



FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

MÔNICA OLIVEIRA MANGELLI DE SOUZA

LIPÓLISE SUBMENTUAL SEM CORTES

BELO HORIZONTE

2022

MÔNICA OLIVEIRA MANGELLI DE SOUZA

LIPÓLISE SUBMENTUAL SEM CORTES

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para conclusão do Curso de especialização em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Dr. Allyson Henrique de Andrade Fonseca

**BELO HORIZONTE
2022**



FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS

Monografia intitulada “**LIPÓLISE SUBMENTUAL SEM CORTES**”, de autoria da
aluna MÔNICA OLIVEIRA MANGELLI DE SOUZA, aprovada pela banca
examinadora constituída pelos seguintes professores:

Orientador - Instituição

Coorientador - Instituição

Examinador - Instituição

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Dedico esta monografia

À minha família. Minha maior conquista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço À Deus, por sempre me abrir portas e nunca me abandonar.

Ao meu esposo e companheiro de vida, Sérgio, por sempre me apoiar, suportar minhas ausências e me “representar” tão brilhantemente em casa e com nosso maior tesouro; Mariana.

Ao meu mestre, Dr. Allyson Fonseca, por ser esse ser de luz e depositar tanta confiança em mim desde sempre.

Ao meu pai, meu eterno exemplo de profissional e, à minha mãe, pelo suporte e amor incondicional.

RESUMO

O mento e a mandíbula são áreas comuns de preocupação estética e a perda da definição dessas áreas ocorre como parte do processo natural de envelhecimento. Um pescoço jovem tem uma borda mandibular inferior distinta sem saliência da papada. O excesso de gordura da papada influencia a percepção de idade e atratividade, e seu posicionamento é um importante componente do rejuvenescimento facial. Considerando-se tais fatos, este trabalho teve como objetivo descrever, por meio de uma revisão de literatura, aspectos relacionados às indicações, vantagens e desvantagens da lipólise facial e submental sem cortes. Ao final, pôde-se concluir que a análise precisa do mecanismo de papada para cada paciente é necessária para determinar o curso apropriado de tratamento. Uma compreensão da anatomia submentoniana e avaliação cuidadosa da gordura submentoniana de cada paciente permite que um tratamento individualizado com ácido desoxicólico seja realizado com segurança.

Palavras-chave: Lipólise facial. Submento. Papada. Ácido desoxicólico.

ABSTRACT

The chin and mandible are common areas of esthetic concern and the loss of definition in these areas occurs as part of the natural aging process. A young neck has a distinct lower mandibular border without a jowl overhang. Excess jowl fat influences the perception of age and attractiveness, and its positioning is an important component of facial rejuvenation. Considering these facts, this study aimed to describe, through a literature review, aspects related to the indications, advantages and disadvantages of uncut facial and submental lipolysis. In the end, it could be concluded that accurate analysis of the double chin mechanism for each patient is necessary to determine the appropriate course of treatment. An understanding of the submental anatomy and careful assessment of each patient's submental fat allows for an individualized treatment with deoxycholic acid to be performed safely.

Keywords: Facial lipolysis. Subment. double chin. Deoxycholic acid.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATX-101	Ácido desoxicólico
3D	Tridimensionais
ADC	Ácido desoxicólico
DXS + FD	Deoxicolato de sódio + fosfatidilcolina
EAs	Eventos adversos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GSM	Gordura submentoniana

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Redundância platismal: vista frontal (a) e visualização de perfil (b). A seta aponta para toda a porção central redundante do platisma.	12
Figura 2	Aparência típica de bandas platismais. As bordas musculares direita e esquerda são claramente visíveis (setas)	13
Figura 3	Regiões do pescoço. A – Triângulo submentoniano; B – Triângulo submandibular; C – Triângulo carotídeo; D – triângulo muscular; E – triângulo esternocleidomastóideo; F – região cervical lateral; G – músculo trapézio	14
Figura 4	Área de tratamento ATX-101 recomendada e padrão de injeção com base na bula	20
Figura 5	Zonas submentais seguras para tratamento com ATX-101. As zonas de tratamento potenciais são marcadas como S1, S2, S3 e S4. As bordas da zona são definidas pela prega <i>submentoniana</i> (<i>SmC</i>), borda da <i>fúrcula</i> tireoidiana (<i>TNB</i>), prega cervical inferior (<i>INC</i>), extensão inferior das comissuras orais (<i>OC</i>), extensão inferior da incisura <i>antegonial</i> (<i>AgN</i>), borda anterior do músculo esternocleidomastóideo (<i>ASCM</i>) e borda inferior da zona sem tratamento (<i>NTZ</i>) (<i>área tracejada em vermelho</i>)	21
Figura 6	Triângulo invertido em paciente jovem (a) e em paciente maduro (b)	27
Figura 7	a base do triângulo deslizando para baixo (papada)	27
Figura 8	Alopecia na área tratada com deoxicolato a 1%	34

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 Anatomia da região submentoniana e do pescoço	11
2.2 Lipoaspiração submental	15
2.2.1 Ácido desoxicólico.....	17
2.2.1.1 Eficácia e segurança do ácido desoxicólico	23
2.2.1.2 Efeitos adversos do uso do ácido desoxicólico	27
2.2.2 Deoxicolato de sódio.....	31
3 DISCUSSÃO	35
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

1 INTRODUÇÃO

A gordura da papada consiste nos coxins de gordura superior e inferior, com o septo mandibular agindo como uma tipoia sob os dois coxins de gordura da papada e fundindo-se com o músculo platisma. Alterações ao longo do tempo nos compartimentos de gordura subcutânea ao redor do septo mandibular podem levar a papada e envelhecimento facial (ROHRICH et al., 2006).

A papada pode ser causada por atrofia do tecido subcutâneo, ptose resultante do deslocamento do compartimento e/ou deiscência do septo mandibular, permitindo que a gordura flua para o pescoço (ASCHER et al., 2016).

O envelhecimento facial está em um continuum de várias mudanças anatômicas, incluindo acúmulo de gordura em alguns coxins de gordura e atrofia em outros. Há frouxidão dos ligamentos de retenção e afinamento dérmico/comprometimento do colágeno e da elasticidade. A reabsorção esquelética leva a um menor suporte para as estruturas dos tecidos moles. Finalmente, ocorre frouxidão muscular e perda de vantagem mecânica (AZZI et al., 2018). Além disso, o excesso de gordura submental e lateral do pescoço é considerado esteticamente desagradável e afeta negativamente a aparência facial e o bem-estar psicológico dos pacientes (COLLINS; MOYER, 2018).

Atualmente, há várias técnicas utilizadas para conseguir o rejuvenescimento dessa área, entre as quais se destacam criolipólise, lipolíticos injetáveis, radiofrequência percutânea, lipoaspiração com ou sem o uso de laser (COLLINS; MOYER, 2018; AZZI et al., 2018) e injeções subcutâneas de ácido desoxicólico, um ácido biliar secundário derivado do ácido cólico (DAYAN et al., 2016; SHRIDHARANI; CHANDAWARKAR, 2019; SHRIDHARANI, 2020).

Em abril de 2015, uma formulação patenteada sintética de ácido desoxicólico, o ATX-101, com o nome comercial de Kybella® (Allergan plc, Coolock) nos Estados Unidos e, Belkyra®, no Canadá, tornou-se o primeiro produto injetável a receber aprovação da *Food And Drug Administration* (FDA) para redução não cirúrgica de adiposidade submentoniana leve a moderada devido à gordura submental (SOUYOUL et al., 2017; MUSKAT et al., 2022). Esta aprovação deve-se ao mecanismo de ação do ATX-101 que resulta em adipocitólise e induz uma resposta inflamatória localizada e previsível para limpar

detritos celulares e lipídios liberados do local da injeção (DOVER et al., 2018; SHRIDHARANI; CHANDAWARKAR, 2019; SHRIDHARANI, 2020).

A maioria dos eventos adversos após o tratamento com ATX-101 está relacionada ao local da injeção incluindo inchaço/edema, dor, endurecimento, hematomas/hemorragia e desconforto (DOVER et al., 2018). As complicações associadas à lipoaspiração submentoniana são raras. No entanto, quando ocorrem, são significativas e podem causar consequências desfigurantes (DINIZ et al., 2022).

Considerando-se estas afirmativas, este trabalho tem como objetivo descrever aspectos referentes à lipólise submentual, ressaltando-se as vantagens e desvantagens das técnicas utilizadas em procedimentos estéticos de harmonização facial.

Para tanto, faz-se uso da pesquisa bibliográfica, utilizando artigos disponíveis na base de dados do Pubmed e do Scielo, nos idiomas português e inglês, utilizando-se os seguintes descritores: envelhecimento facial, rejuvenescimento, estética, gordura submentoniana, flacidez, ácido desoxicólico, deoxicolato de sódio, lipólise.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anatomia da região submentoniana e do pescoço

O processo de envelhecimento é multifatorial. Vários elementos coexistem, causando a descrição clássica do processo de envelhecimento das áreas faciais e do pescoço. Fatores internos como genética, exposição ao ambiente, tabagismo, falta de suporte esquelético fundacional adequado (por exemplo, microgenia), deflação de gordura e descendência dérmica/facial/muscular contribuem para o enfraquecimento. Excepcionalmente no pescoço anterior é o acúmulo de gordura na região submental e a redundância ou bandagem do músculo platísmo como fatores contribuintes para o processo de envelhecimento (FATTAHI, 2012).

O pescoço é uma estrutura cilíndrica que se estende da base do crânio até a região torácica. Do ponto de vista anatômico é dividido em três compartimentos: posterior (musculoesquelético, confere suporte e movimento à cabeça e ao pescoço); anterior (visceral, abriga estruturas glandulares, respiratórias e gastrintestinais); lateral (abriga vasos calibrosos e nervos (BRAZ; SAKUMA, 2017)).

Nas regiões submentoniana e submandibular, a pele é pouco aderente, enquanto nas regiões pós-auricular e mastoidea é bem aderida aos tecidos subjacentes (HATEF et al., 2009). O tecido adiposo do pescoço é distribuído nos planos supraplatismal, interplatismal e subplatismal (ROHRICH et al., 2006).

