

## **Particularidades do uso de injetáveis na redução de gordura localizada na face**

Particularities of the use of injectables reducing localized facial fat

Particularidades del uso de inyectables en la reducción de grasa facial

Idalina Marcia Pereira<sup>1\*</sup>, Ruy Guedes<sup>2</sup>, Mariana Azevedo de Magalhães<sup>3</sup>

### **RESUMO**

**Objetivo:** avaliar as particularidades do uso de injetáveis na redução de gordura localizada facial, com foco no ácido desoxicólico e desoxicolato de sódio, com intuito de analisar sua eficácia e apresentar informações relevantes para a prática clínica. **Revisão Bibliográfica:** Os compostos que promovem lipoclasia, ácido desoxicólico e desoxicolato de sódio têm sido usados em tratamentos injetáveis para diminuição de depósitos de gordura localizados na face. O ácido desoxicólico é um ácido biliar sintético recentemente introduzido no âmbito das terapias em rejuvenescimento para a redução da gordura submentoniana. O desoxicolato de sódio é o sal do ácido desoxicólico, possui ação detergente e solubiliza as membranas celulares, induz necrose tecidual e redução do volume. A maioria dos estudos avaliados tratou a adiposidade da região submental, no entanto também foram relatados tratamentos nas regiões infrapalpebrais, mandibulares e nas regiões de terço médio e inferior de face. Observou-se que ambos as substâncias são eficazes e seguras, produzem resultados satisfatórios e causam reações adversas leves e locais. **Conclusão:** A redução de gordura localizada na face através da injeção de desoxicolato de sódio ou ácido desoxicólico possui uma ação singular no tratamento da gordura localizada por induzir a necrose dos adipócitos e neocolagênese.

**Palavras-chave:** lipoclasia, mesoterapia, rejuvenescimento, ácido desoxicólico, desoxicolato de sódio.

<sup>1</sup> Especialista em Ortodontia, aluna do curso de Especialização em Harmonização Orofacial FAIPE (2019/2020) Odonto Derm, Colatina e Vitória ES. \*E-mail: idalinamarcia@gmail.com

<sup>2</sup> Especialista em Harmonização Orofacial, MR Odontologia e Estética, Porto Alegre-RS E-mail: ruyguedes@hotmail.com

<sup>3</sup> Especialista em Prótese Dentária, MR Odontologia e Estética, Porto Alegre-RS.

**SUBMETIDO EM: 11/2020 | ACEITO EM: 12/2020 | PUBLICADO EM: 03/2021**

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the particularities of the use of injectables in the reduction of localized facial fat, focusing on deoxycholic acid and sodium deoxycholate, in order to analyze its efficacy and present relevant information for clinical practice. **Bibliographic Review:** The compounds that promote lipolysis, deoxycholic acid and sodium deoxycholate have been used in injectable treatments to decrease fat deposits located on the face. Deoxycholic acid is a synthetic bile acid recently introduced in the field of rejuvenating therapies for the reduction of submental fat. Sodium deoxycholate is the salt of deoxycholic acid, has a detergent action and solubilizes cell membranes, induces tissue necrosis and volume reduction. Most of the studies evaluated dealt with the adiposity of the submental region, however treatments were also reported in the infrapalpebral, mandibular regions and in the regions of the middle and lower third of the face. It was observed that both substances are effective and safe, produce satisfactory results and cause slight and local adverse reactions. **Conclusion:** The reduction of localized fat in the face through the injection of sodium deoxycholate or deoxycholic acid has a unique action in the treatment of localized fat for inducing adipocyte necrosis and neocollagenesis.

**Keywords:** lipolysis, mesotherapy, rejuvenation, deoxycholic acid, sodium deoxycholate.

## RESUMEN

**Objetivo:** evaluar las particularidades del uso de inyectables en la reducción de la grasa facial localizada, centrándose en el ácido desoxicólico y el desoxicolato de sodio, con el fin de analizar su eficacia y presentar información relevante para la práctica clínica. **Revisión bibliográfica:** Los compuestos que favorecen la lipólisis, el ácido desoxicólico y el desoxicolato de sodio se han utilizado en tratamientos inyectables para disminuir los depósitos de grasa localizada en el rostro. El ácido desoxicólico es un ácido biliar sintético introducido recientemente en el campo de las terapias rejuvenecedoras para la reducción de la grasa submentoniana. El desoxicolato de sodio es la sal del ácido desoxicólico, tiene acción detergente y solubiliza las membranas celulares, induce necrosis tisular y reducción de volumen. La mayoría de los estudios evaluados versaron sobre la adiposidad de la región submentoniana, sin embargo, también se reportaron tratamientos en las regiones infrapalpebral, mandibular y en las regiones del tercio medio e inferior de la cara. Se observó que ambas sustancias son eficaces y seguras, producen resultados satisfactorios y provocan reacciones adversas leves y locales. **Conclusión:** La reducción de la grasa localizada en el rostro mediante la inyección de desoxicolato de sodio o ácido desoxicólico tiene una acción favorable en el tratamiento de la grasa localizada para inducir la necrosis y neocolagénesis de los adipocitos.

**Palabras clave:** lip, mesoterapia, rejuvenecimiento, ácido desoxicólico, desoxicolato de sodio

## **INTRODUÇÃO**

O envelhecimento da face é um processo multifatorial e tridimensional que envolve todas as estruturas que a compõe. Os aspectos fisiológicos mais evidentes envolvidos no envelhecimento facial são o afinamento da derme, graças à menor presença de colágeno e elastina; o enfraquecimento dos ligamentos e fáschia que suportam a pele; a mudança da composição da gordura subcutânea, a atrofia muscular e a reabsorção óssea<sup>1</sup>. O conhecimento sobre os processos de envelhecimento facial permitiu a compreensão do processo denominado como “quadralização” da face, caracterizado pela mudança da forma do rosto que ocorre com o passar do tempo na qual a face passa do formato de trapézio invertido, próprio da juventude, para o formato mais quadrado, associado à idade mais avançada. Um dos aspectos que colaboram para este processo são as alterações nos compartimentos de gordura da face<sup>2</sup>.

