

Universidade De São Paulo
Faculdade De Ciências Farmacêuticas
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA MESOTERAPIA NO TRATAMENTO DA
LIPODISTROFIA LOCALIZADA COM FOCO NO USO DO DESOXICOLATO DE
SÓDIO E FOSFATIDILCOLINA**

Winnie Prado Savegnago

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-
Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador (a): Prof.^a Dr.^a M. Valeria Robles Velasco
Co-orientador (a): Dr.^a Claudinéia Ap. Sales de
Oliveira Pinto

**SÃO PAULO
2019**

WINNIE PRADO SAVEGNAGO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA MESOTERAPIA NO TRATAMENTO DA
LIPODISTROFIA LOCALIZADA COM FOCO NO USO DO DESOXICOLATO DE
SÓDIO E FOSFATIDILCOLINA**

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-
Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Maria Valeria Robles
Velasco

Co-orientador(a): Prof^a. Dr^a. Claudinéia Ap.
Sales de O. Pinto

**SÃO PAULO, SP
2019**

WINNIE PRADO SAVEGNAGO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA MESOTERAPIA NO TRATAMENTO DA
LIPODISTROFIA LOCALIZADA COM FOCO NO USO DO DESOXICOLATO DE
SÓDIO E FOSFATIDILCOLINA**

Trabalho de Conclusão de Curso julgado e aprovado para a obtenção do Título de Bacharel em Farmácia e Bioquímica, no Curso de Farmácia e Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Componente da Banca Examinadora – Nome, titulação, assinatura e instituição a que pertence

Componente da Banca Examinadora – Nome, titulação, assinatura e instituição a que pertence

Componente da Banca Examinadora – Nome, titulação, assinatura e instituição a que pertence

*“É preciso espaço para errar, tempo para aprender e dedicação para mudar.”
(Autor desconhecido)*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMO	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS	10
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
3.1. Estratégias de pesquisa.....	10
3.2. Critérios de inclusão	10
3.3. Critérios de exclusão	11
3.4. Coleta e análise dos dados.....	11
4. RESULTADOS	11
4.1. Lipodistrofia localizada.....	12
4.2. Métodos estéticos e farmacológicos utilizados para reduzir gordura localizada	14
4.3. Mesoterapia	15
4.3.1. Mesoterapia no Brasil.....	16
4.4. Formulações injetáveis contendo fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio	17
4.5. Novas formulações injetáveis contendo ácido deoxicólico isolado.....	27
4.6. Efeitos in vitro da fosfatidilcolina isolada	34
5. DISCUSSÃO.....	35
6. CONCLUSÃO	40
7. REFERÊNCIAS	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	Ácido Desoxicólico/Ácido Deoxicólico
AGs	Ácidos Graxos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DS	Desoxicolato de sódio
EAs	Eventos Adversos
EVA	Escala Visual Analógica
FC	Fosfatidilcolina
GSM	Gordura submentoniana
PubMed	<i>US National Library of Medicine - National Institutes of Health</i>
SciELO	<i>The Scientific Electronic Library Online</i>
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAG	Triacilglicerídeos
TAM	Tecido Adiposo Marrom
USFDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>

RESUMO

SAVEGNAGO, W. P. **Eficácia e segurança da mesoterapia no tratamento da lipodistrofia localizada com foco no uso do desoxicolato de sódio e fosfatidilcolina.** 2019. 45f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

INTRODUÇÃO. A desconformidade com o corpo devido ao padrão de beleza imposto pela sociedade contemporânea induz as pessoas a buscarem alternativas cosméticas e medicamentosas para se alcançar o “corpo perfeito”. Na Europa, a aplicação de substâncias ativas injetáveis, denominada de *Mesoterapia*, tem sido cada vez mais procurada com foco na ação contra a lipodistrofia localizada, popularmente conhecida como gordura localizada. A disseminação de aplicações *off-label* no início dos anos 2000 de uma formulação contendo fosfatidilcolina (FC) e desoxicolato de sódio (DS) em depósitos de gordura localizada pelo corpo levou à posterior proibição da comercialização do medicamento no Brasil. **OBJETIVO.** Compreender a fisiopatologia da lipodistrofia localizada, bem como a eficácia da *Mesoterapia* no aprimoramento do remodelamento corporal ao utilizar formulações injetáveis contendo FC e DS, incluindo eventos adversos (EAs) e apontar se os melhores efeitos e segurança são observados no uso das substâncias isoladas ou associadas. **MATERIAIS E MÉTODOS.** Foi feita revisão da literatura fundamentada em artigos selecionados pelo *PubMed*, *SciELO*, *Web of Science* e demais bancos de dados, publicados em língua portuguesa, espanhola ou inglesa entre os anos de 2000 e 2019 que abordassem conceitos relacionados ao tema e que pudessem contribuir na pesquisa. **RESULTADOS:** Com relação à eficácia da aplicação de formulações contendo FC e DS, houve resultado clínico visual satisfatório e duradouro para diminuir níveis moderados de gordura submentoniana (“papada”), infra orbital e infra escapular e redução no acúmulo da gordura abdominal e na região dos flancos. Tanto o uso das substâncias em conjunto quanto de DS isolado apresentaram resultados satisfatórios semelhantes. Foi possível compreender que a FC agiu diminuindo a viabilidade de adipócitos e promovendo o aparecimento das alterações nestas células que caracterizam a apoptose. As aplicações de FC e DS ocasionaram sensação de queimação, dor, edema, eritema e nódulos subcutâneos, eventos adversos transitórios e classificados como leves ou moderados. **CONCLUSÃO.** A sinergia entre os mecanismos de ação (lipólise e adipocitólise) das duas substâncias contribuiu nos resultados satisfatórios no remodelamento corporal. O grupo que utilizou as substâncias em conjunto e o que utilizou DS isolado apresentaram redução satisfatória e semelhante de tecido adiposo, contribuindo para a melhora na autoestima pessoal e se observou menor prevalência de EAs no primeiro grupo.

Palavras-chave: gordura localizada, desoxicolato de sódio, ácido deoxicólico, fosfatidilcolina, lipodistrofia localizada, mesoterapia.

1. INTRODUÇÃO

A busca por um ideal de beleza tem sido marcante na sociedade em que vivemos e está enraizada na natureza do ser humano. A cada dia mais, o indivíduo procura ter um domínio sobre sua aparência para tentar corrigir os “erros” que a natureza trouxe ao seu próprio corpo. Atualmente, ser belo deixou de ser uma questão genética para se tornar uma escolha pessoal que tanto as elites quanto as classes mais baixas podem alcançar, devido à maior facilidade de se acessar recursos farmacológicos e estéticos mais sofisticados. (CASOTTI, SUAREZ & CAMPOS; 2008).

Com o passar dos anos, a ideia de o cuidado com o corpo ser algo superficial está sendo substituída pela conscientização de ser uma questão de saúde, uma vez que pessoas com sobrepeso e altos níveis de gordura corporal têm um grande risco de desenvolver doenças cardíacas, hepáticas, metabólicas e até mesmo alguns tipos de câncer (CASOTTI, SUAREZ & CAMPOS, 2008; CADENA, 2012).

Um dos problemas relacionados ao contorno corporal que mais afeta e incomoda a sociedade contemporânea é a gordura localizada, também conhecida como lipodistrofia localizada (ALBUQUERQUE & MACEDO, 2009; MACEDO *et al*, 2013). São inúmeros os meios pelos quais as pessoas buscam diminuir a quantidade de tecido adiposo no corpo, e dentre eles estão: restrições alimentares ou dietas hipocalóricas, prática de atividade física, regulação do sistema endócrino e procedimentos físicos estéticos (como a lipoaspiração) ou farmacológicos (como a aplicação de substâncias ativas injetáveis) (PINTO, 2016).

A aplicação de substâncias ativas injetáveis, também conhecida como *Mesoterapia*, tem se tornado um método cada vez mais procurado pelo público feminino, tendo em vista o resultado eficaz na redução da gordura localizada após a injeção dos ingredientes ativos desoxicolato de sódio (DS) e fosfatidilcolina (FC) nas áreas desejadas (HERREROS, MORAES & VELHO, 2011; GEREMIA, FONTANIVE & MASCARENHAS, 2017), os quais serão o foco do presente trabalho e terão seus os mecanismos de ação, resultados clínicos e efeitos adversos detalhados posteriormente.

Para alguns especialistas no assunto, a aplicação destas substâncias não se enquadra no termo *Mesoterapia*, uma vez que, para eles, este termo refere-se a múltiplas injeções de vários compostos ativos na derme, enquanto que as formulações contendo FC e DS são injetadas no tecido subcutâneo. Entretanto, é

importante ressaltar que estes pesquisadores que acreditam que a *Mesoterapia* se trata apenas de injeções intradérmicas são a minoria (ROTUNDA & KOLODNEY, 2006; MATARASSO & PFEIFER, 2009; THOMAS, D'SILVA & BOROLE, 2018).

No Brasil uma formulação denominada Lipostabil® (produzida pela Nattermann-Aventis Pharma) contendo estas duas substâncias foi muito utilizada no início dos anos 2000, como uma alternativa menos invasiva para remodelar o corpo do que a lipoaspiração, porém foi banida do país anos depois, visto que, até então, o medicamento era destinado somente para pacientes com embolia gordurosa (KLEIN *et al*, 2009). Ademais, a aplicação injetável estava sendo realizada por não-médicos em locais de atendimento em massa não-especializados. Atualmente, formulações contendo DS isolado ou combinado com a FC são frequentemente comercializadas na Europa e se observa com maior periodicidade em estudos científicos os resultados positivos para a melhora no remodelamento corporal (KIM *et al*, 2017).

Quanto mais populares os métodos para redução de lipodistrofia localizada vão se tornando, maior é a chance de serem espalhadas notícias falsas a respeito da eficácia e segurança deles, principalmente no meio popular, com promessas de resultados fantásticos e definitivos em um curto período de tempo.

No presente trabalho será feita uma explicação sobre a fisiologia e os aspectos clínicos e histológicos do tecido adiposo em pessoas que apresentam acúmulos de gordura localizada (*item 4.1.*), com o intuito de facilitar a compreensão posterior dos métodos estéticos e farmacológicos utilizados para aprimorar o contorno corporal (*item 4.2.*), com foco principal na *Mesoterapia* (*item 4.3.*) e nas substâncias mais utilizadas nessa técnica: a fosfatidilcolina e o desoxicolato de sódio/ácido deoxicólico.

No *item 4.4.*, a fosfatidilcolina e o desoxicolato de sódio serão apresentados como um todo e serão abordadas suas características químicas, funções fisiológicas e possíveis mecanismos de ação, bem como os estudos realizados sobre a utilização destas substâncias em conjunto para diminuição da lipodistrofia localizada. Posteriormente, no *item 4.5.* serão apresentados os estudos recentes sobre a utilização do ácido deoxicólico isolado (derivado do DS) para esta mesma indicação. Por fim, o *item 4.6.* tratará de uma pesquisa recente sobre os efeitos lipolíticos e citolíticos da FC isolada *in vitro*.

É fundamental que haja um contínuo interesse da área da saúde no desenvolvimento de pesquisas quanti e qualitativas a respeito dos métodos físicos e

farmacológicos de remoção de gordura mais procurados pela população leiga para conscientizá-la sobre os reais benefícios e malefícios que eles podem proporcionar-lá.

2. OBJETIVOS

Compreender a fisiopatologia da lipodistrofia localizada e conhecer os principais métodos minimamente invasivos utilizados como terapias para o remodelamento corporal, tendo maior destaque a *Mesoterapia*; e aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de ação da fosfatidilcolina e do desoxicolato de sódio e seus derivados no tratamento da redução da gordura localizada, incluindo seus efeitos adversos, apontando se os melhores efeitos e segurança são observados no uso das substâncias isoladas ou em conjunto.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

O presente trabalho de conclusão de curso trata-se de uma revisão da literatura sobre o tema proposto, desenvolvida a partir de artigos selecionados via *US National Library of Medicine - National Institutes of Health (PubMed)*, *Web of Science*, *The Scientific Electronic Library Online – (SciELO)* e demais bancos de dados e revistas científicas de grande circulação abordando conceitos relacionados ao tema e que possam trazer contribuições significativas para esta revisão. Foram considerados também *websites* de instituições nacionais e internacionais sobre produtos cosméticos e medicamentos injetáveis, bem como aqueles que retratam a legislação vigente no Brasil e no mundo.

Por se tratar de um trabalho de revisão, não há implicações éticas para sua realização e, portanto, não se fez necessário submeter o mesmo ao Comitê de Ética.

3.2. Critérios de inclusão

Os critérios utilizados para incluir artigos, livros e estudos como base científica nesta revisão foram os seguintes: os materiais deveriam ter sido publicados em língua portuguesa, espanhola ou inglesa entre os anos de 2000 e 2019, contendo no título ou no sumário palavras-chave como “gordura localizada”, “lipodistrofia localizada”,

“desoxicolato de sódio”, “ácido deoxicólico”, “ácido desoxicólico”, “fosfatidilcolina” e/ou “*Mesoterapia*”.