A fáscia cervical é dividida nas camadas superficial e profunda. A fáscia cervical superficial é a continuação do sistema musculoaponeurótico superficial (SMAS) e contém nervos cutâneos, vasos sanguíneos, linfáticos e quantidade variável de gordura (BRAZ; SAKUMA, 2017).

O platísmo é um músculo fino, largo e superficial, que se origina da fáscia superficial do tórax superior e se dirige superiormente para se inserir na borda inferior da mandíbula e da pele; funde-se também com os músculos do terço inferior da face (BRAZ; SAKUMA, 2017). É innervado pelo ramo cervical do

nervo facial, e a irrigação sanguínea é conferida por artéria facial, artéria tireóidea superior, ramos das artérias auricular posterior e occipital. Sua principal ação é atuar como depressor da mandíbula, movendo os cantos da boca inferiormente (para baixo), tencionando a pele do pescoço anterior (ROHRICH et al., 2006).

A anatomia dos músculos do platisma também desempenhará um papel na aparência do pescoço anterior. Pacientes com decussação dos músculos do platisma direito e esquerdo exibirão redundância platismal (plenitude) na porção central da parte superior do pescoço, enquanto os que não tiverem decussação terão bandas platismais (bordas mediais visíveis dos músculos direito e esquerdo e fáschia adjacente) (FIG. 1 e 2). Ambas as condições tornam-se exageradas pela contração do músculo platisma. Novamente, parte da anatomia subjacente do músculo platisma é mascarada pela gordura superficial (FATTAHI, 2012).

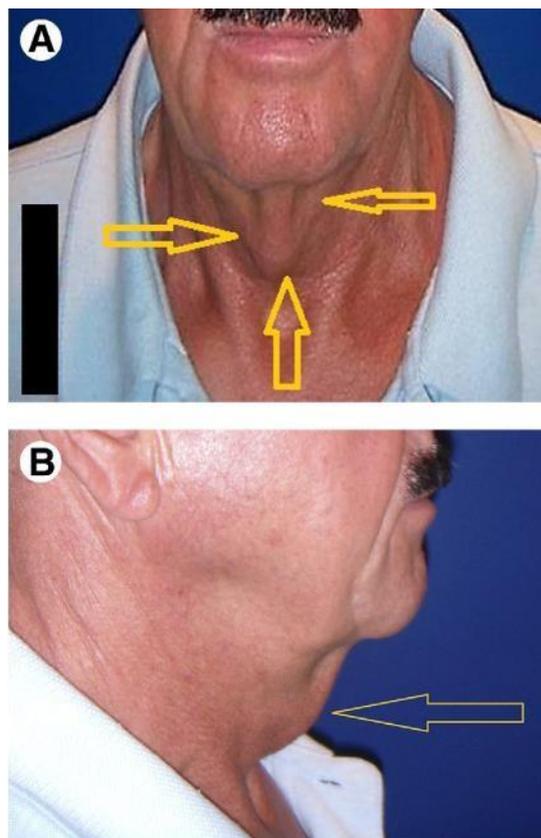


Figura 1 – Redundância platismal: vista frontal (a) e visualização de perfil (b). A seta aponta para toda a porção central redundante do platisma.

Fonte: Fattahi (2012).



Figura 2 – Aparência típica de bandas platismais. As bordas musculares direita e esquerda são claramente visíveis (setas).
Fonte: Fattahi (2012).

O nervo acessório emerge na borda posterior do músculo esternocleidomastóideo e toma um curso posterior e inferior em direção ao músculo trapézio. Cursa superficialmente abaixo da fáscia cervical e pode ser facilmente lesado durante dissecação do pescoço (MORRISON et al., 2001). Dissecação posterior à borda posterior do músculo esternocleidomastóideo precisa levar em consideração a posição superficial desse nervo. A lesão dele causa fraqueza e dor crônica no ombro (BRAZ; SAKUMA, 2017).

O nervo mandibular marginal é ramo do nervo facial e um dos nervos mais lesionados em cirurgias do pescoço. O nervo marginal mandibular (NMM) supre os músculos do lábio inferior e corre ao longo da mandíbula superficialmente à artéria e veia facial. Esse nervo passa por baixo do músculo platisma e inerva seus músculos-alvo em sua superfície profunda (BRAZ; SAKUMA, 2017). Estudos em cadáveres mostram que, posteriormente à artéria facial, o NMM segue o ângulo da mandíbula em 52% dos casos, encontra-se aproximadamente 1,1 a 1,6 cm abaixo da mandíbula em 32% dos casos e corre acima da mandíbula em 16% dos casos. Anteriormente à artéria facial, o NMM está sempre acima da borda inferior da mandíbula (SHRIDHARANI, 2019a).

No tocante à vascularização, as artérias carótidas são as principais estruturas arteriais do pescoço. A artéria carótida comum direita origina-se da artéria braquiocefálica e a esquerda origina-se do arco da aorta. Elas se bifurcam no nível da borda superior da cartilagem tireóidea em carótidas interna e externa. A artéria carótida interna geralmente não possui ramificações no pescoço e passa através do canal carotídeo até o crânio (BRAZ; SAKUMA, 2017). Ramos da

artéria carótida externa são as artérias tireóidea superior, faríngea ascendente, lingual, facial, occipital, auricular posterior, maxilar e artéria temporal superficial. As principais veias do pescoço são as jugulares externa e interna (ROHRICH et al., 2006).

Em relação à inervação, no triângulo submandibular encontram-se importantes estruturas, como glândula salivar submandibular, artéria e veia facial e nervo mandibular marginal. Já o triângulo carotídeo contém os nervos hipoglosso, acessório e vago, nervo laríngeo superior e ramos do nervo facial, tronco simpático, vasos carotídeos e ramos das veias jugulares (FIG. 3) (HATEF et al., 2009; BRAZ; SAKUMA, 2017).

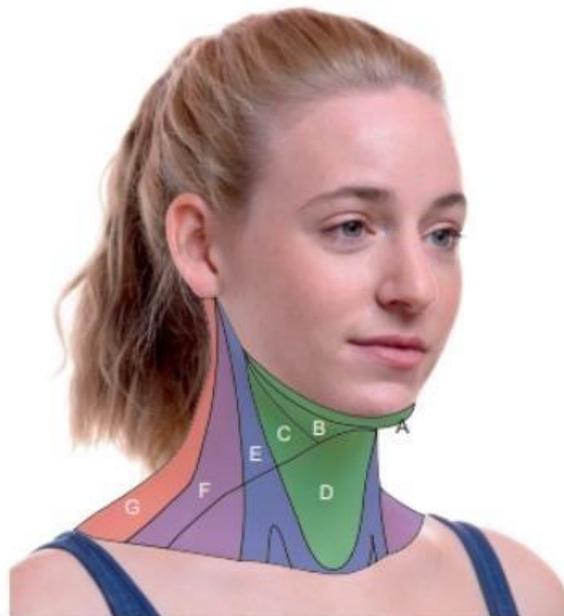


Figura 3 – Regiões do pescoço. A – Triângulo submentoniano; B – Triângulo submandibular; C – Triângulo carotídeo; D – triângulo muscular; E – triângulo esternocleidomastóideo; F – região cervical lateral; G – músculo trapézio
Fonte: BRAZ; SAKUMA (2017).

A glândula submandibular é envolta por uma cápsula e possui duas porções, uma superficial e outra profunda. O ducto de Wharton origina-se do lobo profundo, atravessa o espaço sublingual e abre próximo ao frênulo da língua (HATEF et al., 2009). O ramo mandibular marginal do nervo facial cruza a porção anteroinferior da glândula e a mandíbula, bem como inerva os músculos do lábio

inferior e do mento (ROHRICH et al., 2006).

Uma borda mandibular distinta sem protuberância da papada é um sinal de um pescoço jovem. A gordura da mandíbula diminui com a idade, contribuindo para a quadralização da face e a perda da definição do terço inferior. O contorno da papada é, portanto, um componente chave do rejuvenescimento do pescoço, restaurando um rosto quadrado a uma forma oval mais jovem e adicionando definição à linha da mandíbula (JONES et al., 2016; SHRIDHARANI, 2019a).

Estudos apontam que a aparência não-estética da área cervicomentar pode ser o resultado de muitos fatores, incluindo hipoplasia mandibular, lipodistrofia localizada, osso hióide mal posicionado, deformidade platismal, frouxidão de tecidos moles ou uma combinação de qualquer um destes (AZZI et al., 2018).

2.2 Lipoaspiração submentual

A lipoaspiração evoluiu de procedimentos excisionais agudos e cegos. Em 1929, Charles Dujarrier, um cirurgião francês, tentou o primeiro procedimento de contorno dos depósitos de gordura da parte interna da coxa, introduzindo uma cureta afiada por via subcutânea através de uma pequena incisão na pele. Tragicamente, seguiu-se uma hemorragia e o caso terminou em amputação (PELOSI; PELOSI, 2010).

Assim, nas décadas seguintes, estas técnicas excisionais foram abandonadas e, em 1970, Giorgio Fischer, um ginecologista italiano, introduziu a sucção como uma curetagem adjunta. Na mesma década, Yves Gerard Illouz, da França, introduziu a primeira técnica da lipoaspiração moderna, utilizando cânulas de sucção contundentes e sucção de alta potência para desalojar e remover a gordura subcutânea. A técnica utilizou cânulas de 10mm e anestesia endotraqueal geral. No entanto, associou-se à perda significativa de sangue, que se tornou o fator limitante na extensão da cirurgia realizada. A técnica foi posteriormente denominada lipoaspiração seca, refletindo o fato de que nenhum

fluido foi injetado nas camadas de gordura-alvo antes da sucção (PELOSI; PELOSI, 2010).

As modificações subsequentes da técnica incluíram a instilação de um pequeno volume de solução salina, com ou sem hialuronidase, na camada de gordura como lubrificante para facilitar a remoção da canulação; isso ficou conhecido como lipoaspiração úmida. Pierre Fournier introduziu a lipoaspiração e transplante de gordura extraída por seringa. Ele cunhou o termo lipoescultura para descrever seu sistema (PELOSI; PELOSI, 2010).

Um refinamento adicional da técnica de lipoaspiração úmida, introduzida por Gregory Hetter, de Las Vegas, no início dos anos 80, envolveu a adição de epinefrina como vasoconstritor à solução umectante. A metade da década de 1980 marcou a era moderna das técnicas de lipoaspiração hemostática. O ponto central desses métodos foi a instilação de maiores volumes de líquido com adrenalina nas camadas de gordura alvo (PELOSI; PELOSI, 2010).

