetros de aplicação do arrefecimento e os resultados obtidos em vários locais do Suíno III. A placa fria tinha três aberturas centrais de aproximadamente 1 mm em diâmetro, através das quais se colocaram termopares para monitorizar o perfil de temperatura a diferentes profundidades de tecido durante a exposição ao frio. O

dispositivo de exposição ao frio que se mostra na Figura 9, foi seguro firmemente ao local de teste durante a exposição ao frio. Levaram-se a cabo exposições ao frio em dois dias de teste diferentes com uma semana de intervalo. No primeiro dia de teste, os termopares deslocaram-se ocasionalmente durante a exposição ao frio levando a uma variabilidade de 0,5 mm na medição de profundidade do termopar. Um outro conjunto de exposições com termopares foi levado a cabo no segundo dia de teste a profundidades bem definidas com uma variabilidade mínima ou nula de profundidade dos termopares. No primeiro dia de teste, os termopares dos locais de teste 1, 2, 3, 7, 11 e 12 estavam a uma profundidade de 2,5, 4,5 e 10 mm (+/- 0,5 mm). Os locais de teste 14, 15, 16 e 18 foram tratados no segundo dia de teste às profundidades de termopar de 2, 4 e 8 mm, com uma deslocação mínima ou nula. Poderia ainda haver uma certa variabilidade na profundidade do termopar devido à compressão de tecido durante a exposição ao frio. Utilizou-se uma solução contendo glicol para assegurar um bom contacto térmico com a superfície da pele. O suíno foi observado durante 3 ½ meses após tratamento, até ser sacrificado e o tecido ser colhido dos locais de teste para análise. A Tabela 3 apresenta os parâmetros de aplicação do arrefecimento e os resultados obtidos em vários locais do Suíno III:

Tabela 3

Local	Temperatura (agente refriger.)	Tempo de exposição (minutos)	Zona	Temp _{min} @ profund.	Temp _{min} @ profund.	Temp _{min} @ profund.	Indentação 3 ½ meses	Redução relativa da camada de gordura superficial @3½ meses
1	-7°C	5	Flanco	0°C@2,5mm	7°C@5mm	24°C@10mm	+	66%
2	-7°C	5	Flanco	- 2°C@2,5mm	N/A	-21°C@10mm	+	
3	Controlo		Flanco				-	9%
7	-7°C	10	Abdómen	3°C@2,5mm	7°C@5mm	19°C@10mm	+	
9	Controlo		Abdómen					
11	-7°C	10	Nádega	N/A	N/A	12°C@10mm	++	79%
12	-7°C	10	Nádega	4°C@2,5mm	N/A	13°C@10mm	+	57%
13	-7°C	10	Nádega	-4°C@2mm	N/A	7°C@10mm	+	
14	-7°C	10	Nádega	-4°C@2mm	3°C@4mm	12°C@8mm	+	
15	-7°C	10	Nádega	-4°C@2mm	1°C@4mm	12°C@8mm	+	
16	-7°C	10	Nádega	-4°C@2mm	0°C@4mm	14°C@8mm	++	
18	-7°C	10	Flanco	-3°C@2mm	N/A	15°C@8mm	+	66%

Os locais de teste foram expostos ao dispositivo ajustado a uma temperatura de refrigerante de -7°C durante 600 a 1200 s. A derme enrijeceu imediatamente após a

exposição ao frio, tal como determinado por palpação, e tornou-se viscosa à medida que voltava à sua temperatura normal, aproximadamente 1 minuto após exposição. Um exame minucioso com lentes polarizadas de ampliação alguns minutos após exposição não revelou lesões ou alteração epidérmicas evidentes. Não houve formação de bolhas e o sinal de Nikolsky era negativo. Durante o período inteiro de vida não se registaram danos sérios na epiderme. Não se observaram crostas, bolhas ou alterações pigmentares pronunciadas. Alguns locais de teste exibiam um aumento marginal na pigmentação da epiderme. Esta hiperpigmentação ligeira podia ser removida após alguns meses esfregando gentilmente a epiderme.

As medições de temperatura dos termopares dependem da profundidade, localização no corpo e pressão à qual o arrefecimento é aplicado. Os gráficos de temperatura a diferentes profundidades de tecido durante a exposição ao frio podem ser vistos nas Figuras 10 A-J para vários locais de teste e estão também resumidos na Tabela 3. Em alguns locais de teste observaram-se oscilações de temperatura que podiam estar relacionadas com um vaso sanguíneo próximo. Alguns gráficos de temperatura não foram considerados devido a deslocações ou à má colocação do termopar (identificado como "erro" na Tabela 3). A temperatura no interior da derme profunda ou da camada de gordura superficial estava no intervalo de -2°C a -4°C . A temperatura a uma profundidade de 4-5 mm variou entre cerca de 0°C a 7°C dependendo de variações na pressão de contacto e da área anatómica. Os diferentes gráficos de temperatura deste local exibiram uma grande variabilidade. A temperatura a uma profundidade de 8-10 mm, que corresponde a uma profundidade no interior da camada de gordura subcutânea, estava no intervalo de $7-24^{\circ}\text{C}$.

A histologia de um local controlo (Local 9) e de um local exposto ao frio (Local 8) (-7°C , 600 s) foi obtida 6 dias após exposição e analisada por um dermatopatologista. O seguinte foi descrito sobre o local controlo e o local exposto ao frio:

A epiderme de ambas as amostras é normal e exhibe uma camada córnea em "cesta de vime" de espessura normal e

cristas epiteliais normais tal como comparado com o controlo. No interior do local exposto ao frio encontra-se presente um discreto infiltrado linfocítico perivascular. Porém não há sinais evidentes da presença de vasculite em ambas as amostras.

A gordura subcutânea do controlo exhibe uma morfologia normal. A gordura subcutânea do local exposto ao frio exhibe sinais evidentes de paniculite lobular e septal. A maioria dos adipócitos está rodeada de infiltrado linfocítico com ocasionais macrófagos contendo lípidos. A espessura dos septos subcutâneos encontra-se aumentada. Alterações vasculares ligeiras, porém não há sinais evidentes de vasculite. Três meses e meio depois da exposição ao frio o suíno foi sacrificado e tecido foi colhido dos locais expostos por excisão da espessura completa após uma ultrassonografia de 20 MHz ter sido feita através de locais de teste seleccionados. As imagens de ultrassonografia *in vivo* demonstram claramente perda de tecido adiposo na área de tratamento por arrefecimento da pele comparado com o tecido circundante não exposto ao frio. Na Figura 11 mostra-se uma imagem de ultrassonografia *in vivo* 3 ½ meses após a exposição ao frio.

O tecido colhido foi cortado macroscopicamente através dos locais de teste e imagens de secções transversais macroscópicas de tecido foram captadas. As secções transversais macroscópicas dos locais 1, 3, 11, 12 e 18 apresentam-se na Figura 13 A-E. Um decréscimo na espessura da camada de gordura subcutânea foi observado em todos os locais expostos ao frio em comparação com a camada de gordura adjacente não exposta ao frio. As secções transversais macroscópicas condiziam bem com as imagens de ultrassonografia. Podiam ser identificados dois compartimentos diferentes na gordura subcutânea, uma camada de gordura superficial e uma camada de gordura profunda. A espessura da camada de gordura superficial estava muito reduzida nos locais de tratamento com frio, enquanto a camada de gordura profunda não se encontrava significativamente alterada. A percentagem de redução da camada de gordura superficial no interior da área de teste em relação ao exterior está listada para alguns locais de teste na Tabela

3. Observou-se uma alteração na camada de gordura subcutânea dos locais expostos ao frio 1, 11, 12 e 18. A redução média em espessura para a camada de gordura superficial nos locais de teste avaliados era de 47%. Para o lado controlo não exposto, não se encontrou um decréscimo significativo na espessura de qualquer uma das camadas de gordura.

Estes exemplos confirmam que é possível num modelo de suíno obter-se danos selectivos do tecido adiposo subcutâneo por arrefecimento externo numa determinada gama de temperaturas de arrefecimento externo e de tempos de exposição, sem haver danos significativos na epiderme e na derme. A remoção de gordura subcutânea foi também demonstrada por uma indentação óbvia na superfície da pele tratada que condizia exactamente com a exposição ao frio e com as medições da camada de gordura do local exposto ao frio por ultrassonografia e de secções transversais macroscópicas após o sacrifício. Alterações histológicas pronunciadas particulares ao tecido adiposo subcutâneo foram observadas 6 dias após a exposição ao frio. Histologicamente observou-se uma paniculite associada a um decréscimo no tamanho das células gordas. Não havia evidência de que a resposta ao frio pudesse variar para diferentes locais e de que a camada de gordura mais superficial fosse mais afectada pela perda de tecido do que a camada de gordura mais profunda. Porém, os resultados obtidos com o Suíno III, sugerem que a remoção de gordura é mais pronunciada na camada de gordura superficial do que na camada mais profunda. A explicação para isto é de que a) a camada de gordura superficial é exposta a temperaturas mais frias devido ao gradiente de temperatura e/ou b) a camada de gordura mais profunda dos suínos pode ser menos susceptível a danos selectivos pelo frio.

A Figura 9 é uma imagem do dispositivo usado na exposição ao frio do Suíno III. A placa fria de cobre 91 é colocada em contacto com a pele. O perfil de temperatura na pele durante a exposição ao frio é medido com os termopares 92 inseridos no tecido a diferentes profundidades. O dispositivo possui uma mola 93 para proporcionar pressão durante a exposição ao frio.

A Figura 10 mostra os perfis de temperatura a várias profundidades durante a exposição ao frio do Suíno III em diferentes locais de teste: 10A (Local 1), 10B (Local 2), 10°C (Local 7), 10D (Local 11), 10E (Local 12), 10F (Local 13), 10G (Local 14), 10H (Local 15), 10I (Local 16) e 10J (Local 18). A temperatura a várias profundidades está marcada com T3-E (superfície), T0-B (2-2,5 mm), T1-C (4-5 mm) e T2-D (8-10 mm).

A Figura 11 é uma imagem de ultrassonografia do local de teste 11 tirada 3½ meses após exposição. A secção por baixo de 1105 é exterior à área exposta ao frio e a secção por baixo de 1106 está no interior da área exposta ao frio. A derme 1102 pode ser claramente distinguida da camada de gordura 1103 e da camada muscular 1104. No interior da camada de gordura 1103 podem diferenciar-se duas camadas distintas: a camada de gordura superficial 1103a e a camada de gordura profunda 1103b. A imagem de ultrassonografia condiz bem com as secções transversais do mesmo tecido na Figura 13c.

A Figura 12 mostra a histologia do local de teste 8 (Figuras 12A and 12B) seis dias após exposição ao frio (-7°C, 600 s), e do local de teste 9 que é um controlo não exposto (Figuras 12C e 12D). Os micrográficos mostram uma imagem de baixa ampliação (1,25x) nas Figuras 12A e 12C e de média ampliação (5x) nas Figuras 12B e 12D. As imagens mostram a epiderme 701, a derme 702 e a gordura subcutânea 703. Embora o controlo não exposto exhiba uma morfologia de tecido normal, o tecido exposto ao frio exhibe claramente sinais de paniculite na gordura subcutânea. As células inflamatórias migraram para esta área e o tamanho médio das células gordas encontra-se diminuído.