3.3. Critérios de exclusão

Para manter o trabalho o mais atualizado possível, não foram considerados artigos ou materiais publicados antes dos anos 2000 e/ou que não possuísem nenhuma das palavras-chave mencionadas no *item 3.2*. Além disso, os materiais que foram escritos em outra língua senão português, espanhol ou inglês, não foram considerados para essa revisão.

3.4. Coleta e análise dos dados

Os materiais que continham as palavras-chaves do *tópico 3.2*. no título ou sumário foram selecionados para uma leitura prévia da sua introdução (totalizando 60 artigos) e, posteriormente, aqueles que apresentaram um bom desenvolvimento de texto foram escolhidos para uma leitura mais aprofundada e detalhada, servindo de base para o trabalho.

A ordem de coleta de dados foi feita da seguinte maneira: a princípio realizou-se uma pesquisa exploratória dos artigos selecionados sobre a fisiologia, aspectos clínicos e histológicos do tecido adiposo em pessoas que apresentam acúmulos de gordura localizada, para facilitar a posterior compreensão dos métodos estéticos e farmacológicos utilizados para melhorar o contorno corporal, com foco principal na Mesoterapia e nas substâncias mais utilizadas nessa técnica: a fosfatidilcolina e o desoxicolato de sódio/ácido deoxicólico.

Características químicas, mecanismos de ação, resultados de eficácia e segurança de estudos nacionais e internacionais sobre a FC e DS em conjunto e isolados demonstrados em fotografias, tabelas e esquemas foram selecionados de forma que o trabalho pudesse ter um desenvolvimento robusto tanto no aspecto textual quanto visual.

4. RESULTADOS

4.1. Lipodistrofia localizada

O tecido adiposo é o principal reservatório de energia do organismo e ele apresenta em sua composição células capazes de armazenar lipídios no citoplasma na forma de triacilglicerol (TAG), denominadas adipócitos. Os lipídios contêm maior teor energético armazenado do que carboidratos e proteínas, e por isso fornecem mais energia metabólica quando sofrem oxidação. Além destas células, o tecido adiposo possui matriz de tecido conjuntivo com fibras colágenas, tecido nervoso, células do estroma vascular, nódulos linfáticos, leucócitos, macrófagos, fibroblastos e células adiposas não diferenciadas, também conhecidas como pré-adipócitos (FONSECA-ALANIZ *et al*, 2006).

Segundo Fonseca-Alaniz *et al* (2006) existem dois tipos de tecido adiposo com funcionalidades diferentes nos mamíferos: o tecido adiposo marrom (TAM) e o branco (TAB). O TAM possui adipócitos com 60 µm de diâmetro e é encontrado em abundância em recém-nascidos, porém em adultos e adolescentes é escasso. É responsável pela regulação da temperatura corporal a partir da produção de calor, processo conhecido como termogênese.

O TAB contém adipócitos maduros com diâmetro médio de 100 µm, porém, dependendo da quantidade de TAG aglomerada, podem ter seu tamanho consideravelmente variado. Dentre as funções exercidas pelo tecido adiposo branco estão: proteção mecânica, isolante térmico, reserva energética e secreção de substâncias com diversas finalidades fisiológicas, como por exemplo, as adipocinas (FONSECA-ALANIZ *et al*, 2006). A localização do TAB pode ser visceral ou subcutânea, sendo que esta última é a que está relacionada à gordura localizada que resulta em deformidades estéticas no contorno corporal (PEREIRA, CAVALCANTE & OLIVEIRA, 2017).

A gordura localizada, também conhecida como lipodistrofia localizada, é definida como o aumento no diâmetro dos adipócitos acumulados em um local específico do corpo. Sua distribuição é classificada de acordo com a localização anatômica, sendo: androide/central, com acúmulo de gordura predominante na região do abdômen e é mais comum em homens; ginoide/ periférica, com acúmulo predominante na parte inferior do corpo, como coxas e quadris, mais comum em mulheres; e mista, quando ocorre a associação dos dois tipos e/ou a gordura é distribuída de modo indeterminado pelo corpo (MENDONÇA *et al*, 2008; MACEDO *et al*, 2013).

O adipócito é uma célula que, como qualquer outra, possui a capacidade de se multiplicar (fato conhecido como hiperplasia) e de aumentar o seu tamanho (hipertrofia). A segunda situação é a que se relaciona com a maioria dos problemas estéticos relacionados ao acúmulo anormal de tecido adiposo em regiões específicas do corpo (PINTO; 2016).

Segundo Pinto (2016), os métodos utilizados para a redução de gordura localizada podem ser classificados como (1) lipexerese, (2) lipólise e (3) adipocitólise ou adipólise.

A primeira classificação não está relacionada a nenhum mecanismo fisiológico; envolve a utilização de procedimentos mecânicos incisivos para a remoção direta do tecido adiposo, e um exemplo disso é a lipoaspiração (PINTO, 2016).

A segunda classificação se trata de um processo químico, molecular e reversível desencadeado por substâncias ativas como metilxantinas, hormônios análogos da tireoide e α -2 bloqueadores seletivos que, quando administradas, desencadeiam uma cascata lipolítica, provocando uma hipotrofia dos adipócitos, devido ao aumento na metabolização dos lipídios contidos nessas células. Estas substâncias ativas estimulam lipases no organismo humano, que agem em triacilgliceróis e liberam uma molécula de glicerol e três de ácidos graxos (AGs). Os AGs podem seguir o caminho da beta-oxidação, fora do tecido adiposo, levando à formação de um composto intermediário chave no metabolismo celular, denominado Acetil-CoA. Esse composto, com base na demanda energética corporal, poderá ser utilizado para fornecer energia local por meio do ciclo de Krebs ou para os tecidos periféricos através da geração de corpos cetônicos (WON *et al*, 2013).

A terceira e última classificação apresenta características físicas e irreversíveis a nível celular. Na adipocitólise, ao contrário da lipólise, não há um aumento na metabolização lipídica. O mecanismo de ação está relacionado à destruição do adipócito devido à ruptura da sua membrana celular, ocasionando posteriormente uma reação inflamatória devido à liberação do conteúdo do adipócito para o meio extracelular (PINTO, 2016).

A seguir, serão abordados os principais métodos e procedimentos mais procurados e utilizados na área da saúde por apresentarem resultados satisfatórios na redução de depósitos de gordura acumulada.

4.2. Métodos estéticos e farmacológicos utilizados para reduzir gordura localizada

De acordo com Duncan *et al* (2009), um estudo feito em 2004 pela agência de proteção ao consumidor denominada *Federal Trade Commission* nos Estados Unidos reportou que os norte-americanos gastavam cerca de 55 bilhões de dólares anualmente com métodos para perder peso, e que, apesar de a prática de exercícios físicos ser uma ótima forma de fortalecer a musculatura e reduzir a ansiedade e estresse, esta atividade demonstrou resultados insatisfatórios quando não está aliada a outros métodos para diminuir a lipodistrofia localizada.

As soluções que existem e que são as mais procuradas para a diminuição dos depósitos de gordura ocasionados por fatores genéticos e hormonais em determinadas regiões do corpo são: **(a)** liposucção - procedimento que envolve a aspiração mecânica direta de gordura (PINTO, 2016); **(b)** sonicação - aplicação de ultrassom com ondas de alta frequência no tecido adiposo, as quais quebram a parede do adipócito (BROBST; FERGUSON & PERKINS, 2014) ; **(c)** criolipólise - formação de cristais de gelo dentro da célula, levando ao aumento do volume do adipócito e posterior rompimento dele (AVRAM & HARRY, 2006); e **(d)** utilização de substâncias com função detergente que induzem a ruptura da célula adiposa (DUNCAN *et al*; 2009).

Dentre as soluções apresentadas, a liposucção é o procedimento que vem sendo procurado cada vez menos com o passar dos anos, uma vez que tem alto custo e é o que mais apresenta complicações significativas devido à necessidade em se aplicar anestesia geral, podendo até mesmo levar o paciente ao óbito (EL KAMSHOUSHY; ABEL & EL, 2012; KIM *et al*, 2017).

Com exceção do primeiro procedimento **(a)**, os métodos citados são não invasivos **(b e c)** ou minimamente invasivos **(d)** e têm como mecanismo de ação a indução de morte celular dos adipócitos em um determinado local do corpo, mecanismo conhecido como adipocitólise (PINTO, 2016; DUNCAN *et al*; 2009), conforme explicado anteriormente no tópico 4.1.

O último procedimento **(d)** será abordado mais detalhadamente ao longo do presente trabalho, uma vez envolve aumento na procura de aplicações de fosfatidilcolina e ácido deoxicólico/desoxicolato de sódio isolados ou combinados no tecido subcutâneo para aprimorar o remodelamento corporal (JUNG *et al*, 2019).

4.3. Mesoterapia

Mesoterapia é uma modalidade terapêutica minimamente invasiva na qual se introduz substâncias farmacológicas muito diluídas via intradérmica ou subcutânea, proporcionando efeito local. (HERREROS, MORAES & VELHO, 2011; ZUTTON *et al*, 2013; JUNG *et al*, 2019).

Esse método terapêutico foi introduzido na França pelo médico Michel Pistor na década de 1950, quando um paciente com um nível moderado de surdez o procurou para tratar uma crise asmática. Pistor aplicou no paciente uma pequena quantidade de procaína endovenosa para causar broncodilatação mas, inesperadamente, no dia seguinte, o paciente retornou ao consultório para contar ao médico que, apesar de não ter melhorado da asma, ele havia ouvido o sino da igreja tocar pela primeira vez em 40 anos. A partir de então, o médico decidiu injetar ao longo das semanas pequenas quantidades desse fármaco no enfermo, e este apresentava recuperação temporária da audição (HERREROS, MORAES & VELHO; 2011). Com isso, o médico passou a experimentar esse novo método em seus pacientes e decidiu denominá-lo *Mesoterapia*, uma vez que a aplicação era feita em tecidos originários da mesoderme (JAYASINGHE *et al*, 2013). Segundo Pistor (1976), essa técnica pode ser resumida da seguinte maneira: “Pouco, poucas vezes e no local adequado” (*apud* HERREROS, VELHO & MORAES; 2011).

Com o passar dos anos, a aplicação da *Mesoterapia* tradicional na área médica foi se expandindo e uma vasta gama de ingredientes foram sendo utilizados com base em experiência clínica profissional para tratar doenças dolorosas, como tendinite, doenças articulares, musculoesqueléticas e periodontais (HERREROS, MORAES & VELHO, 2011). Além disso, novas pesquisas e estudos foram desenvolvidos recentemente para comprovar a eficácia do uso dessa terapia no tratamento de outras condições como, por exemplo, celulite, acne, alopecia, asma, psoríase, para a produção de colágeno e redução de gordura localizada (ROTUNDA & KOLODNEY, 2006). O **Quadro 1** apresenta alguns exemplos de substâncias utilizadas na Mesoterapia e suas finalidades.

Quadro 1 - Exemplos de substâncias utilizadas na Mesoterapia tradicional e suas funções terapêuticas

Substância	Classe	Função terapêutica
Diazepam	Benzodiazepínico	Analgésico muscular
Finasterida	Inibidor da 5-alfa-redutase	Estimular crescimento capilar
Ácido hialurônico	Glicosaminoglicano	Firmar a textura da pele
Piroxicam	AINEs	Anti-inflamatório
Ácido retinoico	Retinoide	Diminuir acnes e o fotoenvelhecimento da pele

Fonte: Adaptado de ROTUNDA & KOLODNEY, 2006.

Em termos gerais, não há um protocolo padrão para a aplicação da *Mesoterapia*. As recomendações para introduzir a agulha variam entre injeções perpendiculares ou que formem um ângulo de 30 a 60° em relação à pele. Alguns pesquisadores aconselham que a profundidade da agulha não ultrapasse 4 mm, enquanto outros orientam que as injeções sejam aplicadas em até 13 mm a fim de se adentrar a espessa camada subcutânea em pacientes que possuem muitos acúmulos de gordura. Com relação ao intervalo de aplicação, a recomendação é que sejam administradas injeções com espaçamento de 1 a 4 cm entre os locais de aplicação e que a periodicidade seja de uma sessão a cada 4-8 semanas. As aplicações não devem ultrapassar o volume de 0,5 mL por injeção e podem ser administradas com o conjunto agulha e seringa ou com uma pistola específica de mesoterapia, opção mais cara (HERREROS, MORAES & VELHO, 2011; JAYASINGHE *et al*, 2013).

4.3.1. Mesoterapia no Brasil

No Brasil a mesoterapia começou a se popularizar após as publicações da médica dermatologista Patrícia Rittes, no início dos anos 2000, a respeito da utilização *off-label* de um medicamento contendo fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio para diminuir depósitos de gordura abaixo dos olhos (RITTES, 2001) e em outras regiões do corpo (RITTES, 2003).