A lipoaspiração super-úmida foi introduzida, também, na década de 1980, e consiste numa técnica que utiliza anestesia geral ou regional em conjunto com volumes e concentrações de solução de lidocaína do que lipoaspiração tumescente. Isto apresenta excelente hemostasia e um perfeito grau de analgesia pós-operatória, mas apresenta os riscos associados à anestesia geral ou regional (PELOSI; PELOSI, 2010).

Jeffrey Klein, dermatologista americano, apresentou uma técnica de anestesia puramente local denominada lipoaspiração tumescente, em 1987, na qual utilizou lidocaína em volumes maiores e doses totais mais altas e cânulas de calibre menor, com um perfil de segurança melhor, tornando possível realizar cirurgias de lipoaspiração com anestesia local, de forma segura, dispensando a anestesia geral, de maior risco cirúrgico e dispendiosa (PELOSI; PELOSI, 2010).

A técnica de lipoaspiração submentual (para remoção da gordura do pescoço e da papada) vem sendo realizada desde o início da década de 1980, com a premissa de que a pele subjacente contraia e aperte, com bons resultados e poucas complicações (MORRISON et al., 2001). A técnica funciona através da remoção de gordura próxima à superfície da pele subjacente, levando à contração e alterações permanentes no contorno. Isso é realizado em um plano subcutâneo com segurança acima do músculo platísmo (THOMAS; BLOOM, 2017; COLLINS;

MOYER, 2018).

Atualmente, a adipocitólise por injeção é uma técnica minimamente invasiva que pode ser adequada para reduzir o excesso de gordura papilar. ATX-101 (injeção de ácido desoxicólico; Kybella® nos Estados Unidos; Belkyra no Canadá, Austrália, Europa e Coréia do Sul; Kythera Biopharmaceuticals®, Inc., uma afiliada da Allergan) é o único medicamento adipocitolítico injetável aprovado para redução de gordura submentoniana (SHRIDHARANI, 2019a; SHRIDHARANI, 2020).

2.2.1 Ácido desoxicólico

De acordo com Ascher et al. (2016), o ingrediente ativo sintetizado do ATX-101 é estruturalmente semelhante ao ácido desoxicólico endógeno, um ácido biliar secundário que é um subproduto metabólico de bactérias intestinais. A injeção de ATX-101 na gordura causa adipocitólise; a análise histológica dos tecidos tratados com ATX-101 mostra que, 1 dia após a injeção, ocorreu a lise da membrana das células adiposas, levando à desestabilização celular. Neutrofilia, uma marca de lesão tecidual irreversível, foi visível no dia 3, e infiltração de macrófagos para remover detritos celulares e lipídios liberados foi visível no dia 7. Proliferação de fibroblastos, espessamento de septos fibrosos (indicativo de produção de colágeno) e inflamação a remissão foi observada no dia 28. Fisiologicamente, as injeções de ATX-101 aumentam os níveis plasmáticos de lipídios, semelhante ao que ocorre após uma refeição.

Segundo Amore et al. (2018), o ácido desoxicólico tem seletividade parcial para adipócitos maduros. Ele é um surfactante não seletivo, ou seja, causa danos à célula por meio da emulsificação onde é injetado. Ele é mais eficaz se houver uma porcentagem menor de proteína na célula. Isso significa que os adipócitos maduros são extremamente mais vulneráveis ao ácido desoxicólico (porque o conteúdo de proteína é inferior a 5%) do que outras linhagens celulares com uma concentração maior de proteína (por exemplo, o miócito tem uma porcentagem de proteína de mais de 95%).

O mecanismo de papada é determinado por meio de inspeção visual e

palpação da área. Para considerar o ATX-101 como uma opção de tratamento, deve haver plenitude focal visível na papada e gordura subcutânea discernível à palpação (JONES et al., 2016). A preferência do paciente pela modalidade de tratamento também deve ser levada em consideração, bem como as suas expectativas. Como outras alterações do envelhecimento da face provavelmente ocorrem além da papada, alguns pacientes podem ser melhores candidatos para o rejuvenescimento cirúrgico (SHRIDHARANI, 2019a). Glândulas submandibulares proeminentes, a gordura pós-platismal ou hipertrofia do músculo digástrico também pode contribuir para a plenitude submentoniana e não apresentam melhoras com o tratamento (BATRA et al., 2010).

O ácido desoxicólico pode destruir os adipócitos por 3 formas, como agentes causadores de necrose; por causar mobilização dos ácidos graxos de dentro do adipócito; e, na forma cristalina, causar dano celular pela perfuração das membranas biológicas (JONES et al., 2016b). Além desses processos, existem três mecanismos de retração da pele que foram observadas: a inflamação difusa intradérmica na pele e angiogênese na região de tratamento, além de ablação focal das gorduras subcutâneas que se estende até a camada basal da derme (GEREMIA et al., 2017).

Segundo Shridharani (2020), apenas a papada causada pelo fluxo de gordura sobre a mandíbula sem evidência de ptose do compartimento superior maior deve ser considerada para o tratamento com ATX-101. A área de tratamento é verificada com palpação e pinçamento para confirmar a presença de gordura subcutânea. Se também estiver tratando a gordura submentoniana, deve-se garantir que um ângulo cervicomentar obtuso seja o resultado do excesso de gordura submentoniana pré-platismal para que o ATX-101 seja eficaz. Pode ser usado como tratamento adjuvante para reduzir a gordura residual ao longo da linha da mandíbula após o rejuvenescimento facial cirúrgico.

Bons candidatos para o tratamento isolado da gordura da mandíbula são indivíduos mais jovens, com pele adequada e integridade do tecido mole circundante, que não apresentarão flacidez da pele após diminuir a gordura subcutânea (JONES et al., 2016). A ptose mínima das estruturas circundantes também é importante para não aumentar o aspecto envelhecido devido aos vazios que podem ser criados. Deve-se olhar para o tratamento da papada menos como um processo isolado, mas mais no *continuum* do rejuvenescimento facial

estético. A restauração do volume da face média, o aumento do volume da papada, a melhoria da qualidade da pele e a suspensão não cirúrgica da pele podem ajudar a melhorar a aparência geral do paciente (SHRIDHARANI, 2019a).

Quanto à utilização, estudo descreveu que as marcações padrão são de acordo com o folheto/bula da embalagem do ATX-101 e fornecem para o tratamento de apenas uma pequena área central de plenitude submentoniana (Figura 4). Essa zona de tratamento é delimitada superiormente pela prega submentoniana, lateralmente pela extensão inferior das comissuras orais e inferiormente pela incisura tireoidiana. Entretanto, essa abordagem de tamanho único trata insuficientemente os pacientes que têm pescoços mais cheios, especialmente aqueles com deposição de gordura fora da região central. Uma zona sem tratamento para evitar o nervo marginal mandibular é definida pela área 2,0 cm inferior à mandíbula. A área de tratamento recomendada de acordo com o folheto da embalagem ATX-101 é referida como zona S1. De acordo com a bula, os pacientes podem receber até seis tratamentos ATX-101 com um máximo de 10 ml por sessão. Os pacientes devem ser informados de que o número típico de tratamentos varia de dois a quatro, com aproximadamente 6 semanas entre as sessões. Durante cada visita de acompanhamento, a avaliação visual e palpatória da adiposidade submentoniana remanescente deve ser usada para decidir se o tratamento adicional será necessário. O intervalo entre os tratamentos é determinado pela resolução do endurecimento e pela preparação do paciente para tratamento posterior (SHRIDHARANI; CHANDAWARKAR, 2019).

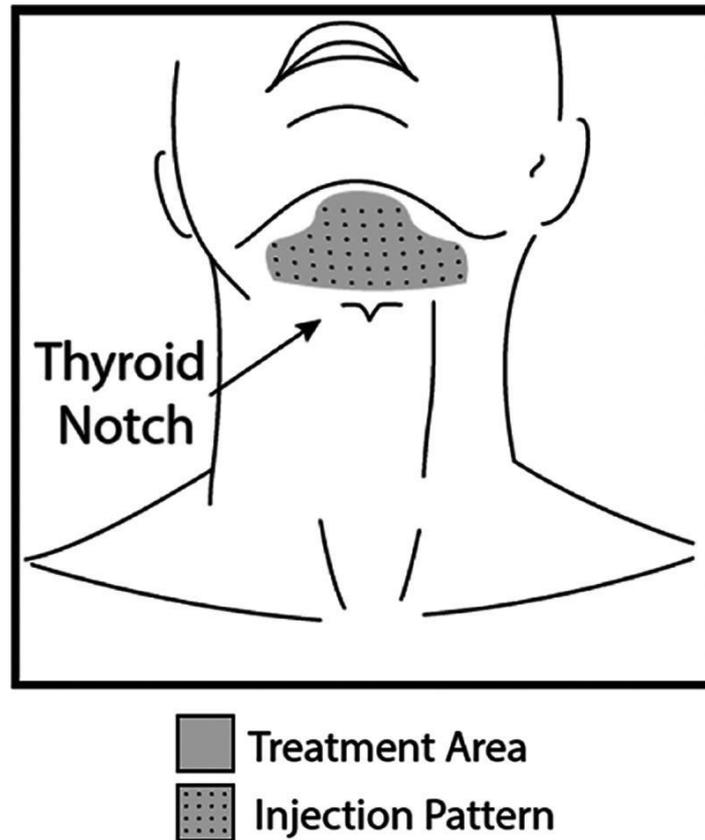


Figura 4 – Área de tratamento ATX-101 recomendada e padrão de injeção com base na bula

Fonte: SHRIDHARANI; CHANDAWARKAR (2019).

Mas os autores realizaram um estudo em que propuseram uma área de tratamento expandida, denominada de zona de segurança expandida. Esta técnica facilita o tratamento centrado no paciente que se ajusta à anatomia individual, proporcionando, assim, uma terapia mais abrangente para pacientes que foram subtratados anteriormente. Entretanto, a expansão da zona de tratamento submentoniana tem o potencial de aumentar os eventos adversos, especialmente a paresia do nervo marginal mandibular (SHRIDHARANI; CHANDAWARKAR, 2019). O quadro 1 e as figuras 5, abaixo detalham as bordas anatômicas de cada zona de tratamento na zona de segurança expandida.