Estudos sobre a organização da gordura facial sugerem que o envelhecimento segue naturalmente a compartimentação da gordura, ou seja, o rosto não envelhece como uma unidade inteira, pois cada compartimento muda de forma relativamente independente ao longo do tempo. O compartimento malar profundo tende a perder volume, provocando uma pseudoptose da gordura na área do coxim nasolabial<sup>3</sup>. A taxa de remoção de lipídios diminui durante o envelhecimento, com falha em ajustar reciprocamente a taxa de absorção de lipídios, o que também colabora para o aumento da gordura superficial da face<sup>4</sup>.

No terço superior da face, a perda local de volume devido a reabsorção do tecido ósseo ou pela flacidez do septo orbital, pode levar a formação de bolsa de gordura na região infraorbital. No terço inferior da face, o envelhecimento leva a atenuação do suporte dos ligamentos massetéricos, o que permite que o platisma e a gordura sobrejacente da mandíbula migrem para o pescoço e se expandam para fora da borda mandibular, obscurecendo a definição da linha da mandíbula, formando os jowls<sup>5</sup>. Estas alterações levam a demandas por tratamentos não invasivos que possam reduzir os depósitos de gordura da face de forma localizada.

As injeções localizadas de compostos que promovem lipoclasia para diminuição de depósitos de gordura têm sido estudadas com maior ênfase desde o início dos anos 2000. As principais substâncias utilizadas são o desoxicolato de sódio e o ácido desoxicólico. O mecanismo de ação de ambos se dá através da destruição das membranas celulares dos adipócitos, provocando também intenso processo inflamatório e remodelamento do tecido conjuntivo, o que leva ao tratamento tanto da gordura localizada quanto da flacidez da pele local<sup>6</sup>.

A redução da gordura facial com injetáveis é indicada para pacientes com quantidade moderada de gordura, com peso corporal estável e uma boa elasticidade da pele, bem como para pacientes em que a perda de gordura facial é resistente à prática de exercícios e a perda de peso<sup>7,8</sup>. Geralmente é bem tolerado, sendo os efeitos adversos relatados leves a moderados, porém transitórios, como edema ou inchaço no local da injeção, hematoma, dor e dormência. Os benefícios do tratamento são sustentados em longo prazo, em até dois anos pós-tratamento<sup>9</sup>.

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre as particularidades do uso de injetáveis na redução de gordura localizada na face, com foco no ácido desoxicólico e desoxicolato de sódio, no intuito de avaliar sua eficácia e apresentar informações relevantes para a prática clínica.

## **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### ***ENVELHECIMENTO DA FACE***

Na face humana, o envelhecimento é caracterizado pelo enrugamento superficial da pele e pelas mudanças na topografia tridimensional das estruturas subjacentes, como os tecidos moles (gordura subcutânea, músculo e fáschia) e o suporte estrutural (ossos e dentes). Os principais aspectos envolvidos no

envelhecimento facial são: a força da gravidade, a remodelação esquelética, a redistribuição da gordura subcutânea, o desequilíbrio hormonal e a exposição solar crônica. O estilo de vida do indivíduo influencia no processo de envelhecimento facial extrínseco, a exemplo de aspectos como estresse, alimentação, abuso de drogas e existência de doenças<sup>10</sup>.

Com relação à estrutura óssea facial, ocorre a reabsorção do osso maxilar, a qual acentua as dobras nasolabiais e auxiliam no deslocamento inferior da camada adiposa malar superficial. As regiões piriforme e orbital também sofrem reabsorção. O alargamento da cavidade orbital resulta na acentuação do sulco lacrimal e perda da tridimensionalidade das bochechas. Em relação ao aspecto muscular, os músculos miméticos faciais sofrem as consequências secundárias à perda óssea e os movimentos repetitivos dão origem a rugas que antes eram perceptíveis apenas durante o movimento<sup>1</sup>.

No terço inferior da face ocorre a rotação anterior do queixo, que assume uma aparência mais protuberante e afilada. Podem ocorrer depósitos remanescentes de gordura que alteram a forma da borda da mandíbula, perdendo definição. O compartimento de gordura da bochecha se estende para baixo, de modo a se projetar e distender o limite anterior do espaço do pré-massetérico, contribuindo para o peso da dobra labiomandibular, formando os jowls e, em alguns casos, também para o desenvolvimento da papada<sup>11</sup>.

### ***MUDANÇAS NOS TECIDOS ADIPOSOS FACIAIS E SUAS IMPLICAÇÕES ESTÉTICAS***

A identificação de compartimentos específicos de gordura da face permitiu o desenvolvimento de abordagens aprimoradas em termos de rejuvenescimento facial. Esses compartimentos são classificados como superficiais ou profundos e são discretamente divididos em várias unidades independentes separadas por barreiras fasciais. Os compartimentos superficiais são classificados como: nasolabial; compartimentos da gordura da bochecha: (três: temporal medial, médio e lateral); compartimento da testa e temporal (três: central, na linha média, e dois laterais); lateral (está localizado lateralmente aos compartimentos médios); orbital (três: superior, inferior e lateral); e jowl (adere ao depressor angulioris). Os compartimentos profundos estão localizados abaixo do Sistema aponeurótico muscular (SMAS), são anteriores ou posteriores aos músculos miméticos, conferem sustentação à gordura subcutânea e permitem o deslizamento durante a movimentação. Os compartimentos profundos se dividem em: infraorbitais, compartimentos de gordura bucal, o medial e lateral profundo da bochecha<sup>12</sup>.