Esse medicamento, denominado comercialmente como Lipostabil®, era destinado para prevenir ou atenuar casos de embolia gordurosa e esteatose hepática (KIM *et al*, 2017) mas não apresentava indicação para tratamentos estéticos. A *Aventis Pharma* (farmacêutica parte do Grupo Sanofi-Aventis) é a responsável pela comercialização do Lipostabil® na Europa, porém, este produto não é aprovado nos

EUA e também não possui registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, por isso, não tem autorização para ser comercializado no Brasil (GOLDMAN & HEXSEL, 2010).

Apesar disso, o sucesso e a procura por esse método no Brasil foi tão grande que a aplicação subcutânea para modelar o corpo passou a ser realizada também por não-médicos em locais de atendimento em massa não-especializados (KLEIN *et al*, 2009).

Esta repercussão chamou a atenção da *Aventis Pharma*, levando-a a descobrir *sites* que faziam a distribuição desse medicamento para salões de beleza, SPAs e ginásios poliesportivos no país. Posteriormente, a farmacêutica notificou a ANVISA sobre esse fato e tal ação levou o produto a ser banido do Brasil em janeiro de 2003, uma vez que não havia um número significativo de estudos científicos comprovando a eficácia desse produto para diminuição da gordura localizada (ROTUNDA & KOLODNEY, 2006; GOLDMAN & HEXSEL, 2010) e devido aos relatos de eventos adversos como dor intensa, edema e prurido no local de aplicação (SALTI *et al*, 2008).

Entretanto, têm-se notado crescimento no interesse de pesquisadores nacionais e internacionais em desenvolver estudos científicos sobre a utilização de DS e FC para remodelamento corporal. Tanto que a *Kythera Biopharmaceuticals* (empresa norte-americana adquirida pela farmacêutica Allergan) desenvolveu recentemente uma formulação injetável denominada ATX-101 contendo predominantemente ácido deoxicólico (um derivado do desoxicolato de sódio), a qual foi aprovada pelo FDA apenas para uso em gordura submentoniana (GSM) (USFDA, 2015), condição popularmente conhecida como “papada”, e que será mais detalhada no *item 4.5*.

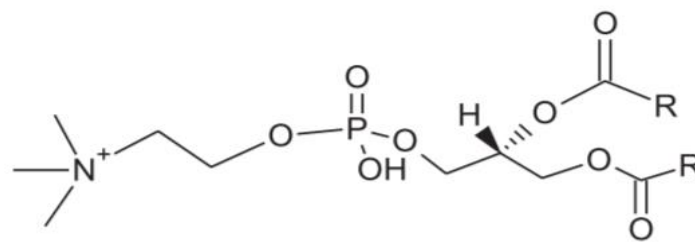
Tendo em vista a grande procura pela redução de acúmulos de tecido adiposo indesejáveis dentro do universo da *Mesoterapia* (JUNG *et al*, 2019), o presente trabalho tratará sobre a eficácia e segurança da administração de fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio e seus derivados e discutirá os principais resultados e efeitos adversos obtidos em estudos recentes para o remodelamento corporal.

4.4. Formulações injetáveis contendo fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio

A aplicação de injeções subcutâneas de fosfatidilcolina foi retratada pela primeira vez em 1988 no Congresso Internacional de Mesoterapia em Paris na França para o tratamento de xantelasma (ROTUNDA & KOLODNEY, 2006).

A fosfatidilcolina é um fosfolípídio viscoso derivado da lecitina e que pode ser encontrado em leite, semente de girassol e gema de ovo. É considerada uma molécula anfifílica, uma vez que sua estrutura química é constituída por uma extremidade polar formada por um grupo colina e um grupo fosfato, e outra extremidade apolar formada por duas cadeias abertas de 16 a 22 carbonos ligadas por meio de ligações ésteres com o glicerol (**Figura 1**) (MERTINS *et al*, 2008; KIM *et al*, 2017).

Figura 1 - Estrutura molecular da fosfatidilcolina (FC). **R** representa longa cadeia aberta hidrocarbonada que pode conter insaturações.



Fonte: MERTINS *et al*, 2008.

Fisiologicamente, a FC possui papéis importantes no organismo: faz parte da composição de apolipoproteínas, essenciais para o metabolismo do colesterol; atua como emulsificante de gorduras no processo de digestão; é um componente estrutural da membrana celular; e além disso, é uma precursora do neurotransmissor acetilcolina (EL KAMSHOUSHY, ABEL & EL MAHDY, 2012; JAYASINGHE *et al*, 2013). Além disso, a FC é capaz de aumentar a solubilidade do colesterol, alterar a composição de depósitos de gordura e inibir agregação plaquetária, e por isso é utilizada via endovenosa para o tratamento de hipercolesterolemia, embolia gordurosa e aterosclerose (HEXSEL *et al*, 2003; AMBER, OVADIA & CAMACHO, 2014).

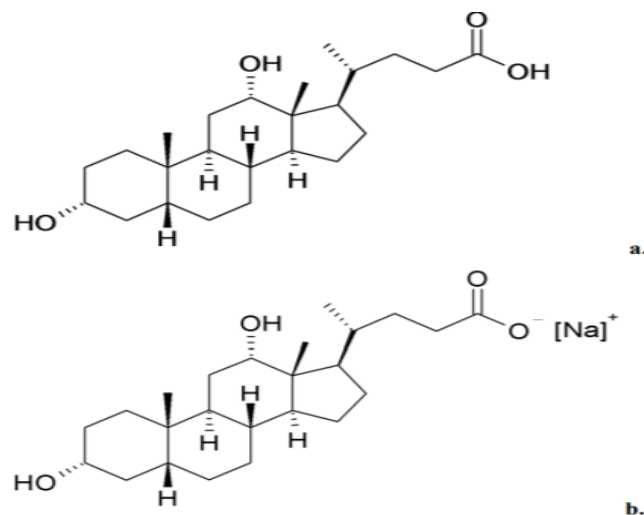
Apesar de haver grande número de estudos sobre essa molécula, para alguns pesquisadores o mecanismo de ação da fosfatidilcolina ainda não está completamente elucidado. As teorias mencionadas na literatura apontam que a FC tem função tensoativa/ emulsificante, transformando os lipídios em substâncias mais solúveis no meio aquoso; estimulante da ativação de lipases (AMBER, OVADIA & CAMACHO, 2014), responsáveis pela hidrólise de TAGs, levando à liberação de glicerol e ácidos graxos; ou ainda, inibitória de receptores α 2-adrenérgicos e/ou

estimulante de receptores β -adrenérgicos, ocasionando aumento da atividade lipolítica e, conseqüentemente, eliminação de gordura por meio do trato gastrointestinal ou urinário (ROTUNDA *et al*, 2004; EL KAMSHOUSHY, ABEL & EL MAHDY, 2012).

Pelo fato da FC ser muito viscosa e possuir pouca afinidade por solventes polares, ela necessita de uma substância que a ajude a aumentar sua solubilidade em água para ser melhor administrada no organismo (ROTUNDA *et al*, 2004; EL KAMSHOUSHY, ABEL & EL MAHDY, 2012; KIM *et al*, 2017). Ao longo dos anos, foram desenvolvidos estudos mostrando que a FC apresenta resultados satisfatórios para a redução da lipodistrofia localizada quando em combinação com o desoxicolato de sódio (EL KAMSHOUSHY, ABEL & EL MAHDY, 2012; KIM *et al*, 2017; THOMAS, D'SILVA & BOROLE, 2018).

O ácido desoxicólico ou deoxicólico (ADC) é um ácido biliar que pode estar apresentado na forma de sal de sódio (**Figura 2**), denominado desoxicolato de sódio (DS), de modo que sua solubilidade aquosa aumenta consideravelmente. O DS atua como um agente detergente/tensoativo, provocando ruptura nas membranas das células adiposas, seguido de apoptose (CADENA, 2012).

Figura 2 - Estrutura química do ácido desoxicólico (a) e do desoxicolato de sódio (b)



Fonte: CADENA, 2012.

O desoxicolato de sódio é um composto orgânico sintetizado no fígado a partir do colesterol e que fica armazenado na vesícula biliar e, ao ser encaminhado para o intestino delgado, ele auxilia na formação de micelas de sais biliares e TAGs a partir

da gordura que é ingerida nos alimentos. Em outras palavras, o DS é um tensoativo biológico que possui função importante na absorção, mobilidade e secreção de lipídios (CADENA, 2012).

O ADC é usado como agente colerético (que aumenta a secreção de bile) associado a outros componentes em tratamentos de disfunções hepáticas em hidrogéis, ampliando a permeabilidade das membranas celulares; como constituinte de antibióticos com ação inibidora do crescimento de *Candida albicans*; e, ainda, pode ser associado aos derivados do N-(2-dimetilamino) etil que contém evidências de ação antimalárica (CADENA, 2012).

O mecanismo de ação envolvido na transformação da FC em micelas pelo DS pode ser descrito da seguinte maneira: tensoativos iônicos como o DS rompem a integridade das membranas ao introduzir seus grupos polares hidroxílicos na região hidrofóbica da bicamada, acarretando em solubilização das proteínas acopladas à membrana e a célula se rompe em uma mistura de micelas de fosfolipídios e moléculas tensoativas (ABLON & ROTUNDA, 2004; KAMALPOUR & LEBLANC Jr., 2016).

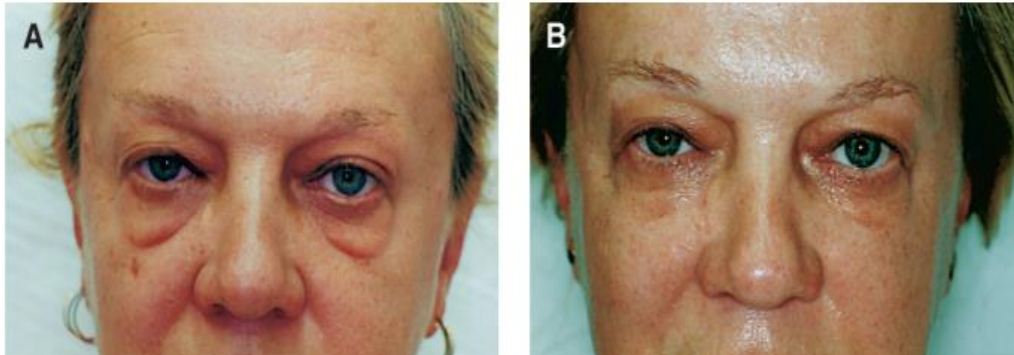
As aplicações de FC e DS não podem ser realizadas em qualquer perfil de paciente. Existem contraindicações e dentre elas, temos: gravidez, infecções de qualquer natureza, alergia a derivados da soja, diabetes não controlada, obesidade, prévia reação adversa grave causada por esse tratamento, fobia de injeções e pacientes submetidos à quimioterapia (EL KAMSHOUSHY, ABEL & EL MAHDY, 2012).

Conforme mencionado no *item 4.3.1.*, os primeiros registros na literatura científica sobre a utilização *off-label* de formulações contendo desoxicolato de sódio e fosfatidilcolina para diminuição de depósitos de gordura foram feitos por Rittes ao relatar suas experiências com aplicações injetáveis de Lipostabil® em pacientes para reduzir bolsas de gordura abaixo dos olhos (RITTES, 2001) e gordura localizada em outras regiões do corpo (RITTES, 2003). A autora aplicou 0,4 mL do produto em cada sessão nas regiões infra orbitais (conhecidas popularmente como “bolsas” de gordura) de 30 pacientes, não ultrapassando 4 sessões com intervalos de 15 dias.

A **Figura 3** demonstra um dos resultados satisfatórios obtidos na redução de bolsas de gordura, após 4 sessões de tratamento. Entretanto, não foram publicados os possíveis eventos adversos observados com tal tratamento e, além disso, não foi feito um acompanhamento posterior para verificar a recorrência de gordura infra

orbital. Por isto, muitos estudiosos consideram que a publicação de Rittes não apresentou evidências suficientemente consistentes para comprovar a segurança e eficiência do medicamento para tal indicação.

Figura 3 - Paciente de 55 anos antes (A) e após (B) receber injeções de fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio em 4 sessões de tratamento para diminuir gordura infra orbital.

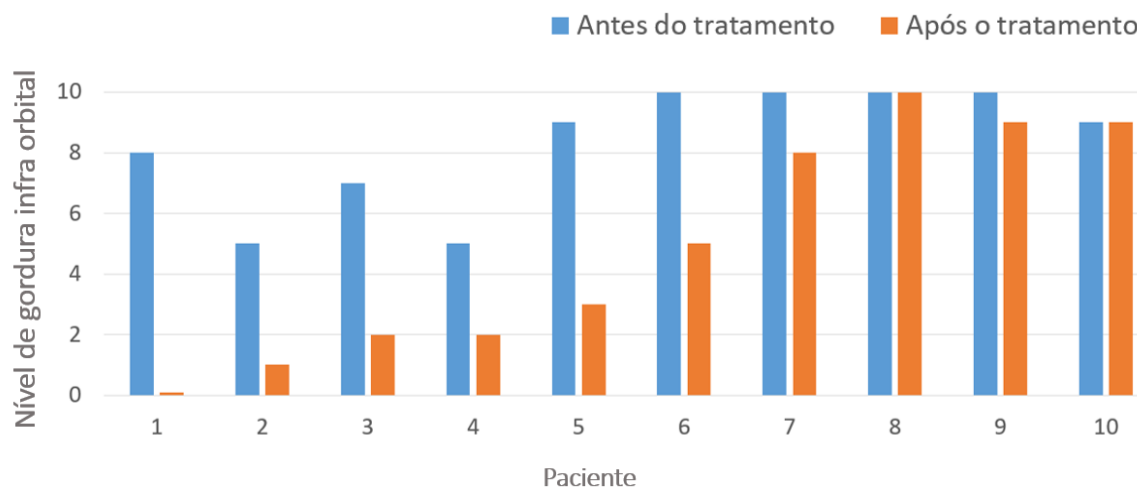


Fonte: RITTES, 2001.