Quadro 1 – Bordas anatômicas das várias zonas de segurança expandidas para injeção de ATX-101.

Zona	Fronteiras		
	Superior	Inferior	Lateral
S1	Vinco submentoniano	Borda do entalhe da tireoide	Extensões inferiores de comissuras orais
S2	2,0 cm abaixo da borda inferior da mandíbula	Borda do entalhe da tireoide	Extensões inferiores da comissura oral e incisura antegonial
S3	2,0 cm abaixo da borda inferior da mandíbula	Borda do entalhe da tireoide	Extensão inferior da incisura antegonial e borda anterior do músculo esternocleidomastóideo
S4	Borda do entalhe da tireoide	Vinco do pescoço inferior	Bordas anteriores do músculo esternocleidomastóideo

Fonte: SHRIDHARANI; CHANDAWARKAR (2019)

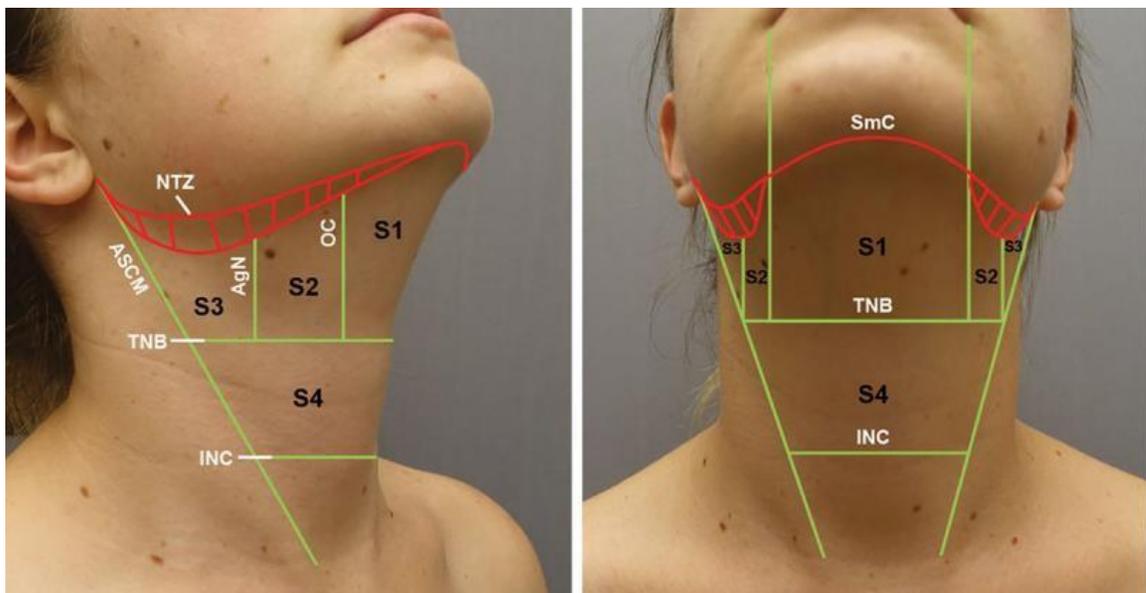


Figura 5 – Zonas submentais seguras para tratamento com ATX-101. As zonas de tratamento potenciais são marcadas como S1, S2, S3 e S4. As bordas da zona são definidas pela prega *submentoniana* (*SmC*), borda da *fúrcula* tireoidiana (*TNB*), prega cervical inferior (*INC*), extensão inferior das comissuras orais (*OC*), extensão inferior da incisura *antegonial* (*AgN*), borda anterior do músculo esternocleidomastóideo (*ASCM*) e borda inferior da zona sem tratamento (*NTZ*) (*área tracejada em vermelho*).

Fonte: SHRIDHARANI; CHANDAWARKAR (2019)

Uma vez que as marcações faciais são feitas, a grade de 1,0 cm recomendada para uso com ATX-101 ao tratar gordura submentoniana é aplicada à área de tratamento da papada, e injeções de 0,2 mL são administradas usando uma agulha de calibre 32 de 0,5 pol. Próxima aos pontos na grade. Se a área de superfície for relativamente pequena, injeções de 0,1 mL podem ser administradas em intervalos de 0,5 a 0,75 cm. A técnica de injeção adequada é crítica para o sucesso do tratamento da papada. O médico deve apertar a gordura da mandíbula com a mão que não faz a injeção e afastá-la das estruturas subjacentes durante a injeção, que demonstra a técnica de injeção para o tratamento da gordura da papada com ATX-101. As injeções devem ser administradas perpendicularmente à superfície da pele e no meio da gordura subcutânea (cerca de 6–10 mm). Se for observada bolha dérmica durante a administração, as injeções podem ser muito superficiais e a agulha deve ser empurrada suavemente mais profundamente na gordura subjacente. Deve-se evitar ser excessivamente agressivo ou injetar superiormente no coxim gorduroso da papada isolado (SHRIDHARANI, 2019a). A massagem não é recomendada diretamente após a injeção de ATX-101 porque isso pode deslocar o medicamento para os tecidos circundantes (não direcionados) (JONES et al., 2016a; SHRIDHARANI, 2019a).

Estudos apontaram que a redução da papada continua por pelo menos 2 a 3 meses após o tratamento com ATX-101, fornecendo evidências de uma melhora progressiva no contorno submental além do intervalo de tratamento de 28 dias, um achado consistente com o ponto de tempo de observação da eficácia primária de um programa principal de 12 semanas após o último tratamento (DOVER et al., 2018).

Item de suma importância refere-se ao tratamento combinado no mesmo dia com outros injetáveis estéticos, que é aceitável, desde que as áreas de tratamento não estejam sobrepostas ou próximas à área das injeções de ATX-101, para controlar qualquer aumento cumulativo no inchaço ou outros eventos adversos. A recapagem da pele usando suturas/fios não pode ser realizada antes de 3 meses após o tratamento final com ATX-101. Se o reenvelhecimento da pele for realizado inicialmente, recomendamos esperar pelo menos 4 meses antes do tratamento com ATX-101. Cirurgia adicional da cabeça e pescoço na área tratada

também pode ser feita após 4 a 6 meses para permitir que a inflamação diminua (TELLER et al., 2021).

2.2.1.1 Eficácia e segurança do ácido desoxicólico

Um estudo de fase III, duplo-cego, controlado por placebo, realizado por Rzany et al. (2014), avaliou a eficácia e segurança do ATX-101 para redução da gordura submentoniana (moderada/grave), em uma amostra de 363 pacientes, que foram randomizados para receber ATX-101 (1 ou 2 mg/cm²) ou injeções de placebo em até quatro sessões de tratamento, com 28 dias de intervalo, com seguimento de 12 semanas. Significativamente mais receptores de ATX-101 atenderam aos critérios de desfecho primário versus placebo: na escala clínica, 59,2% e 65,3% dos pacientes tratados com ATX-101 1 e 2 mg cm⁻², respectivamente, foram respondedores ao tratamento vs. 23,0% para placebo; na escala do paciente, 53,3% e 66,1%, respectivamente, vs. 28,7%, estavam satisfeitos com a aparência do rosto/queixo. As medições do paquímetro mostraram uma redução significativa na gordura submentoniana, a flacidez da pele não piorou e os pacientes que receberam ATX-101 relataram melhorias na gravidade e no impacto psicológico. A maioria dos eventos adversos foi transitória e associada à área de tratamento. Sendo assim, concluiu-se que o ATX-101 foi eficaz e bem tolerado para redução não cirúrgica de gordura submentoniana.

Em 2016b, Jones e colaboradores, descreveram os resultados de um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3, denominado REFINE-1, com o objetivo de investigar a eficácia e segurança do ATX-101. Indivíduos insatisfeitos com sua gordura submentoniana (GSM) (moderada ou grave) receberam 2mg/cm de ATX-101 ou placebo. As medidas de desfecho primário foram melhorias compostas de ≥ 1 grau e ≥ 2 graus na gravidade do GSM avaliada pelo médico e pelo sujeito, usando escalas validadas 12 semanas após o último tratamento. A ressonância magnética (RM) forneceu uma medida objetiva da redução do volume submentoniano. 256 indivíduos foram tratados com ATX-101 e 250 indivíduos tratados com placebo. Uma resposta composta ≥ 1 grau foi alcançada em 70,0% e 18,6%, e uma resposta composta ≥ 2

grau em 13,4% e 0%, respectivamente. A proporção de respondedores de ressonância magnética foi mais de 8 vezes maior com ATX-101 do que com placebo (46,3% vs 5,3%). Os indivíduos tratados com ATX-101 relataram melhora no impacto psicológico do GSM e satisfação com o tratamento. Digno de nota, 55% e 75% dos indivíduos tratados com ATX-101 relataram melhora de 1 grau no GSM avaliado pelo médico após 2 e 4 tratamentos, respectivamente. Os eventos adversos (principalmente localizados no local da injeção) foram principalmente leves ou moderados e transitórios. Paresia do nervo mandibular marginal relatada em 4,3% dos indivíduos tratados com ATX-101. Portanto, este é um tratamento seguro e eficaz para redução de gordura submentoniana.

Humphrey et al. (2016) avaliaram a eficácia e segurança do ATX-101, no estudo randomizado de fase III denominado REFINE-2, em uma amostra de adultos com gordura submentoniana moderada a grave. Os desfechos primários, avaliados 12 semanas após o último tratamento, foram melhorias compostas de um ou mais graus e dois ou mais graus na gordura submentoniana observados em ambas as escalas de avaliação de gordura submentoniana relatadas pelo médico e pelo paciente. Outros desfechos incluíram avaliação baseada em imagem de ressonância magnética do volume submentoniano, avaliação do impacto psicológico da presença da gordura submentoniana. Entre aqueles tratados com ATX-101 ou placebo (n = 258/grupo de tratamento), 66,5% versus 22,2%, respectivamente, alcançaram uma melhora composta de um ou mais graus e 18,6% versus 3,0% alcançaram uma melhora composta de dois ou mais graus na redução da gordura submentoniana. Aqueles tratados com ATX-101 eram mais propensos a alcançar redução do volume submentoniano confirmada por ressonância magnética, maior redução no impacto psicológico da gordura submentoniana e satisfação com o tratamento. No geral, 85,7% dos eventos adversos no grupo ATX-101 e 76,9% no grupo placebo foram localizados no local da injeção. Os autores concluíram pela eficácia do ATX-101 como um tratamento alternativo para redução de gordura submentoniana.