### ***USO DE INJETÁVEIS PARA REDUÇÃO DE GORDURA LOCALIZADA NA FACE***

Para compreender melhor o uso dos injetáveis para redução da gordura localizada é importante compreender do que se trata a lipoclasia ou adipoclasia e do que se refere a lipólise. Na lipoclasia se busca redução da gordura localizada com a morte ou destruição do adipócito. Na lipólise, o adipócito é estimulado a liberar a gordura, mas sem sofrer danos celulares estruturais<sup>18</sup>.

Ao avaliar o histórico do uso de injetáveis para redução localizada de gordura na face, observamos que o primeiro trabalho publicado sobre o tema foi realizado no Brasil no ano de 2001. Neste estudo, o produto utilizado foi o Lipostabil® (Aventis Pharma, Alemanha), cuja composição consiste em fosfatidilcolina (FC) e desoxicolato de sódio (DC), para reduzir a adiposidade na pálpebra inferior de 30 pacientes. Os resultados foram positivos, com redução significativa da gordura local sendo constatada por avaliações fotográficas, a qual se manteve por até dois anos<sup>13</sup>.

O processo de lipoclasia quimicamente induzida por FC e DC revelou que o componente ativo para a redução de gordura era o DC, que causa necrose dos tecidos adiposos, diferentemente do que se supunha a princípio, pois a remoção da gordura era atribuída a FC, a qual na verdade atua apenas como emulsificante do DC<sup>14</sup>. O DC é definido como sal biliar auxiliar produzido pelas bactérias intestinais após os sais biliares primários serem liberados do fígado e atua como detergente. É capaz de induzir à lise direta de adipócitos,

caracterizada histologicamente pela maior presença de macrófagos e células espumosas no local, responsáveis por fagocitar a gordura liberada dos adipócitos, impedindo assim com que a gordura vá para a circulação sistêmica livremente<sup>6</sup>.

O ácido desoxicólico (ATX-101) foi desenvolvido como alternativa sintética e purificada do desoxicolato de sódio, possui o mesmo mecanismo de ação e foi aprovado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) para tratamento da gordura submental em 2015. Comercialmente, é distribuído como Kybella® nos Estados Unidos (*Kythera Biopharmaceuticals*)<sup>6</sup>. Análise histológica da região tratada com ATX-101 indicou que a lise de adipócitos ocorre no primeiro dia de tratamento, seguida por inflamação neutrofílica local aguda visível no terceiro dia. No sétimo dia, macrófagos infiltrados podem ser observados e a inflamação local é resolvida no vigésimo oitavo dia, quando foi possível perceber a presença de fibroblastos na área tratada, o que é um indicativo de neocolagênese<sup>15</sup>.

No que diz respeito à seleção dos pacientes, os pacientes considerados ideais para redução da gordura facial com ATX-101 ou DC são aqueles com quantidade moderada, com peso corporal estável e uma boa elasticidade da pele. Para ambas as substâncias, o tratamento é contraindicado para: pacientes grávidas ou lactantes; obesos; pacientes que possuam histórico de reações alérgicas graves ou que possuam alergias conhecidas à substância ou aos anestésicos locais; pacientes com doenças autoimunes graves, infecções agudas em curso, doenças imunossupressoras, sistema imunológico enfraquecido ou doenças sistêmicas não controladas ou em fase aguda (diabetes, insuficiência renal, entre outras); pacientes que estejam usando anticoagulantes, que possuam doenças cutâneas no local a ser tratado (feridas, infecção local, lesões dermatológicas agudas), ou que tenham realizado cirurgia prévia<sup>8</sup>. Os efeitos adversos são comuns e incluem vermelhidão, hematomas, dor, inchaço, e mais raramente alopecia e nódulos<sup>16</sup>.

## **DESOXICOLATO DE SÓDIO**

Odo et al., (2007) realizaram um estudo clínico com o objetivo de estudar a ação do DC no tecido subcutâneo humano. Para isso, foram selecionados 30 pacientes, os quais receberam quatro sessões de injeções abdominais subcutâneas de desoxicolato de sódio ou placebo. Foram feitas avaliações clínicas, ultrassonográficas e hematológicas três meses após o procedimento. Avaliação histológica foi feita em três e seis meses após o procedimento. Os 30 pacientes foram distribuídos aleatoriamente em quantidades iguais entre três grupos: o primeiro grupo recebeu aplicações de soluções contendo 1% de DC; o segundo grupo recebeu soluções diluídas de 2,5% de DC; e o terceiro grupo recebeu placebo. Os resultados indicaram que ambas as concentrações de DC induziram resposta inflamatória no local da injeção, com lise de adipócitos dependente da dose. Concluiu-se que o DC induz reação inflamatória na gordura humana subcutânea e lise de adipócitos.

Rotunda et al., (2009) realizaram uma revisão de literatura sobre métodos injetáveis para redução de gordura localizada. De acordo com os autores, o DC solubiliza as membranas celulares, induz necrose tecidual, inflamação e redução permanente do volume. A FC era adicionada em estudos anteriores, contudo comprovou-se que não possui atividade lipoclásica. Concluiu-se que o mecanismo de ação e os efeitos nos tecidos dos compostos redutores de gordura injetáveis são diversos, e estão se tornando cada vez mais conhecidos.