Com o intuito de confirmar os resultados obtidos por Rittes (2001), Ablon e Rotunda (2004) realizaram um estudo com 10 pacientes, que receberam de 3 a 5 injeções infra orbitais de 0,4 mL de uma formulação contendo FC e DS em um intervalo de 14 dias (não excedendo a 5 sessões). O médico responsável pelas aplicações e os pacientes responderam a um questionário sobre suas percepções a respeito das bolsas de gordura abaixo dos olhos antes das injeções e seis meses após a última sessão, escolhendo um número entre 0 e 10 que representasse a gravidade da situação. O questionário consistia em classificar as “bolsas” infra orbitais em 3 níveis: leve (de 0 a 3), moderado (de 4 a 7) e grave (de 8 a 10). Para o médico, quando os depósitos de gordura estavam localizados a menos de 1 mm acima da superfície da pele, a classificação era leve; se fossem vistos acima de 2 mm da superfície da pele, eram graves; e se as bolsas de gordura estivessem representadas entre esses valores, a classificação era moderada (ABLON & ROTUNDA, 2004). Os resultados do questionário estão demonstrados nas **Figuras 4 e 5**.

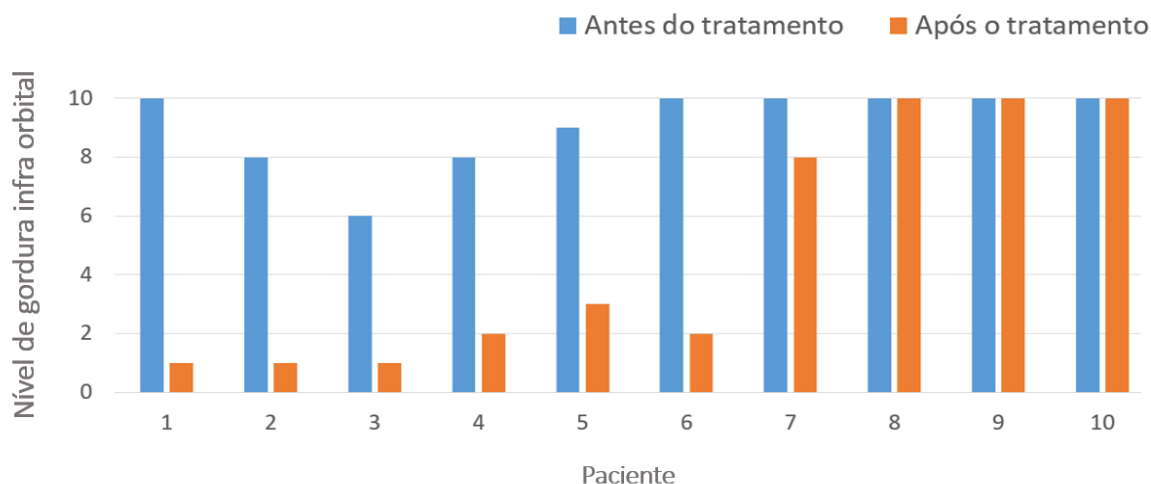
Observou-se que, dentre os pacientes do estudo, 70% relatou melhora na percepção das bolsas de gordura. Entretanto, o médico responsável notou uma melhora significativa em 80% deles. Seis meses após a última sessão, constatou-se que 80% dos pacientes recomendaria este procedimento estético para um amigo e 70% pagaria pela aplicação da formulação contendo FC e DS, caso fosse necessário em um próximo tratamento. (ABLON & ROTUNDA, 2004)

Figura 4 - Avaliação médica dos níveis de gordura infra orbital antes e após o tratamento com fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio nos 10 pacientes do estudo. Os níveis podem ser: leve (corresponde a avaliações entre 0 e 3), moderado (de 4 a 7) e grave (de 8 a 10).



Fonte: Adaptado de ABLON & ROTUNDA, 2004.

Figura 5 - Auto-avaliação dos 10 pacientes do estudo a respeito dos níveis de gordura infra orbital antes e após o tratamento com fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio. Os níveis podem ser: leve (corresponde a avaliações entre 0 e 3), moderado (de 4 a 7) e grave (de 8 a 10)



Fonte: Adaptado de ABLON & ROTUNDA, 2004.

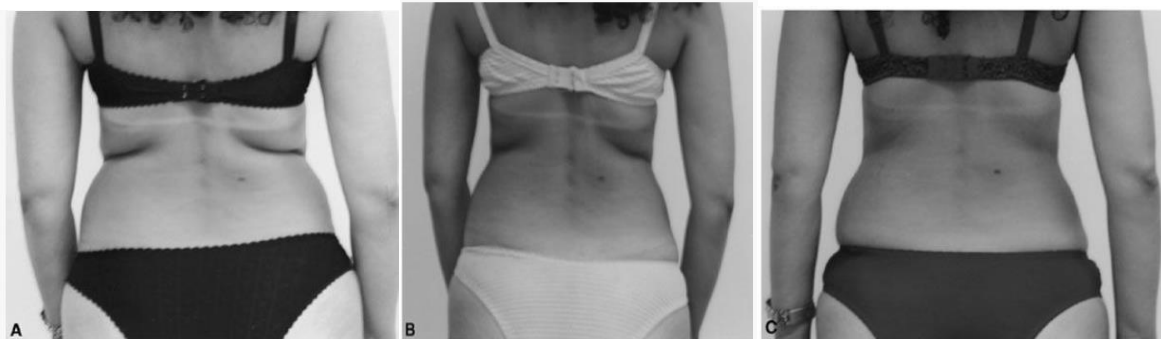
Com relação aos eventos adversos deste estudo, todos os pacientes relataram sensação de queimação local, que foi resolvida em até 10 minutos após a injeção; 7 pacientes apresentaram edema local, solucionado dentro de uma semana; e 9 relataram eritema, que levou em torno de dois dias para ser resolvido.

Posteriormente, em 2003, Rittes propôs que, além de diminuir depósitos de gordura infra orbitais, a FC e o DS poderiam ser utilizados, também, para reduzir

gordura infra escapular. No estudo realizado, utilizou agulhas de insulina para injetar 5 mL de Lipostabil® em depósitos de gordura localizada, principalmente na região do tronco de 50 pacientes, aplicações distribuídas numa área de 80 cm² e intervalo de duas semanas. Dentre os pacientes, 35 realizaram quatro sessões e 15 realizaram entre uma e duas sessões do tratamento (RITTES, 2003).

Os resultados, registrados apenas em fotografias, demonstram que houve uma significativa redução dos depósitos de gordura localizada na região infra escapular, como observado nas **Figuras 6 e 7**. A dermatologista e os pacientes demonstraram-se satisfeitos com os resultados, uma vez que não houve recorrência de acúmulos de gordura localizada nas regiões onde o produto foi aplicado após aproximadamente quatro anos (RITTES, 2003).

Figura 6 - Registros fotográficos de uma paciente de 29 anos com acúmulo de gordura na região infra escapular antes de receber injeções de Lipostabil® (**A**), após uma sessão de tratamento com o produto (**B**) e após 2 sessões (**C**).



Fonte: RITTES, 2003.

Figura 7 - Registros fotográficos de uma paciente de 57 anos com acúmulo de gordura na região infra escapular antes de receber injeções de Lipostabil® (**A**), após 2 sessões de tratamento com o produto (**B**) e após 4 sessões (**C**).



Fonte: RITTES, 2003.

Durante este estudo foram feitos relatos qualitativos dos 50 pacientes sobre os eventos adversos, como leve sensação de queimação local após a injeção, que cessou em até 15 minutos; edema e eritema local, resolvidos em até 72 horas; e formação de nódulos e hematoma, os quais levaram entre 15 e 30 dias para serem solucionados (RITTES, 2003).

Apesar dos resultados satisfatórios obtidos de acordo com as publicações de Rittes (2001 e 2003) e Ablon e Rotunda (2004), pode-se dizer que os estudos foram muito limitados, pois a amostra de cada um deles não ultrapassou 50 pacientes.

Tendo isso em vista, Thomas, D'Silva e Borole (2018) conduziram recentemente um estudo na Índia com 1269 pacientes com idades entre 18 e 55 anos, a fim de comprovar a eficácia do Dermastabilon® na redução de gordura localizada em diversos segmentos do corpo. Este é um produto injetável de 5 mL com 200 mg de FC e 100 mg de DS, produzido na Espanha pelo grupo *Skin Tech Pharma*. Neste estudo, foram realizadas em média 4 sessões por paciente com diversas aplicações do produto não ultrapassando 3 g, sendo que o intervalo entre uma sessão e outra foi de quatro semanas.

Para avaliar a eficácia das aplicações, os pacientes foram submetidos a uma auto avaliação baseada na escala visual analógica (EVA), que envolvia a escolha de um número entre 1 e 10 que correspondesse ao nível de satisfação do procedimento realizado, sendo que o menor valor se referia a “muito insatisfeito” e o maior a “muito satisfeito”. A pontuação de corte para classificar o método como satisfeito foi igual ou maior que 5 e o resultado das avaliações está apresentado na **Figura 8**. Apesar do número total de pacientes que participaram do estudo ter sido 1269, a maioria optou por receber aplicações em mais de uma região do corpo (THOMAS, D'SILVA & BOROLE, 2018).

As regiões do submento e malar foram as que apresentaram os melhores resultados de diminuição de tecido adiposo, seguidas pelas regiões dos flancos e infra escapular. Os resultados satisfatórios do estudo feito por Thomas, D'Silva e Borole (2018) demonstraram que ocorre ação sinérgica entre FC e DS, uma vez que associa os mecanismos de ação lipolítico e adipocitolítico das respectivas substâncias em uma única formulação. Ou seja, enquanto a FC estimula lipases, transformando triacilgliceróis em glicerol e ácidos graxos, diminuindo o tamanho das células adiposas, o DS induz a destruição dos adipócitos devido a sua ação detergente (EL KAMSHOUSHY; ABEL & EL, 2012).

Figura 8 - Distribuição anatômica das aplicações da formulação contendo FC e DS com pontuação satisfatória na Escala Visual Analógica (EVA)

Região	Total de pacientes	Mulheres	Mulheres com pontuação ≥ 5 na EVA	Homens	Homens com pontuação ≥ 5 na EVA
Abdômen	301	287	107	14	3
Flancos	424	375	212	49	14
Submento	736	457	378	279	212
Infra-escapular	346	346	157	0	0
Coxas	110	68	18	42	8
Malar	252	175	110	77	27
Braço	169	167	21	2	0
Joelho	83	83	0	0	0

Fonte: THOMAS, D'SILVA & BOROLE, 2018.

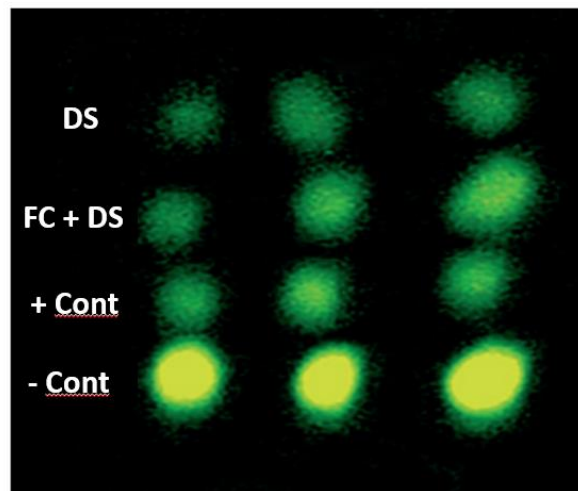
As queixas registradas pelos pacientes após as injeções de Dermastabilon® foram dor, edema, eritema e sensação de queimação local, os quais foram resolvidos em até 3 dias. Dor grave foi relatada por 15 pacientes que acabaram recebendo equivocadamente injeções intramusculares e, para resolver essa situação, foi necessária a utilização de anti-inflamatórios não esteroides. Outro evento adverso relatado por mais da metade dos pacientes foi a presença de nódulos subcutâneos, que acabaram desaparecendo em até 4 semanas (THOMAS, D'SILVA & BOROLE, 2018).

Apesar do grande número de estudos comprovando a eficácia das duas substâncias em conjunto, há alguns pesquisadores que afirmam que o grande responsável na formulação pela redução de depósitos de gordura localizada é o desoxicolato de sódio.