Patel e Kridel (2017) compararam a lipólise submentoniana com ácido desoxicólico à lipoaspiração submentoniana e relataram que o ácido desoxicólico é eficaz para pacientes com lipólise submentoniana leve a moderada que necessitarão de 20 a 30 mg de medicamento por tratamento por 3 sessões de tratamento para um total de 60 a 90 mg.

Dover et al. (2018) sugeriram que a eficácia aumenta ao longo do tempo após o tratamento com ATX-101. Alguns indivíduos podem precisar de menos tratamentos para atingir seu objetivo estético se uma quantidade apropriada de ATX-101 for usada no tratamento inicial (6-8 mL para pacientes com gordura submental moderada ou grave) e o intervalo de tratamento for estendido. Nossa hipótese é que, após a adipocitólise e a resposta inflamatória subsequente induzida pelo tratamento com ATX-101 (que se resolve em grande parte no dia 28), a remodelação dos tecidos e a neocolagênese dentro da área submentoniana podem ocorrer ao longo de vários meses.

Grow et al. (2019) avaliaram a eficácia do ácido desoxicólico para o tratamento da adiposidade submentoniana, correlacionando dados tridimensionais (3D) com pontuações subjetivas de avaliação de 13 pacientes. As imagens 3D foram obtidas antes do tratamento inicial, em intervalos de 4 semanas, e no período de recuperação aguda. Pesquisas subjetivas correspondentes usando a ferramenta FACE-Q avaliaram os resultados percebidos do tratamento e os efeitos colaterais. De acordo com os resultados, objetivamente, houve uma redução significativa no volume submentoniano após o tratamento, com média de rodadas totais de tratamento de 3,4 (DP: 1,19). Durante o período de recuperação imediata, houve um aumento estatisticamente significativo no volume submentoniano, com um aumento médio de 8,68%. Subjetivamente, os escores de satisfação do paciente melhoraram significativamente para a estética da área sob o queixo e linha da mandíbula. Ocorreu parestesia após o tratamento em todos os participantes do estudo. Não houve grandes complicações. As pontuações de recuperação precoce do tratamento também melhoraram significativamente com os tratamentos subsequentes. Sendo assim, este estudo validou o uso de ácido desoxicólico para redução da adiposidade supraplatismal na área submentoniana.

Shridharani (2019b), em estudo observacional, prospectivo, de centro e de braço único avaliou 100 pacientes consecutivos tratados com injeções subcutâneas de ATX-101 (2mg/cm²) (máximo de 6 sessões em intervalos \geq 1 mês). 17 pacientes foram submetidos a sessões de tratamento adicionais, com um total de 100 pacientes submetidos a 195 sessões de tratamento: 41, 36, 14, 6, 2 e 1 paciente foi submetido a 1, 2, 3, 4, 5, e 6 sessões, respectivamente. No geral, 91,7% dos pacientes no grupo de sessão única de tratamento e 100% no

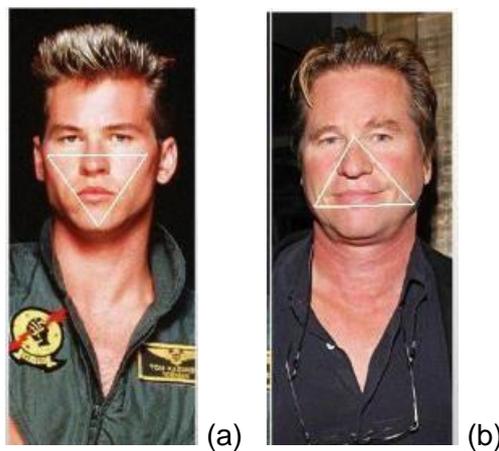
grupo de sessão múltipla tiveram uma melhora de ≥ 1 ponto na Escala de Classificação de Gordura Submentoniana relatada pelo médico. A duração média do edema local, dormência e sensibilidade após o tratamento foi de 7,1 (5,1), 27,9 (11,3) e 3,5 (3,5) dias, respectivamente. As injeções de ácido desoxicólico foram geralmente bem toleradas e ≥ 2 sessões de tratamento foram necessárias para atingir a meta estética desejada em um ambiente de prática privada.

No estudo prospectivo de um único local, realizado por Shridharani (2020), 66 adultos foram tratados para o excesso de gordura da papada com ATX-101 (dose ajustada à área: 2 mg/cm²). Os pacientes elegíveis tinham gordura no maxilar e frouxidão da pele relativamente mínima na papada. Dependendo do tamanho da área de tratamento, foram administradas injeções de ATX-101 de 0,2 ml espaçadas de 1,0 cm ou 0,1 ml espaçadas de 0,50 a 0,75 cm. A melhora na aparência da papada foi avaliada 6 meses ou mais após o último tratamento presencial pelo clínico. A melhora também foi avaliada pelo paciente e dois cirurgiões plásticos independentes usando fotografias cegas antes/depois do tratamento. A segurança foi avaliada através de eventos adversos. Os resultados mostraram que o número médio de tratamentos ATX-101 recebidos foi de 1,8, com um volume médio de injeção de 0,8 ml por tratamento por papada. 98% dos pacientes experimentou uma melhora na aparência da papada. O autor recomenda que o volume de injeção e o espaçamento sejam reduzidos para o tratamento de pequenas áreas de superfície da papada.

Na revisão de literatura realizada por Ibáñez-Vicente et al. (2021), observou-se que, em vários ensaios clínicos de fase III, a injeção de 2mg/cm² de ácido desoxicólico na gordura submental reduziu a plenitude moderada a grave em comparação com o grupo placebo. Esses resultados foram mantidos na maioria dos casos durante um longo período de acompanhamento. As injeções de ATX-101 foram bem toleradas, com efeitos adversos limitados na área de tratamento, com resolução leve e completa sem sequelas. No entanto, nem todos os pacientes com gordura submental são adequados para a terapia com ácido desoxicólico e, portanto, uma seleção adequada é muito importante para alcançar os resultados estéticos desejados. Concluiu-se que as injeções de ATX-101 são eficazes e geralmente são uma opção minimamente invasiva e bem tolerada para o tratamento de gordura submental de intensidade moderada a grave em adultos selecionados.

2.2.1.2 Efeitos adversos do uso do ácido desoxicólico

A literatura aponta que a face ideal é aquela em que, quando se coloca um triângulo invertido, este fica alinhado corretamente, sendo diferente em pacientes jovens e mais velhos (Figuras 6). Mas, considerando que à medida que envelhecemos a base do triângulo desliza para baixo, caracterizando a papada (Figura 7) (BAXTER-HOLDER; BRENNAN, 2018) deve-se tomar medidas de segurança na aplicação do ácido desoxicólico, pois, estruturas anatômicas profundas no compartimento de gordura da mandíbula, incluindo o nervo marginal mandibular, veia facial e artéria facial, podem ser lesadas se expostas ao produto (SACHDEV et al., 2018; SHRIDHARANI, 2019a).



Figuras 6 – Triângulo invertido em paciente jovem (a) e em paciente maduro (b).

Fonte: BAXTER-HOLDER; BRENNAN (2018)

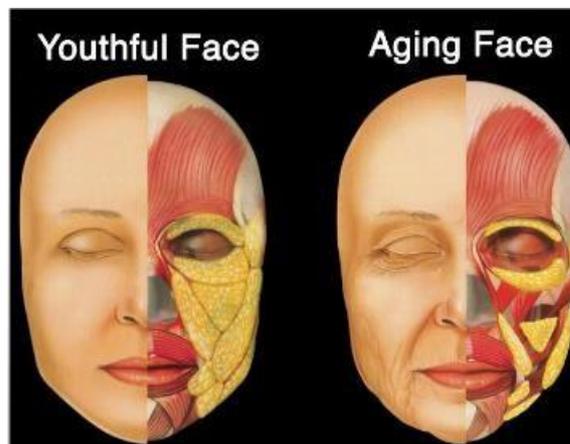


Figura 7 – a base do triângulo deslizando para baixo (papada)

Fonte: BAXTER-HOLDER; BRENNAN (2018)

Estudos (BATRA et al., 2010; HUMPHREY et al., 2016; BLANDFORD et al., 2018; SORENSON; CHESNUT, 2018; DAYAN et al., 2018) descreveram que uma das complicações raras, mas graves, observadas com a administração de ácido desoxicólico é a lesão do nervo marginal mandibular.

A incidência de paresia temporária do nervo mandibular marginal relatada nos ensaios clínicos randomizados de fase 3 conduzidos nos Estados Unidos e Canadá após a injeção de ATX-101 na região central (4,3%) (DAYAN et al., 2016). Estudos em cadáveres demonstraram que a relação do ramo marginal mandibular do nervo facial com a borda inferior da mandíbula é de extrema importância cirúrgica e conhecimento de suas principais variações é essencial para evitar seu dano e a paralisia residual resultante. Segundo os autores, o ramo mandibular marginal do nervo facial está sempre acima da borda inferior da mandíbula, enquanto anterior à artéria facial. A posição deste ramo é variável quando posterior à artéria facial; está acima da borda inferior da mandíbula em 81% e abaixo da borda inferior da mandíbula em 19% dos casos (BATRA et al., 2010).

Blandford et al. (2018) coletaram um segmento de nervo marginal mandibular de 12 hemifaces de 6 cadáveres frescos. Após as amostras serem expostas 1) à solução salina estéril a 0,9% por 24 horas, 2) ácido desoxicólico (10 mg/ml) por 20 minutos ou, 3) ácido desoxicólico (10 mg/ml) por 24 horas, pôde-se observar que a coloração com azul de toluidina foi menor no nervo marginal mandibular exposto ao ácido desoxicólico quando comparado ao soro fisiológico. A amostra exposta ao ácido desoxicólico por 24 h apresentou menos coloração com azul de toluidina do que a do nervo exposto ao ácido desoxicólico por 20 min. A microscopia eletrônica de transmissão da gordura submentoniana exposta ao ácido desoxicólico revelou ruptura da integridade da membrana celular dos adipócitos e perda de organelas celulares quando comparada a espécimes expostos apenas a solução salina. Sendo assim, os autores concluíram que o ácido desoxicólico (10 mg/ml/20 horas) danifica a bainha de mielina do nervo marginal mandibular em espécimes de cadáveres humanos frescos. A neurotoxicidade direta do ácido desoxicólico pode causar lesão do nervo mandibular marginal clinicamente.