Duncan et al., (2009) conduziram uma revisão de literatura sobre as técnicas de tratamento não invasivas de gordura localizada baseada em injetáveis. De acordo com os autores, a base fisiológica da lipoclasia por injeção significa lise permanente da parede celular levando à necrose. Para induzir danos suficientes à célula para causar necrose, uma seção grande o suficiente da membrana celular deve ser danificada para que a célula não possa se reparar. A lipoclasia por injeção não deve ser usada no tratamento de pacientes com grandes volumes de gordura ou pacientes com expectativas irrealistas. A seleção cuidadosa

do paciente é crítica e, se houver qualquer dúvida sobre a conveniência de usar a lipoclasia por injeção, ela deve ser evitada.

Amore et al., (2018) avaliaram a eficácia e a segurança de solução injetável contendo DC a 1,25% para redução de gordura localizada através de um estudo prospectivo observacional multicêntrico realizado entre fevereiro e outubro de 2017. Para isso, 221 pacientes que apresentavam várias formas e graus de gordura localizada em várias áreas do corpo foram selecionados. Os tratamentos foram realizados em sessões com seis semanas de intervalo entre si, até o resultado clínico desejado ser obtido. Os resultados estéticos foram avaliados pelos autores por meio de documentação fotográfica pré e pós-operatória e pelos pacientes quanto ao grau de satisfação por meio do preenchimento de formulário. Os principais eventos adversos também foram documentados. Cento e oitenta e cinco pacientes avaliaram os resultados finais e atribuíram uma pontuação média de 7,4. O percentual de falha do tratamento foi de 3,8%. A avaliação médica mostrou sucesso no tratamento em 93,5% dos casos. Os eventos adversos observados foram classificados como menores, os quais foram muito frequentes, e eventos adversos maiores, que foram extremamente raros. Para ambos os grupos, os eventos adversos podem ser atribuídos a problemas localizados na área de tratamento. A solução contendo DC a 1,25% foi eficaz e segura para tratar diferentes depósitos de gordura localizada.

Carruthers et al., (2019) apresentaram uma série de casos sobre o uso de DC em pequeno grupo de 19 pacientes com idade de 56 a 64 anos que apresentavam adiposidade mandibular leve a moderada. Fotografias padronizadas foram tiradas antes e em cada visita de acompanhamento após o tratamento. O DC foi injetado por meio de agulha na gordura subdérmica na dose de 2 mg/cm<sup>2</sup>. Para aumentar a distância entre o ponto de injeção e a localização do nervo marginal mandibular, a pele foi pinçada e afastada do osso antes da injeção. Cada paciente recebeu de duas a cinco injeções por lado, depositando 0,2 ml por ponto para o total de 0,4 a 1,0 ml por lado. Os resultados indicaram que o tratamento produziu melhorias significativas na proeminência da mandíbula e no contorno da linha da mandíbula em todos os 18 pacientes, mesmo após único tratamento. Os efeitos colaterais foram mínimos. Apenas um paciente apresentou sorriso assimétrico e lesão do nervo mandibular marginal presumida um dia após a primeira injeção. A assimetria foi leve, não incomodou o paciente e resolveu-se completamente em seis semanas sem tratamento ou sequelas. O DC levou a melhora significativa na aparência do contorno mandibular com efeitos colaterais mínimos e tempo de inatividade mínimo.

Archangelo et al., (2019) apresentaram um relato de caso clínico, utilizando o Protocolo Guedes-Magalhães para emagrecimento facial. A técnica consiste no uso de desoxicolato de sódio a 1,25% nos coxins adiposos superficiais do terço médio e inferior de face para redefinição dos contornos. Neste relato, o produto foi aplicado nos coxins adiposos nasolabial, medial, médio e jowls. Os limites da área a ter o volume reduzido foi demarcada e dentro do perímetro foram marcados pontos a cada cm. Em cada um destes pontos foram injetados 0,2ml de desoxicolato de sódio. Não houveram efeitos colaterais. Houve melhora significativa do contorno onde houve a aplicação com apenas uma sessão. O DC se mostrou promissor e seguro na redução de gordura localizada facial nas regiões acima do bordo mandibular e abaixo do bordo orbital<sup>31</sup>.

## **ÁCIDO DESOXICÓLICO**

Dunican et al.,(2016) realizaram uma revisão com o objetivo de avaliar estudos sobre a ação do ATX-101 para a redução da gordura submentoniana (SMF). Os resultados indicaram que cinco ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, randomizados e duplo-cegos envolvendo mais de 1.700 pacientes demonstraram a eficácia do ATX-101 na redução de SMF por meio de uma variedade de escalas validadas, bem como medidas objetivas. O DC sintético purificado injetado no volume de 2mg/cm por de quatro a seis sessões com pelo menos um mês de intervalo entre si, demonstrou ser eficaz para redução da gordura submentoniana. A melhora nas medições do calibre da pele de SMF e ressonância magnética fornecem evidências objetivas

da eficácia do ATX-101. Os eventos adversos são muito comuns, mas são transitórios e localizados na área de tratamento. Dor no local da injeção é o efeito adverso mais comum, ocorrendo em mais de 80% dos pacientes tratados. Outros efeitos adversos comuns incluem inchaço, hematomas e dormência. A técnica apropriada de injeção deve ser planejada individualmente para cada paciente e requer conhecimento detalhado da anatomia submentoniana. O ATX-101 oferece uma alternativa eficaz e não invasiva para melhorar o perfil submentoniano.