Rotunda *et al* (2004) foram os primeiros autores a estudar os efeitos citolíticos em amostra de pele de porco com uma formulação contendo FC + DS e outra contendo DS isolado. Após a introdução das formulações, realizou-se o teste da calceína, que consiste na aplicação de acetoxi-metil-éster de calceína, substância que atravessa a membrana celular e é convertida por esterases intracelulares (ativas apenas em células íntegras) em um produto conhecido como calceína, que apresenta fluorescência verde (PALMA, 2005). Observou-se que houve perda da fluorescência verde nas amostras de tecido adiposo após a utilização da formulação contendo FC e DS em conjunto quanto daquela contendo DC isolado, indicando a ocorrência de

lise celular dos adipócitos em ambos os casos e, portanto, redução de depósitos de gordura (**Figura 9**).

Figura 9 - Fluorescência da calceína em tecido tratado com desoxicolato de sódio isolado (DS); fosfatidilcolina (FC) e DS em conjunto; detergente Triton (controle positivo, +Cont) e tampão fosfato salino (controle negativo, -Cont). A perda de fluorescência verde indica lise celular.



Fonte: ROTUNDA *et al*, 2004

El Kamshoushy, Abel e El Mahdy (2012) também compartilham da mesma ideia apresentada por Rotunda *et al* (2004). Em 2012, os pesquisadores realizaram um estudo para comparar a eficácia de uma formulação injetável contendo FC e DS *versus* uma contendo DC isolado no tratamento de gordura localizada no abdômen de 20 pacientes. A pesquisa demonstrou resultado positivo e satisfatório para a redução de medida circunferencial abdominal em ambos os grupos e não houve diferença significativa entre eles. Como até então não havia sido realizado um estudo comparando os efeitos individuais de DS e FC (devido à dificuldade de se solubilizar a FC em meio aquoso), não se sabia sobre a habilidade de diminuição de gordura da FC isolada, portanto, de acordo com as pesquisas realizadas por Rotunda *et al* (2004) e El Kamshoushy, Abel e El Mahdy (2012), o DS foi considerado o agente responsável pela redução do tecido adiposo e remodelamento corporal.

Entretanto, é importante ressaltar que os autores apontaram que os pacientes do grupo de aplicações com DS isolado relataram a ocorrência de nódulos e dores mais intensas durante a pesquisa do que o outro grupo. (EL KAMSHOUSHY, ABEL & EL MAHDY; 2012).

4.5. Novas formulações injetáveis contendo ácido deoxicólico isolado

Apesar de haver diversas pesquisas sobre formulações contendo FC e DS, até recentemente não havia um número significativo de estudos robustos sobre o desoxicolato de sódio ou seus derivados isolados que comprovassem sua eficácia em diminuir a lipodistrofia localizada. Entretanto, em 2015, o ATX-101 (ácido deoxicólico (ADC) injetável), denominado comercialmente como Kybella® e produzido pela empresa *Kythera Biopharmaceuticals*, foi o primeiro medicamento com um derivado do DS isolado aprovado pelo FDA para uso em gordura submentoniana (USFDA, 2015).







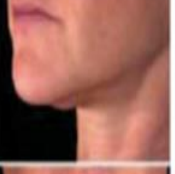


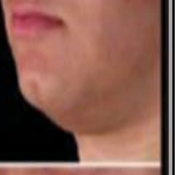



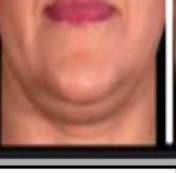

Segundo Ascher, Fellmann e Monheit (2016), um estudo realizado com 7315 voluntários em 2015 pela *American Society for Dermatologic Surgery* apontou que 67% dos participantes se sentiam muito incomodados com o excesso de gordura submentoniana (GSM), localizada na região do queixo e pescoço. Para alguns participantes, a GSM era desproporcional em relação ao restante de gordura corporal, e a prática de exercícios físicos e mudanças nos hábitos alimentares não eram suficientes para que conseguissem reduzir este tipo de lipodistrofia. Tendo isso em vista, a aprovação do ATX-101 foi importante para ser abordado neste trabalho.

De acordo com Ascher, Fellmann e Monheit (2016), as etapas do mecanismo de ação do ATX-101 podem ser detalhadas da seguinte maneira: **(1)** Um dia após a administração do medicamento, ocorre a lise do adipócito, seguida por resposta do tecido local; **(2)** Entre 1 a 3 dias após a injeção, se observa a infiltração de neutrófilos e, na semana seguinte, os macrófagos se carregam de lipídios e ocorre inflamação leve na camada de tecido adiposo; **(3)** Por fim, observa-se a formação de novos vasos sanguíneos e de colágeno no local de aplicação e atrofia dos adipócitos no 28º dia, enquanto a inflamação está praticamente concluída. Não se observa nenhuma alteração tanto na derme quanto na epiderme, uma vez que os efeitos estão limitados à camada de gordura subcutânea.

Com intuito de determinar a eficácia e segurança do ATX-101, Dayan *et al* (2018) conduziram um estudo em 2018, denominado REFINE. Nesse estudo, adultos que estavam insatisfeitos com o contorno de seus rostos e classificados com GSM de nível 2 (moderada) ou nível 3 (grave) foram randomizados para seis sessões de tratamento com ATX-101 ou placebo a cada 28 ± 5 dias. A avaliação foi realizada a partir de uma escala de classificação de GSM, sendo o nível 0 referente a ausência de gordura submentoniana e o nível 4 correspondente à maior classificação de

gordura nessa região (**Figura 10**). A avaliação foi feita no 1º dia antes da primeira aplicação e após 12 semanas da última sessão, tanto pelos médicos quanto pelos pacientes.

Figura 10 - Guia fotonumérico para avaliação da gordura submentoniana (GSM)

Esca	0	1	2	3	4
Classificação da GSM	Ausente	Leve	Moderada	Grave	Gravíssima
Descrição	Não há GSM evidente localizada	GSM minimamente localizada	GSM razoavelmente localizada	GSM nitidamente localizada	GSM extremamente evidente
Fotografias representativas					
					
					

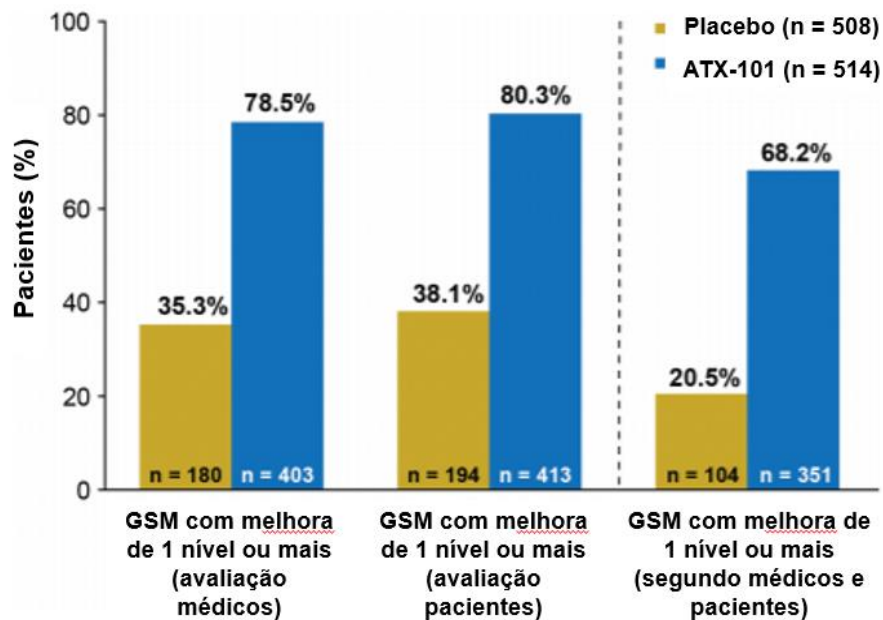
Fonte: Adaptado de McDIARMID *et al*, 2014.

O estudo REFINE foi patrocinado pela empresa *Kythera Biopharmaceuticals* e contou com 1022 pacientes randomizados no Canadá e Estados Unidos em 70 localidades diferentes. De modo geral, a maioria dos pacientes eram mulheres caucasianas, com uma idade média de 48,7 anos. Foram excluídos pacientes com excessiva flacidez na região do submento (critério dos médicos), que realizaram recentemente procedimentos estéticos na região do pescoço/queixo ou que se submeteram a algum tratamento mais agressivo, como cirurgias, para reduzir a GSM. (DAYAN *et al*, 2018)

O intuito do teste REFINE foi confirmar a hipótese de que a porcentagem de pacientes que atingiria uma melhora equivalente a 1 nível ou mais da escala de classificação de GSM (**figura 10**), seria maior para os pacientes que obtiveram o tratamento com o ácido deoxicólico do que aqueles que receberam placebo, com base tanto nas avaliações dos médicos quanto dos pacientes. Em outras palavras, a

classificação da GSM por ambos melhoraria de grau 3 (grave) para grau 2 (moderada), por exemplo.

Figura 11 - Resultado das avaliações dos níveis de gordura submentoniana (GSM) realizadas pelos médicos e pacientes 12 semanas após o tratamento destes com ATX-101 e placebo. A porcentagem de pacientes que atingiu uma melhora equivalente a 1 nível ou mais da escala de classificação de GSM foi maior nos que obtiveram o tratamento com o ATX-101, com base tanto nas avaliações dos médicos quanto dos pacientes.



Fonte: DAYAN et al, 2018.

Os resultados apresentados na **Figura 11** confirmaram a hipótese de Dayan *et al* (2018). Tanto os médicos quanto os pacientes avaliaram que houve diminuição de GSM mais significativa no grupo de indivíduos que receberam o tratamento com ácido deoxicólico (ADC) do que o grupo que utilizou placebo. Alguns dos registros fotográficos que confirmaram o resultado satisfatório após o tratamento com o ATX-101 estão apresentados nas **Figuras 12 e 13**.

Figura 12 - Registros fotográficos antes (**A** e **C**) e após (**B** e **D**) 12 semanas da paciente receber o tratamento com ATX-101. Em **A** e **C**, a classificação da GSM foi nível 2, tanto pelo médico quanto pela paciente; já em **B** e **D**, o médico classificou a GSM em nível 0 e a paciente, nível 1.



Fonte: Adaptado de DAYAN et al, 2018.

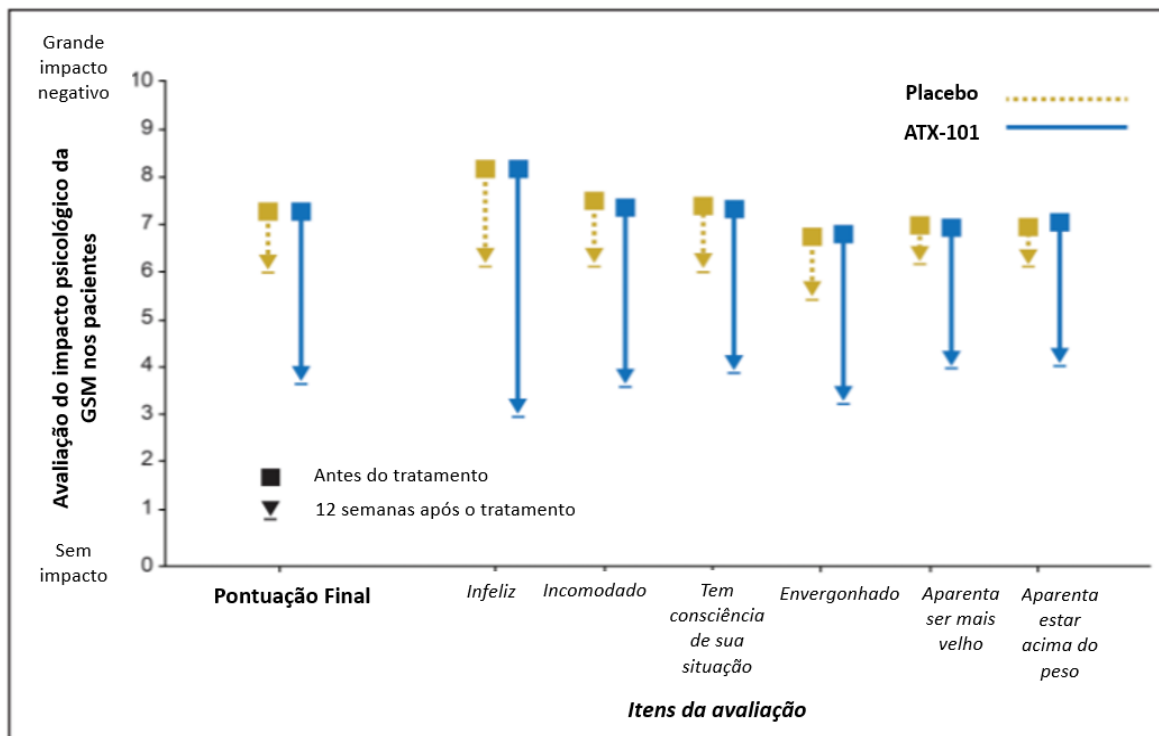
Figura 13 - Registros fotográficos antes (**A** e **C**) e após (**B** e **D**) 12 semanas da paciente receber o tratamento com ATX-101. Em **A** e **C**, a classificação da GSM foi nível 2, tanto pelo médico quanto pela paciente; já em **B** e **D**, ambos classificaram a GSM em nível 0.