As Figuras 13 A-E mostram secções macroscópicas através do centro de diferentes locais de teste depois do suíno ter sido sacrificado 3½ meses após exposição ao frio: 13A (Local 1), 13B (Local 3), Figura 13C (Local 11), Figura 13D (Local 12) e Figura 13E (Local 18). As figuras estão a uma escala de 1300, tendo unidades de 1 cm e subunidades de 1 mm. A epiderme 1301, a derme 1302, a camada de gordura superficial 1303, e a camada de gordura profunda 1304. Para o controlo não exposto da Figura 13B não se observa alteração na

espessura das diferentes camadas. As Figuras 13A, 13C, 13D e 13E mostram as secções transversais das áreas expostas ao frio que condizem com os 4-5 cm centrais de tecido e das áreas circundantes não expostas ao frio. Em todas as amostras expostas ao frio, observa-se uma redução na espessura da camada de gordura superficial das áreas expostas ao frio em relação às áreas não expostas ao frio. As alterações na espessura de cada amostra estão listadas em percentagem na Tabela 3.

Descreveram-se algumas concretizações do invento. Contudo, deverá ser entendido que várias modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito e âmbito do invento. Assim, existem outras concretizações dentro do âmbito das reivindicações que se seguem.

Lisboa, 2008-04-11

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo (100) para destruir selectivamente células ricas em lípidos num indivíduo humano não infantil por arrefecimento, que compreende:

meios de arrefecimento (110) para arrefecer uma região local da pele do indivíduo de modo a destruir selectivamente células ricas em lípidos da região enquanto, simultaneamente, se mantém a pele do indivíduo a uma temperatura à qual as células não ricas em lípidos não são destruídas, em que os meios de arrefecimento estão adaptados para arrefecer as células ricas em lípidos para uma temperatura entre cerca de -10°C e cerca de 25°C ,

uma unidade de controlo de temperatura (105) para controlar a temperatura dos meios de arrefecimento, e

meios de medição da temperatura (120) adaptados para medir a temperatura da pele do indivíduo e/ou a temperatura na pele do indivíduo e/ou a temperatura na superfície da pele do indivíduo;

caracterizado por a unidade de controlo de temperatura estar ainda adaptada para controlar a temperatura dos meios de arrefecimento de modo a que a temperatura da pele do indivíduo e/ou a temperatura na pele do indivíduo e/ou a temperatura na superfície da pele do indivíduo não desça abaixo de uma temperatura mínima pré-determinada com base na temperatura da pele do indivíduo e/ou a temperatura na pele do indivíduo e/ou a temperatura na superfície da pele do indivíduo.

2. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que os meios de arrefecimento estão adaptados para aplicação na pele do indivíduo e incluem meios de arrefecimento condutores.

3. Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, em que os meios de arrefecimento são activamente refrigerados e compreendem um meio de arrefecimento termoeléctrico e/ou um agente de arrefecimento em circulação através do meio de arrefecimento e/ou um meio de arrefecimento condutor e/ou um agente de arrefecimento em circulação que contacta a pele do indivíduo e/ou um meio de arrefecimento evaporativo e/ou meios de arrefecimento aplicados à pele por sucção e/ou meios para aplicar um líquido de arrefecimento.

4. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a unidade de controlo de temperatura está adaptada para manter uma temperatura média do meio de arrefecimento entre cerca de -15 e 35°C , ou entre cerca de -15 e 30°C , ou entre cerca de -15 e 25°C , ou entre cerca de -15 e 20°C , ou entre cerca de -15 e 15°C , ou entre cerca de -15 e 10°C , ou entre cerca de -15 e 5°C , ou entre cerca de -10 e 35°C , ou entre cerca de -10 e 30°C , ou entre cerca de -10 e 25°C , ou entre cerca de -10 e 20°C , ou entre cerca de -10 e 15°C , ou entre cerca de -10 e 10°C , ou entre cerca de -10 e 5°C , ou entre cerca de -5 e 20°C , ou entre cerca de -5 e 15°C , ou entre cerca de -5 e 10°C , ou entre cerca de -5 e 5°C .

5. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a pele do indivíduo compreende a epiderme, a derme ou uma combinação destas.

6. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 ou 5, em que a temperatura mínima pré-determinada é cerca de -10°C , ou cerca de -5°C , ou cerca de 0°C , ou cerca de 5°C , ou cerca de 10°C , ou cerca de 15°C , ou cerca de 20°C , ou cerca de 30°C .

7. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que o meio de medição de temperatura está adaptado para determinar a temperatura do tecido adiposo subcutâneo do indivíduo, a qual é fornecida à unidade de controlo de temperatura como realimentação para assegurar que a temperatura no tecido dérmico não é arrefecida abaixo de uma temperatura mínima pré-determinada.

8. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que o meio de medição de temperatura está localizado numa superfície de arrefecimento do meio de arrefecimento.

9. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que o meio de arrefecimento possui uma superfície de contacto com a pele e/ou uma superfície plana e/ou uma superfície de forma contornada.

10. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que o meio de arrefecimento está

adaptado para ser aplicado à pele de um indivíduo com uma pressão aproximadamente igual ou superior à pressão arterial sistólica na derme do indivíduo, de forma a diminuir o fluxo sanguíneo no interior da derme.

11. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que o meio de arrefecimento está adaptado para ser aplicado à pele de um indivíduo com uma pressão aproximadamente igual ou inferior à pressão arterial sistólica na derme do indivíduo, de forma a diminuir o fluxo sanguíneo no interior da derme.

12. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que o meio de arrefecimento está adaptado para ser aplicado à pele de um indivíduo numa quantidade suficiente para diminuir o fluxo sanguíneo no interior da derme.

13. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que o meio de arrefecimento está adaptado para ser aplicado a uma prega na pele do indivíduo.

14. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, que compreende ainda pelo menos outro meio de arrefecimento, em que o meio de arrefecimento está adaptado de forma a que a prega na pele do indivíduo seja pressionada entre o meio de arrefecimento e um segundo meio de arrefecimento quando o dispositivo é aplicado.

15. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, que compreende ainda:

meios de detecção de cristais para se obter informação de que cristais se formaram nas células ricas em lípidos, informação essa que é usada como realimentação para a unidade de controlo de temperatura para controlar a temperatura do meio de arrefecimento.

16. Dispositivo de acordo com a reivindicação 15, em que o meio de detecção de cristais está adaptado para desempenhar pelo menos uma das seguintes medições: medição óptica, medição mecânica, medição acústica, medição da resistência à tracção, ultrassonografia, medição de viscosidade, medição eléctrica ou medição de temperatura.

17. Dispositivo de acordo com a reivindicação 16, em que a medição de temperatura compreende a utilização de dispositivos invasivos ou não invasivos.

18. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, que compreende ainda:

meios para proporcionar um movimento mecânico às células ricas em lípidos antes, em simultâneo com, ou depois da aplicação do meio de arrefecimento.

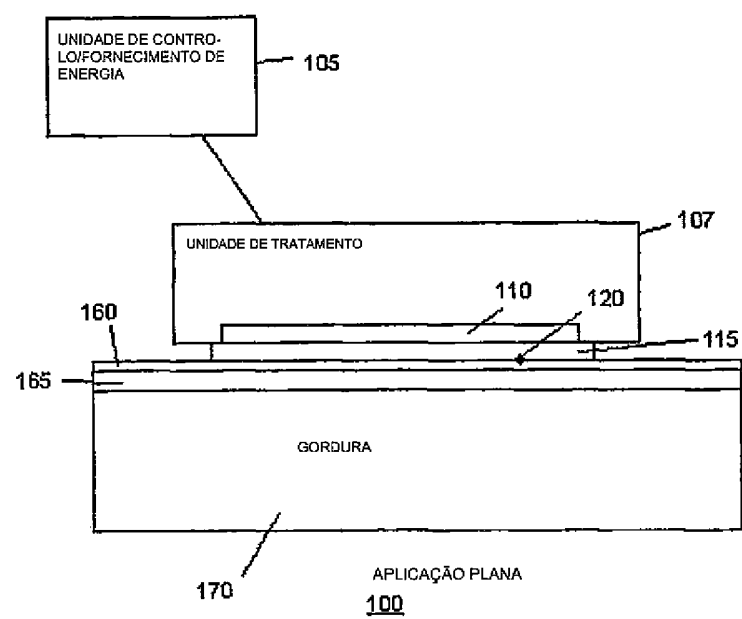
19. Dispositivo de acordo com a reivindicação 18, em que o movimento mecânico é proporcionado por vibração, e/ou em que o movimento mecânico compreende pelo menos uma pulsação, e/ou em que o movimento mecânico é proporcionado por massagem.

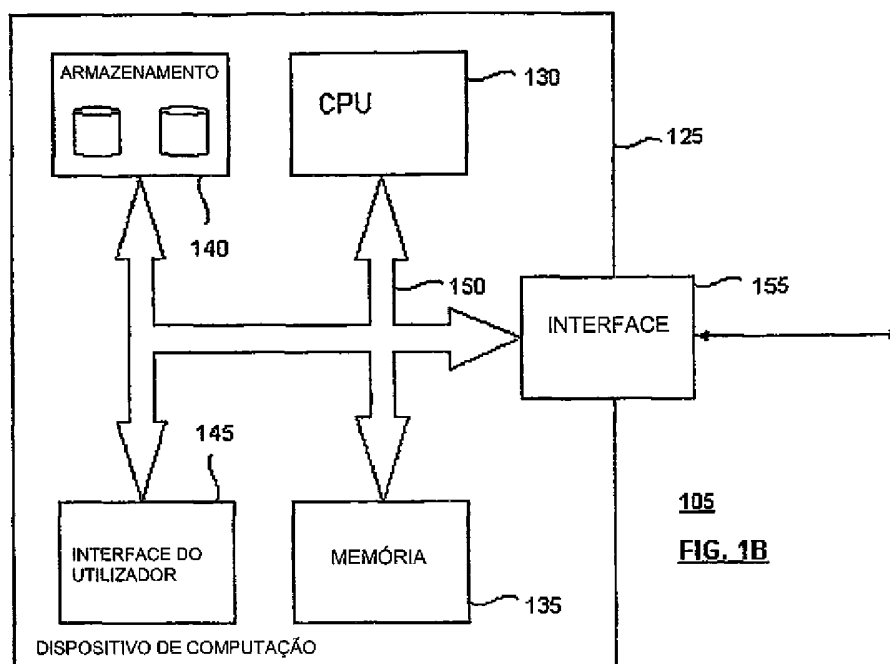
20. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, em que o meio de arrefecimento está adaptado para arrefecer as células ricas em lípidos a uma temperatura entre cerca de -10 e 20°C, ou uma temperatura entre cerca de -10 e 15°C, ou uma temperatura entre cerca de -10 e 10°C, ou uma temperatura entre cerca de -10 e 4°C, ou uma temperatura entre cerca de -4 e 25°C, ou uma temperatura entre cerca de -4 e 20°C, ou uma temperatura entre cerca de -4 e 15°C, ou uma temperatura entre cerca de -4 e 10°C, ou uma temperatura entre cerca de -4 e 4°C, ou uma temperatura entre cerca de -2 e 25°C, ou uma temperatura entre cerca de -2 e 20°C, ou uma temperatura entre cerca de -2 e 15°C, ou uma temperatura entre cerca de -2 e 10°C, ou uma temperatura entre cerca de -2 e 4°C.