Shridharani et al., (2017) realizaram uma revisão retrospectiva dos prontuários de dois pacientes do sexo masculino tratados com ATX-101. O paciente de número um, do sexo masculino, 36 anos de idade, recebeu três tratamentos com ATX-101, somando volume total de ATX-101 de 24,0 ml administrados em intervalo entre o primeiro e último tratamento de 294 dias. O paciente obteve melhora de 2 graus na adiposidade submentoniana com base na avaliação do especialista por meio da escala de avaliação validada de 5 pontos *Clinician Reported SMF*. O segundo paciente, homem de 65 anos de idade, recebeu quatro tratamentos com ATX-101, somando volume total de 12,6 ml; em um intervalo entre o tratamento a primeira e última aplicação de 299 dias. O paciente obteve melhora de 1 grau na adiposidade submentoniana com base na escala utilizada. Os efeitos adversos observados foram leves e transitórios e incluíram sensibilidade, hematomas, inchaço, alopecia, dormência e paralisia nervosa. Para permitir menos tratamentos com ATX-101, é recomendado que uma grande área de superfície seja tratada na primeira sessão. O tratamento da adiposidade submentoniana com ATX-101 é um procedimento estético eficaz para homens.

Li et al., (2018) relataram uma avaliação, usando imagens 3D, de paciente tratado com ácido desoxicólico injetável para redução da adiposidade submentoniana. Revisão retrospectiva do prontuário foi realizada em paciente que recebeu injeção de ATX-101. A paciente era do sexo feminino, 46 anos de idade, e recebeu uma série de quatro injeções de ATX-101 usando 2,8; 2,0; 1,6 e 0,8 ml, respectivamente, durante um período de sete meses, com acompanhamento fotográfico nove meses após a injeção inicial. O consentimento por escrito da paciente foi obtido antes do procedimento, juntamente com a fotografia 2D e 3D de base. As consultas de acompanhamento ocorreram em uma semana, e após um, dois, três, quatro, cinco, seis, nove e 12 meses. A redução do volume da adiposidade submentoniana em centímetros cúbicos (cc) e o grau de firmeza da pele em mm foram medidos usando a análise de software das fotografias 3D. Houve evidências objetivas de redução do volume de gordura e melhora da firmeza da pele na área tratada. Em 20 semanas após o tratamento, a paciente apresentou redução calculada no volume da adiposidade submentoniana de 4,0 centímetros cúbicos (cc). Além disso, a análise 3D comparativa demonstra melhora contínua na redução da adiposidade submentoniana até 36 semanas após o tratamento. Ocorreu inchaço transitório significativo da área tratada e foi calculado em 9,0 cc usando análises 3D. O DC injetável para o tratamento da adiposidade submentoniana representa a introdução de uma opção de tratamento não invasivo eficaz.

Dover et al., (2018) avaliaram a eficácia e segurança do uso estético de ácido desoxicólico para o tratamento da gordura submentoniana. Foi realizado estudo clínico que incluiu 68 adultos com idade entre 18-65 anos e gordura submentoniana moderada ou severa. Os indivíduos foram randomizados para um único tratamento com ATX-101 (2 mg/cm<sup>2</sup>) ou placebo. Ambos foram administrados por meio de injeções subcutâneas de 0,2 mL com 1 cm de distância no compartimento adiposo submentoniano pré-platismal. A maioria dos pacientes eram do sexo feminino (62%) e da etnia branca (79%). A média de idade foi de 43,4 anos e o índice de massa corporal médio foi de 32,1 kg/m<sup>2</sup>. Os resultados demonstraram que a maioria dos pacientes indicou satisfação com a aparência após um único tratamento com ATX-101. A porcentagem dos pacientes que estavam satisfeitos e extremamente satisfeitos aumentou com o tempo, sugerindo que um intervalo de tratamento estendido pode levar a maior satisfação do paciente. Os resultados demonstram que a redução da adiposidade submentoniana continuou por pelo menos 2 a 3 meses após o tratamento com ATX-101, fornecendo evidências de melhora progressiva no contorno submentoniano. O tratamento com ATX-101 foi considerado seguro e eficaz.

Patel et al., (2018) avaliaram a eficácia do ATX-101 no tratamento da adiposidade submentoniana através de análise conjunta dos dados de cinco estudos clínicos. A análise combinada incluiu 1738 pacientes, sendo 348 homens e 1390 mulheres, com idade média de 47,7 anos. Foi observado que todos os estudos demonstraram eficácia em comparação com o placebo. No entanto, um número significativo de pacientes sentiu dor, edema e dormência após a injeção. Os pacientes receberam em média de 186,0mg de medicamento durante o curso do tratamento. Embora os ensaios clínicos demonstrem eficácia funcional do medicamento, o grande volume de medicamento utilizado prejudica a relação custo-benefício para o paciente. O ATX-101 pode ser eficaz, do ponto de vista econômico, apenas para pacientes com adiposidade submentoniana leve ou moderada que requerem apenas 20 a 30 mg de medicamento por tratamento ao longo de três sessões.

Lindsey et al., (2019) relataram os casos de duas pacientes tratadas com injeções de ATX-101 para redução da adiposidade infraorbicular. Dada a sua localização posterior ao septo orbital, os compartimentos adiposos ficam tecnicamente dentro da órbita ocular, o que torna o procedimento delicado. A paciente 1, mulher de 46 anos, recebeu 0,01 cc de ATX-101 10 mg/ml no compartimento de gordura infraorbital central em três sessões com um mês de distância entre si. Quatorze semanas após a primeira sessão a paciente declarou estar satisfeita com os resultados. A paciente 2, mulher de 41 anos, foi tratada com o mesmo procedimento, uma série de três injeções de ATX-101 0,1 cc por lado, com cada injeção espaçada de um mês. Após quatro meses, a paciente voltou à clínica e declarou que houve melhora na adiposidade infra-orbicular. As pacientes tiveram efeitos colaterais mínimos, como edema e hematomas sob os olhos. A lipólise por injeção de ATX-101 é uma alternativa minimamente invasiva que obteve excelente satisfação dos pacientes.