Fonte: Adaptado de DAYAN et al, 2018.

No estudo REFINE, também foi realizada uma avaliação para medir o impacto psicológico da GSM nos pacientes, antes e após o tratamento com o ácido deoxicólico e com o placebo. Numa escala de 0 (sem impacto) a 10 (grande impacto negativo), os pacientes deveriam dizer o quão infelizes, incomodados e envergonhados se sentiam com a GSM, o quanto tinham consciência da existência de acúmulo de gordura naquela região, o quão acima do peso e mais velhos aparentavam ser e estar naquele momento (**Figura 14**). Os resultados demonstraram que houve melhora significativa no impacto psicológico dos pacientes que receberam o tratamento com o ATX-101, tendo mais destaque no item relacionado ao nível de infelicidade que eles sentiam com o volume de GSM antes e depois das aplicações deste produto.

Figura 14 - Redução do impacto psicológico da GSM 12 semanas após tratamento com placebo e ATX-101 nos pacientes do estudo REFINE.



Fonte: Adaptado de DAYAN et al, 2018.

A diretriz estabelecida para a utilização do ATX-101 foi de aplicações de 2mg/cm² na gordura subcutânea com agulhas de aproximadamente 1,2 cm, injeções de 0,2 mL com 1 cm de espaçamento entre elas, podendo atingir no máximo 100 mg por sessão, a cada 28 dias, não podendo ultrapassar o limite de 6 sessões de tratamento (*Kythera Biopharmaceuticals Inc.*; 2015).

O ATX-101, por ser um ácido desoxicólico exógeno, possui a mesma via de eliminação do ADC endógeno. Este, segundo Stryer (1995), “por se tratar de um ácido biliar, é secretado no trato gastrintestinal e possui o papel de auxiliar a digestão. Pequena porção do ADC foi eliminado pelas fezes sem nenhuma alteração, porém a maioria foi reabsorvida no intestino delgado e reciclada pela circulação entero-hepática” (*apud* ASCHER, FELLMANN & MONHEIT, 2016, p.1134). O ATX-101 foi rapidamente absorvido pelo organismo e sua concentração plasmática leva de 12 a 24 horas para retornar ao seu estado basal, após injeção local (ASCHER, FELLMANN & MONHEIT, 2016) e não foram observadas grandes mudanças nos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos (WALKER & LEE; 2015).

A avaliação da segurança do ATX-101 durante todo o estudo REFINE foi feita com base nos relatos voluntários dos participantes sobre os eventos adversos (EAs) observados e com base nos resultados de testes laboratoriais e exames físicos (DAYAN *et al*, 2018).

As reações adversas relatadas pelos pacientes, apresentadas na **Figura 15**, foram consistentes com o procedimento da aplicação da injeção e eram esperadas em função do mecanismo de ação do ácido desoxicólico e a resposta inflamatória do tecido local.

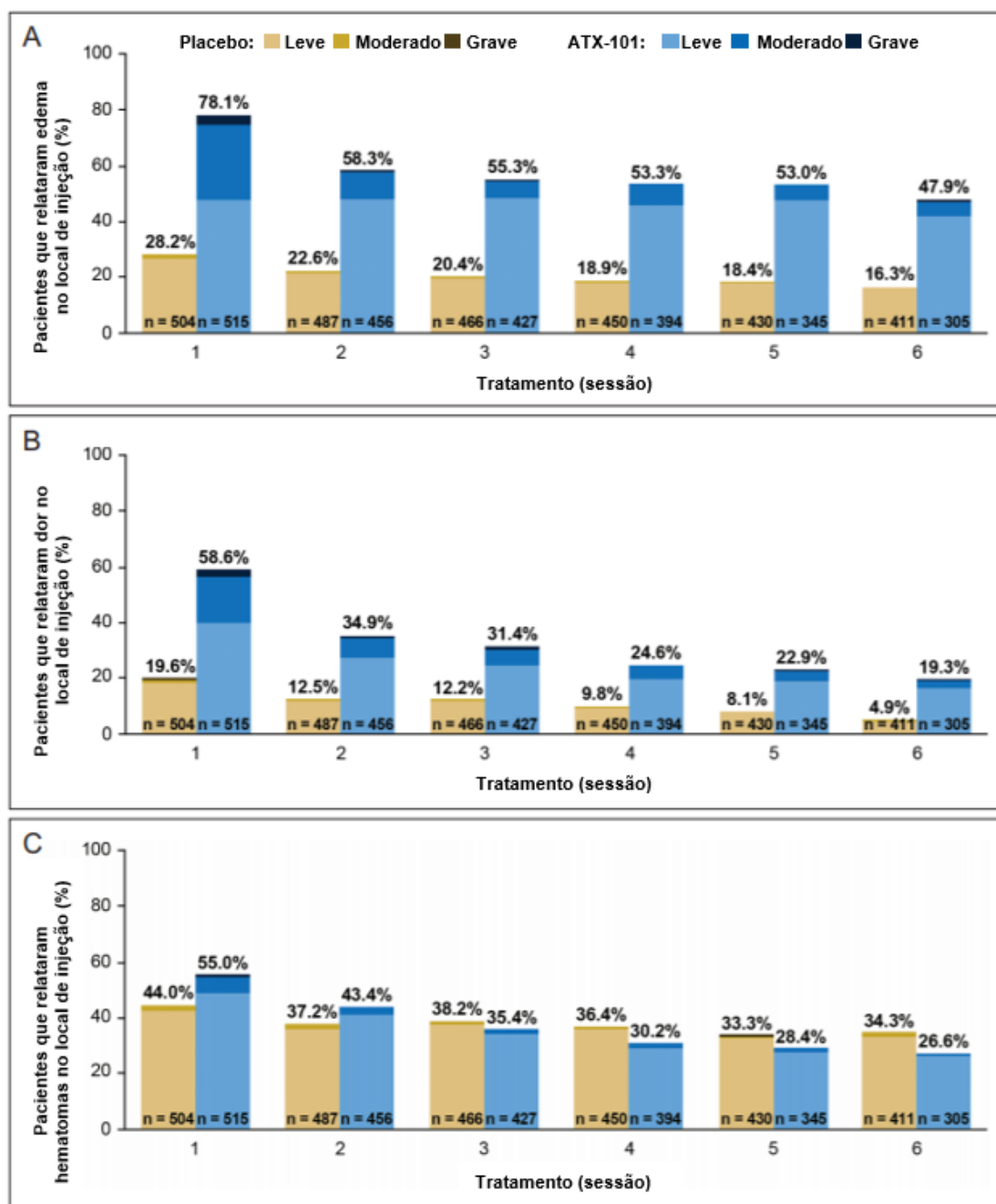
Figura 15 - Incidência e duração média de eventos adversos (EA) nos locais onde as injeções com placebo e ATX-101 foram aplicadas

EA	Placebo (n=504)		ATX-101	
	Pacientes (%)	Duração média (dias)	Pacientes (%)	Duração média (dias)
Hematoma	70,0	9	71,5	9
Dor	31,3	3	69,5	7
Edema	29,2	4	60,4	10
Eritema	17,9	2	26,6	3
Endurecimento	2,6	6	23,3	28
Parestesia	3,9	2	13,8	10
Nódulo	2,6	5	13,4	23
Prurido	6,0	3	12,4	7

Fonte: Adaptado de DAYAN *et al*, 2018.

É relevante ressaltar a importância da correta aplicação da injeção de ácido desoxicólico no tecido subcutâneo, evitando a derme, linfonodos e músculos, contribuindo para a diminuição do risco de EAs mais graves.

Figura 16 - Diminuição da incidência e gravidade de (A) edema, (B) dor e (C) hematomas após a primeira sessão do tratamento em ambos os grupos (placebo e ATX-101).



Fonte: Adaptado de DAYAN *et al*, 2018.

Com exceção de “endurecimento” e “nódulos”, os EAs descritos pelos pacientes (**Figura 16**) foram resolvidos em menos de duas semanas e não envolveram o uso de nenhuma medicação para serem tratados. Apesar de terem durado 28 e 23 dias, respectivamente, estes eventos não foram fatores que comprometeram a continuação do tratamento com o ATX-101.

É importante destacar que o número máximo permitido para a utilização do ATX-101 é de seis sessões e, além disso, a quantidade de aplicações necessárias para se alcançar resultado satisfatório depende da quantidade de gordura localizada na região do submento do paciente, da forma como cada um responde às injeções e das expectativas de cada pessoa com relação ao tratamento, porém não se pode ultrapassar 100 mg do produto por sessão. (DAYAN *et al*, 2018)

Conforme os resultados apresentados anteriormente, pode-se afirmar que o ácido desoxicólico pode ser utilizado de maneira segura e eficaz por grande parte da população para reduzir depósitos de gordura localizada na região do submento, como alternativa menos invasiva de melhorar sua aparência e estética facial, colaborando na melhora da autoestima individual.

4.6. Efeitos *in vitro* da fosfatidilcolina isolada

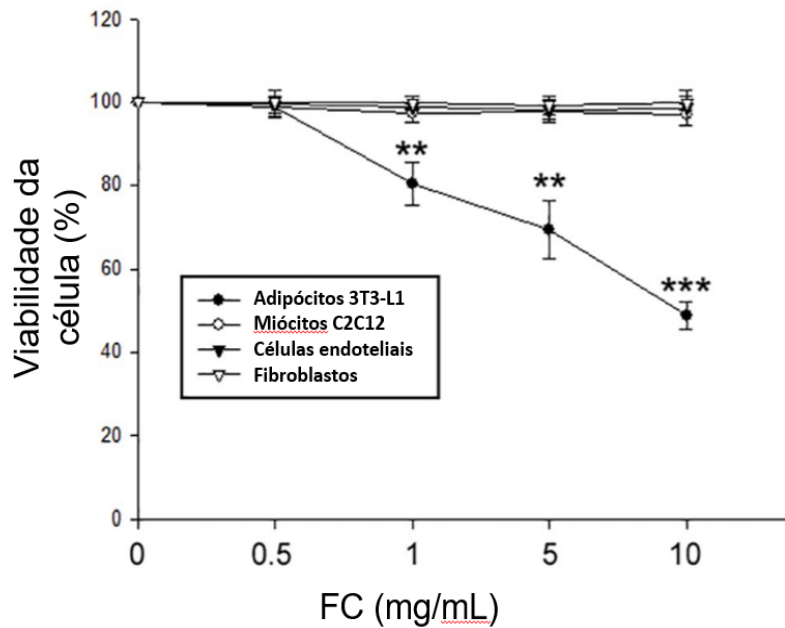
Conforme mencionado no *item 4.4*, até ano passado não se sabia ao certo a habilidade de diminuição de gordura da FC isolada, devido à dificuldade de solubilizá-la em meio aquoso, e por isso autores como Rotunda *et al* (2004) e El Kamshoushy, Abel e El Mahdy (2012) consideravam o DS como o agente responsável pela redução do tecido adiposo e remodelamento corporal.

Entretanto, no início de 2019, para verificar os efeitos da fosfatidilcolina isolada em diferentes tipos de células como adipócitos (3T3-L1), miócitos esqueléticos (C2C12), fibroblastos e células endoteliais (HUVEC), Jung *et al* (2019) desenvolveram um estudo com base em testes *in vitro* para determinar a viabilidade dessas células, após a aplicação de diferentes concentrações de FC. Em outras palavras, o intuito foi verificar a capacidade dessas células em realizar determinadas funções, como metabolismo, crescimento e reprodução, bem como a atividade das citocinas lipolíticas TNF- α e IL-1 β e da caspase-3 (protease que promove o aparecimento das alterações celulares que caracterizam a apoptose). Para isto, foi necessário dissolver a FC com 94% de pureza em etanol e injetar a mistura em um meio de cultura livre de soro.

No estudo em questão, os resultados apontaram que, após a aplicação de doses crescentes de FC nos adipócitos 3T3-L1, a viabilidade destas células diminuiu (Figura 17), enquanto a atividade da caspase-3 aumentou, bem como a expressão e secreção de TNF- α e IL-1 β . Entretanto, em células musculares, endoteliais e

fibroblastos, não foram observadas mudanças significativas em nenhum dos elementos supracitados após a administração de FC.

Figura 17 - Administração de fosfatidilcolina (FC) e alteração na viabilidade de adipócitos, miócitos, fibroblastos e células endoteliais.



Fonte: Adaptado de JUNG *et al*, 2019.

Em outras palavras, a fosfatidilcolina isolada foi capaz de induzir *in vitro* a lipólise e apoptose apenas do tecido adiposo sem danificar outros tecidos. Entretanto, é necessária a realização também de testes *in vivo* para verificar a ação da FC isolada em células adiposas e em outros tecidos (JUNG *et al*, 2019).