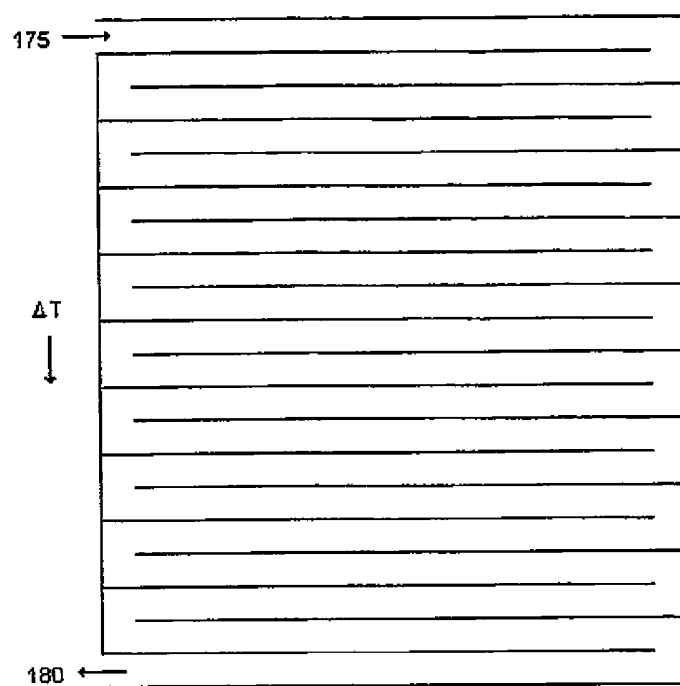
21. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, em que as células ricas em lípidos são células adiposas no interior do tecido subcutâneo ou celulite.

22. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, em que a pele compreende a epiderme, a derme ou uma combinação destas.