A alopecia também foi descrita como uma importante complicação nos estudos de Souyoul et al. (2017) e Grady et al. (2017).

No estudo de Shridharani e Chandawarkar (2019), em que se utilizou uma técnica de expansão da zona de tratamento submentoniana, observou-se que tal expansão ocasionou lesão do ramo cervical após a injeção de ATX-101, hematomas foram relatados em apenas 16,8% dos pacientes. As taxas de edema e dormência foram na faixa 99,4%, provavelmente por causa do aumento da área de superfície tratada e aumento do volume total de ATX-101 administrado.

No estudo de Shridharani (2020), os eventos adversos comuns foram edema no local da injeção, dormência, sensibilidade e hematomas. Paresia e alopecia do nervo marginal mandibular no local da injeção ocorreram em três pacientes. Todos os eventos foram resolvidos sem sequelas, em um período médio de 26 dias (variação de 14 a 40 dias). Outros três pacientes apresentaram alopecia no local da injeção, que se resolveu em um período médio de 95 dias (variação de 64 a 126 dias).

Enquanto no estudo de Metzger et al. (2020) os eventos adversos mais comuns relatados com o ácido desoxicólico (Belkyra®) foram: alopecia, neuropraxia transitória, eventos vasculares oclusivos/lesão vascular e necrose cutânea. Segundo os autores, os dermatologistas devem estar cientes desses riscos, para o tratamento e gerenciamento de seus pacientes e para aqueles pacientes que podem ser tratados fora do ambiente da clínica médica que se apresentam para o gerenciamento médico desses eventos.

Sachdev et al. (2017) relataram um caso de injeção de ácido desoxicólico na artéria facial causando necrose cutânea. Imediatamente após a injeção da área submental direita, o ponto de injeção tornou-se purpúrico notando-se branqueamento da área. A necrose cutânea é um efeito colateral potencial que pode ocorrer quando o ácido desoxicólico é injetado indevidamente, pois estudos experimentais demonstraram que o ele causa lise significativa nos queratinócitos humanos *in vitro*.

Em 2018, Bhatti e colaboradores, descreveram um caso de mulher de 44 anos de idade, tratada com ácido desoxicólico na parte superior do pescoço e região submandibular e após dois dias do procedimento começou a apresentar inchaço e eritema sob a mandíbula. Ela foi atendida ambulatorialmente alguns dias depois por causa do agravamento da dor, edema e eritema e uma tomografia

computadorizada de partes moles do pescoço mostrou espessamento e encolimento subcutâneo na área submentoniana com extensas alterações inflamatórias no tecido adiposo e numerosos linfonodos reativos. Foram prescritos antibióticos intravenosos de amplo espectro. No terceiro dia de antibióticos, o paciente apresentou febre e, devido à falha dos antibióticos, a equipe cirúrgica decidiu realizar uma incisão e drenagem. No intraoperatório, um grande abscesso foi encontrado e ela precisou de desbridamento extenso de sua área submentoniana. Ela tolerou bem o desbridamento e melhorou clinicamente com antibióticos intravenosos a partir de então.

Uma revisão sistemática da literatura, conduzida por Pham et al. (2020), avaliou 28 manuscritos relacionados aos eventos adversos associados ao ácido desoxicólico e ao seu manejo e observaram que os pacientes apresentaram eventos adversos localizados leves como dor intensa, alopecia, nasofaringite, disfagia, tontura/desmaio e distúrbios gastrointestinais. Neste estudo, eventos adversos graves foram associados a grandes volumes de ácido desoxicólico.

Rauso (2018) notou que os pacientes apresentaram sensação de queimação sentida imediatamente após a injeção e, para amenizar esse desconforto, o autor aplicou, conjuntamente, preparações de ATX-101 (10mg/mL; 2mL por frasco) pré-misturadas com 0,5 mL de lidocaína na concentração de 20mg/mL, permitindo o alívio da dor na administração da droga. A solução foi então injetada em alíquotas de 0,25 mL por meio de uma agulha de calibre 32 de 12 mm. As injeções foram feitas em intervalos de 1 cm a uma profundidade aproximada de 7 mm na área central da grade e a uma profundidade aproximada de 3 a 4 mm nas áreas laterais da grade.

Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados foi realizada por Cunha et al. (2021) com o objetivo de investigar a eficácia e segurança do ácido desoxicólico (ADC) para redução de gordura submentoniana. Cinco estudos foram incluídos, envolvendo 1.838 participantes. ADC nas dosagens 1 ou 2 mg/cm² teve maior melhora em todas as medidas de eficácia em comparação com o placebo. Não foram observadas diferenças entre as duas doses do ácido. As retiradas devido aos eventos adversos foram baixas com 1 e 2 mg/cm² de ácido (6,8% vs. 9,9%, respectivamente), e não houve diferença entre as duas doses. Os eventos adversos foram geralmente associados ao local da injeção, foram predominantemente transitórios e

comumente resolvidos dentro do intervalo da sessão de tratamento. Dor no local da injeção, hematoma, anestesia/dormência, eritema e inchaço/edema foram os eventos adversos mais comuns. Não houve diferença na prevalência entre as duas doses de ácido. Portanto, os autores puderam concluir que o ácido desoxicólico é eficaz e seguro para redução da gordura submentoniana sem diferenças entre as doses de 1 e 2 mg/cm².

Os EAs no local da injeção associados ao tratamento com ATX-101 podem ser gerenciados de forma eficaz com intervenções comumente usadas. As medidas de manejo para reduzir os eventos adversos incluem anestesia local (lidocaína mais epinefrina 10 minutos antes do tratamento), ibuprofeno e/ou paracetamol (pré-tratamento (FAGIEN et al., 2016) gelo pós-injeção (por 48 horas após o tratamento), analgesia oral pós-injeção (paracetamol) ((FAGIEN et al., 2016; BAXTER-HOLDER; BRENNAN, 2018; SHRIDHARANI, 2020). A profundidade adequada é crítica para direcionar a gordura subcutânea e evitar esse evento adverso (SHRIDHARANI, 2019a).

Em locais não relacionados à injeção, foram descritos dor de cabeça, nasofaringite e tremor (JONES et al., 2016; SOUYOUL et al., 2017).

2.2.2 Deoxicolato de sódio

Outra modalidade para o tratamento de depósitos de gordura subcutânea indesejados (dentro da adipólise por injeção e semelhante ao ácido desoxicólico), é aquela que utiliza produtos contendo um ingrediente ativo deoxicolato de sódio, que despertou interesse devido ao tempo de inatividade limitado e facilidade de injeção subcutânea, e confere a capacidade de atingir pequenas bolsas de tecido adiposo não passíveis de tratamento com outras modalidades (KAMALPOUOR; LEBLANC JR, 2016).

A literatura sobre deoxicolato de sódio é confusa, pois há muita publicação acerca do nome desta substância, sendo muitas vezes utilizado como sinônimo do ácido desoxicólico. Seguindo esta linha de raciocínio, não há estudos comparando-os. Entretanto, somente dois itens diferenciam uma substância da outra: a fórmula molecular que é C₂₄H₄₀O para ácido desoxicólico e C₂₄H₃₉NaO₄

para o deoxicolato de sódio; e o peso molecular que é 392,6g/mol para ácido deoxicólico e 414,6g/mol para deoxicolato de sódio. (GONÇALVES et al., 2020).

Seguindo esta diferenciação entre ambos, estudos foram realizados sobre a eficácia do deoxicolato de sódio na redução da gordura subcutânea, lembrando que, em conformidade com as normas estabelecidas pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), seu uso não é permitido para nenhuma indicação e por nenhum profissional no Brasil (BRASIL, 2019).

Em 2015, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou uma formulação de deoxicolato de sódio de 10mg/mL para injeção subcutânea com indicação de melhora estética do excesso de gordura submentoniana a qual demonstrou eficácia moderada com seleção adequada de pacientes e boa satisfação destes. Entretanto, posteriormente, esta mesma entidade emitiu fortes advertências contra seu uso.

Gupta et al. (2009) compararam os efeitos da formulação de fosfatidilcolina (uma substância derivada da soja usada intravenosamente para dissolver depósitos de gordura localizada) e seu veículo deoxicolato de sódio isolado em diferentes linhagens celulares e observaram que a formulação de fosfatidilcolina na dose de 0,5 mg/ml e o veículo equivalente, deoxicolato de sódio, na dose de 0,21 mg/ml, ambos induziram quase 100% de lise das células de gordura após 24 h, e evidência de lise celular tão cedo quanto 6 h após exposição. Após incubação do tecido adiposo por 24 h com formulação de fosfatidilcolina, foi observada perda de coloração de lipídios intracelulares com aumento de lipídios extracelulares. Portanto, afirmaram que o deoxicolato de sódio isolado foi quase tão eficaz quanto a formulação de fosfatidilcolina, em concentrações clínicas, na redução da viabilidade de adipócitos maduros ao longo do tempo. Efeitos citotóxicos semelhantes da formulação de fosfatidilcolina em fibroblastos normais do prepúcio, células endoteliais e células do músculo esquelético humano também foram observados. Tais dados sugerem que o deoxicolato de sódio age de forma inespecífica e que sua administração não intencional a outros tecidos causa a morte celular.

Kamalpour e Leblanc Jr (2016) também relataram a eficácia desta substância com a inclusão de fosfatidilcolina (DXS + FD) para um resultado cosmético mais atraente e com diminuição da gravidade das reações no local da injeção. A injeção de deoxicólico de sódio contendo fosfatidilcolina induziria a

quebra de triglicérides armazenados nos adipócitos e lipases intracelulares ativadas. Entretanto, relatos de compostos contendo ambas as substâncias listam eventos adversos, incluindo dor e edema com duração de 48 horas e formação de hematoma por até 10 dias. Uma pequena porcentagem de pacientes relatou náusea transitória pós-injeção e tontura. Dois relatos de urticária após a injeção de uma solução de contendo ambas as substâncias foram observados em pacientes com alergia à soja não revelada.