5. DISCUSSÃO

A vaidade pessoal e a influência dos padrões de beleza impostos pela sociedade moderna por meio dos veículos de informação e mídias sociais acabam levando o ser humano a buscar métodos estéticos e farmacológicos que permitam a maior proximidade possível de um “corpo perfeito”. O público feminino é o que mais se sente pressionado em exibir uma boa aparência e, por isso, ele está constantemente à procura de métodos eficientes, rápidos e com um bom custo-benefício que aumentem a autoestima e que tragam um bem-estar para si próprio.

Com o passar dos anos, a preocupação com o corpo - a qual era vista anteriormente como uma desconformidade superficial - vem se transformando em uma questão de saúde, uma vez que o aumento de peso pode levar ao aparecimento de doenças cardíacas e até mesmo de câncer. Entretanto, existem algumas condições físicas que não se resolvem facilmente apenas com a prática de exercícios físicos e com uma alimentação saudável: um exemplo disso é a presença de depósitos de gordura localizada, condição conhecida como lipodistrofia localizada.

Apesar de ter papel fisiológico importante no fornecimento de energia, o acúmulo de lipídios nos adipócitos e o aumento do diâmetro destes no tecido adiposo branco é um fator que impacta a autoestima pessoal, uma vez que o indivíduo com lipodistrofia não possui um corpo considerado “ideal” pela sociedade moderna. Frequentemente, as consequências de um estado psicológico abalado acabam levando ao desenvolvimento de doenças como ansiedade e depressão.

Conforme destacado anteriormente, a aplicação de substâncias ativas injetáveis, também conhecida como *Mesoterapia*, tem se tornado cada vez mais procurada pelo público feminino, tendo em vista o resultado eficaz e duradouro na redução de gordura localizada após a aplicação de formulações contendo fosfatidilcolina (fosfolipídio derivado da lecitina) e desoxicolato de sódio (sal biliar com função detergente) em conjunto nas áreas desejadas.

A importância e a repercussão dos primeiros trabalhos de Rittes em 2001 e 2003 sobre o uso estético do Lipostabil® (medicamento indicado para embolia gordurosa e esteatose hepática) fizeram parte do primeiro passo para o desenvolvimento de novos estudos no Brasil e no mundo sobre a eficácia e segurança da FC e do DS para reduzir gordura localizada, culminando na aprovação em 2015 pelo USFDA do ATX-101 para uso em gordura submentoniana.

Apesar do Lipostabil® ter sua comercialização proibida no início dos anos 2000, a *Aventis Pharma* não demonstrou interesse ao longo dos anos em obter a aprovação da ANVISA e do USFDA para seu uso na redução de lipodistrofia localizada, pois existe facilidade em se obter legalmente uma formulação de baixo custo contendo as principais substâncias ativas (DS e FC) em farmácias de manipulação (ROTUNDA, 2009). Com isso, não seria vantajoso para uma indústria farmacêutica gastar tempo e dinheiro para passar por todo o processo de aprovação do produto a fim de haver a indicação de uso estético (HEXSEL *et al*, 2003; DUNCAN *et al*; 2009).

Importante destacar que apenas médicos licenciados podem prescrever uma formulação manipulada contendo DS e FC para seus pacientes, sendo de responsabilidade do prescritor a aplicação e a segurança do tratamento, uma vez que medicamentos injetáveis não podem ser vendidos para consumidores ou aplicados por eles (com exceção à insulina) (GOLDMAN & HEXSEL, 2010).

Considerando aspectos químicos, devido ao fato de a fosfatidilcolina possuir alta viscosidade, na grande maioria dos casos, vem acompanhada pelo desoxicolato de sódio nas formulações a fim de aumentar sua solubilidade aquosa. O DS é um tensoativo que apresenta comportamento anfifílico, conferindo capacidade de interagir entre meios com polaridades diferentes ao reduzir a tensão superficial, sendo um conciliador de duas fases imiscíveis (óleo e água) (ROTUNDA *et al*, 2004; FELIPE e DIAS, 2017).

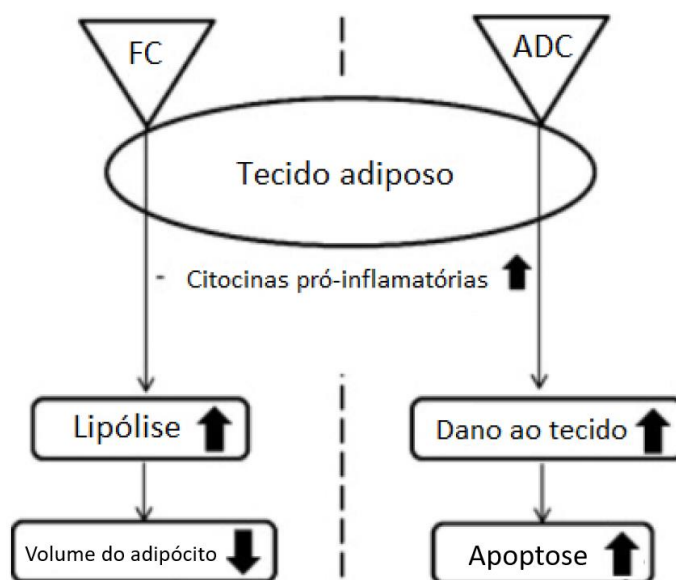
Com relação aos mecanismos de ação destas duas substâncias, a princípio, acreditava-se que, na formulação, a FC era responsável apenas por estimular uma cascata lipolítica, que levava ao aumento na metabolização de lipídios contidos nos adipócitos, resultando na hipotrofia dessas células. Já o desoxicolato de sódio era apontado como o único da formulação a apresentar um mecanismo de ação que estimulava a destruição/lise dos adipócitos devido à ruptura da sua membrana celular, ocasionando posteriormente uma reação inflamatória devido à liberação do conteúdo do adipócito para o meio extracelular.

De acordo com a maioria dos estudos apresentados no presente trabalho, os efeitos fisiológicos da FC e do DS/ADC podem ser resumidos de acordo com a figura 18: enquanto a FC induz a lipólise e reduz o volume do adipócito, o ADC induz danos celulares, conseqüentemente, ocasionando a apoptose nos adipócitos.

Entretanto, com o passar dos anos, observou-se que, além da lipólise, a FC é responsável, também, por diminuir a viabilidade de células adiposas *in vitro*. Em outras palavras, ocorre uma perda na capacidade do adipócito em realizar determinadas funções como metabolismo, crescimento e reprodução. Além disso, a FC aumenta a expressão e secreção das citocinas pró-inflamatórias e lipolíticas TNF α e IL-1 β , sendo que esta última, também, é responsável por suprimir a expressão de genes associados à adipogênese, ou seja, não ocorre a diferenciação dos pré-adipócitos e de células-tronco mesenquimais em adipócitos (QUEIROZ *et al*, 2009). Por fim, a atividade da enzima caspase-3 é aumentada na presença de FC,

promovendo aparecimento das alterações celulares no adipócito que caracterizam a apoptose.

Figura 18 - Esquema representando a ação da fosfatidilcolina (FC) e do ácido desoxicólico (ADC) no tecido adiposo.



Fonte: Adaptado de Won *et al*, 2013.

No estudo feito por Jung *et al* (2019), a aplicação da FC não levou a alterações dos fatores supracitados em células musculares, endoteliais e fibroblastos; apenas nos adipócitos. Portanto, pode-se afirmar que a FC age especificamente nos adipócitos, tanto na estimulação de lipólise quanto na apoptose destas células. Porém, ainda não foi estabelecida a maneira pela qual essa especificidade ocorre: se por meio de receptores na membrana ou pela sinalização de proteínas intracelulares (JUNG *et al*, 2019). Por isto, é importante o desenvolvimento de mais pesquisas para que seja possível compreender por completo o mecanismo de ação dessa substância.

Com relação à eficácia da aplicação de formulações contendo FC e DS, fundamentada tanto nos relatos dos médicos quanto dos pacientes que participaram dos estudos apresentados, foi apontado um resultado clínico visual satisfatório e duradouro para diminuir níveis moderados de gordura no submento (“papada”), infra orbital e infra escapular e resultados razoáveis para reduzir acúmulo de gordura abdominal e na região dos flancos. Tanto o uso das substâncias em conjunto quanto de DS isolado apresentaram resultados satisfatórios semelhantes. Além disso, as

respostas refletiram positivamente no *status* psicológico dos pacientes em relação a sua autoestima e bem-estar com sua aparência estética.

Com relação à segurança das substâncias ativas em questão, observou-se que os principais eventos adversos (EAs) relatados pelos pacientes a partir do uso conjunto de FC e DS foram: sensação de queimação, resolvida em até 15 minutos após a aplicação, e dor, edema e eritema, solucionados em até 3 dias. Todos os eventos eram esperados, uma vez que o mecanismo de ação do desoxicolato desencadeia um processo inflamatório. Constatou-se, também, a existência de hematomas (em decorrência da picada da agulha), resolvidos entre 15 a 30 dias; e nódulos subcutâneos, resultantes do processo inflamatório agudo causado pela lise do adipócito, levando à posterior fibrose e cicatrização microscópica. Os nódulos eram solucionados em até um mês após a introdução da formulação no tecido subcutâneo (THOMAS, D'SILVA & BOROLES, 2018). EAs relacionados a efeitos sistêmicos são raros e estão associados a altas doses da formulação contendo FC e DS. Dentre eles, estão náusea e diarreia (EL KAMSHOUSHY, ABEL & EL MAHDY, 2012).

Os eventos adversos relatados a partir do uso isolado do ácido deoxicólico não diferiram dos supracitados. A maioria dos pacientes que recebeu injeções de ácido deoxicólico (ATX-101) no estudo REFINE apresentou eventos adversos leves e moderados e, após a primeira aplicação, observou-se que a incidência e a gravidade dos EAs foram decrescendo. Acredita-se que este fato ocorreu devido ao menor volume de ATX-101 aplicado, uma vez que, com o passar das sessões, constatou-se menor quantidade de gordura submentoniana nos pacientes e, ademais, a extensão da adipocitólise e da resposta inflamatória foi diminuindo, contribuindo, também, para a restauração do tecido local.

Com exceção do padrão determinado para as injeções do ácido deoxicólico isolado (ATX-101) na região do submento, a *Mesoterapia*, geralmente, não possui um método padronizado para aplicar as substâncias nos tecidos derivados da mesoderme: há variações em relação ao ângulo e a profundidade da agulha e ao espaçamento entre as aplicações. O que é mais acordado entre os autores é a questão de se respeitar um intervalo de 4 a 8 semanas entre uma sessão de *Mesoterapia* e outra e que não se pode ultrapassar 0,5 mL por injeção.

Conforme foi apontado ao longo do presente trabalho, a *Mesoterapia* se mostra importante procedimento alternativo para amenizar casos leves e moderados de

lipodistrofia localizada, principalmente com o uso de fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio e seus derivados.

A *Mesoterapia* demonstrou benefícios frente aos métodos estéticos apresentados na redução de gordura localizada. Por exemplo, em relação à lipoaspiração, pode ser um ótimo substituto, uma vez que se trata de um método minimamente invasivo e mais seguro, com menor custo e tempo de recuperação, além de apresentar resultados visíveis e satisfatórios nas primeiras semanas e aplicações.

Apesar de ainda não ser possível prever ou calcular a quantidade de gordura que será eliminada do tecido adiposo ao se administrar uma solução contendo uma quantidade específica de FC e DS/ADC, os resultados dos diversos estudos descritos no presente trabalho evidenciaram que a aplicação subcutânea destes ativos é um procedimento eficaz e seguro para diminuição de lipodistrofia localizada, mesmo com a maioria dos pacientes apresentando algumas reações adversas leves/ moderadas.

Observou-se que os pacientes que se submetem a aplicações contendo as duas substâncias em conjunto apresentaram menos EAs durante o tratamento do que aqueles que recebem injeções de DS isolado. Entretanto, é importante ressaltar que os EAs leves/ moderados foram transitórios e esperados para esse procedimento, uma vez que foram ocasionados, principalmente, pelo processo inflamatório que se estabeleceu após as injeções e que fizeram parte do mecanismo de ação das substâncias ativas para poderem resultar no efeito desejado de ruptura das células adiposas e, conseqüente, remodelamento corporal.

6. CONCLUSÃO

A vaidade pessoal e a influência dos padrões de beleza impostos pela sociedade acabam levando grande parte da população que apresenta lipodistrofia localizada a buscar métodos estéticos e medicamentosos que permitam alcançar o “corpo perfeito”. A aplicação de substâncias ativas injetáveis (*Mesoterapia*) tem sido cada vez mais procurada pelo público feminino, tendo em vista os estudos e artigos publicados sobre sua eficácia na redução da gordura localizada após as primeiras aplicações de desoxicolato de sódio (DS) e fosfatidilcolina (FC) em regiões como a do submento, infra orbital, infra escapular, abdominal e dos flancos. A sinergia entre os mecanismos de ação das duas substâncias (lipólise e adipocitólise) contribuiu para os resultados satisfatórios no remodelamento corporal. Tanto o grupo que utilizou as

substâncias em conjunto quanto com DS isolado apresentaram redução de tecido adiposo semelhante e satisfatória para melhorar a autoestima, porém se observou a menor prevalência de EAs no primeiro grupo.