Liu et al., (2019) realizaram uma revisão de literatura sobre a eficácia e segurança do uso estético de DC sintético (Kybella) para o tratamento da gordura submentoniana. Os resultados indicaram que a triagem cuidadosa e seleção de pacientes apropriados foram essenciais, logo que pacientes com bandas platismais proeminentes ou flacidez cutânea marcada não são candidatos ideais, pois a redução na adiposidade submentoniana não traria os resultados adequados. Antes da injeção, os pacientes devem ser avisados de que podem ser necessárias até seis sessões para atingir o resultado desejado, com intervalo de pelo menos um mês. Como Kybella atua imediatamente após a injeção para lisar os adipócitos, podem haver reações adversas imediatas leves como inflamação, inchaço e dor. Concluiu-se que Kybella é um medicamento injetável para a redução da gordura submentoniana considerado seguro, minimamente invasivo e eficaz. Oferece uma alternativa durável aos métodos tradicionais, como *lifting* de pescoço e lipoaspiração, e representa uma nova perspectiva inovadores para tratar a gordura indesejada.

Shridharani (2019) realizou uma revisão de literatura sobre estruturas anatômicas da mandíbula e marcações para o tratamento do excesso de gordura da mandíbula com ATX-101 injetável. Estruturas anatômicas que se encontram profundas no compartimento de gordura submentoniana, incluindo a veia facial e artéria facial, podem ser lesadas se expostas ao ATX-101. Portanto, o isolamento adequado da área de foco e a técnica de injeção apropriada são essenciais para minimizar o risco de lesão. Outras complicações incluem alopecia e ulceração. Alopecia temporária pode ocorrer no local da injeção e os pacientes do sexo masculino devem ser alertados sobre esse potencial efeito colateral. A ulceração da pele é uma preocupação com a injeção superficial, portanto a profundidade adequada é importante para direcionar a gordura subcutânea e evitar esse evento adverso. É importante padronizar o isolamento da área de tratamento da gordura submentoniana para obter resultados consistentes e reduzir as complicações potenciais. Marcações anatômicas padrão são usadas para guiar o isolamento da área de tratamento. Conclui-se que a área da gordura submentoniana é segura para injetar se for isolada com precisão e for usada a técnica de injeção adequada.

Montes et al., (2020) realizaram estudo prospectivo sobre o tratamento de adiposidade submentoniana usando injeções de ATX-101 em clínica cosmética entre junho de 2016 e maio de 2017. Doze pacientes (11 mulheres e um homem) que buscavam redução ou melhora na gordura submentoniana, de nível leve ou moderada, receberam tratamento com ácido desoxicólico por via subcutânea em área circular predefinida 1 cm acima da borda mandibular. Nove pacientes foram submetidos a uma única sessão de tratamento bilateral e três pacientes foram submetidos a duas sessões de tratamento bilateral. No geral, os pacientes receberam em média 0,47 ml de ATX-101 por local de injeção. O número de locais de injeção variou de três a quatro para áreas de gordura pequena e de quatro a seis para áreas de gordura moderada durante a primeira sessão de tratamento. A fotografia padrão de cada paciente foi usada para documentar a resposta ao tratamento antes e de 4 a 6 semanas após cada sessão de tratamento. A resposta ao tratamento foi avaliada por meio da Escala de Melhoria Estética Global (GAIS) por dois especialistas independentes. Após o primeiro tratamento, as avaliações mostraram que 11 de 12 pacientes relataram melhora ou muita melhora após as sessões de tratamento. A resposta ao tratamento avaliada pelos especialistas estava de acordo com a dos pacientes. No entanto, 4 pacientes não obtiveram satisfação total após a primeira sessão de tratamento, indicando que alguns pacientes podem precisar da segunda sessão de tratamento, o que deve ocorrer pelo menos 6 a 8 semanas após a primeira sessão. Os eventos adversos observados foram leves e de curta duração e incluíram inchaço, hematomas, dormência, dor, vermelhidão e edema. Concluiu-se que as injeções de ATX-101 foram seguras e eficazes para a redução não cirúrgica da adiposidade submentoniana.

Shridharani (2020) avaliou a eficácia e segurança do tratamento com ATX-101 para reduzir a adiposidade submentoniana. Foi realizado estudo prospectivo, no qual 66 adultos foram tratados para excesso de gordura submentoniana com ATX-101, com dose por área de 2 mg/cm. Os pacientes elegíveis tinham gordura pinçável na linha da mandíbula e flacidez cutânea relativamente mínima na mandíbula. Dependendo do tamanho da área de tratamento, foram administradas injeções de ATX-101 de 0,2ml com 1,0cm de distância ou 0,1ml com 0,50 a 0,75 cm de distância. A melhora foi avaliada pelo especialista em seis meses ou mais após o último tratamento. A melhora também foi avaliada pelo paciente e dois cirurgiões plásticos independentes usando fotografias antes e depois do tratamento. A segurança do procedimento foi avaliada por meio de eventos adversos. 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 área. A maioria dos pacientes (98%) apresentou melhora na aparência da adiposidade submentoniana. 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. O ATX-101 reduziu efetivamente a gordura da mandíbula e foi bem tolerado.