A técnica de injeção parece ser importante em relação aos eventos adversos; pequenas alíquotas de 0,2 mL ou menos produzem os melhores resultados, e os injetores devem manter a profundidade apropriada da agulha (aproximadamente 9–11 mm na maioria dos locais e cerca de 6 mm no pescoço). A compressão externa é contraindicada. Em conjunto com o edema pós-injeção, a compressão pode comprometer o suprimento sanguíneo local e resultar em necrose da derme e epiderme subjacentes (DUNCAN; PALMER, 2008).

EM 2013, Park et al. relataram efeitos indesejáveis após a injeção de um composto semelhante ao Lipostabil Endovena (Lipobean®), uma solução mista de DXS + FD, utilizada em uma jovem que desejava redução de gordura de abdômen. A paciente apresentou nódulo periumbilical persistente seis meses após o tratamento, apesar de três rodadas de triancinolona intralesional. Este nódulo foi removido por biópsia excisional e avaliado histologicamente. O tecido adiposo havia sido substituído por fibrose com acentuado infiltrado inflamatório e formação de microabscessos na derme. Paniculite septal e lobular foram observadas com septos fibrosos espessos, necrose gordurosa e formação de microcistos. Supostamente, a formação de granuloma a longo prazo e o endurecimento persistente são mais prováveis de ocorrer quando doses superiores a 0,2 mL são utilizadas e quando as concentrações de DXS são muito altas.

Geremia et al. (2017), em revisão de literatura sobre a ação do deoxicolato de sódio no tratamento da gordura localizada observaram que este produto é eficaz na redução da gordura subcutânea e, conseqüentemente, do contorno corporal, considerando-se que destrói os adipócitos e causa uma retração na pele. Ou seja, a substância é tóxica para o tecido adiposo, causando a lise dos adipócitos e a remoção permanente do mesmo e traz bons resultados no combate da gordura localizada

Wambier (2017) descreveu um caso de alopecia (Figura 8) observada pelo próprio paciente um mês após a terceira sessão de injeções de deoxicolato a 1%, preparado em frasco estéril contendo 22ml de água destilada com álcool benzílico 0,9%, adicionando-se 1ml de lidocaína 2% com epinefrina 1:200.000 (Xylestesin®), 6,1ml de deoxicolato de sódio a 4,75% (Pineda®), que foi injetado com seringa de 3ml acoplada em agulha de 0,3x13mm (30G 1/2, Becton Dickson) um volume de 0,2ml por ponto na gordura pré-platimal (agulha entre 2/3 e totalmente inserida, perpendicularmente após tração da pele com beliscão da mão oposta). Apesar de a alopecia submentoniana estar mantida em cada retorno para nova sessão, nos últimos três meses, o paciente decidiu dar continuidade ao tratamento, pelo excelente resultado progressivo na diminuição da gordura submentoniana. Também foi observada alopecia na região de pomo de adão, não injetada.



Figura 8– Alopecia na área tratada com deoxicolato a 1%
Fonte: Wambier (2017)

Gonçalves et al. (2020) relataram que o uso do deoxicólico de sódio está associado ao remodelamento do tecido adiposo através da inflamação aguda e crônica, da necrose adiposa e da fibrose. Entretanto, não encontraram evidências para atestar a segurança desta substância no metabolismo do paciente.

3 DISCUSSÃO

O acúmulo de gordura submental e a flacidez da pele são uma preocupação frequente de pacientes que procuram consultórios dermatológicos e estéticos, visto que leva a um perfil pouco atraente (RZANY et al., 2014; AZZI et al., 2018) e a um impacto psicológico, principalmente por ser sugestiva de envelhecimento ou obesidade (RZANY et al., 2014). O ATX-101 é o único medicamento injetável aprovado para diminuir a gordura submental de intensidade moderada a grave (MORRISON et al., 2001; HATEF et al., 2009; COLLINS; MOYER, 2018; AZZI et al., 2018; IBÁNEZ-VICENTE et al., 2021), com a vantagem de não se acumular no tecido adiposo, devido à rápida depuração facilitada pela ligação proteica, que também atenua a ação do ácido desoxicólico em tecidos não ricos em lipídios, como músculo e osso (ROHRICH et al., 2006).

Estudos apontaram que o ATX-101 foi superior ao placebo para a redução de gordura submentoniana indesejada avaliada pelo clínico e pelo paciente e levou a uma melhor percepção do paciente sobre sua aparência (RZANY et al., 2014; JONES et al., 2016) e demonstrou eficácia na redução da gordura submentoniana/submental com tolerabilidade adequada em estudos de fase I e III (RZANY et al., 2014; JONES et al., 2016b; HUMPHREY et al., 2016; DOVER et al., 2018; IBÁNEZ-VICENTE et al., 2021). O efeito do tratamento com ATX-101 continua além do intervalo de 4 semanas; a porcentagem de pacientes que alcançaram uma melhora de um grau ou mais na gordura submental após um único tratamento com ATX-101 aumentou de 14,1% em 4 semanas para 47,0% em 12 semanas em um ensaio clínico de fase 3b (DOVER et al., 2018).

Acerca do deoxicolato de sódio, estudos sugeriram que esta substância induz, de forma inespecífica, à lise da membrana celular de diferentes tipos celulares como, por exemplo, adipócitos humanos, células de melanoma, fibroblastos, células musculares esqueléticas e queratinócitos (ROTUNDA et al., 2004; GUPTA et al., 2009) e que injeções de deoxicolato de sódio por si só eram capazes de induzir a lise celular *in vitro*. Esses compostos também demonstraram afinidade pelo tecido adiposo, poupando a derme e a epiderme subjacentes. (KAMALPOUR; LEBLANC JR., 2016). Ensaio aprovados de soluções combinadas de DXS e FD e agentes beta-adrenérgicos para lipólise por injeção

podem levar a resultados mais seguros e consistentes do que ensaios que utilizaram DXS isoladamente (ROTUNDA et al., 2004; DUNCAN; PALMER, 2008; GUPTA et al., 2009; PARK et al., 2013; KAMALPOUOR; LEBLANC JR, 2016).

Os EAs no local da injeção associados ao tratamento com ATX-101 podem ser gerenciados de forma eficaz com intervenções comumente usadas. As medidas de manejo para reduzir os eventos adversos incluem anestesia local (lidocaína mais epinefrina 10 minutos antes do tratamento), ibuprofeno e/ou paracetamol (pré-tratamento (FAGIEN et al., 2016) gelo pós-injeção (por 48 horas após o tratamento), analgesia oral pós-injeção (paracetamol) ((FAGIEN et al., 2016; BAXTER-HOLDER; BRENNAN, 2018; SHRIDHARANI, 2020). A profundidade adequada é crítica para direcionar a gordura subcutânea e evitar esse evento adverso (SHRIDHARANI, 2019a). No estudo de Rauso (2018), a solução pré-misturada de ATX-101 e lidocaína mostrou-se eficaz no manejo da gordura submentoniana, evitando-se a dor no local da injeção.

Já as soluções de adipólise de injeção contendo DXS parecem ter um perfil de efeitos adversos previsível, com dor, inchaço e dormência esperados durante o período inicial pós-injeção (GUPTA et al., 2009; PARK et al., 2013; KAMALPOUOR; LEBLANC JR, 2016)

Deve-se ter cuidado ao injetar ATX-101 na gordura da papada para evitar estruturas anatômicas subjacentes, como o nervo mandibular marginal (SHRIDHARANI, 2019a ; SHRIDHARANI, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise precisa do mecanismo de papada para cada paciente é necessária para determinar o curso apropriado de tratamento. Uma compreensão da anatomia submentoniana e avaliação cuidadosa da gordura submentoniana de cada paciente permite que um tratamento individualizado com ácido desoxicólico seja realizado com segurança.

Ou seja, os pacientes devem ser cuidadosamente selecionados porque a flacidez da pele na papada não deve ser tratada com procedimentos de redução de gordura.

Embora os ensaios clínicos ATX-101 demonstrem um perfil geral de segurança excelente, os efeitos adversos comuns do tratamento são quantificados pela gravidade. Os dados demonstram que um número significativo de pacientes sente dor, hematomas transitórios, edema e dormência.

É importante padronizar o isolamento da área de tratamento da gordura da papada para obter resultados consistentes e reduzir complicações potenciais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMORE, R.; AMUSO, D.; LEONARDI, V.; LEVA, F.; SIBAUD, A.C.; GUIDA, A. et al. Evaluation of safe and effectiveness of an injectable solution acid deoxycholic based for reduction of localized adiposities. **Plast Reconstr Surg Glob Open**, v. 6, n.6, p. e1794, 2018.
- ASCHER B, FELLMANN J, MONHEIT G. ATX-101 (deoxycholic acid injection) for reduction of submental fat. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9:1131–1143.
- AZZI, A.J.; LAFRENIERE, A.S.; MATHIEU, A.V.; HEMMERLING, T.M.; GILARDINO, M. Objective quantification of liposuction results. **J Cutan Aesthet Surg**, v. 11, n.3, p. 105-109, jul-sep. 2018.
- BATRA, A.P.S.; MAHAJAN, A.; GUPTA, K. Marginal mandibular branch of the facial nerve: an anatomical study. **Indian J Plast Surg**, v. 43, n.1, p. 60-4, jan. 2010.
- BHATTI, Z.; VIRK, J.; SIVALINGAM, D. Submental abscess after deoxycholic acid injection. **Am J Therap**, v. 25, n.2, p. e285-e286, 2018.
- BLANDFORD, A.D.; ANSARI, W.; YOUNG, J.M.; MALEY, B.; PLESEC, T.P.; HWANG, C.J.; PERRY, J.D. Deoxycholic acid and the marginal mandibular nerve: a cadaver study. **Aesth Plast Surg**, v. 42, n.5, p. 1394-1398, oct. 2018.
- BRAZ, A.; SAKUMA, T. **Atlas de anatomia e preenchimento global da face**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- COLLINS, P.S.; MOYER, K.E. Evidence-based practice in liposuction. **Ann Plast Surg**, v. 80, Suppl. 6, p. S403-S405, jun. 2018.
- CUNHA, K.S.; LIMA, F.; CARDOSO, R.M. Efficacy and safety of injectable deoxycholic acid for submental fat reduction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Expert Rev Clin Pharmacol**, v. 14, n.3, p. 383-397, 2021.
- DAYAN, S.H.; HUMPHREY, S.; JONES, D.H.; LIZZUI, P.F.; GROSS, T.M. et al. Overview of ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection): a nonsurgical approach for reduction of submental fat. **Dermatol Surg**. v. 42, Supl.1, p.S263-S270, nov. 2016.