É fundamental que haja um contínuo interesse dos profissionais da área da saúde em desenvolver pesquisas e estudos sobre o impacto da *Mesoterapia* na sociedade moderna para poder conscientizá-la sobre os reais benefícios e malefícios que este método pode proporcioná-la.

7. REFERÊNCIAS

- ABLON G., ROTUNDA, A.M. Treatment of lower eyelid fat pads using phosphatidylcholine: clinical trial and review. *Dermatologic Surgery*. 2004; 30: 422–7. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1524-4725.2004.30114.x>>. Acesso em 20 de junho de 2019.
- AMBER, K.T.; OVADIA, S.; CAMACHO, I. Injection therapy for the management of superficial subcutaneous lipomas. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2014; 7(6):46-8. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25013540>>. Acesso em 2 de julho de 2019.
- ASCHER, B.; FELLMANN, J.; MONHEIT, G. ATX-101 (deoxycholic acid injection) for reduction of submental fat. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2016; 9(9):1131-1143. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/17512433.2016.1215911>>. Acesso em em 26 de junho de 2019.
- ALBUQUERQUE, P.J.; MACEDO, C.A. Avaliação do uso da radiofrequência no tratamento da fibrose e gordura localizada no pós-operatório tardio de lipoaspiração abdominal: estudo de caso. 2009, 13p. Estudo de caso - Universidade Tuiuti, Paraná, 2009.
- AVRAM, M. M.; HARRY, R. S. Cryolipolysis for subcutaneous fat layer reduction. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2009; 41: 703–708. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lsm.20864>>. Acesso em 30 de junho de 2019.
- BROBST, R. W.; FERGUSON, M.; PERKINS, S.W. Noninvasive treatment of the neck. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2014; 22: 191–202. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064740614000121?via%3Dihub>>. Acesso em 30 de junho de 2019.
- CADENA, P. G. Nanoencapsulação de quercetina e resveratrol em lipossomas elásticos contendo desoxicolato de sódio. 2012. 164 f. Dissertação (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas. Recife, 2012. Disponível em:

- <<https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/12746/1/Tese%20de%20Doutorado%20PG%20Cadena.pdf>>. Acesso em 10 de julho de 2019.
- CASOTTI, L.; SUAREZ, M.; CAMPOS, R.D.; O tempo da beleza: consumo e comportamento feminino, novos olhares. Rio de Janeiro: *SENAC Nacional*, 2008.
- DAYAN, S. H.; SCHLESSINGER, J.; BEER, K. *et al.* Efficacy and Safety of ATX-101 by Treatment Session: Pooled Analysis of Data From the Phase 3 REFINE Trials. *Aesthetic Surgery Journal*, 2018; 38(9):998–1010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29401213>>. Acesso 21 de junho de 2019.
- DUNCAN, D.; RUBIN, J.P.; GOLITZ, L. *et al.* Refinement of technique in injection lipolysis based on scientific studies and clinical evaluation. *Clinics in Plastic Surgery*. 2009; 36(2):195-209. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S009412980800120X?token=8A903E6BDAEFCF2818B1BC29A2C950B0DF53F01417406C229F61DB120BE810C3B0B24173698EE99EE44AEEDBD98647AA>>. Acesso em 21 de junho de 2019.
- EL KAMSHOUSHY, A.; ABEL, M.R.; EL MAHDY, N. Evaluation of the efficacy of injection lipolysis using phosphatidylcholine/deoxycholate versus deoxycholate alone in treatment of localized fat deposits. *Journal of Clinical and Experimental Dermatology Research*. 2012; 3(2):146. Disponível em <<https://www.longdom.org/open-access/evaluation-of-the-efficacy-of-injection-lipolysis-using-phosphatidylcholinedeoxycholate-versus-deoxycholate-alone-in-treatment-of-localized-fat-deposits-2155-9554.1000146.pdf>>. Acesso em 9 de julho de 2019.
- FELIPE, L. O.; DIAS, S. C. Surfactantes sintéticos e biossurfactantes: vantagens e desvantagens. *Química Nova Escola*. 2017; 39(3):228-236. Disponível em: <http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc39_3/03-QS-34-16.pdf>. Acesso em 12 de julho de 2019.
- FONSECA-ALANIZ, M. H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M. I. *et al.* O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2006; 50(2): 216-229. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302006000200008&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em 8 de julho de 2019.
- GEREMIA, K.; FONTANIVE, T.; MASCARENHAS, M. O efeito do desoxicolato de sódio no tratamento da gordura localizada: estudo de revisão. *Ciência em Movimento - Reabilitação e Saúde*, 2017;19(38): 83-87. Disponível em: <<https://www.metodista.br/revistas/revistas-ipa/index.php/RS/article/view/382>>. Acesso em 13 de julho de 2019.
- GOLDMAN M.P.; HEXSEL D. Cellulite: Pathophysiology and Treatment. Boca Raton, EUA: *Informa Healthcare*, 2010.
- HERREROS F.O.C.; MORAES A.M.; VELHO P.E.N.F. Mesoterapia: uma revisão bibliográfica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011;86(1):96-101. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n1/v86n1a13>>. Acesso em 13 de julho de 2019.

- HEXSEL D.; SERRA, M.; MAZZUCO, R. *et al.* Phosphatidylcholine in the treatment of localized fat. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2003; 2: 511–8. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/9052341_Phosphatidylcholine_in_the_treatment_of_localized_fat>. Acesso em 20 de junho de 2019
- JAYASINGHE, S.; GUILLOT, T.; BISSOON, L. *et al.* Mesotherapy for local fat reduction. *Obesity Reviews*. 2013; 14 (10):780-91. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800269>>. Acesso em 16 de julho de 2019.
- JUNG, T. W.; PARK, T.; PARK, J.; *et al.* Phosphatidylcholine causes adipocyte-specific lipolysis and apoptosis in adipose and muscle tissues? *Public Library of Science*. 2019; 14(4): e0214760. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6453443/>>. Acesso em 2 de julho de 2019.
- KAMALPOUR, S.; LEBLANC JR, K. Injection Adipolysis: Mechanisms, Agents, and Future Directions. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2016; 9(12): 44-50. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5300726/>>. Acesso em 20 de junho de 2019.
- KIM, J.Y.; KWON, M.; SON, J. *et al.* Selective effect of phosphatidylcholine on the lysis of adipocytes. *Public Library of Science*. 2017; 12(5): e0176722. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463991>>. Acesso 9 de julho de 2019.
- KLEIN, S.M.; SCHREML, S.; NERLICH, M. *et al.* In vitro studies investigating the effect of subcutaneous phosphatidylcholine injections in the 3T3-L1 adipocyte model: lipolysis or lipid dissolution? *Plastic and Reconstructive Surgery*, [S.l.], 2009; 124 (2): 419-427. Disponível em <<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=19644256>>. Acesso em 11 de julho de 2019.
- Kythera Biopharmaceuticals, Inc. Advisory Committee Briefing Materials: ATX-101. 2015. Disponível em: <http://ghk.h-cdn.co/assets/cm/15/11/5500ae2372422_-_ucm436604.pdf>. Acesso em 1 de julho de 2019.
- MACEDO A.C.B.; CUNICO F., SASSI L. *et al.* Efeitos da aplicação da corrente polarizada e da iontoforese na gordura localizada em mulheres. *Fisioterapia em Movimento*, Curitiba, 2013; 26 (3): 657-664. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-51502013000300020&lng=en&nrm=iso>. Acesso 13 de julho de 2019.
- MATARASSO A., PFEIFER T.M. Mesotherapy and Injection Lipolysis. *Clinics in Plastic Surgery*, 2009; 36(2): 181-192. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0094129808001211>>. Acesso em 13 de julho de 2019.
- McDIARMID, J.; RUIZ, J.B.; LEE, D. *et al.* Results from a pooled analysis of two European, randomized, placebo-controlled, phase 3 studies of ATX-101 for the pharmacologic reduction of excess submental fat. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2014;

- 38: 849–60. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24984785>>. Acesso em 1 de julho de 2019.
- MENDONÇA, A. G.; RODRIGUES, R. D.; CORRADI, D. P. *et al.* Protocolo de avaliação fisioterapêutica em adiposidade localizada. II Encontro Internacional de Fisioterapia Dermatofuncional. *Fisioterapia Brasil - Suplemento Especial*, janeiro/fevereiro 2008. Disponível em: <<https://www.dermatofuncional.cl/wp-content/uploads/2015/03/PAFAL-Protocolo-Evaluaci%C3%B3n-Adiposidad-Localizada-BR.pdf>>. Acesso em 14 de julho de 2019.
- MERTINS, O.; SEBEN, M.; SCHNEIDER, P. H. *et al.* Caracterização da pureza de fosfatidilcolina da soja através de RMN de ¹H e de ³¹P. *Química Nova*, São Paulo, 2008;31(7):1856-1859. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422008000700043&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 de julho de 2019.
- QUEIROZ, J. C. F.; ALONSO-VALE, M. I. C.; CURTI, R. *et al.* Controle da adipogênese por ácidos graxos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [online]. 2009;53(5):582-594. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302009000500011&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em 06 de agosto de 2019.
- PALMA, P. R. Avaliação da Anexina V e Calceína AM como Marcadores de Apoptose em Linfócitos. 2005. 91 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Florianópolis, 2005. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/102329/221571.pdf;jsessionid=335B698FD9AD0B7C099E84A0A1C299C3?sequence=1>> Acesso em 03 de agosto de 2019.
- PEREIRA, J. X.; CAVALCANTE, Y.; OLIVEIRA, R. W. The role of inflammation in adipocytolytic nonsurgical esthetic procedures for body contouring. *Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2017; 10: 57–66. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5327851/>>. Acesso em 02 de julho de 2019.
- PINTO, H. Local fat treatments: classification proposal. *Adipocyte*. 2016; 5(1): 22–26. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836470/>>. Acesso em 02 de julho de 2019.
- RITTES, P.G. The use of phosphatidylcholine for correction of localized fat deposits. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2003;27(4):315–18. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00266-003-3033-y>>. Acesso em 20 de junho de 2019.
- RITTES, P. G. The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Dermatologic Surgery*. 2001;27(4):391–2. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11298713>>. Acesso em 16 de julho de 2019.
- ROTUNDA, A.M. Injectable treatments for adipose tissue: terminology, mechanism, and tissue interaction. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2009;41:714–720. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lsm.20807>>. Acesso em 30 de junho de 2019.

- ROTUNDA, A. M.; KOLODNEY, M.S. Mesotherapy and phosphatidylcholine injections: historical clarification and review. *Dermatologic Surgery*. 2006;32:465-80. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681654>>. Acesso em 20 de junho de 2019.
- ROTUNDA, A .M.; SUZUKI, H.; MOY, R.L *et al.* Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. *Dermatologic Surgery* 2004; 30(7): 1001-1008. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1524-4725.2004.30305.x>>. Acesso em 30 de junho de 2019.
- SALTI, G.; GHERSETICH, I.; TANTUSSI, F. *et al.* Phosphatidylcholine and sodium deoxycholate in the treatment of localized fat: a double-blind, randomized study. *American Society for Dermatologic Surgery*. 2008; 34(1): 60–66. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053049>>. Acesso em 13 de julho de 2019.
- The US Food and Drug Administration (USFDA). Drug Approvals and Database. Kybella®: Company: Kythera Biopharmaceuticals, Inc. Data da aprovação: 25/04/2015. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206333Orig1s000TOC.cfm> Acesso em 21 de junho de 2019.
- THOMAS, M. K.; D'SILVA, J.A.; BOROLE, A. J. Injection lipolysis: A systematic review of literature and our experience with a combination of phosphatidylcholine and deoxycholate over a period of 14 years in 1269 patients of Indian and South East Asian origin. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 2018; 11:222-8. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6371720/>>. Acesso em 9 de julho de 2019.
- WALKER, P.; LEE, D. A phase 1 pharmacokinetic study of ATX-101: serum lipids and adipokines following synthetic deoxycholic acid injections. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2015; 14:33–39. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684122>>. Acesso em 1 de julho de 2019.
- WON, T. J.; NAM, Y.; LEE, H. S. *et al.* Injection of phosphatidylcholine and deoxycholic acid regulates gene expression of lipolysis-related factors, pro-inflammatory cytokines and hormones on mouse fat tissue. *Food and Chemical Toxicology*, 2013;60:263–268. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691513005127?via%3Dihub>>. Acesso em 11 de julho de 2019.
- ZUTTON, M. S. S. R.; WENCESLAU, C. V.; LEMOS, P. A. *et al.* Células-Tronco de tecido adiposo e a importância da padronização de um modelo animal para experimentação pré-clínica. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*. 2013;21(3):281-7. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbci/v21n3/15.pdf>>. Acesso em 15 de julho de 2019.

24/9/2019 Winnie Prado Savergnago
Data a assinatura do aluno(a)

M. Gabriela Ribeiro 24/9/2019
Data e assinatura do orientador(a)