Lindgren e Welsh (2020) relataram um caso de injeção intra-arterial inadvertida de ATX-101. Paciente de 42 anos de idade recebeu injeção de ácido desoxicólico para correção de adiposidade submentoniana sofreu complicações devido a injeção intra-arterial inadvertida. A adaptação dos protocolos de tratamento publicados para a injeção inadvertida de soluções esclerosantes e preenchedores dérmicos permitiu um bom resultado nesta paciente. Os eventos vasculares inadvertidos de ATX-101 devem ser tratados com perfusão de hialuronidase local, misturada com solução salina normal, para tratar os efeitos locais do extravasamento e para tentar diluir o ácido. Além disso, o tratamento com prednisona 0,5 mg/kg a 1 mg/kg, compressas quentes, massagem e aspirina 325 mg são presumivelmente eficazes. Se o tratamento com oxigênio hiperbárico não estiver disponível ou se for administrado e o paciente não responder, a infusão de heparina ou prostaglandina pode ser considerada. O uso de pasta de nitroglicerina é controverso e deve ser considerado caso a caso. A cicatrização de feridas e o subsequente comprometimento da pele podem ser tratados com cuidados locais. Lasers de luz pulsada têm sido usados com bons resultados para reduzir a vermelhidão e acelerar a cicatrização de feridas. A injeção intra-arterial inadvertida de ATX-101 pode ser gerenciada com sucesso seguindo a adaptação de protocolos na literatura para eventos semelhantes de comprometimento vascular devido a preenchimentos dérmicos e soluções esclerosantes.

## DISCUSSÃO

Observamos que o uso de injetáveis para redução de gordura localizada facial tem sido documentado desde o início do século XXI. Inicialmente, as substâncias utilizadas consistiam em FC e DC. Contudo, a partir de 2004, estudos revelaram que a substância ativa na lise dos adipócitos é o DC, diferentemente do que se cogitava a princípio, quando a FC era apontada com o agente principal<sup>13,14</sup>. Posteriormente, foi desenvolvido o ácido desoxicólico, ATX-101, o qual é definido como uma alternativa sintética e purificada do desoxicolato de sódio, que recebeu aprovação da FDA para tratamento da gordura submental em 2015<sup>6</sup>, no entanto a introdução do conceito de emagrecimento facial com o uso de injetáveis se deu com o aparecimento do Protocolo Guedes-Magalhães<sup>31</sup>.

O mecanismo de ação para ambas as substâncias consiste basicamente na lise direta de adipócitos, a qual ocorre a partir do primeiro dia de tratamento, causando inflamação local, necrose do tecido adiposo e neocolagênese. A indicação para tratamento com ATX-101 ou DC incluem pacientes com quantidade de gordura facial grande ou moderada, boa elasticidade da pele e boas condições de saúde. As contraindicações abrangem: gravidez, doenças sistêmicas não controladas, doenças autoimunes, histórico de reações alérgicas graves ou alergia a algum componente da fórmula, pacientes que estejam usando anticoagulantes ou que possuam doenças ou intervenções cirúrgicas recentes no local a ser tratado<sup>8,15</sup>.

A avaliação dos estudos sobre o uso de DC indicou que o mecanismo de ação se dá pela resposta inflamatória no local da injeção, histologicamente observada como necrose dos adipócitos. Efeitos adversos relatados incluíram calor moderado e localizado, eritema, edema e dor. Complicações relatadas incluíram nódulos e alopecia<sup>16,17,19</sup>. Os estudos iniciais sobre o tema aplicavam o uso de DC e FC, seus resultados foram positivos, indicando que apenas o DC possui ação na necrose dos adipócitos<sup>18</sup>. Estudos mais recentes passaram a utilizar apenas o DC para redução de gordura localizada obtendo resultados satisfatórios e reações adversas pequenas e localizadas. No entanto, existem poucos estudos clínicos sobre o tema, de modo que mais pesquisas devem ser feitas para comprovar tais resultados<sup>8,20</sup>.

Os estudos avaliados sobre o uso do ATX-101 revelaram que os efeitos adversos observados foram leves e incluíram: inchaço, hematomas, dor, vermelhidão, alopecia local e parestesia do nervo mandibular marginal<sup>19,28,29</sup>. Foi relatado um caso de injeção intra-arterial inadvertida, o qual foi resolvido sem deixar sequelas com o protocolo para eventos semelhantes de comprometimento vascular devido a preenchimentos dérmicos<sup>30</sup>. Todos os estudos apontaram para a segurança e eficácia do procedimento, sendo necessárias, em média, de duas a quatro sessões para obter um resultado satisfatório. O procedimento mais relatado foi a redução de adiposidade submentoniana<sup>7,22-24,26,28,29</sup>. O tratamento da adiposidade infraorbicular<sup>25</sup> e da área mandibular<sup>27</sup> também foram observados. Apenas um trabalho menciona o tratamento com injetáveis para redução da gordura localizada nos terços médio e inferior da face<sup>31</sup>.

## CONCLUSÃO

Concluiu-se que o tratamento com DC ou ATX-101 é eficaz e seguro, produz resultados satisfatórios e de longa duração, e causam reações adversas leves e locais. A maioria dos estudos avaliados tratou a adiposidade da região submental, no entanto também foram relatados o tratamento da região infraorbital e mandibular, bem como nos Coxins nasolabial, media, médio e jowls. Quanto às particularidades do uso de injetáveis para redução de gordura localizada na face, observou-se que este procedimento possui ação singular nesta modalidade de tratamento por induzir a necrose dos adipócitos e neocolagênese.