Lisboa, 2008-04-11

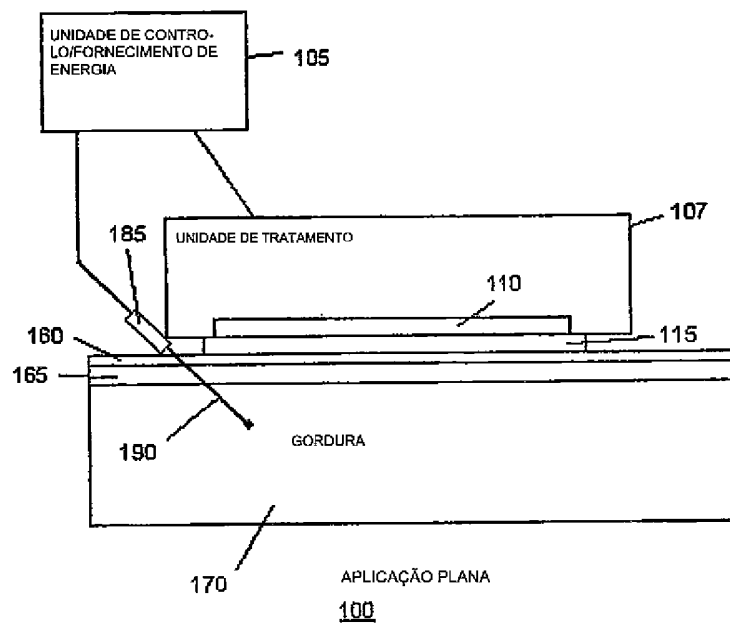
**FIG. 1A**

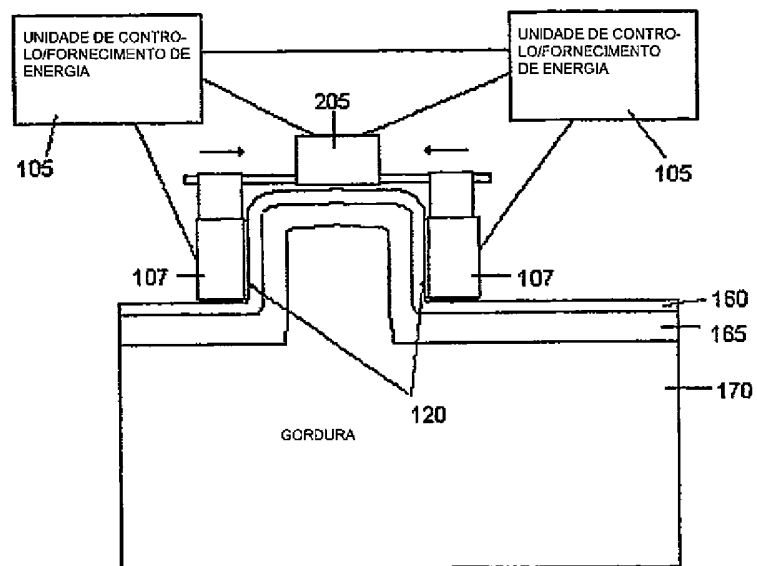




110

FIG. 1C

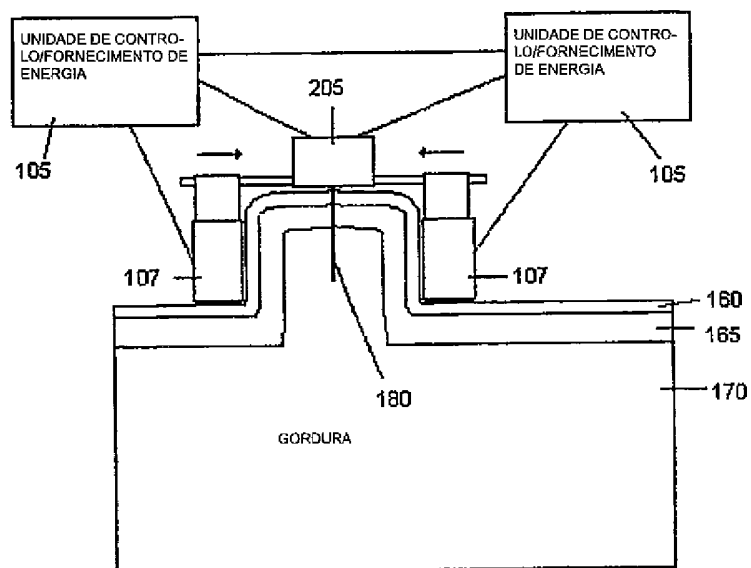
**FIG. 1D**



APLICAÇÃO DE DOBRADOR

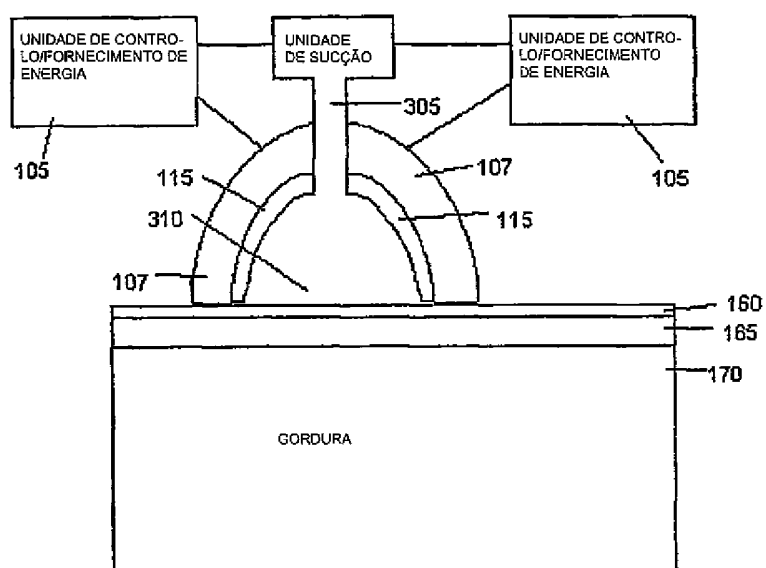
200

FIG. 2A



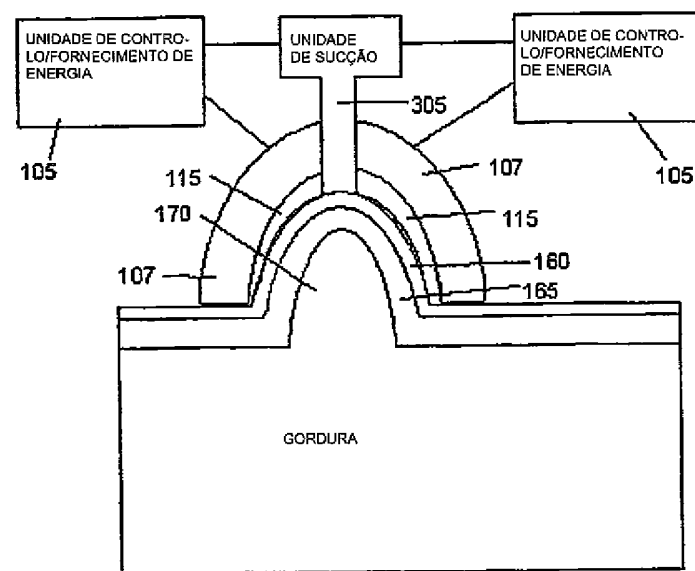
APLICAÇÃO DE DOBRADOR

200**FIG. 2B**



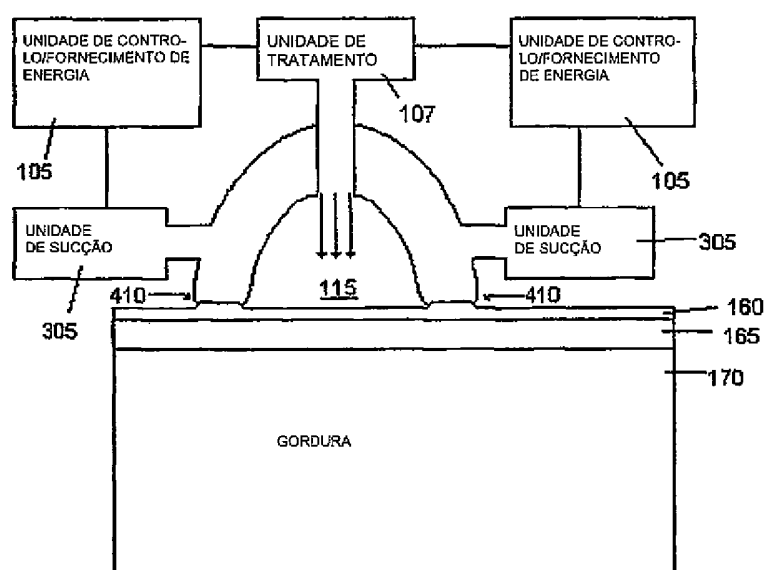
APLICAÇÃO DE SUCÇÃO

300**FIG. 3A**



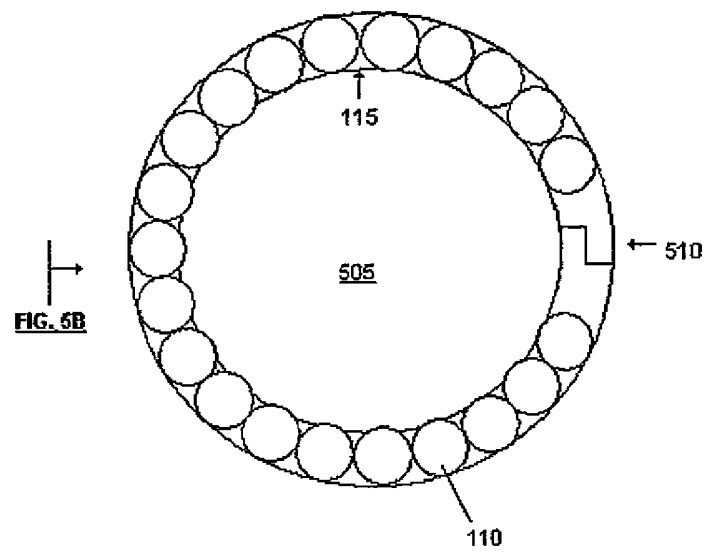
APLICAÇÃO DE SUÇÃO

300**FIG. 3B**



400

FIG. 4



500
FIG. 5A

FIG. 5B

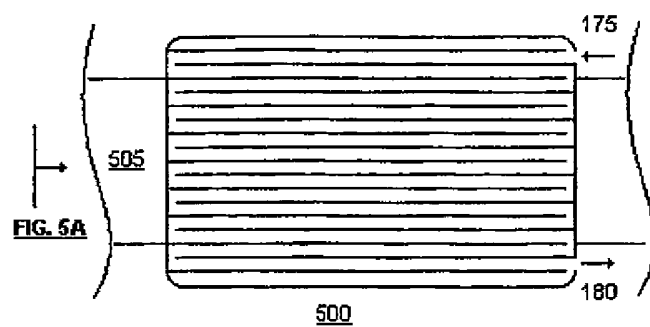


FIG. 5B