DINIZ, D.A.; GONÇALVES, K.K.; SILVA, C.C.; ARAÚJO, E.S.; CARNEIRO, S.C.; LAGO, C.A. et al. Complications associated with submental liposuction: a scoping review. **Med oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 27, n.3, p. e257-e264, 2022.

DOVER, J.S.; SHRIDHARANI, S.M.; BLOOM, J.D.; SOMOGYI, C.; GALLAGHER, C.J. Reduction of submental fat continues beyond 28 days after ATX-101 treatment: results from a post hoc analysis. **Randomized Controlled Trial**, v. 44, n.11, p. 1477-1479, 2018.

FAGIEN, S.; MCCHESENEY, P.; SUBRAMANIAN, M.; JONES, D.H. Prevention and management of injection-related adverse effects in facial aesthetics: considerations for ATX-101 (Deoxycholic Acid injection) treatment. **Dermatol Surg**, v. 42, p. S300-S304, 2016.

FATTAHI, T. Submental liposuction versus formal cervicoplasty: which one to choose? **J Oral Maxillofac Surg**, v. 70, n.12, p. 2854-8, dec. 2012.

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**. v. 19, n.38, p.83-87, 2017.

GONÇALVES, L. SANTOS, C.F.; TORRES, V.M. Existe risco metabólico associado ao uso de desoxicolato de sódio na lipoenzimática? **Rev. Bras. Est. Científ.** v.1, n.1, p.8-23, Jul. 2020.

GRADY, B.; POIRPHIRIO, F.; ROKHSAR, C. Submental alopecia at deoxycholic acid injection site. **Dermatol Surg**, v. 43, n.8, p. 1105-1108, aug. 2017.

GROW, J.N.; HOLDING, J.; KORENTAGER, R. Assessing the efficacy of deoxycholic acid for the treatment of submental fat: a three-dimensional study. **Aesthetic Surg J**, v. 39, n.12, p. 1400-1411, 2019.

HATEF, D.A.; KOSBY, J.C.; SANDOVAL, S.E.; ECHO, A.P.; IZADODOOST, S.A.; HOLLIER, L.H. The submental fat compartment of the neck. **Semin Plast Surg**, v. 23, n.4, p. 288-91, 2009.

HUMPHREY, S.; SYKES, J.; KANTOR, J.; BERTUCCI, V.; WALKER, P.; LEE, D.R. et al. ATX-101 for reduction of submental fat: a phase III randomized controlled trial. **J Am Acad Dermatol**, v. 75, n.4, p. 788-797, oct. 2016.

IBÁÑEZ-VICENTE, C.; CARRATO-GOMEZ, M.; MECCARIELLO, L.; RIPANI, U.; BISACCIA, M. Current status of localized submental fat treatment with sodium deoxicolate (ATX-101). **Med Glas**, v. 18, n.1, p. 148-152, 2021.

JONES, D.H.; CARRUTHERS, J.; JOSEPH, J.H.; CALLNEDER, V.D.; WALKER, P. et al. REFINE-1, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with ATX-101, an injectable drug for submental fat reduction. **Dermatol Surg**, v. 42, n.1, p. 38-49, jan. 2016a.

JONES, D.H.; KENKEL, J.M.; FAGIEN, S.; GLASER, D.A.; MONHEIT, G.D.; STAUFFER, K. et al. Proper technique for administration of ATX-101 (Deoxycholic acid injection): insights from an injection practicum and roundtable discussion. **Am Society Dermatologist Surg**, v.42, p. S275-S281, 2016b.

METZGER, K.C.; CROWLEY, E.L.; KADLUBOWSKA, D.; GOODERHAM, M.J. Uncommon adverse effects of deoxycholic acid injection for submental fullness: beyond the clinical Trials. **J Cut Med Surg**, v.24, n.6, p. 619-624, 2020.

MORRISON, W.; SALISBURY, M.; BECHAM, P.; SCHAEFERLE, M.; MLADIK, R.; ERSECK, R. The minimal facelift: liposuction of neck and jowls aesthetic. **Plastic Surgery**, v. 25, n.2, p. 94-97, 2001.

MUSKAT, A.; PIRTLE, M.; KOST, Y.; McLELLAN, B.N.; SHINODA, K. The role of fat reducing agents on adipocyte death and adipose tissue inflammation. **Front Endocrinol**. v.13, n.841889, mar. 2022.

PATEL, S.; KRIDEL, R. Current trends in management of submental liposis. **JAMA Facial Plast Surg**. v. 20, n.3, p. 202-206, 2018.

PELOSI, M.A.; PELOSI, M.A. Liposuction. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 37, n.4, p. 507-19, dec. 2010.

PHAM, C.; LEE, A.; SUNG, C.T.; CHOI, F.; JUHASZ M.; MESINKOVSKA, N.A. Adverse events of injectable deoxycholic acid. **Dermatol Surg**, v. 46, p. 942-949, 2020.

RAUSO, R. Deoxycholate (ATX-101) mixed with lidocaine to minimize pain/discomfort in nonsurgical treatment of submental fullness appearance. **J Cutan Aesthet Surg**, v. 11, n.4, p. 229-233, oct-dec, 2018.

ROHRICH, R.J.; RIOS, J.L.; SMITH, P.D.; GUTOWSKI, K. A. Neck rejuvenation revisited. **Plast Reconstr Surg**, v. 118, n.5, p. 1251-1263. 2006.

RZANY, B.; GRIFFITHS, T.; WALKER, P.; LIPPERT, S.; McDIARMID, J.; HAVLICKOVA, B. Reduction of unwanted submental fat with ATX-101 (deoxycholic acid), and adipocytolytic injectable treatments: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study. **Br J Dermatol**, v. 170, n.2, p. 445-53, feb. 2014.

SACHDEV, D.; MOHAMMADI, T.; FABI, S.G. Deoxycholic acid-induced skin necrosis: prevention and management. **Dermatol Surg**, v. 44, n.7, p. 1037-1039, jul. 2018.

SHRIDHARANI, S. M. Novel surface anatomic landmarks of the jowl to guide treatment with ATX-101. **Plast REconstr Surg Glob Open**, v. 7, n.10, p. e2459, oct. 2019a.

SHRIDHARANI, S.M. Real-world experience with 100 consecutive patients undergoing neck contouring with ATX-101 (Deoxycholic acid): an updated report with A2-year analysis. **Dermatol Surg**, v. 45, n.10, p. 1285-1293, 2019b.

SHRIDHARANI, S.M.; CHANDAWARKAR, A.A. Novel expanded safe zone for reduction of submental fullness with ATX-101 injection. **Plast REconstr Surg**, v. 144, n.6, p. 995e-1001e, dec. 2019.

SHRIDHARANI, S.M.; Improvement in jowl fat following ATX-101 treatment: results from a single-site study. **Plast Reconstr Surg**, v. 145, n.4, p. 929-935, apr. 2020.

SORENSEN, E.; CHESNUT, C. Marginal mandibular versus pseudo-marginal mandibular nerve injury with submandibular deoxycholic acid injection. **Dermatol Surg**, v. 44, n.5, p. 733-735, may. 2018.

SOUYOUL, S.; GIOE, O.; EMERSON, A.; HOOPE, D.O. Alopecia after injection of ATX-101 for reduction of submental fat. Case report. **JAAD Case Reports**, V.3, n.3, p. 250-252, may, 2017.

TELLER, C.F.; CHIU, A.; CHESNUT, C.D.; SHERMAN, D.; MONTES, J.R.; GASPARD, S. et al. Best clinical practices with ATX-101 for submental fat reduction: patient-related factors and physician considerations. **Plast Reconstr Surg Glob Open**, v. 9, n.7, p. e3668, jul. 2021.

THOMAS, W.W.; BLOOM, J.D. Neck contouring and treatment of submental adiposity. **J of Drug in Dermatology**, v. 1, n.16, p. 54-7, 2017.

WAMBIER, C.G. Alopecia em barba causada por desoxicolato para tratamento de gordura submentoniana. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 9, n.3, p. 258-2, 2017.

ODO, M. E. Y.; CUCÉ, L. C.; ODO, L. M.; NATRIELLI, A. Action of sodium deoxycholate on subcutaneous human tissue: local and systemic effects. **Dermatol Surg**, v. 33, n. 2, p. 178- 188, fev. 2007. DOI: 10.1111/j.1524- 4725.2006.33036.x

GUPTA, A.; LOBOCKI, C.; SINGH, S.; ROBERTSON, M.; AKADIRI, O. A.; MALHOTRA, G.; JACKSON, I. T. . Actions and comparative efficacy of phosphatidylcholine formulation and isolated sodium deoxycholate for different cell types. *Aesthetic Plast Surg*, v. 33, n. 3, p. 346-352, mai. 2009.

PARK, E. J.; KIM, H. S.; KIM, M.; OH, H. J. Histological changes after treatment for localized fat deposits with phosphatidylcholine and sodium deoxycholate. *J Cosmet Dermatol*, v. 12, n. 3, p. 240-243, set. 2013.

ROTUNDA, A.; SUZUKI, H.; MOY, R.; KOLODNEY, M. Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. *Dermatol Surg*, v. 30, n. 7, p. 1001-1008, jul. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Nota Técnica nº 1/2019/SEI/COADI/ GADIP/ANVISA. Brasília, DF: Anvisa, 2019. Disponível em: <https://cfbm.gov.br/wp-content/uploads/2019/02/NT1-2019-ANVISA.pdf>.

KAMALPOUR, S.; LEBLANC JR. K. Injection adipolysis: mechanisms, agentes, and future directions. **J Clin Aesthet Dermatol**. V. 9, n.12, p. 44-50, 2016.

Park EJ, Kim HS, Kim M, Oh HJ. Histological changes after treatment for localized fat deposits with phosphatidylcholine and sodium deoxycholate. *J Cosmet Dermatol*. 2013;12(3):240–243.