## REFERÊNCIAS

- 1 Cotofana S, Fratila AA, Schenck TI, Redka-Swoboda W, Zilinsky I, Pavicic T. The Anatomy of the Aging Face: A Review. **Facial Plast Surg.** 2016;32(3):253-260.
- 2 Coimbra DD, Uribe NC, Oliveira BS. “Quadralização facial” no processo do Envelhecimento. **Surg Cosmet Dermatol.** 2014;6(1):65-71.
- 3 Buchanan DR, Wulc AE. Contemporary thoughts on lower eyelid/midface aging. **Clin Plast Surg.** 2015;42(1):1-15.
- 4 Arner P, Bernard S, Appelsved L, Fu KY, Andersson DP, Salehpour M, et al. Adipose lipid turnover and long-term changes in body weight. **Nat Med.** 2019; 25: 1385–1389.
- 5 Stuzin JM, Rohrich RJ, Dayan E. The Facial Fat Compartments Revisited: Clinical Relevance to Subcutaneous Dissection and Facial Deflation in Face Lifting. **Plast Reconstr Surg.** 2019;144(5):1070-1078.
- 6 Poletto E. Uso de injeções lipolíticas com desoxicolato de sódio em depósitos de gordura: contexto histórico e atual. **Fisioter Bras.** 2017;18(3):349-55
- 7 Shridharani SM, Behr KL. ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) Treatment in Men: Insights from our Clinical Experience. **Dermatol Surg.** 2017;43 Suppl 2: S225-S230.
- 8 Amore R, Amuso D, Leonardi V, Leva F, Sibaud AC, 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.** 2018;6(6): e1794
- 9 Deeks ED. Deoxycholic Acid: A Review in Submental Fat Contouring. **Am J Clin Dermatol.** 2016;17(6):701-707
- 10 Davalli P, Mitic T, Caporali A, Lauriola A, D'Arca D. Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. **Oxid Med Cell Longev.** 2016; 2016:3565127.
- 11 Saluja SS, Fabi SG. A Holistic Approach to Antiaging as an Adjunct to Antiaging Procedures: A Review of the Literature. **Dermatol Surg.** 2017;43(4):475-484.
- 12 Ramanadham SR, Rohrich RJ. Newer Understanding of Specific Anatomic Targets in the Aging Face as Applied to Injectables: Superficial and Deep Facial Fat Compartments--An Evolving Target for Site-Specific Facial Augmentation. **Plast Reconstr Surg.** 2015;136(5 Suppl):49S-55S.
- 13 Rittes P. The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. **Dermatol Surg.** 27:391, 2001
- 14 Rotunda AM, Suzuki H, Moy RL, Kolodney MS. Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. **Dermatol Surg.** 2004;30(7):1001-1008.
- 15 Dayan SH, Humphrey S, Jones DH, Lizzul PF, Gross TM, Stauffer K, et al. Overview of ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection): A Nonsurgical Approach for Reduction of Submental Fat. **Dermatol Surg.**, 2016;42 Suppl 1:S263-S270.
- 16 Wambier CG. Alopecia em barba causada por desoxicolato para tratamento de gordura submentoniana. **Surg Cosmet Dermatol** 2017;9(3):258-2
- 17 Odo MEY, Cucé LC, Odo LM, Natrielli A. Action of sodium deoxycholate on subcutaneous human tissue: local and systemic effects. **Dermatol Surg.** 2007;33(2):178-189.
- 18 Rotunda AM. Injectable treatments for adipose tissue: terminology, mechanism, and tissue interaction. **Lasers Surg Med.** 2009;41(10):714-720
- 19 Duncan D, Rubin JP, Golitz L, Badylak S, Kesel L, Freund J, et al. Refinement of technique in injection lipolysis based on scientific studies and clinical evaluation. **Clin Plast Surg.** 2009;36(2):195-213.
- 20 Carruthers J, Humphrey S. Sodium Deoxycholate for Contouring of the Jowl: Our Preliminary Experience. **Dermatol Surg.** 2019;45(1):165-167.
- 21 Dunican KC, Patel DK. Deoxycholic Acid (ATX-101) for Reduction of Submental Fat. **Ann Pharmacother.** 2016;50(10):855-861.
- 22 Li MK, Mazur C, McDaniel DH, DaSilva D, Canfield D. Use of 3-Dimensional Imaging in Submental Fat Reduction After Deoxycholic Acid Injection. **Dermatol Surg.** 2018;44(4):599-602
- 23 Dover JS, Shridharani SM, Bloom JD, Somogyi C, Gallagher CJ. Reduction of Submental Fat Continues Beyond 28 Days After ATX-101 Treatment: Results from a Post hoc Analysis. **Dermatol Surg.** 2018;44(11):1477-1479.
- 24 Patel S, Kridel R. Current Trends in Management of Submental Liposis: A Pooled Analysis and Survey. **JAMA Facial Plast Surg.** 2018;20(3):202-206.

- 25 Lindsey SF, Benesh G, Pavlis J, Zaiac M. Deoxycholic Acid Injections for the Treatment of Infraorbital Fat Pads. *Dermatol Surg*. 2019;45(12):1720-1723.
- 26 Liu M, Chesnut C, Lask G. Overview of Kybella (Deoxycholic Acid Injection) as a Fat Resorption Product for Submental Fat. **Facial Plast Surg**. 2019;35(3):274-277.
- 27 Shridharani SM. Novel Surface Anatomic Landmarks of the Jowl to Guide Treatment with ATX-101. **Plast Reconstr Surg Glob Open**. 2019;7(10):e2459.
- 28 Montes JR, Santos E, Chillar A. Jowl Reduction with Deoxycholic Acid. **Dermatol Surg**. 2020;46(1):78-85.
- 29 Shridharani SM. Improvement in Jowl Fat following ATX-101 Treatment: Results from a Single-Site Study. **Plast Reconstr Surg**. 2020;145(4):929-935.
- 30 Lindgren AL, Welsh KM. Inadvertent intra-arterial injection of deoxycholic acid: A case report and proposed protocol for treatment. **J Cosmet Dermatol**. 2020;19(7):1614-1618.
- 31 Archangelo, F. F. M et al. Protocolo Guedes-Magalhães para Emagrecimento Facial. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Toxina Botulínica e Implantes Faciais - SBTI, 4., 2019. São Paulo-SP. **Anais SBTI**. Ribeirão Preto, SP: Editora Tota, 2019, p. 212