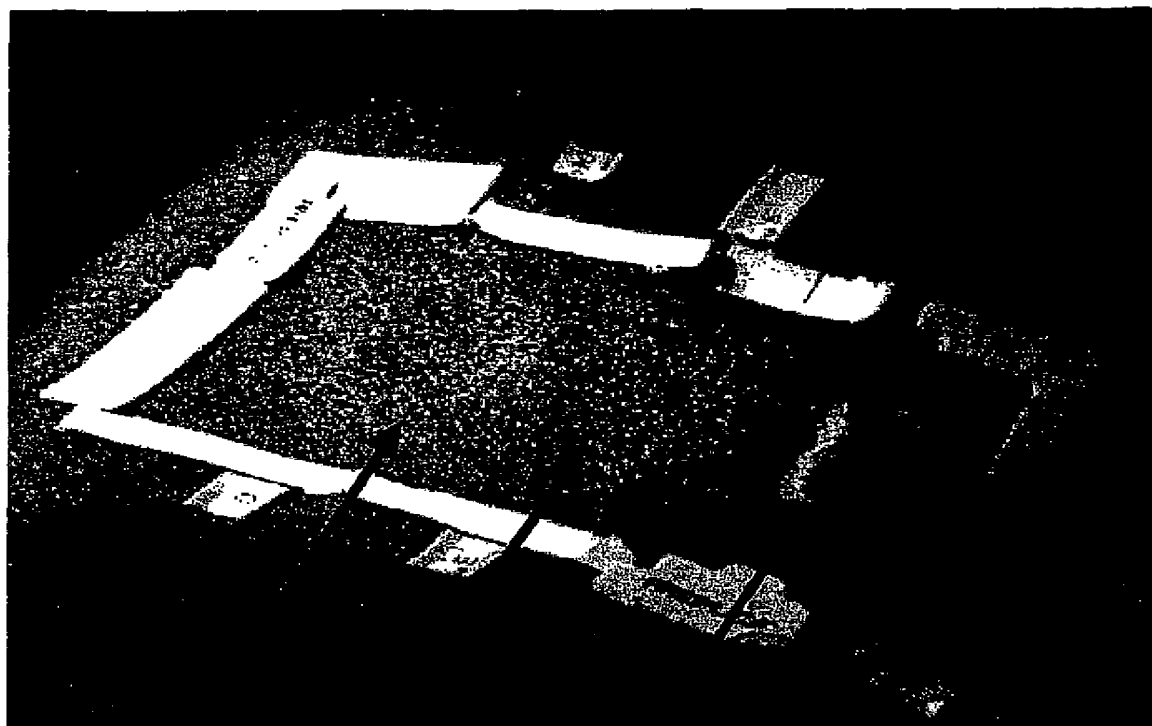


Figura 6

Figura 7a



Figura 7b



Figura 7

Figura 8a



Figura 8b



Figura 8

Figura 8c

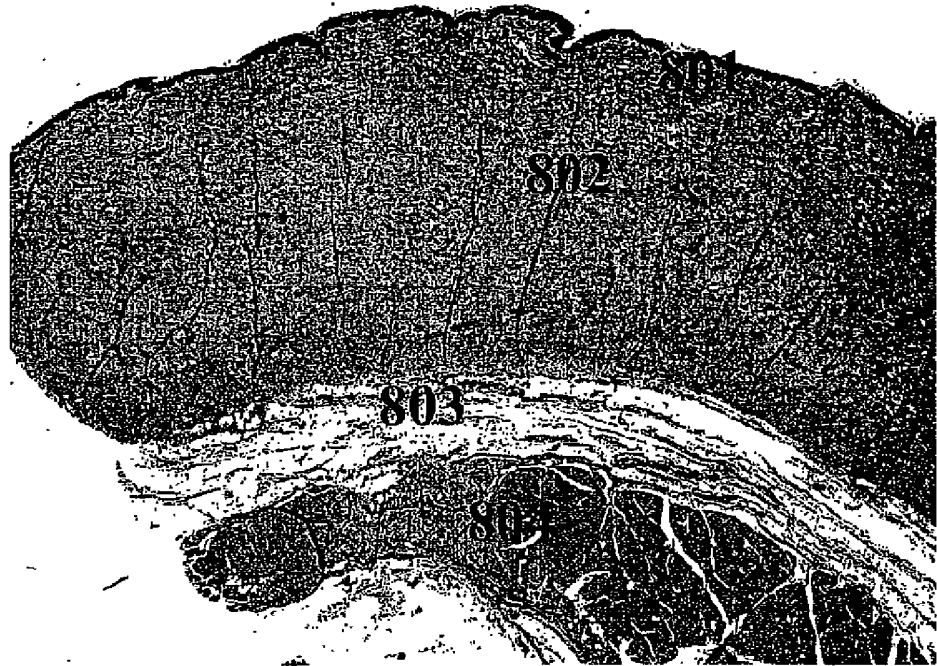


Figura 8d



Figura 8

Figura 8e

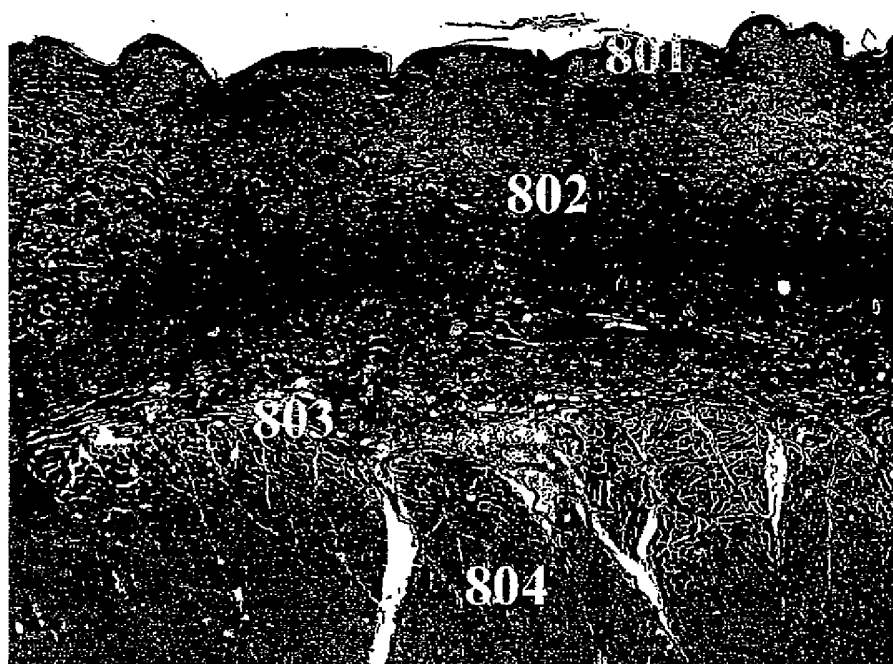


Figura 8f

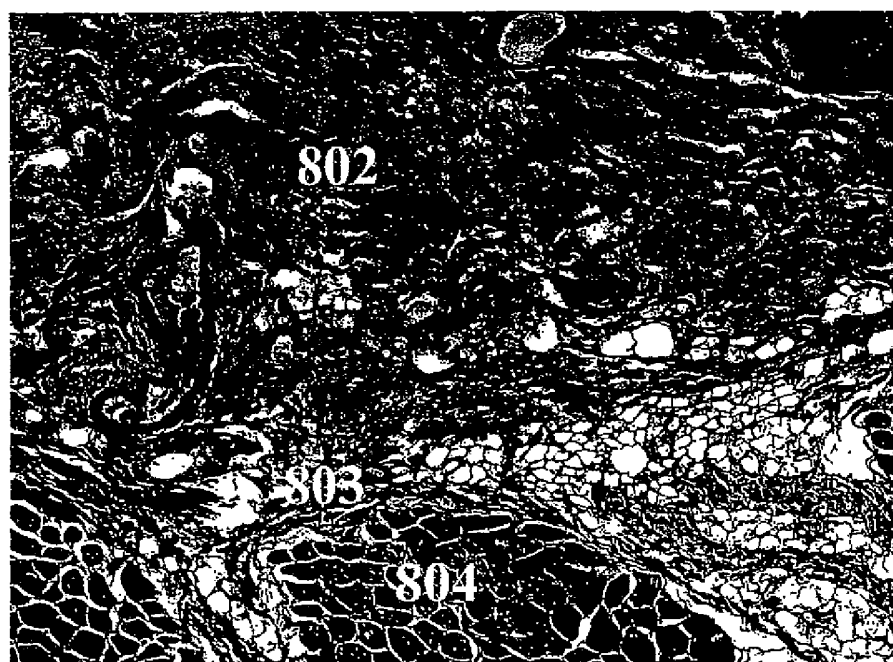


Figura 8

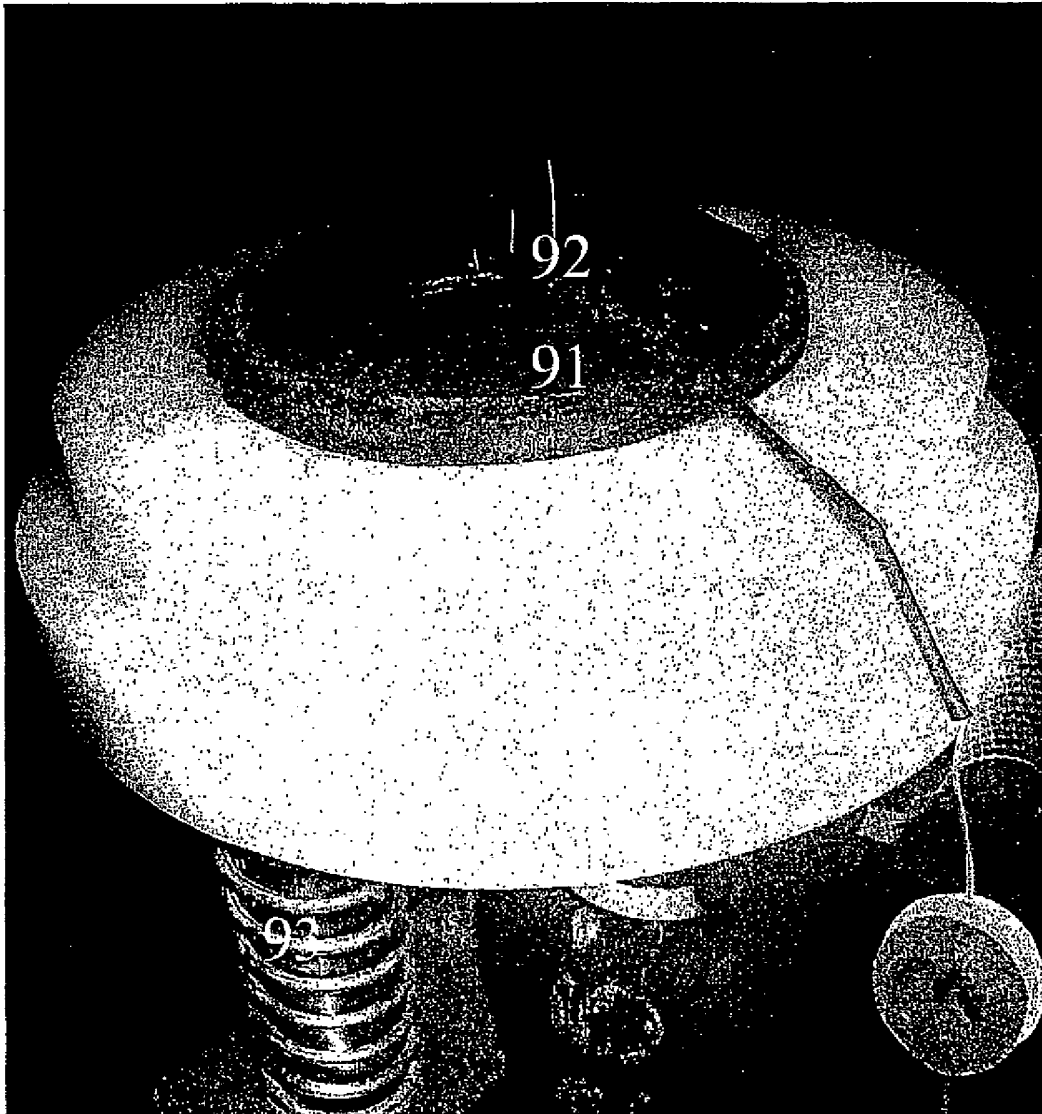


Figura 9

Figura 10a

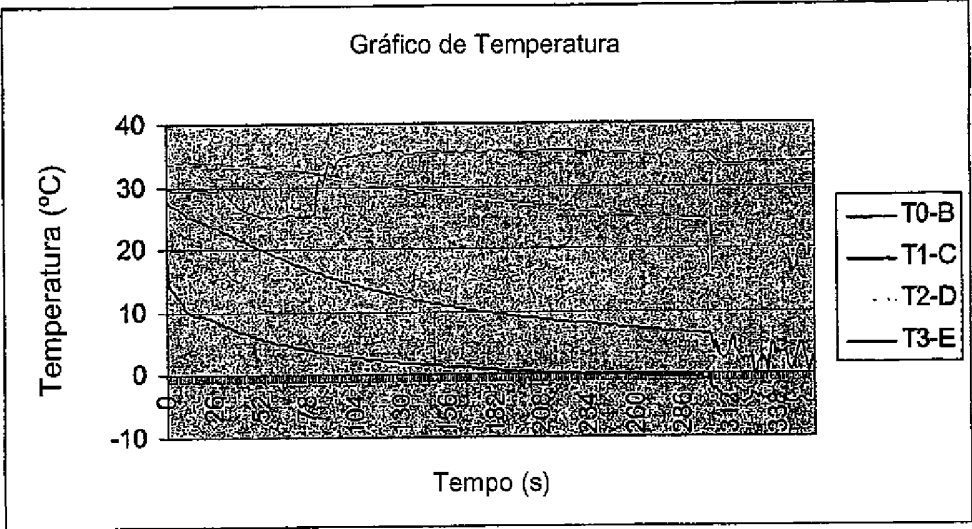


Figura 10b

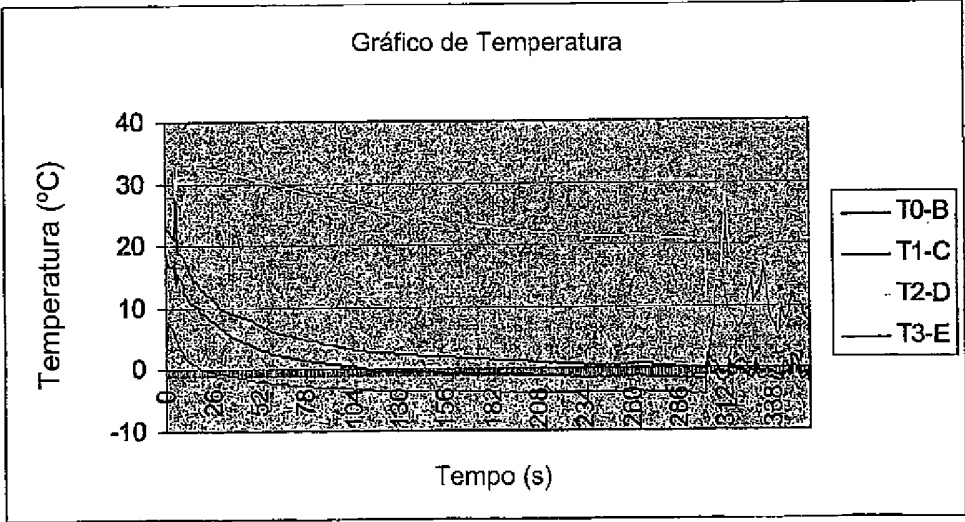


Figura 10

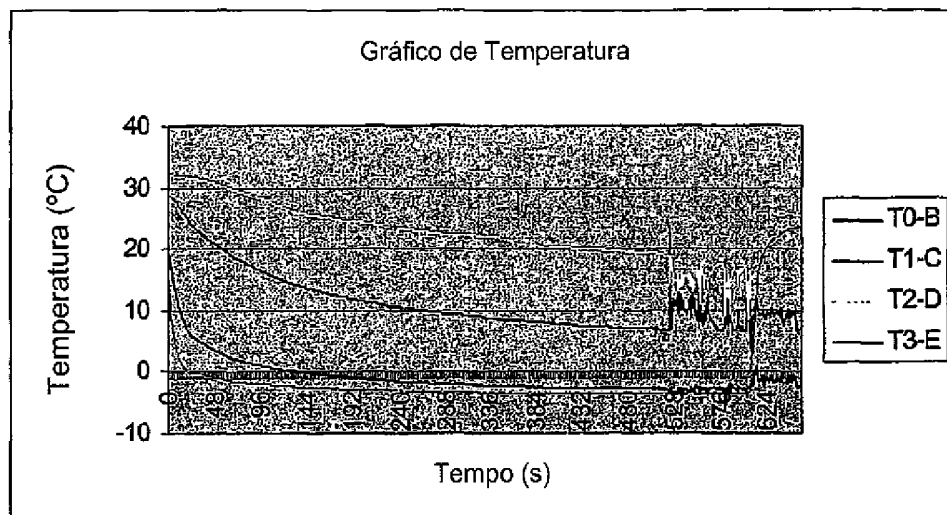
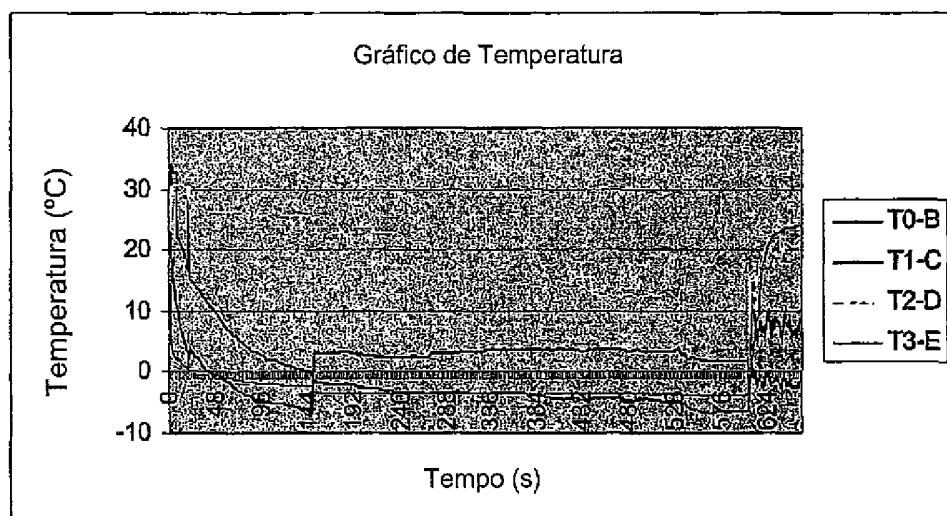
Figura
10cFigura
10d

Figura 10

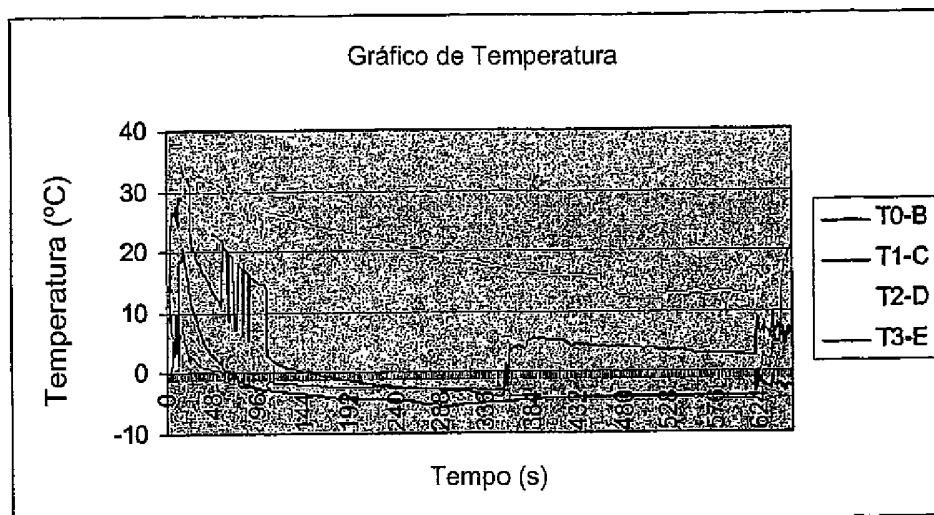
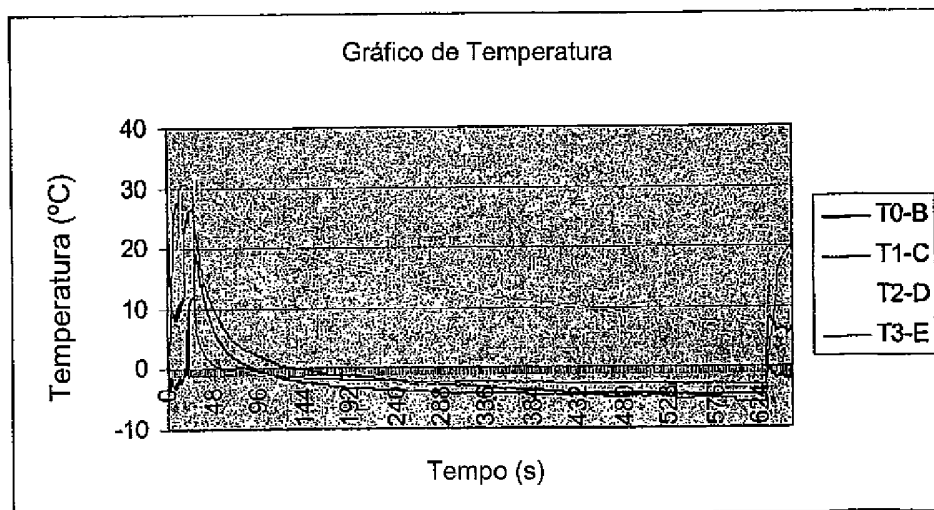
Figura
10eFigura
10f

Figura 10

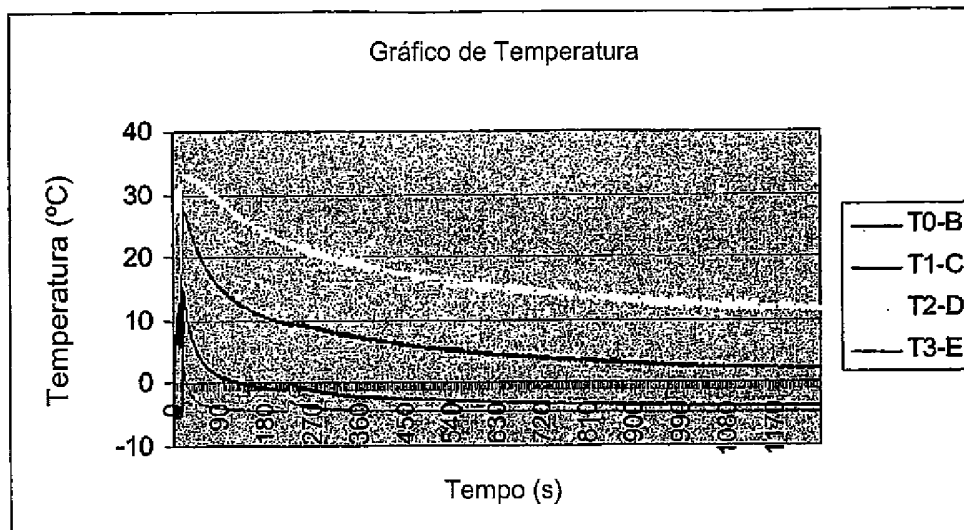
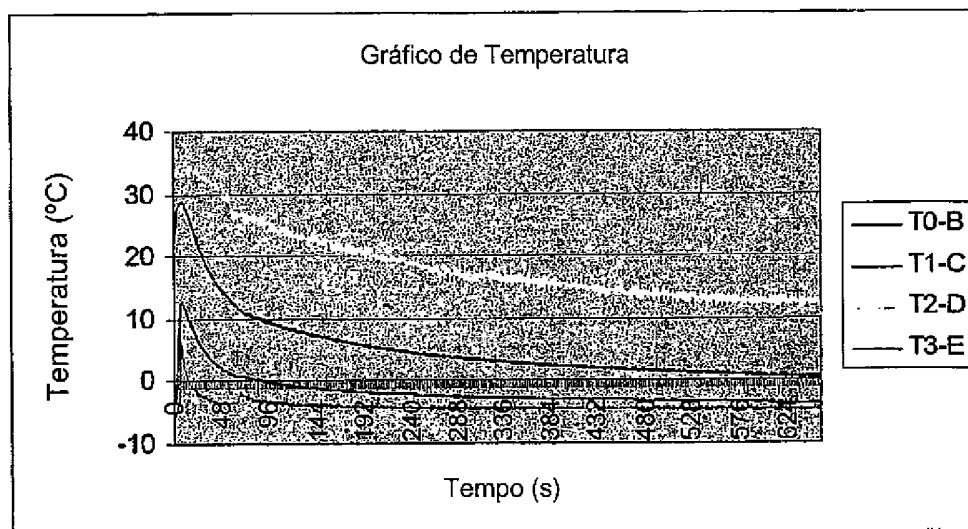
Figura
10gFigura
10h

Figura 10

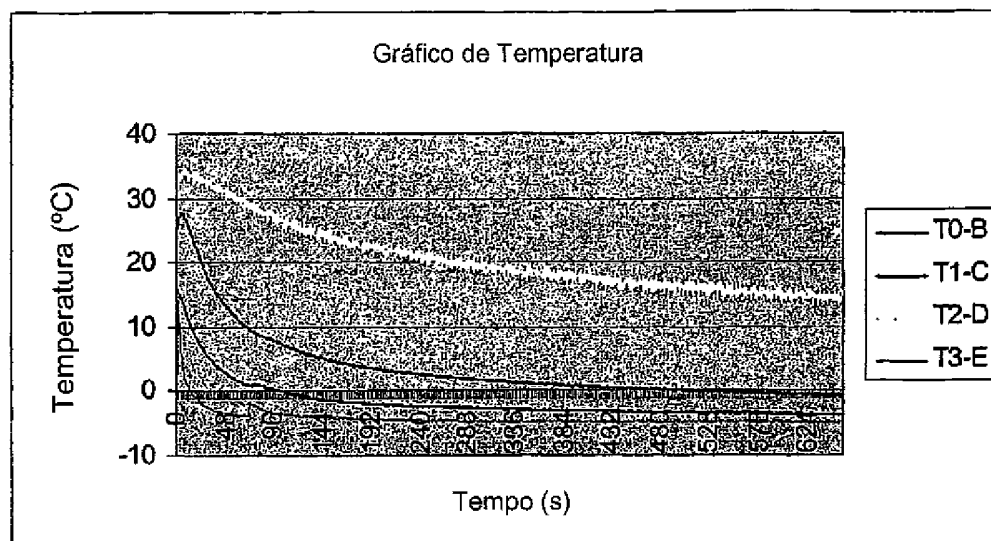
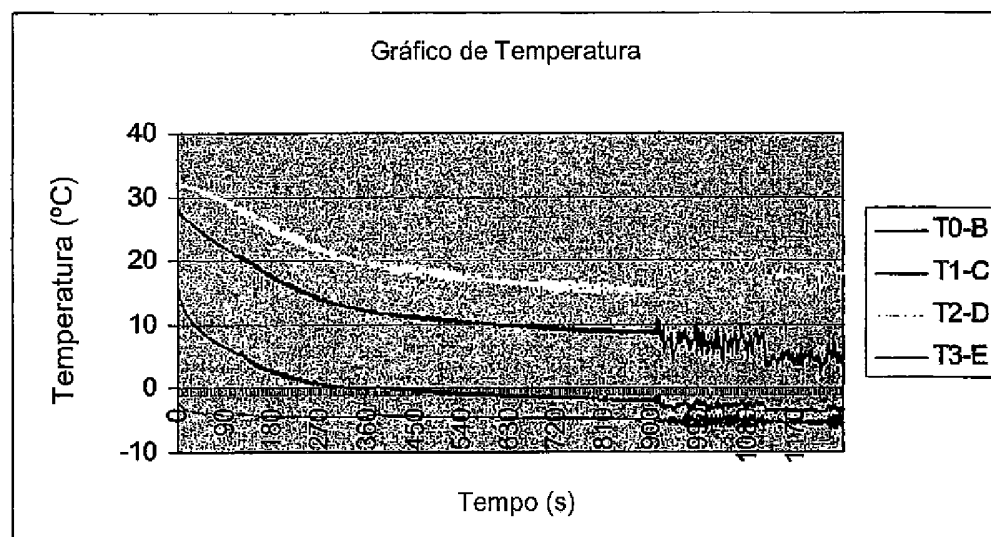
Figura
10iFigura
10j

Figura 10

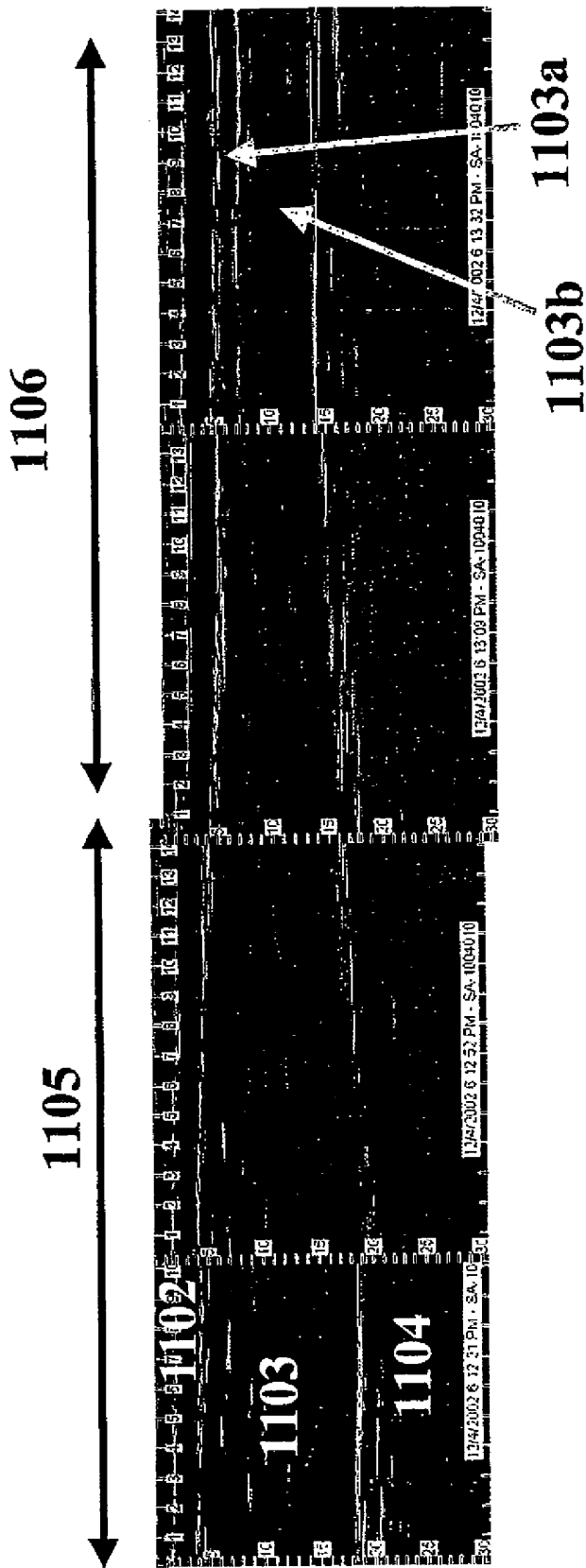


Figura 11

Figura 12a



Figura 12b

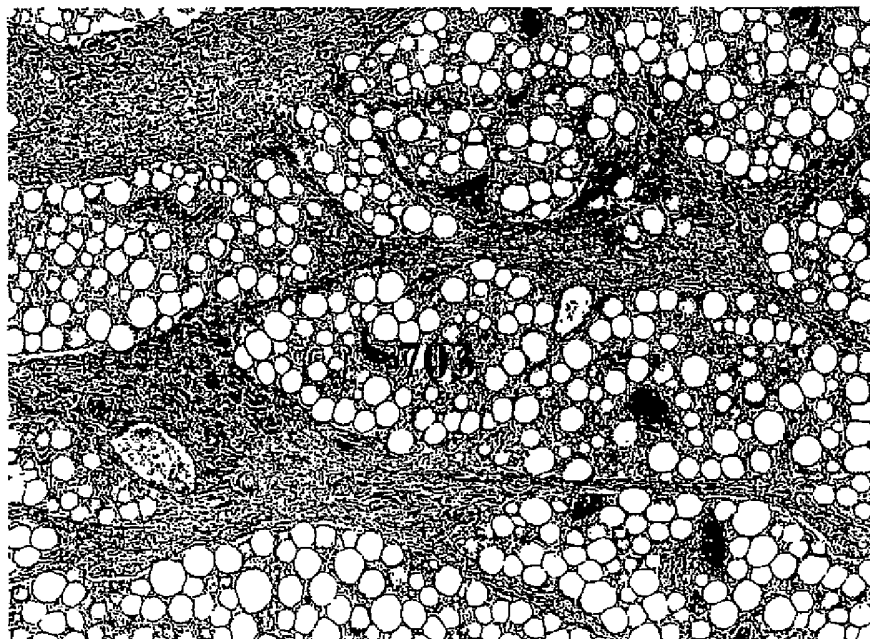


Figura 12

Figura 12c

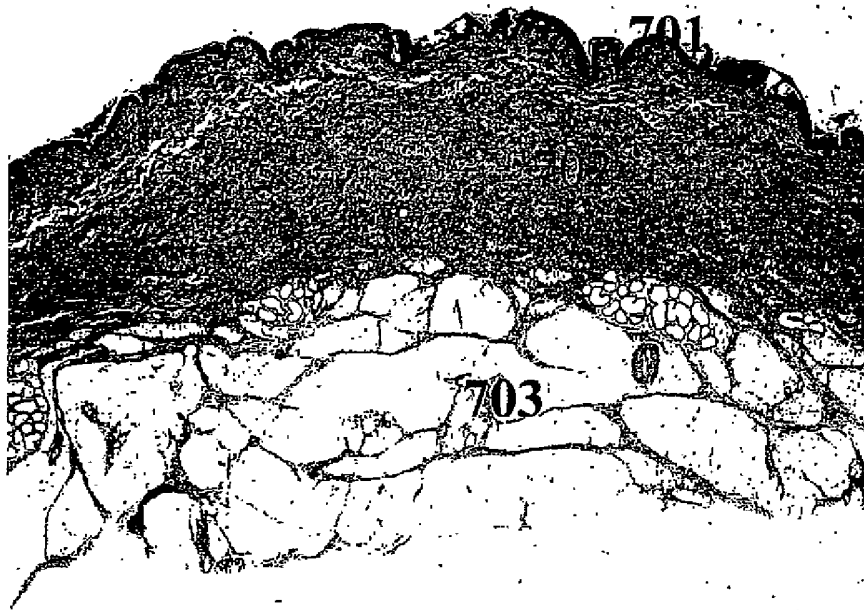


Figura 12d

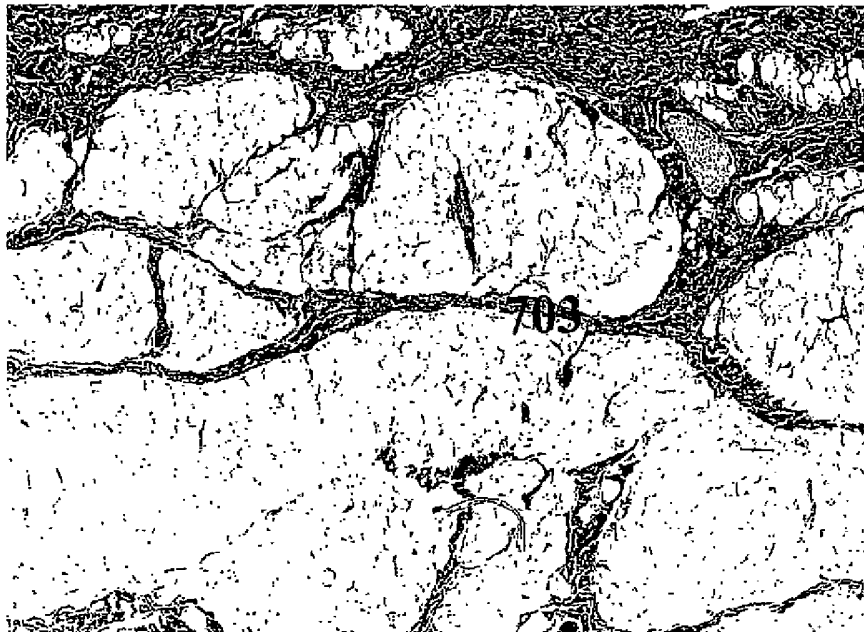


Figura 12

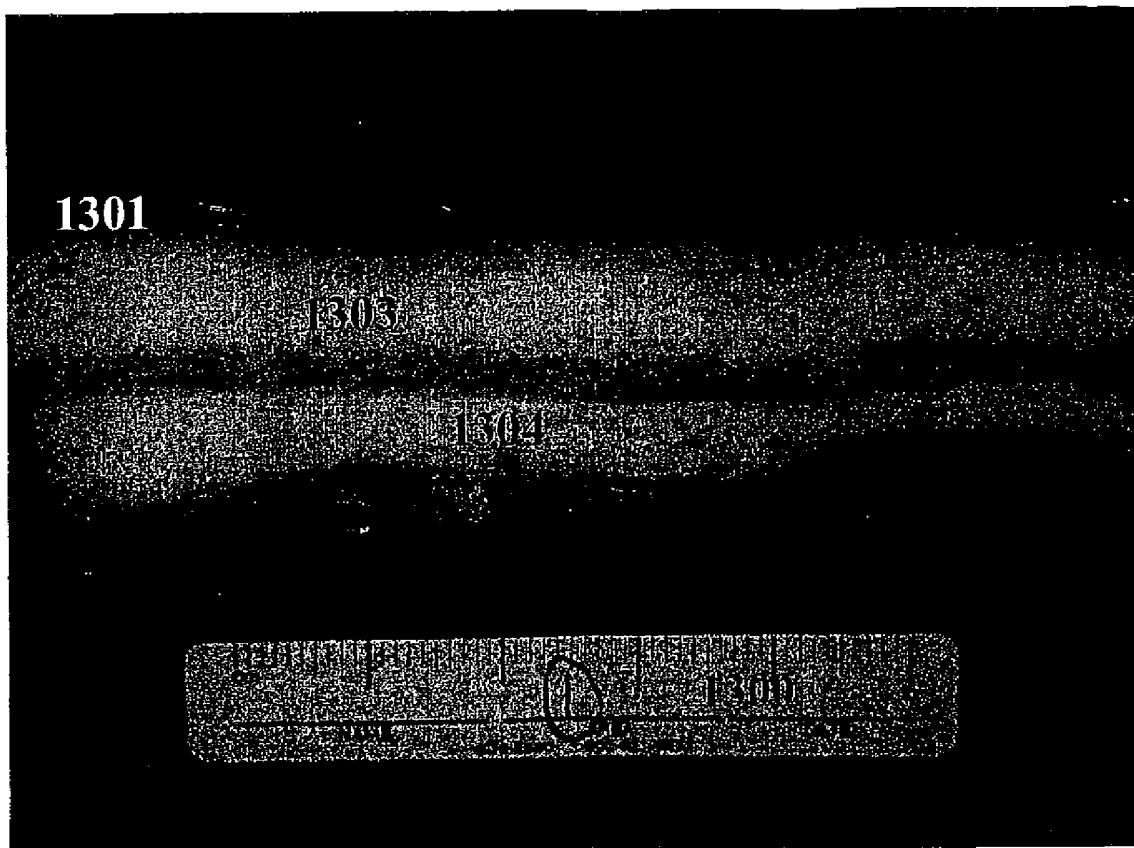


Figura 13a

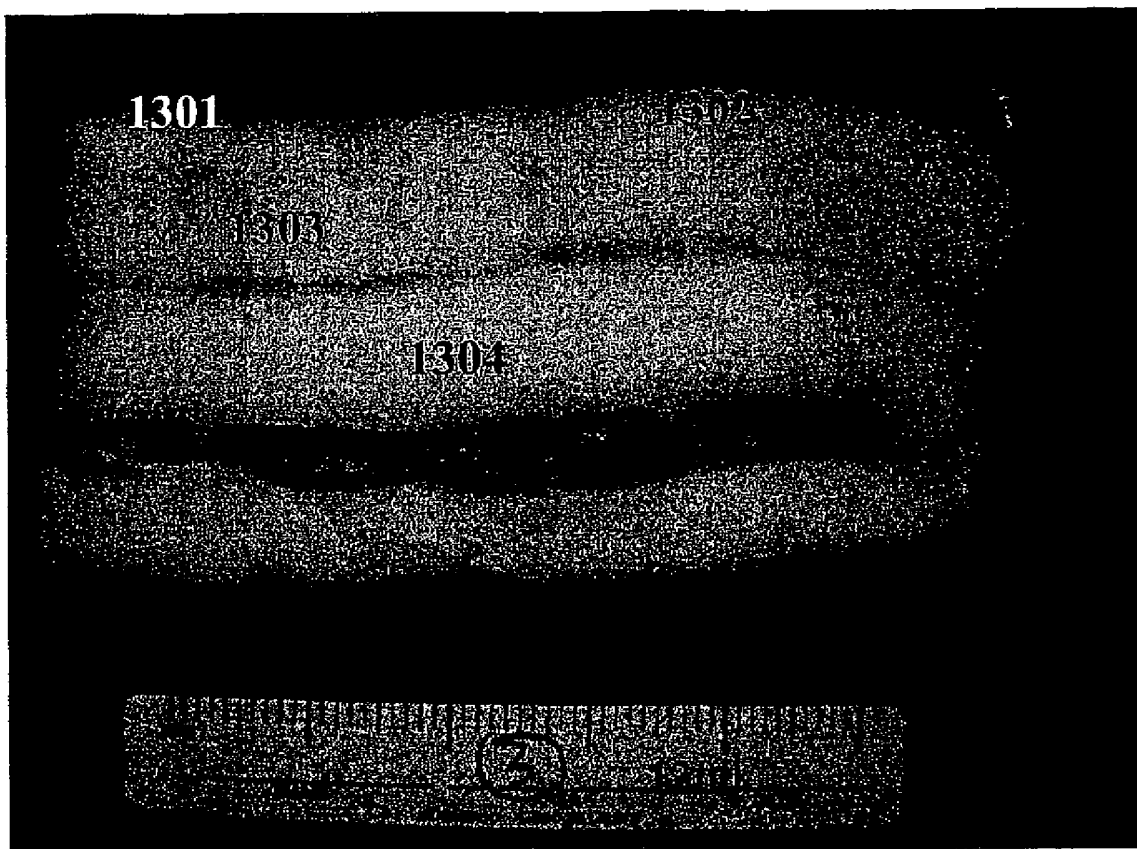


Figura 13b

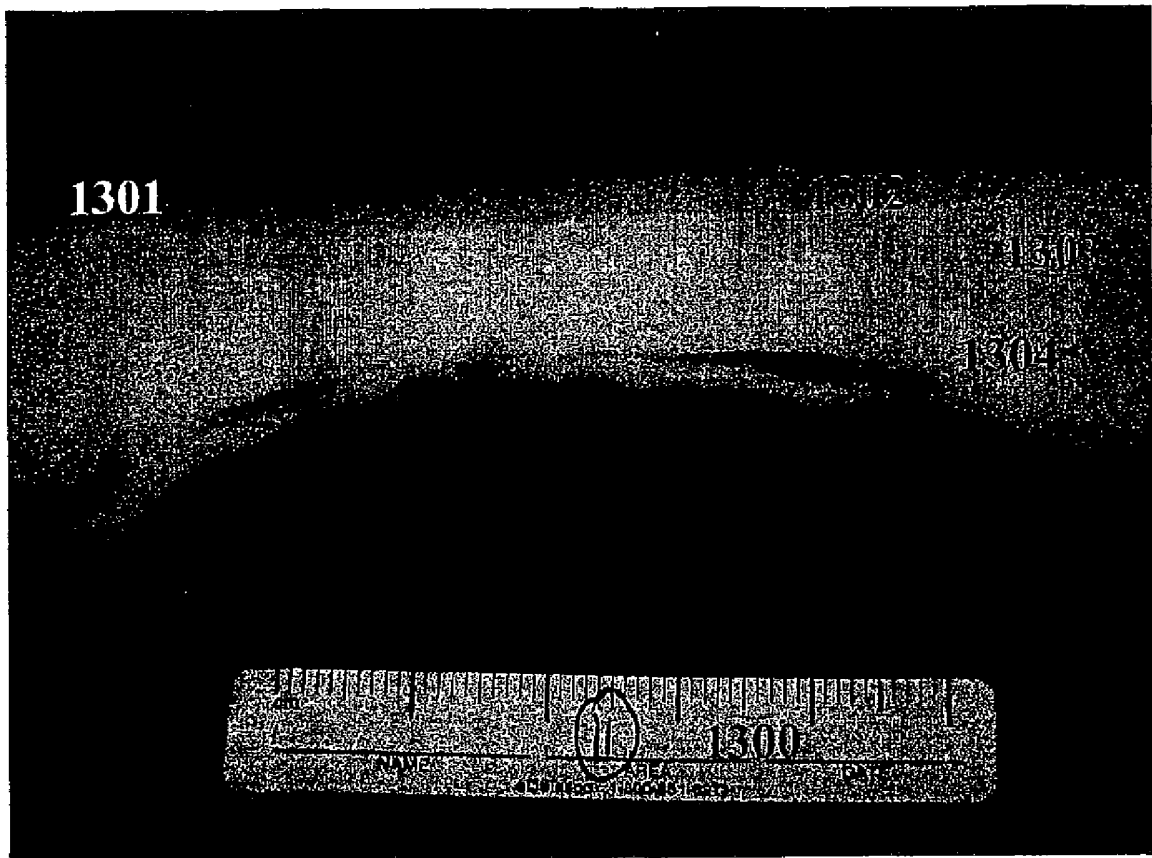


Figura 13c

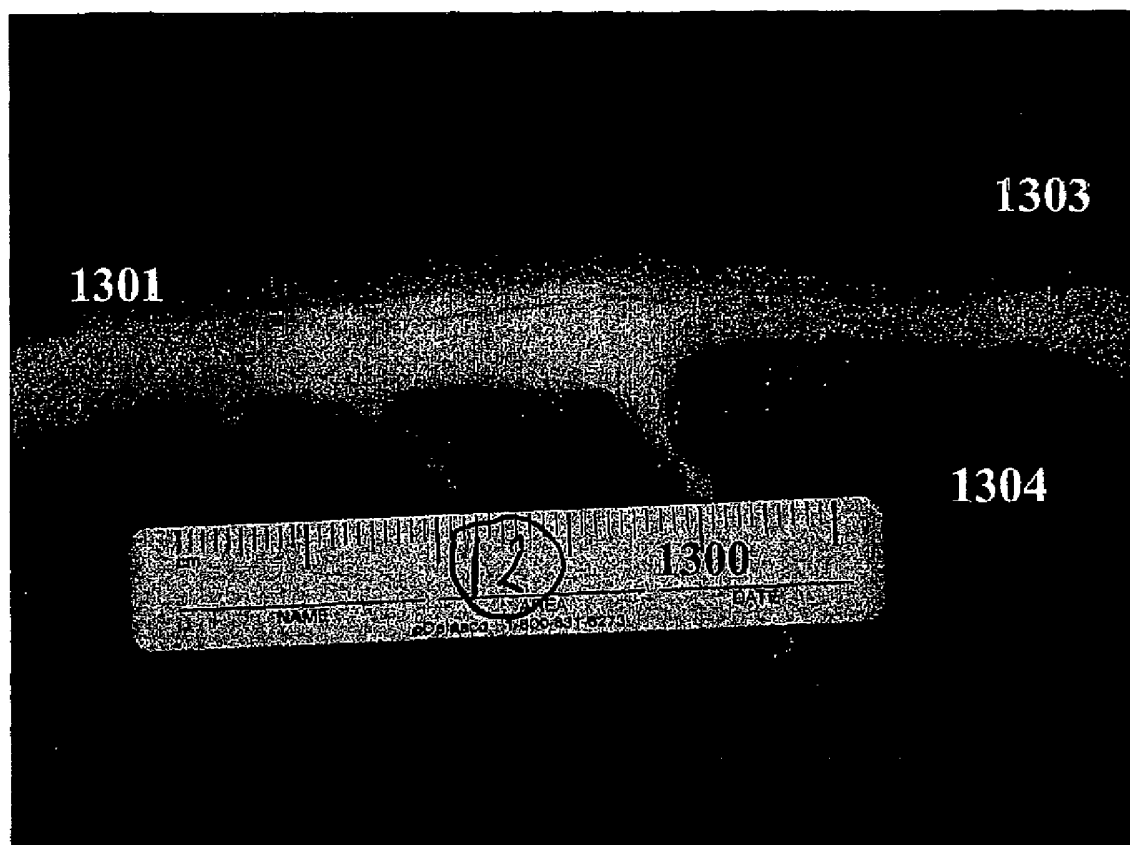


Figura 13d

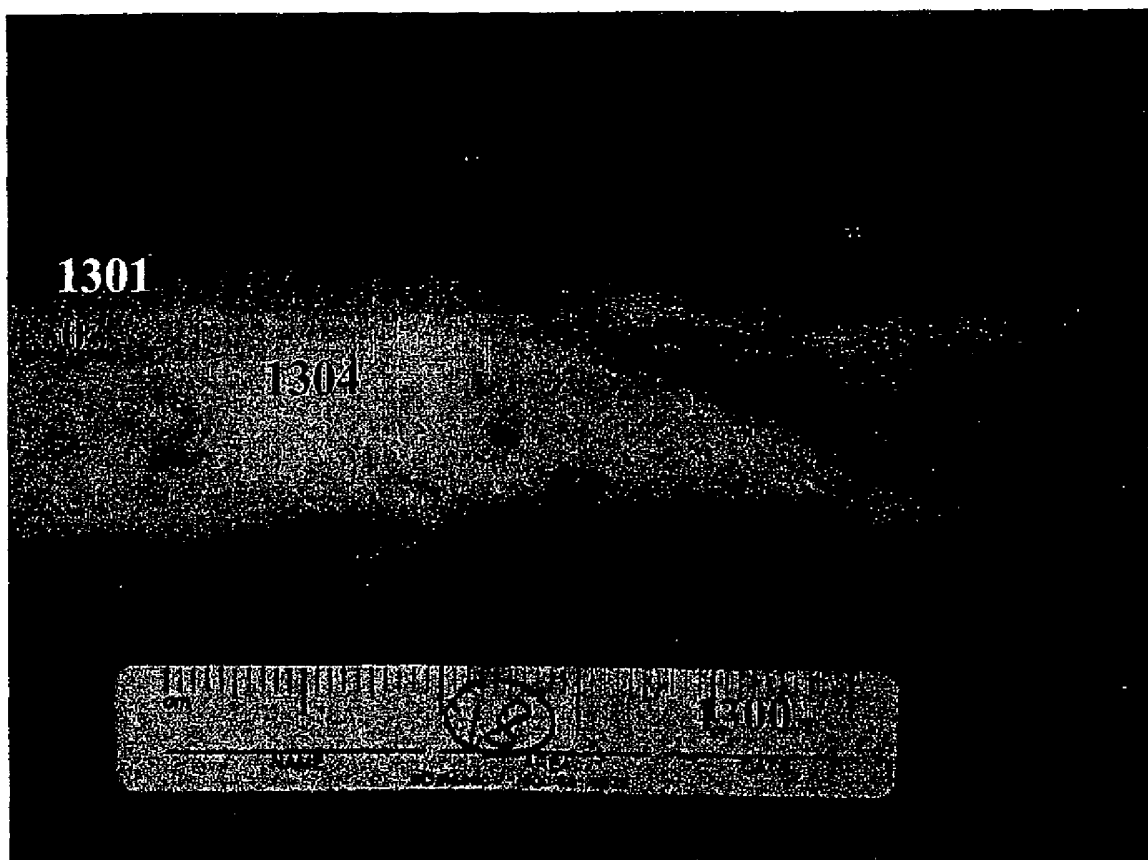


Figura 13e